

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

ブリistol・マイヤーズ株式会社

用語及び略語一覧

略号	英語	日本語
%UR	% recovered in urine	尿中回収率
¹⁴ C	stable isotopes of carbon	炭素の安定同位体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASV	asunaprevir	アスナプレビル
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-T)	area under the concentration-time curve from time zero to time of the last quantifiable concentration	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	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(TAU)	area under the concentration-time curve over a dosing interval	1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	－
BMKK	Bristol-Myers Squibb Japan	ブリストル・マイヤーズ株式会社
BMS	Bristol Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C12	observed plasma concentration at 12 hours post dosing	投与 12 時間後の血漿中濃度
C24	observed plasma concentration at 24 hours post dosing	投与 24 時間後の血漿中濃度
cEVR	complete early virologic response	－
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLR	renal clearance	腎クリアランス
CLT/F	apparent oral clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
Cmin	minimum observed concentration	最小血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome	チトクローム
DAA	direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
DAIDS	Division of Autoimmune Immunodeficiency Disorders	－
DCV	daclatasvir	ダクラタスビル塩酸塩
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
EOT	end of treatment	投与終了時
EOTR	end of treatment response	－
eRVR	extended rapid virologic response	－
EVR	early virologic response	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値比
GT	genotype	ジェノタイプ

略号	英語	日本語
HA	hyaluronic acid	血中ヒアルロン酸
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
IFN α	interferon alfa	インターフェロンアルファ
IFN β	interferon beta	インターフェロンベータ
INR	international normalized ratio	国際標準化比
ITT	intent-to-treat	－
IV	intravenous	静脈内
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	not applicable	該当せず
NS3	nonstructural protein 3	非構造蛋白 3
NS5A	nonstructural protein 5A	非構造蛋白 5A
NS5B	nonstructural protein 5B	非構造蛋白 5B
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーター
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDR	protocol defined response	－
pegIFN α /RBV	peginterferon alfa plus ribavirin	ペグインターフェロンアルファ+リバビリン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SD	standard deviation or single dose	標準偏差
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基変異多型
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SVR	sustained virologic response	sustained virologic response
SVR12	sustained virologic response at follow-up 12	－
SVR24	sustained virologic response at follow-up 24	－
SVR4	sustained virologic response at follow-up 4	－
TD	target detected	検出
T-HALF	half life	消失半減期
Tmax	time of maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
TND	target not detected	検出せず
TVR	telaprevir	テラプレビル
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
VBT	viral breakthrough	ウイルス学的ブレイクスルー
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

試験一覧

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.1.1.1 (評価資料)	第1相	AI447008 (米国)	外国人健康被験者における第2相用製剤（錠剤）のバイオアベイラビリティ、高脂肪食の影響、安全性、忍容性の検討	ランダム化 オープンラ ベル 4期 4処置 クロスオー バー	処置A： ASV（標準カプセル）600 mg（100 mg × 6 カプセル）を空腹時に単回経口投 与 処置B： ASV（通常錠）600 mg（200 mg × 3 錠）を空腹時に単回経口投与 処置C： ASV（*原薬 ³ で製造した錠剤） 600 mg（200 mg × 3 錠）を空腹時に 単回経口投与 処置D： ASV（通常錠）600 mg（200 mg × 3 錠）を高脂肪食摂取後に単回経口投 与 ランダムに割り付けられた投与系列 に従って処置A、B、Cを行い、その 後、被験者全員が処置Dを受けた。 各処置間には、最低5日間のウォッ シュアウト期間を設けた。	18例	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.1.1.2 (評価資 料)	第 1 相	AI447024 (米国)	外国人健康被験者における第 3 相用製剤 (軟カプセル) のバイ オアベイラビリティ、 食事の影響、安全性、 忍容性の検討	ランダム化 オープンラ ベル クロスオー バー	処置 A : ASV (*A法 による標準製剤) 200 mg (200 mg × 1 錠) を食後投与 処置 B : ASV (*原薬1 の*B法 によ る錠剤) 200 mg (200 mg × 1 錠) を 空腹時投与 処置 C : ASV (*原薬2 の*B法 によ る錠剤) 200 mg (200 mg × 1 錠) を 空腹時投与 処置 D : ASV (*原薬2 の*B法 によ る錠剤) 200 mg (200 mg × 1 錠) を 食後投与 処置 E : ASV (錠) 200 mg (100 mg × 2 錠) を空腹時投与 処置 F : ASV (錠) 200 mg (100 mg × 2 錠) を食後投与 処置 G : ASV (軟カプセル) 200 mg (100 mg × 2 カプセル) を空腹時投与 処置 H : ASV (軟カプセル) 200 mg (100 mg × 2 カプセル) を食後投与 ランダムに割り付けられた系列に従 い、各被験者に対して投与期 1 から 5 までに処置 A 及びいずれか 4 種類の 処置 (処置 B～H) を実施した。各処 置間には、5 日間のウォッシュアウト 期間を設けた。	35 例	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.1.1.3 (評価資 料)	第1相	AI447027 (米国)	外国人健康被験者における第3相用製剤 (軟カプセル)の絶対 バイオアベイラビリ ティ、薬物動態、安全 性、忍容性の検討	オープンラ ベル 単回投与	ASV 100 mgを単回経口投与の3時間 後に、 $[^{14}\text{C}]$ ASV 100 μg を単回静脈内 投与	10例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.1.1.4 (評価資 料)	第1相	AI447043 (米国)	外国人健康被験者における第3相用製剤 (軟カプセル)の高脂 肪食の影響、薬物動 態、安全性、忍容性の 検討	ランダム化 オープンラ ベル 2期 クロスオー バー	1日目にASV 100 mgを空腹時単回経 口投与。7日間のウォッシュアウト期 間の後、8日目にASV 100 mgを高脂 肪食摂取後に単回経口投与。	28例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.1 (評価資 料)	第1相	AI447001 (米国)	外国人健康被験者における安全性、忍容 性、薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 単回投与	ASV 10、50、100、200、400、600、 1200 mg 又はプラセボを単回経口投 与	56例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.2 (評価資 料)	第1相	AI447003 (米国)	外国人健康被験者における安全性、忍容 性、薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 反復投与	ASV 10、50、100、200、400、600 mg 又はプラセボ BID を14日間経口投 与	48例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.3 (評価資 料)	第1相	AI447005 (日本)	日本人健康被験者における安全性、忍容 性、薬物動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 単回及び反 復投与	パートA (単回) : ASV 200、400、600、900、1200 mg 又はプラセボを単回経口投与 パートB (反復) : ASV 200、400、600 mg 又はプラセボ BID を14日間経口投与	パートA : 40例 (プラセボ 10 例) パートB : 25例 (プラセボ 7例)	日本人健康被験 者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.1.4 (評価資 料)	第1相	AI447010 (米国)	外国人健康被験者男 性における薬物動態 (マスバランス)、安 全性の検討	非ランダム化 オープンラ ベル 単回投与	[¹⁴ C]-ASV 200 mg を単回経口投与	9 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.1.5 (評価資 料)	第1相	AI447030 (米国)	中国人及び白人健康 被験者における軟カ プセルの安全性、忍容 性、薬物動態の検討	ランダム化 オープンラ ベル 3 処置 3 期 2 系列クロス オーバー	処置 A : 1 日目又は 6 日目に ASV 100 mg を単 回経口投与 処置 B : 1 日目又は 6 日目に ASV 200 mg を単 回経口投与 処置 C : 11～19 日目に ASV 100 mg BID を 9 日間経口投与後、20 日目に 100 mg を単回経口投与 各処置間には 5 日間のウォッシュア ウト期間を設けた。	32 例 (白人 16 例、中 国人 16 例)	中国人健康被験 者／白人健康被 験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.2.1 (評価資 料)	第1相	AI447002 (米国)	外国人ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者にお ける安全性、忍容性、 薬物動態、抗ウイルス 活性の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 単回投与	ASV 10、50、200、600 mg 又はプラ セボを単回経口投与	24 例	• HCV GT1 患者 • IFN 未治療例 • Non-responder • IFN 治療不耐 容例	完了 完全な報 告書
5.3.3.2.2 (評価資 料)	前期 第2相	AI447004 (米国、プ エルトリ コ)	外国人ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者にお ける抗ウイルス活性、 安全性、忍容性、薬物 動態の検討	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照 反復投与	ASV 200、400、600 mg 又はプラセボ BID を 3 日間経口投与	15 例	• HCV GT1 患者 • IFN 未治療例	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.3.1 (評価資料)	第1相	AI447012 (米国)	外国人肝機能障害被験者と健康被験者における薬物動態、安全性、忍容性の検討	オープンラベル 並行群間 反復投与	ASV 200 mg BID を7日間経口投与	計28例 肝機能障害被験者健康被験者：12例	肝機能障害被験者及び健康被験者	完了 完全な報告書
5.3.3.3.2 (評価資料)	第1相	AI447033 (米国)	外国人腎機能障害被験者と健康被験者における安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 反復投与 アダプティブデザイン 試験	ASV 100 mg BID を7日間経口投与	計24例 腎機能障害被験者12例 健康被験者12例	腎機能障害被験者及び健康被験者	完了 完全な報告書
5.3.3.4.1 (評価資料)	第1相	AI447007 (米国)	外国人健康被験者におけるミダゾラム併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	非ランダム化 オープンラベル 1系列	1日目にミダゾラム 5 mg QD を単回経口投与。2～7日目に ASV 600 mg BID を経口投与。8日目に ASV 600 mg BID とミダゾラム 5 mg 単回を経口投与。	18例	健康被験者	完了 完全な報告書
5.3.3.4.2 (評価資料)	第1相	AI447009 (米国)	外国人健康被験者における薬物動態、安全性、忍容性の検討	オープンラベル ランダム化 2系列 反復投与	投与期1： 処置A； 1～7日目、ASV 600 mgBID を経口投与 処置B； 1～7日目、DCV 60 mg QD を経口投与 投与期2： 処置C； 8～21日目、午前に ASV 200 mg 12時間ごと及び DCV 30 mg QD、14日間併用	28例 (各14例)	健康被験者	完了 完全な報告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.3 (評価資 料)	第1相	AI447015 (米国)	外国人健康被験者におけるロスバスタチン併用時の安全性、忍容性、薬物動態、低脂肪食の影響の検討	ランダム化 オープンラ ベル 5 処置 2 系列 1-way クロス オーバー	処置 A : 1 日目又は 3 日目に、ASV 200 mg を 普通食摂取後に単回経口投与 処置 B : 1 日目又は 3 日目に、ASV 200 mg を 低脂肪食摂取後に単回経口投与 処置 C : 7 日目の午前、ロスバスタチン 10 mg を標準食摂取後に単回経口投与 処置 D : 10～19 日目に、ASV 200 mg BID を標 準食摂取後に経口投与 処置 E : 20 日目の午前、ロスバスタチン 10 mg 及び ASV 200 mg を経口投与し、20 日目の午後、ASV 200 mg を経口投 与。以降、21～22 日目に ASV 200 mg BID を経口投与	20 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.4 (評価資 料)	第1相	AI447014 (インド)	外国人健康被験者におけるケトコナゾール併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	非ランダム 化 オープンラ ベル 1 系列	1～7 日目に ASV 200 mg BID を経口 投与。8～14 日目に ASV 200 mg BID とケトコナゾール 200 mg BID を経口 投与。	19 例	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.5 (評価資料)	第1相	AI447018 (韓国)	韓国人健康被験者におけるリファンピシン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 4 処置 1-way クロス オーバー	処置 A : 1 日目に ASV 200 mg とリファンピシン 600 mg を空腹時に単回経口投与 処置 B : 8 日目に ASV 200 mg を空腹時に単回経口投与 処置 C : 10～16 日目に ASV 600 mg BID を食後に経口投与 処置 D : 17～23 日目に ASV 600 mg BID を食後に経口投与及びリファンピシン 600 mg を毎夕食後に経口投与。リファンピシンの最終投与日は22日目とした。	20 例	健康被験者	完了 完全な報告書
5.3.3.4.6 (評価資料)	第1相	AI447019 (米国)	外国人健康被験者女性における経口避妊薬併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル 3 サイクル 1 系列	導入サイクル : 1～28 日目に Ortho Tri-Cyclen QD を経口投与 サイクル 1 : 29～56 日目に Ortho Tri-Cyclen QD を経口投与 サイクル 2 : 57～67 日目に Ortho Tri-Cyclen QD を経口投与し、68～77 日目に Ortho Tri-Cyclen QD と ASV 600 mg BID を併用投与	20 例	妊娠可能な健康被験者女性	完了 完全な報告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.7 (評価資 料)	第1相	AI447020 (米国)	外国人健康被験者におけるミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェイン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	非ランダム 化 オープンラ ベル 1系列	処置 A : 1 日目にミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg 及びカフェイン 200 mg を単回経口投与 処置 B : 2～10 日目に ASV 200 mg BID を経口投与 処置 C : 11 日目にミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルファン 30 mg 及びカフェイン 200 mg の単回経口投与と ASV 200 mg BID を併用投与	19 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.8 (評価資 料)	第1相	AI447021 (米国)	外国人健康被験者におけるジゴキシン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラ ベル 3 処置 1 系列	処置 A : 1 日目にジゴキシン 0.5 mg を食後に単回経口投与 処置 B : 5～13 日目に ASV 200 mg BID を食後に経口投与 処置 C : 14 日目にジゴキシン 0.5 mg の単回経口投与と ASV 200 mg BID を食後に併用投与し、15～17 日目に ASV 200 mg BID を食後に経口投与	16 例	健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.9 (評価資 料)	第1相	AI447032 (米国)	外国人健康被験者におけるエスシタロプラム又はセルトラリン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラ ベル 2 コホート 2-way クロス オーバー	コホート1： 1～7日目にエスシタロプラム 10 mg QD を経口投与。7日間のウォッシュ アウト期間後、15～24 日目に ASV 100 mg BID を経口投与。25～31 日 目に ASV 100 mg BID とエスシタロ プラム 10 mg QD を経口投与。 コホート2： 1～7日目にセルトラリン 50 mg QD を経口投与。7日間のウォッシュア ウト期間後、15～24 日目に ASV 100 mg BID を経口投与。25～31 日目に ASV 100 mg BID とセルトラリン 50 mg QD を経口投与。	コホート1： 16 例 コホート2： 18 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.3.4.10 (参考資 料)	第1相	AI447039 (米国)	外国人女性健康被験者における経口避妊薬併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラ ベル 3 サイクル 1 系列	サイクル1： 低用量経口避妊薬を QD 21 日間投与 (1～21 日目) サイクル2： 高用量経口避妊薬を QD 21 日間投与 (29～49 日目) サイクル3： 高用量経口避妊薬を QD 10 日間単 独投与し (57～66 日目)、次いで、高用 量経口避妊薬と DCV (60 mg QD) 及 び ASV (100 mg BID) を 11 日間併用 投与 (67～77 日目)	40 例	女性健康被験者	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番号 (実施国)	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.3.4.11 (参考資料)	第1相	AI447040 (米国)	外国人健康被験者におけるジゴキシン併用時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	オープンラベル、 1系列	処置 A : 1 日目の朝、ジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与 処置 B : 6～15 日目、DCV 60 mg QD 及び ASV 100 mg BID を併用投与 処置 C : 16 日目の朝、ジゴキシン 0.25 mg、DCV 60 mg 及び ASV 100 mg を 3 剤併用投与し、晩に ASV 100 mg を単独投与。17～20 日目、DCV 60 mg QD 及び ASV 100 mg BID を併用投与	16 例	健康被験者	完了 完全な報告書
5.3.3.4.12 (参考資料)	第1相	AI447038 (米国)	メサドン投与中の被験者におけるメサドン及びブプレノルフィン／ナロキソン併用時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	オープンラベル	<u>パート 1</u> 処置 A : 1 日目、メサドン 40～120 mg (一定用量) を単回経口投与 処置 B : 2～12 日目、ASV 100 mg BID の経口投与及びメサドン 40～120 mg (一定用量) を QD 経口投与 13 日目に再度、一定用量のメサドンを単回経口投与 <u>パート 2</u> ブプレノルフィン／ナロキソン併用	パート 1 15 例	パート 1 メサドン投与中の被験者	パート 1 は完了 パート 2 は実施中

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.4.1.1 (評価資 料)	第1相	AI447025 (米国)	外国人健康被験者における QTc 間隔に及ぼす影響、薬物動態、安全性、忍容性の検討	ランダム化 二重盲検 陽性対照 プラセボ対 照 3 系列 ネステッド クロスオー バー	系列 A : 1 日目に ASV のプラセボ BID を経口 投与、2 日目にモキシフロキサシンの プラセボを単回経口投与、3~12 日目 に ASV 300 mg BID を経口投与、13 日目にモキシフロキサシンのプラセ ボを経口投与。 系列 BP 又は PB : 1 日目に ASV のプラセボ BID を経口 投与、2 日目にモキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投 与、3~12 日目に ASV のプラセボ BID を経口投与、13 日目にモキシフ ロキサシン 400 mg 又はプラセボを経 口投与。	120 例 系列 A : 60 例 系列 BP : 30 例 系列 PB : 30 例	健康被験者	完了 完全な報 告書
5.3.5.1.1 (参考資 料)	前期第 2 相 (ス テージ 1) / 後 期第 2 相 (ス テージ 2)	AI447016 (ス テー ジ 1 : フラ ンス、米国 ス テー ジ 2 : アルゼ ンチン、フ ランス、ド イツ、アイ ルランド、 イタリア、 スペイン、 英国、米 国)	未治療のジェノタイ プ 1 及びジェノタイプ 4 C 型慢性肝炎患者に おける安全性、抗ウイ ルス活性、薬物動態の 検討	プラセボ対 照 ランダム化 二重盲検 多施設共同 比較試験	ステージ 1 : ASV (200 mg BID、600 mg BID、 600 mg QD 又はプラセボ) + pegIFN α /RBV を 48 週間併用投与 ステージ 2 : ASV (200 mg BID 又はプラセボ) + pegIFN α /RBV を 12 又は 24 週間併用 投与	ステージ 1 : 47 例 (プラセボ 11 例) ステージ 2 : 238 例 (プラセボ 61 例)	HCV GT1 又は GT4 患者 • IFN 未治療例	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.5.2.1 (評価資 料)	第3相	AI447026 (日本)	IFN/RBV 治 療 の non-responder 及び IFN 治療不適格の未治療 例／不耐容例である ジェノタイプ 1b C 型 慢性肝炎患者におけ る安全性及び抗ウイル ス活性の検討	オープンラ ベル	DCV 60 mg QD + ASV 100 mg BID を 24 週間併用投与	計 222 例 Non-responder 87 例 IFN 治療不適格 の未治療例／不 耐容例 135 例	HCV GT1b 患者 (代償性肝硬変 患者を含む) • Non-responder • IFN 治療不適 格の未治療例／ 不耐容例	完了 完全な報 告書
5.3.5.2.2 (評価資 料)	前期第 2相	AI447017 (日本)	ジェノタイプ 1 C 型慢 性肝炎患者における 安全性、忍容性、抗ウ イルス活性の検討	オープンラ ベル	先行コホート DCV 60 mg QD + ASV 600 mg BID ^a を 24 週間併用投与 追加コホート DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID を 24 週間併用投与	先行コホート Null-responder; 10 例 追加コホート 計 33 例 Null-responder; 11 例 IFN/RBV 治療不 適格の未治療例 ／不耐容例; 22 例	HCV GT1 患者 • Null-responder • IFN/RBV 治療 不適格の未治療 例／不耐容例	完了 完全な報 告書

添付資料 番号	開発相	治験実施 計画書番 号 (実施国)	試験の目的	試験デザイ ン 対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	投与例数	対象	試験の 進行状況 報告書の 種類
5.3.5.2.3 (評価資 料)	前期第 2相	AI447011 (米国、フ ランス、プ エルトリ コ)	IFN/RBV 治療の null responder であったジェノタイプ1 C型慢性肝炎患者における安全性、抗ウイルス活性、薬物動態、薬力学の検討	オープンラ ベル ランダム化 反復投与	先行コホート： <u>A群</u> DCV 60 mg QD + ASV 600 mg BID を 24 週間併用投与 <u>B群</u> DCV 60 mg QD + ASV 600 mg BID + pegINFα-2a/RBV を 24 週間併用投与 追加コホート：先行コホート A 群及び B 群にて、投与 2 週間後及び 4 週間後の判定基準を設定し、その結果に基づき、以下のとおりコホートを追加 <u>A群</u> A1 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID を 24 週間併用投与 A2 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg QD を 24 週間併用投与 <u>B群</u> B1 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID + pegINFα-2a/RBV を 24 週間併用投与 B2 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg QD + pegINFα-2a/RBV を 24 週間併用投与 B3 群：DCV 60 mg QD + ASV 200 mg BID + RBV を 24 週間併用投与 レスキュー療法（pegINFα を最長 48 週間投与）の基準に該当した被験者の場合、投与期間は最長 72 週間であった。	先行コホート 21 例 A 群 11 例 B 群 10 例 追加コホート 101 例 A1 群 18 例 A2 群 20 例 B1 群 20 例 B2 群 21 例 B3 群 22 例	HCV GT1 患者 • Null-responder	完了 完全な報 告書

2.7.6.1 AI447008 試験（評価資料、5.3.1.1.1）

試験の標題：健康被験者を対象とした2種類のアスナプレビル錠とカプセル製剤のバイオアベイラビリティの比較及び高脂肪食が*原薬4 を用いて製造したアスナプレビル通常錠の薬物動態に及ぼす影響

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [redacted]、[redacted]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- アスナプレビルカプセルを対照として、健康被験者におけるアスナプレビル通常錠及び*原薬3 で製造したアスナプレビル錠のバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- アスナプレビル通常錠の薬物動態に高脂肪食が及ぼす影響を評価する。
- *原薬3 で製造したアスナプレビル 200 mg 錠を3錠投与したときと、アスナプレビル 200 mg 通常錠を3錠投与したときのバイオアベイラビリティを比較する。
- アスナプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、ランダム化、4期、4処置、クロスオーバー試験であった。被験者に対して治験薬投与前21日以内にスクリーニング検査を実施し、適格性を判定した。本試験では、18例を6種類の系列のいずれかにランダムに割り付けた。被験者の補充は行わなかった。被験者は投与期1の投与前日（-1日目）に施設に入院し、試験期間をとおして同施設に滞在した。いずれの投与期でも、すべての被験者にアスナプレビル 600 mg を単回投与し、次の投与までに少なくとも5日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与期1、2及び3では、ランダムに割り付けられた投与系列に従って、各被験者に処置A〔カプセル製剤（標準製剤）〕、処置B（通常錠）又は処置C（*原薬3 で製造した錠剤）を10時間以上絶食した翌朝に投与した。投与期4では、すべての被験者に処置D〔高脂肪食摂取後（以下、食後）に通常錠投与〕を行った。血液サンプルは投与後72時間までの規定時点に薬物動態解析用として採取した。試験期間中は、規定時点に身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査の評価を実施した。また、試験期間中は、有害事象の有無を注意深く観察した。報告された有害事象、バイタルサイ

ン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき安全性を評価した。

被験者数（計画時及び解析時）

合計 66 例の被験者を登録した。このうち 18 例がアスナプレビルの投与を受け、48 例が未投与であった。また、17 例が本試験を完了し、1 例が有害事象の腎結石症により中止した。本症例に対する被験者の補充は行わなかった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～49 歳、BMI 18～32 kg/m² の健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 B としてアスナプレビル 200 mg 通常錠 3 錠、処置 C として*原薬3 で製造したアスナプレビル 200 mg 錠 3 錠を空腹時に単回経口投与し、処置 D としてアスナプレビル 200 mg 通常錠 3 錠を食後に単回経口投与した（表 2.7.6.1-1）。

表 2.7.6.1-1 治験薬識別番号

治験薬	治験薬識別番号	製品ロット番号	ラベルロット番号
アスナプレビル フィルムコーティング錠	650032- XXXXXXXXXX	XXXXXX 7485	NA
*原薬3 で製造した アスナプレビル フィルムコーティング錠	650032- XXXXXXXXXX	XXXXXX 7492	NA

略語：NA = 該当せず

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 A としてアスナプレビル 100 mg カプセル製剤（標準製剤）6 カプセルを空腹時に単回経口投与した。治験薬識別番号は 650032-XXXXXXXXXX、製品ロット番号は XXXXXX2946 及びラベルロット番号は XXXXXX9946 であった。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態

単回投与時のアスナプレビルの薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、投与後 12 時間の血漿中濃度（C₁₂）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(0-T)）、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)）及び消失半減期（T-HALF）を血漿中濃度時間データより算出した。

統計手法

被験者数の設定

本試験では、統計学的検出力を考慮した症例数の設計は行わなかった。評価可能例を 16 例とすると、アスナプレビルの AUC(INF)の幾何平均値比が 0.95 の場合、90%信頼区間は (0.75, 1.20) の範囲に、幾何平均値比が 1 の場合、90%信頼区間は (0.79, 1.26) の範囲に、幾何平均値比が 1.05 の場合、90%信頼区間は (0.83, 1.32) の範囲にそれぞれ含まれると推定される。

これらの計算は、AI447001 試験で報告されているように、アスナプレビルの AUC(INF)が対数正規分布し、被験者間変動係数が 61%であること、また各投与期の相関係数が 0.6 であるという仮定に基づいている。1 日目に 18 例にアスナプレビルを投与するため、脱落を考慮して、スクリーニング時に組み入れ基準を満たしている被験者を十分に確保した。

統計解析

カプセル製剤（標準製剤）と比較した通常錠及び*原薬3 で製造した錠剤のバイオアベイラビリティを、アスナプレビルの C_{max}、AUC(0-T)及び AUC(INF)の点推定値及び 90%信頼区間から評価した。これらの比較では、空腹時投与したカプセル製剤を標準製剤とした。また、通常錠と*原薬3 で製造した錠剤のバイオアベイラビリティを比較するため、同様の点推定値及び 90%信頼区間を求め、空腹時単独投与した通常錠を標準製剤とした。アスナプレビルの C₁₂ についても同様の解析を実施した。

さらに、高脂肪食がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を、アスナプレビルの C_{max}、AUC(0-T)及びAUC(INF)の幾何平均値比とその90%信頼区間から評価した。アスナプレビルのC₁₂についても同様の解析を実施した。これらの比較では、空腹時単独投与した通常錠を標準製剤とした。治験実施計画書では規定しなかったものの、空腹時投与したカプセル製剤を標準製剤とした同様の比較も行った。

上記のいずれの推定値も、対数変換データについて処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形モデルを当てはめて推定した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。多重性の調整は行わなかった。

また、すべての薬物動態パラメータについて、処置ごとに要約統計量を求め、散布図を作成した。アスナプレビルの C_{max}、C₁₂、AUC(0-T)及び AUC(INF)については幾何平均値及び変動係数、T_{max} については中央値、最小値及び最大値、T-HALF については平均値及び標準偏差を示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

計 66 例の被験者が本試験に登録された。このうち 18 例がアスナプレビルの投与を受け、48 例が本試験の組み入れ基準を満たさなくなったか同意を撤回した、もしくは治験依頼者による管理上の都合や十分な数の被験者を既に確保していたなどの理由により投与を受けなかった。17 例が本試験を完了し、1 例が有害事象（腎結石症）により中止した。被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示し、治験薬投与例の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳

	全体
登録例数	66
未投与例数	48
投与例数	18
解析除外例数	0
有害事象による中止例数	1

表 2.7.6.1-3 被験者の人口統計学的特性及び身体測定値

特性	全被験者 (n=18)
年齢（歳） 平均値（SD） 範囲	34 (8) 21-47
性別 n (%) 男性 女性	16 (89) 2 (11)
人種 n (%) 白人 黒人／アフリカ系米国人	12(67) 6 (33)
民族性 n (%) 非ヒスパニック系 ヒスパニック系	13 (72) 5 (28)
体重（kg） 平均値（SD） 範囲	83.9 (8.4) 69.6-96.9
BMI (kg/m ²) 平均値（SD） 範囲	26.8 (2.5) 22.9-31.8

略語：SD = 標準偏差

安全性

本試験において、健康被験者に対するアスナプレビル 600 mg のカプセル製剤、通常錠及び*原薬3 で製造した錠剤の空腹時単回投与、並びに通常錠の食後単回投与は、安全かつ忍容性も良好であった。安全性の結果の概要を表 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-4 安全性の結果

有害事象	被験者数 (%)				
	処置 A アスナプレ ビル 600 mg カプセル 空腹時	処置 B アスナプレ ビル 600 mg 通常錠 空腹時	処置 C アスナプレ ビル 600 mg *原薬3 錠剤 空腹時	処置 D アスナプレ ビル 600 mg 通常錠 高脂肪食 摂取後	全被験者
有害事象発現例	5 (27.8)	3 (16.7)	3 (17.6)	3 (17.6)	10 (55.6)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
有害事象による 中止	1	0	0	0	1

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 1 件（アスナプレビル 600 mg 通常錠の食後投与時に認められた悪夢）のみであった。投与した製剤間で、又は錠剤については食事の有無にかかわらず、有害事象の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン又は心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態

空腹時投与に、通常錠、*原薬3 で製造した錠剤ともにカプセル製剤（標準製剤）よりバイオアベイラビリティが低かった。通常錠を食後投与したときの C_{max}、AUC(INF)及び C₁₂ は通常錠を空腹時投与したときのそれぞれ 29.6 倍、11.5 倍及び 4.8 倍であった。アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.1-6 に示す。

表 2.7.6.1-5 アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量

処置	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	C12 (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	T-HALF (h) 平均値 (SD)	Tmax (h) 中央値 (最小値- 最大値)
A n=18	149.3 (79)	1012.0 (49)	994.0 (50)	18.4 (37)	13.93 (2.467)	3.00 (2.5-8.0)
B n=18	46.5 (110)	483.5 (55)	468.5 (56)	13.0 (65)	14.35 (2.296)	4.00 (2.0-8.0)
C n=17	46.8 (82)	495.7 (47)	479.4 (48)	11.5 (42)	15.13 (2.752)	4.00 (2.0-8.0)
D n=17	1370.4 (73)	5517.0 (57)	5501.2 (52)	63.0 (52)	12.40 (1.691)	4.00 (3.0-8.1)

処置 A：アスナプレビルカプセル（標準製剤）、空腹時投与

処置 B：アスナプレビル通常錠、空腹時投与

処置 C：*原薬3 で製造したアスナプレビル錠、空腹時投与

処置 D：アスナプレビル通常錠、食後投与

表 2.7.6.1-6 薬物動態パラメータの統計解析の要約

処置及び比較	Cmax 幾何平均値比 (90% CI)	AUC(INF) 幾何平均値比 (90% CI)	AUC(0-T) 幾何平均値比 (90% CI)	C12 幾何平均値比 (90% CI)
B vs. A	0.311 (0.215,0.451)	0.478 (0.374,0.611)	0.471 (0.366,0.607)	0.705 (0.553,0.899)
C vs. A	0.314 (0.219,0.452)	0.494 (0.393,0.619)	0.486 (0.385,0.614)	0.631 (0.509,0.781)
D vs. B	29.618 (17.562,49.951)	11.461 (8.318,15.792)	11.792 (8.501,16.358)	4.840 (3.445,6.799)
D vs. A	9.219 (5.534,15.357)	5.475 (4.056,7.390)	5.558 (4.098,7.539)	3.414 (2.747,4.243)
C vs. B	1.010 (0.736,1.384)	1.033 (0.838,1.273)	1.032 (0.833,1.277)	0.894 (0.719,1.111)

処置 A：アスナプレビルカプセル（標準製剤）、空腹時投与

処置 B：アスナプレビル通常錠、空腹時投与

処置 C：*原薬3 で製造したアスナプレビル錠、空腹時投与

処置 D：アスナプレビル通常錠、食後投与

アスナプレビルを通常のフィルムコーティング錠又は*原薬3 で製造したフィルムコーティング錠として投与したときの Cmax、AUC 及び C12 は、カプセル製剤（標準製剤）投与時のそれぞれ約 30%、50%及び 60%～70%であった。これらのパラメータの 90%信頼区間の上限はいずれも 0.9 未満であり、カプセル製剤（標準製剤）より通常錠及び*原薬3 で製造した錠剤のバイオアベイラビリティの方が低いことを示している。通常錠投与時と*原薬3 で製造した錠剤投与時の曝露量を比較した結果、Cmax 及び AUC(INF)の点推定値は約 1.0、Cmax、AUC 及び C12

*新薬承認情報提供時に置き換え

の 90%信頼区間の下限は 0.72～0.84、上限は 1.11～1.38 の範囲であり、曝露量は両剤で類似していた。通常錠を食後投与したときの C_{max}、AUC 及び C₁₂ は、通常錠を空腹時投与したときのそれぞれ約 29.6 倍、11.5 倍及び 4.8 倍であった。これらのパラメータの 90%信頼区間の下限はいずれも 3.4 を超えており、通常錠に対する食事の影響が示唆される。また、通常錠に対する食事の影響をカプセル剤の空腹時投与と比較して検討するため、同様の解析を実施した。その結果、C_{max}、AUC 及び C₁₂ はカプセル剤を空腹時投与したときのそれぞれ約 9.2 倍、5.5 倍及び 3.4 倍であった。

結論

- 通常錠及び *原薬3 で製造した錠剤を空腹時投与したときの C_{max}、AUC 及び C₁₂ はカプセル剤（標準剤）投与時のそれぞれ約 30%、50%及び 60%～70%であり、空腹時投与のバイオアベイラビリティは、通常錠、*原薬3 で製造した錠剤ともにカプセル剤（標準剤）より低かった。
- 通常錠を食後投与したときの C_{max}、AUC(INF)及び C₁₂ は、通常錠を空腹時投与したときのそれぞれ約 29.6 倍、11.5 倍及び 4.8 倍であった。また、通常錠を食後投与したときの C_{max}、AUC(INF)及び C₁₂ は、カプセル剤を空腹時投与したときのそれぞれ約 9.2 倍、5.5 倍及び 3.4 倍であった。
- *原薬3 で製造した錠剤のバイオアベイラビリティは通常錠と類似していた。
- 健康被験者に対するアスナプレビル 600 mg のカプセル剤、通常錠及び *原薬3 で製造した錠剤の空腹時単回投与、並びに通常錠の食後単回投与は、安全かつ忍容性もおおむね良好であった。

2.7.6.2 AI447024 試験（評価資料、5.3.1.1.2）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビル標準製剤に対する 4 種類のアスナプレビル試験製剤のバイオアベイラビリティを検討する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

研究仮説：少なくとも 1 種類以上の試験製剤について、空腹時又は標準食摂取後に投与したときのバイオアベイラビリティは、標準製剤を標準食摂取後に投与したときのバイオアベイラビリティと同程度であると予測した。

目的

主要目的

- アスナプレビル標準製剤を標準食摂取後（以下、食後）に投与したときを対照として、4 種類のアスナプレビル試験製剤を空腹時又は食後に投与したときのバイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 食事の摂取が、*原薬2 の*B法 による錠剤、錠及び軟（オイルゲル）カプセル（以下、軟カプセル）に及ぼす影響を評価する。
- *原薬1 の*B法 による錠剤を空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティを、*原薬2 の*B法 による錠剤を空腹時に投与したときと比較する。
- アスナプレビルの単回投与を繰り返した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、ランダム化、クロスオーバー試験であった。被験者は治験薬投与前の 21 日以内に適格性を判定するためのスクリーニング評価を受けた。被験者は-1 日目に施設に入院し、本試験の期間中は当該施設に滞在した。

ランダム化スケジュールに従い、被験者はランダム化され、各投与間のウォッシュアウト期間を 5 日として、アスナプレビル 200 mg の単回経口投与を 5 回受けた。合計 35 通り（即ち、各系列につき被験者 1 例）の系列が予定され、各系列につき、被験者 1 例あたり 1 種類の標準製剤の投与と 4 種類の試験製剤の投与を行った。ランダムに割り付けられた系列に従い、各被験者に対して投与期 1 から 5 までに標準製剤の食後投与（処置 A）及びいずれか 4 種類の試験製剤の食後又は空腹時投与（処置 B～H）を実施した。各試験製剤の投与（処置 B～H）は 20 通りの系列が

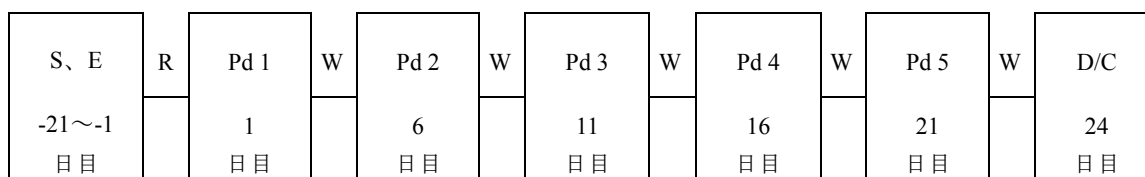
*新薬承認情報提供時に置き換え

発生するため、試験製剤-標準製剤投与の各ペアすべてを被験者 20 例に投与することが可能であった。この試験デザインは、全症例で標準製剤を投与するため、主要目的に対しては全症例からのデータを用いて評価可能であるが、試験製剤については 7 種類の処置から 4 種類をランダムに割り付けるため、副次目的のすべての項目を全症例のデータを用いて評価できるものではなかった。

処置 A～H は以下のとおりであった。

- ・ 処置 A : 1×200 mg アスナプレビル – *A法 による標準製剤 – 食後投与
- ・ 処置 B : 1 × 200 mg アスナプレビル – *原薬1 の*B法 による錠剤 – 空腹時投与
- ・ 処置 C : 1 × 200 mg アスナプレビル – *原薬2 の*B法 による錠剤 – 空腹時投与
- ・ 処置 D : 1 × 200 mg アスナプレビル – *原薬2 の*B法 による錠剤 – 食後投与
- ・ 処置 E : 2 × 100 mg アスナプレビル – ■錠 – 空腹時投与
- ・ 処置 F : 2 × 100 mg アスナプレビル – ■錠 – 食後投与
- ・ 処置 G : 2 × 100 mg アスナプレビル – 軟カプセル – 空腹時投与
- ・ 処置 H : 2 × 100 mg アスナプレビル – 軟カプセル – 食後投与

試験デザインは以下のとおりであった。



略語：D/C＝退院、Pd＝投与期、R＝ランダム化、S、E＝スクリーニング、登録、W＝ウォッシュアウト（期間 1、2、3 及び 4 の後に 5 日間のウォッシュアウト、並びに投与期 5 の後に 4 日間のウォッシュアウト）

血液サンプルは投与後 72 時間までの規定時点に薬物動態解析用として採取した。試験期間中は規定時点に身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査の評価を実施した。試験期間中は、有害事象（AE）がないか被験者を注意深く観察した。報告された有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき安全性を評価した。

本試験の期間は、21 日間のスクリーニング期間を含め、約 45 日であった。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者 35 例をランダム化し、アスナプレビル 200 mg の単回経口投与を 5 回行うよう計画した。全体で 89 例の被験者を登録し、35 例をランダム化し、投与を行った。治験薬の投与を受けた全被験者のデータを、安全性及び薬物動態のデータセットに含めた。被験者 1 例の薬物動態データは、要約統計量及び統計解析に含めなかった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～49 歳、既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査の評価により判断した健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。妊娠可能な女性は授乳中又は妊娠中ではないこととし、投与開始前の少なくとも 1 ヶ月間は適切な避妊法を使用することとした。すべての女性は、治験薬の投与 1 日目の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

アスナプレビル 200 mg を単回経口投与した。治験薬の情報を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 治験薬識別番号

治験薬	治験薬識別番号	製品の ロット番号	ラベルの ロット番号 ^a
*B法 によるアスナプレビル錠剤：			
*原薬1	650032-██████	██████3719	NA
*原薬2	650032-██████	██████8680	NA
アスナプレビル██████錠	650032-██████	██████4829	NA
アスナプレビル軟カプセル	650032-██████	██████6969	NA

略語：NA = 該当せず

^a 治験薬は製品のロット番号にて、バルク製剤にて出荷されたため、ラベルのロット番号は割り当てられなかった。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

*A法 によるアスナプレビル錠剤を 200 mg の用量で単回経口投与した。治験薬識別番号 650032-██████、製品のロット番号 ████████2569 及びラベルのロット番号 ████████8293。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性および臨床的重要性について評価した。

薬物動態

アスナプレビルの薬物動態パラメータは血漿中濃度時間データより算出された。アスナプレビルについて評価した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

Cmax	最高血漿中濃度
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
AUC(0-T)	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	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
T-HALF	消失半減期

統計手法

被験者数の設定

試験製剤を空腹時又は食後に投与したときと標準製剤を食後に投与したときのバイオアベイラビリティは、AUC(INF)の幾何平均値比の 90%信頼区間 (CI) が (0.75, 1.33) の範囲内に含まれた場合、同程度になると結論づけられるとした。AUC(INF)に関してバイオアベイラビリティが同程度であることを結論づけるための検出力は、計画された試験デザインで被験者が 35 例の場合、真の集団の比率が 1.0 となる確率が 90%以上となる。この検出力は真の集団の比率を 0.95 であるとしても 84%以上である。さらに、計画された試験デザイン及び症例数は、試験製剤-標準製剤の Cmax の幾何平均値比が真の集団の比の 20%以内に入る確率が 89%以上であると考えられた。

これらの計算は、AI447018 試験で報告されているように、アスナプレビルの AUC(INF)及び Cmax が対数正規分布し、変動係数がそれぞれ 43%及び 69%であること、各投与期の相関係数が 0.6 であるという仮定に基づいている。

統計解析

標準製剤を食後に投与したとき（処置 A）を対照として、試験製剤を空腹時又は食後に投与したとき（処置 B～H）のバイオアベイラビリティは、対数変換データ（AUC(INF)、AUC(0-T)及び Cmax）について処置及び投与期を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形モデルを当てはめて推定した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。これらの比較では処置 A を対照とし、多重比較の調整は行わなかった。AUC(INF)の 90%信頼区間が 0.75～1.33 の範囲内に含まれるとき、バイオアベイラビリティは同程度であると結論付けられると考えられた。

さらに、3 種類の試験製剤間（処置 D vs. 処置 C、処置 F vs. 処置 E 及び処置 H vs. 処置 G）における食事の影響及び *原薬2 の *B法 による錠剤に対する *原薬1 の *B法 による錠剤のバイオアベイラビリティ（処置 B vs. 処置 C）の同等性を同様に判定した。

処置ごとに薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)については幾何平均値と変動係数、Tmax については中央値、最小値及び最大値、T-HALF については平均及び標準偏差が示された。各処置における個々の被験者のアスナプレビルの Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)をプロットした。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

計 89 例の被験者が本試験に登録された。35 例がランダム化され、アスナプレビルの投与を受けた。33 例が本試験を完了し、2 例が本試験を中止した（1 例は治験薬の初回投与後に同意を撤回し、1 例は服薬遵守不良／不遵守のため、治験薬の 4 回目の投与後に中止された）。

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。ベースラインの人口統計学的特性及び治験薬投与例の身体測定値を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳

	例数
登録例数	89
ランダム化され投与を受けた被験者数	35 (100%)
試験を完了した被験者数	33 (94.3%)
試験を完了しなかった理由	
被験者の同意撤回	1 (2.9%)
服薬遵守不良／不遵守	1 (2.9%)
解析から除外した被験者数 ^a	1 (2.9%)

^a 被験者 1 例のデータは薬物動態の要約統計量及び統計解析から除外した。

表 2.7.6.2-3 ベースライン及び人口統計学的特性

特性	全投与例 (N = 35)
年齢（歳）	
平均値（SD）	31.3 (7.4)
範囲	20 - 47
性別 n（%）	
男性	22 (62.9)
女性	13 (37.1)
人種 n（%）	
白人	27 (77.1)
黒人／アフリカ系米国人	8 (22.9)
民族性 n（%）	
ヒスパニック系／ラテン系	16 (45.7)
非ヒスパニック系／ラテン系	19 (54.3)
身長（cm）	
平均値（SD）	170.2 (9.6)
範囲	156.1 - 199.3
体重（kg）	
平均値（SD）	75.4 (12.2)
範囲	51.9 - 105.4
BMI（kg/m ² ）	
平均値（SD）	26.0 (3.5)
範囲	20.1 - 31.6

略語：SD＝標準偏差

安全性

安全性に関する結果の概要は以下のとおりである。

- 死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。
- 全体として、14 例（40%）に 1 件以上の有害事象が本試験期間中に発現した。投与群全体で最もよくみられた有害事象は腹痛及び頭痛で、それぞれ 3 例（8.6%）であった。
- 1 例に発現した中等度の悪心及び嘔吐各 2 件を除き、報告された有害事象はすべて軽度と判断された。
- 全体として、7 件の有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、すべてが軽度であった。
- すべての有害事象は退院前に回復した。
- 投与した製剤間又は食事の有無による有害事象の発現頻度に臨床的に重要な差は認められなかった。
- 有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。
- バイタルサイン又は心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

主な安全性データを表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-4 主な安全性データ

事象	被験者数(%)								
	処置 A (N = 34)	処置 B (N = 20)	処置 C (N = 18)	処置 D (N = 19)	処置 E (N = 20)	処置 F (N = 20)	処置 G (N = 19)	処置 H (N = 20)	合計 (N = 35)
1 件以上の AE	4 (11.8)	2 (10.0)	1 (5.6)	4 (21.1)	1 (5.0)	1 (5.0)	3 (15.8)	3 (15.0)	14 (40.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE による中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

略語：AE = 有害事象、SAE = 重篤な有害事象

処置：A=*A法 による標準製剤の食後投与、B=*B法 による錠剤（*原薬1 ）の空腹時投与、C=*B法 による錠剤（*原薬2 ）の空腹時投与、
D=*B法 による錠剤（*原薬2 ）の食後投与、E= 錠の空腹時投与、F= 錠の食後投与、G=軟カプセルの空腹時投与、H=軟カプセルの食後投与

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態

アスナプレビルの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

表 2.7.6.2-5 アスナプレビル薬物動態パラメータの調整済み幾何平均値比の推定値 (90% CI)

処置の比較	AUC(INF)	AUC(0-T)	Cmax
B vs. A	0.651 (0.544, 0.780)	0.623 (0.511, 0.759)	0.693 (0.523, 0.919)
C vs. A	0.679 (0.559, 0.824)	0.585 (0.478, 0.717)	0.688 (0.515, 0.920)
D vs. A	0.869 (0.722, 1.045)	0.861 (0.702, 1.055)	0.967 (0.723, 1.293)
E vs. A	0.686 (0.570, 0.826)	0.638 (0.523, 0.778)	0.668 (0.503, 0.888)
F vs. A	1.310 (1.093, 1.570)	1.330 (1.090, 1.622)	1.619 (1.219, 2.151)
G vs. A	2.227 (1.858, 2.670)	2.260 (1.852, 2.757)	4.087 (3.075, 5.431)
H vs. A	2.601 (2.170, 3.118)	2.761 (2.263, 3.368)	5.355 (4.030, 7.117)
B vs. C	0.960 (0.770, 1.196)	1.064 (0.843, 1.343)	1.007 (0.723, 1.403)
D vs. C	1.280 (1.024, 1.598)	1.470 (1.162, 1.860)	1.405 (1.004, 1.966)
F vs. E	1.909 (1.544, 2.360)	2.085 (1.657, 2.623)	2.422 (1.745, 3.362)
H vs. G	1.168 (0.948, 1.439)	1.222 (0.972, 1.535)	1.310 (0.946, 1.815)

略語：AUC(0-T) = 投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC(INF) = 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、Cmax = 最高血漿中濃度、CI = 信頼区間

処置：A=*A法 による標準製剤の食後投与、B=*B法 による錠剤（*原薬1）の空腹時投与、C=*B法 による錠剤（*原薬2）の空腹時投与、D=*B法 による錠剤（*原薬2）の食後投与、E=*B法 による錠剤（*原薬2）の食後投与、F=*B法 による錠剤（*原薬2）の食後投与、G=軟カプセルの空腹時投与、H=軟カプセルの食後投与

*A法 による錠剤を食後に投与したとき（処置 A）と曝露量が同等である製剤を明らかにする目的で、4 種類の試験製剤を空腹時に投与し、評価した。さらに、*原薬1 の*B法 による錠剤を除く 3 種類の試験製剤を食後に投与することで、食事の影響及び標準製剤との比較を検討した。表 2.7.6.2-5 に示すとおり、軟カプセルを除き、空腹時に投与したすべての製剤の曝露量は、標準製剤より少なかった。軟カプセルのバイオアベイラビリティ（AUC）は標準製剤の約 2 倍（2.2 倍）であった。また、食後投与では、軟カプセルを投与したときの AUC がわずかに増加し（約 20%）、Cmax への影響は空腹時及び食後共に AUC への影響より約 2 倍大きかった。軟カプセルと比較して、その他の試験製剤は、空腹時の相対的バイオアベイラビリティが低い（B、C 及び E vs. A）か、食事による影響が大きかった（D vs. C 及び F vs. E）。

軟カプセルの曝露量に用量比例性があると仮定し、軟カプセル 200 mg の曝露量の半量を用いて、対照である処置 A の曝露量に対する軟カプセル 100 mg を投与した場合の曝露量の事後解析を行った結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

表 2.7.6.2-6 軟カプセル 200 mg の曝露量の半量と軟カプセル 100 mg の曝露量を評価するためのアスナプレビル薬物動態パラメータの調整済み幾何平均値比の推定値 (90% CI)

処置及び比較	AUC(INF) (ng*h/mL) 調整済み幾何平均値 (90% CI)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 調整済み幾何平均値 (90% CI)	Cmax (ng/mL) 調整済み幾何平均値 (90% CI)
A	479 (398, 576)	449 (368, 548)	61.7 (48.4, 78.7)
G	533 (432, 658)	507 (405, 636)	126 (94.5, 168)
H	623 (505, 768)	620 (494, 777)	165 (124, 221)
調整済み幾何平均値比 (90% CI)			
G vs. A	1.113 (0.929, 1.335)	1.130 (0.926, 1.379)	2.043 (1.538, 2.716)
H vs. A	1.301 (1.085, 1.559)	1.380 (1.131, 1.684)	2.678 (2.015, 3.558)

略語：AUC(0-T) = 投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC(INF) = 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、Cmax = 最高血漿中濃度、CI = 信頼区間

処置：A = *A法 による標準製剤の食後投与、G = 半量の軟カプセルの空腹時投与、H = 半量の軟カプセルの食後投与

仮定：軟カプセルの曝露量に厳密な用量比例性が当てはまるとした。

事後解析により、半量の軟カプセルを空腹時及び食後投与について、対応する AUC(INF)値は標準製剤の投与と比較してそれぞれ 11%及び 30%高かった。

結論

- 空腹時に軟カプセルを投与したときのバイオアベイラビリティ (AUC) は、標準製剤の食後投与と比較して約 2.2 倍高かった。*原薬1 及び*原薬2 の*B法 による錠剤、並びに[]錠をいずれも空腹時に投与したときのバイオアベイラビリティ (AUC) は、標準製剤の食後投与より平均でそれぞれ 35%、32%及び 31%低いと推測された。
- *原薬2 の*B法 による錠剤、[]錠及び軟カプセルを食後投与したときのバイオアベイラビリティ (AUC) の調整済み幾何平均値比は、標準製剤の食後投与に対してそれぞれ 0.87、1.31 及び 2.60 であった。
- *原薬2 の*B法 による錠剤、[]錠及び軟カプセルを食後に投与したときの AUC は、平均でそれぞれ 28%、91%及び 17%増加した。
- *B法 による錠剤のバイオアベイラビリティ (AUC) は、原薬の形態にかかわらず同程度であり、幾何平均値比は 0.96 であった。
- 事後解析により、100 mg のアスナプレビル軟カプセルを投与したときの AUC は、食後に 200 mg の*A法 による錠剤を投与したときとおおむね同程度であることが示さ

れている。

- 健康被験者におけるアスナプレビル 200 mg の*A法又は*B法 による錠剤、 錠又は軟カプセルの空腹時又は食後の反復単回経口投与は、安全かつ忍容性も良好であった。

2.7.6.3 AI447027 試験（評価資料、5.3.1.1.3）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビル経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 男性健康被験者にアスナプレビルを単回経口投与及び単回静脈内投与し、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 男性健康被験者にアスナプレビルを単回経口投与及び単回静脈内投与したときのアスナプレビルの薬物動態を検討する。
- 男性健康被験者にアスナプレビルを単回経口投与及び単回静脈内投与したときのアスナプレビルの安全性及び忍容性を、有害事象の発現割合及び重症度、有害事象による投与中止、臨床評価及び臨床検査値の異常に基づき評価する。

試験デザイン

本試験は、男性健康被験者を対象としたオープンラベル、単回投与試験であった。組み入れ基準を満たした各被験者に、1 日目にアスナプレビル軟カプセル 100 mg を経口投与し、3 時間後（Tmax 付近）に¹⁴C]-アスナプレビル 100 µg [約 200 nCi] を静脈内投与した。被験者は 4 日目に退院した。

試験期間中は、有害事象がないか被験者を注意深く観察した。72 時間にわたり、薬物動態解析用の血液サンプルを規定時点に採取した。薬物動態解析用の血液サンプルの採取は、静脈内投与と反対の腕で行った。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は 10 例であった。25 例が登録され、このうち 10 例が治験薬を投与され、10 例全員が試験を完了した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

既往歴、身体検査、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な男性被験者を本試験への参加適格者とした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者にアスナプレビル軟カプセル 100 mg（製品ロット番号 ■■■208）を単回経口投与し、3 時間後に^[14C]-アスナプレビル 100 µg（総放射能：約 200 nCi）（製品ロット番号 ■■■1259）を静脈内投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象例とした。

薬物動態

単回投与時の薬物動態パラメータ [C_{max}、T_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)並びに T-HALF、CL、定常状態の分布容積 (V_{ss}) 及び絶対バイオアベイラビリティ] を血漿中濃度時間データより算出した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の被験者数は、統計的な検出力に基づいて設計されていないが、試験完了例を 10 例とした場合、80%の確率で、絶対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間が真の点推定値の-20%から+25%以内に入る精度が得られると推定された。この計算は、AI447024 試験で報告されているように、経口投与時の AUC(INF)の変動係数 (CV%) を 70.4%として算出した。静脈内投与時の AUC(INF)の変動については、既存データがないため、経口投与時と CV%が同値であると仮定した。また、過去に他剤を用いて同様の設定で実施した試験において、同一被験者での経口投与時と静脈内投与時の AUC の相関係数が高かったことから（多くは> 0.8）、相関係数を 0.9 と仮定した。信頼区間の範囲は、nQuery 7.0 を用いて、被覆確率 80%として算出した。

安全性

記録された有害事象はすべて、器官別大分類及び基本語別に一覧及び表を作成した。バイタルサイン及び臨床検査値は一覧を作成し、要約統計量を示した。重要な身体所見及び臨床検査結果の一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

薬物動態

アスナプレビル軟カプセル 100 mg 経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを、 $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビル 100 μg 静脈内投与時の曝露量に対する経口投与時の曝露量の用量補正後の比として、以下の式により算出した。

$$\text{絶対バイオアベイラビリティ} = \frac{AUC(INF)_{po}/dose_{po}}{AUC(INF)_{iv}/dose_{iv}}$$

経口投与時及び静脈内投与時の薬物動態パラメータを表にまとめ、要約統計量を示した。絶対バイオアベイラビリティの幾何平均値は、対数変換データを用いて、90%信頼区間と共に示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

25 例の被験者が登録され、このうち 10 例に治験薬を投与し、10 例全員が試験を完了した（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 被験者の内訳

	合計
登録例数	25
投与例数	10
試験完了例数 (%)	10 (100%)
試験を完了しなかった被験者数 (%)	0 (0%)

被験者はすべて男性であった。被験者のほとんど（70%）は白人であり、平均年齢は 25.2 歳であった（表 2.7.6.3-2）。平均 BMI は 25.28 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3-2 ベースライン及び人口統計学的特性

	合計 N = 10
年齢 (歳)	
平均値	25.2
最小値、最大値	19, 43
人種 n (%)	
白人	7 (70.0%)
黒人	1 (10.0%)
その他	2 (20.0%)

	合計 N = 10
性別 n (%) 男性	10 (100.0%)

安全性

本試験の健康被験者において、アスナプレビル軟カプセル（100 mg）の単回経口投与及び ^{14}C -アスナプレビル（100 μg ）の単回静脈内投与は安全であり、忍容性もおおむね良好であった。死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止は認められなかった。試験全体で、2 例に 2 件の有害事象（冷感及び血管穿刺部位疼痛）が認められた。両事象とも軽度であり、試験完了前に消失した。

試験期間中、臨床検査値を注意深く観察した結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目の平均変化量において、臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった。本試験では、臨床検査値関連の有害事象は認められなかった。心電図異常、バイタルサイン異常及び身体所見異常は認められなかった。

薬物動態

アスナプレビル 100 mg 経口投与時の T_{max} 中央値は 2.25 時間（範囲：1～4 時間）であった。 ^{14}C -アスナプレビル 100 μg 静脈内投与時の全身クリアランスの推定値は 49.5 L/h、 V_{ss} は 194 L であった。アスナプレビルの消失半減期の平均値は、経口投与時には約 20 時間、静脈内投与時には約 14 時間であった。アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-3 アスナプレビル及び ^{14}C -アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量

処置	Cmax (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	Tmax (h) 中央値[N] (最小値 - 最大値)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	T-HALF (h) 平均値[N] (SD)	CL (L/h) 幾何平均値[N] (CV%)	Vss (L) 平均値[N] (SD)	絶対バイオアベ イラビリティ (%) 幾何平均値[N] (CV%)
処置 A	17.5[10] (74)	2.25[10] (1.00 - 4.00)	188[10] (52)	175[10] (53)	19.7[10] (3.29)	- -	- -	9.34[10] (45)
処置 B	9.64[10] (25)	0.133[10] (0.133 - 0.150)	2.02[10] (21)	1.98[10] (21)	13.7[10] (9.81)	49.5[10] (24)	194[10] (140)	- -

略語：処置 A = アスナプレビル 100 mg 経口投与、処置 B = ^{14}C -アスナプレビル 100 μg 静脈内投与

注：処置 A では CL (L/h) 及び Vss (L)、処置 B では絶対バイオアベイラビリティ (%) は該当せず。

用量補正後のアスナプレビルの絶対バイオアベイラビリティを表 2.7.6.3-4 に示す。アスナプレビル経口投与時の絶対バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は約 9.3%（7.0%～12.5%）であった。

表 2.7.6.3-4 用量補正後のアスナプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の統計解析結果

アスナプレビルの薬物動態パラメータ	点推定値	90%信頼区間
絶対バイオアベイラビリティ（%）	9.3	(7.0, 12.5)

結論

- アスナプレビル軟カプセル 100 mg を経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティの幾何平均値（90%信頼区間）は 9.3%（7.0～12.5）であった。
- アスナプレビル軟カプセル 100 mg 経口投与時の T_{max} 中央値は 2.25 時間であり、血漿中濃度は終末相に達する前に速やかに低下した。静脈内投与時及び経口投与時の T-HALF の平均値はそれぞれ 13.7 時間及び 19.7 時間であった。静脈内投与時のクリアランスの幾何平均値及び V_{ss} の平均値はそれぞれ 49.5 L/h 及び 194 L であった。
- 本試験の健康被験者において、アスナプレビル軟カプセル（100 mg）の単回経口投与及び [¹⁴C]-アスナプレビル（100 µg）の単回静脈内投与は安全であり、忍容性もおおむね良好であった。

2.7.6.4 AI447043 試験（評価資料、5.3.1.1.4）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビル 100 mg 軟カプセルのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- アスナプレビル軟カプセルの薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。

副次目的

- アスナプレビル単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、ランダム化、2 期クロスオーバー試験であった。被験者に対して治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し、適格性を判定した。本試験では、被験者 28 例がランダムに割り付けられた 2 種類の処置系列のいずれかに従い治験薬の投与を受けた。被験者は投与期 1 の投与前日（-1 日目）から試験期間を通じ施設に入院した。試験デザインの概略を図 2.7.6.4-1 に示す。

図 2.7.6.4-1 試験デザインの概略図

	A	-W-	B	
S,E-----R	B	-W-	A	-----D
	投与期 1		投与期 2	
	1 日目		8 日目	11 日目

略語：S = スクリーニング、E = 登録、R = ランダム化、W = 7 日間のウォッシュアウト期間、D = 退院

処置 A：アスナプレビルの第 3 相用軟カプセル 100 mg × 1 カプセル、空腹時投与

処置 B：アスナプレビルの第 3 相用軟カプセル 100 mg × 1 カプセル、高脂肪食摂取後投与

被験者数（計画時及び解析時）

計画時のランダム化及びアスナプレビル投与例数は 28 例とした。28 例すべてのデータを安全

性及び薬物動態の解析対象とした。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査により健康と判断され、同意説明文書に署名した 18 歳～49 歳の男性及び女性を適格とした。妊娠可能な女性は授乳中又は妊娠中ではないこととし、少なくとも投与開始前 1 ヶ月間は適切な避妊法を使用することとした。すべての女性は治験薬の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。妊娠可能な女性及び妊娠可能な女性との性交渉がある男性は、試験期間中は適切な避妊法を使用することとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 B：アスナプレビル 100 mg（第 3 相用軟カプセル、ロット番号 ■■■7687）を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 A：アスナプレビル 100 mg（第 3 相用軟カプセル、ロット番号 ■■■7687）を空腹時に単回経口投与した。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

血漿中濃度時間データからアスナプレビルの薬物動態パラメータを算出した。個々の被験者の薬物動態パラメータ値をノンコンパートメント法により算出した。評価したアスナプレビルの薬物動態パラメータは、Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)及び T-HALF であった。

統計手法

被験者数の設定

本試験の被験者数は、アスナプレビルの Cmax 及び AUC の幾何平均値比（食後／空腹時）に対する精度を考慮して設定した。試験完了例数を 26 例とすると、AUC(INF)の 90%信頼区間が真の幾何平均値比の 0.816 から 1.225 の範囲内に、Cmax の 90%信頼区間が真の幾何平均値比の 0.748 から 1.338 の範囲内に収まる確率が 80%となる。例えば、AUC(INF)の真の幾何平均値比が 1.1 で

あれば、26 例のデータに基づく 90%信頼区間は $1.1 \times 0.816 \sim 1.1 \times 1.225$ となる。これらの計算は、AI447024 試験で認められたとおり、AUC(INF)及び C_{max} が対数正規分布に従い、被験者内標準偏差（対数スケール）がそれぞれ 0.405 及び 0.581 であるという仮定に基づいている。脱落の可能性を考慮し、28 例に投与することとした。

統計解析

対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC(INF)及び AUC(0-T)）について、処置及び投与期を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とする線形混合効果モデルを用いて効果の推定及び信頼区間の算出を行った。Kenward-Rogers 法によりモデルの自由度を求めた。同値の分散及び共分散がないと仮定した Unstructured 型 R 行列に基づき、分散共分散行列の初期推定を行った。点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、結果を元のスケールで示した。

各被験者の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC(INF)及び AUC(0-T)）を処置間で比較した比を、統計解析モデルから得られた幾何平均値比及び 90%信頼区間と共に図に示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計 28 例の被験者を登録し、ランダム化して空腹時（処置 A）及び食後（処置 B）にアスナプレビルを投与した。28 例すべてが試験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に示す。投与例のベースラインにおける人口統計学的特性及び身体測定値を表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-1 被験者の内訳

	処置 AB	処置 BA	全体
登録例数	14	14	28
投与例数	14	14	28
解析除外例数	0	0	0
中止例数	0	0	0

表 2.7.6.4-2 ベースライン及び人口統計学的特性

	処置 AB	処置 BA	全被験者 (N = 28)
年齢（歳）			
平均値（SD）	33.6 (10.2)	28.4 (6.8)	31.0 (8.9)
範囲	19-49	22-46	19- 49
性別、N (%)			
男性	11 (78.6)	12 (85.7)	23 (82.1)
女性	3 (21.4)	2 (14.3)	5 (17.9)

	処置 AB	処置 BA	全被験者 (N = 28)
人種、N (%)			
白人	6 (42.9)	10 (71.4)	16 (57.1)
黒人／アフリカ系米国人	8 (57.1)	4 (28.6)	12 (42.9)
民族性、N (%)			
ヒスパニック／ラテン系	2 (14.3)	6 (42.9)	8 (28.6)
非ヒスパニック／ラテン系	12 (85.7)	8 (57.1)	20 (71.4)
身長 (cm)			
平均値 (SD)	173.9 (9.9)	171.3 (7.4)	172.6 (8.7)
範囲	157.0-188.3	155.1-182.8	155.1-188.3
体重 (kg)			
平均値 (SD)	76.0 (15.1)	80.4 (9.9)	78.2 (12.7)
範囲	55.1-104.4	63.6-100.7	55.1-104.4
BMI (kg/m ²)			
平均値 (SD)	24.9 (3.0)	27.4 (2.1)	26.1 (2.8)
範囲	19.6-30.2	23.2-30.1	19.6-30.2

略語：SD = 標準偏差

安全性

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。本試験で、アスナプレビル軟カプセル 100 mg を健康被験者に単回経口投与したときの忍容性は、食後投与及び空腹時投与共におおむね良好であった。

処置 B（食後）において被験者 3 例（10.7%）に有害事象が発現した。処置 A で有害事象は認められなかった。処置 B の有害事象（頭痛 2 例、心窩部不快感 1 例）は軽度であり、治験薬との関連ありと判定されたが、いずれも治療なしで消失した。臨床検査値の著しい異常の発現割合は低かった。臨床検査値の著しい異常はすべて治験責任医師によって臨床的に重要ではないとみなされ、退院時まで又は追跡期間中に消失した。バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。

薬物動態

アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3 アスナプレビル薬物動態パラメータの要約統計量

パラメータ 統計量	処置	
	処置 A (N = 28)	処置 B (N = 28)
C _{max} (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	48.1 (103)	64.4 (105)
T _{max} (h) 中央値 (最小値 - 最大値)	2.50 (0.500 - 4.02)	1.50 (0.500 - 8.00)

パラメータ 統計量	処置	
	処置 A (N = 28)	処置 B (N = 28)
AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	302 (95)	362 (52)
AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	316 (92)	377 (51)
T-HALF (h) 平均値 (SD)	19.3 (6.33)	17.2 (6.33)

処置 A : アスナプレビルの第 3 相用軟カプセル 100 mg × 1 カプセル、空腹時投与

処置 B : アスナプレビルの第 3 相用軟カプセル 100 mg × 1 カプセル、高脂肪食摂取後投与

本試験では、アスナプレビルの T_{max} は 0.5～8 時間であり、中央値は処置 A で 2.5 時間、処置 B で 1.5 時間であった。T-HALF の平均値は、2 つの処置間で同程度であった（17～19 時間）。

アスナプレビルの高脂肪食摂取後投与（処置 B）と空腹時投与（処置 A）の比較を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-4 アスナプレビル軟カプセルの薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する統計解析の結果

処置及び比較	C _{max} (ng/mL) 幾何平均値(CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値(CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値(CV%)
A	48.1 (103)	302 (95)	316 (92)
B	64.4 (105)	362 (52)	377 (51)
B vs A	1.340 (1.079,1.664)	1.201 (1.069,1.349)	1.195 (1.069,1.336)

処置 A : アスナプレビルの第 3 相用軟カプセル 100 mg × 1 カプセル、空腹時投与

処置 B : アスナプレビルの第 3 相用軟カプセル 100 mg × 1 カプセル、高脂肪食摂取後投与

アスナプレビル軟カプセルを高脂肪食摂取後に投与（処置 B）したときのアスナプレビルの AUC 及び C_{max} は、1 晩絶食後に投与（処置 A）したときよりもそれぞれ 20%及び 34%高かった。

結論

- 高脂肪食摂取後に投与したときのアスナプレビル軟カプセルの AUC(INF)及び C_{max} は、それぞれ 20%及び 34%増加した。
- アスナプレビルの忍容性は、食後及び空腹時の投与においておおむね良好であった。

2.7.6.5 AI447001 試験（評価資料、5.3.3.1.1）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する
プラセボ対照、単回投与試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、Bristol-Myers Squibb [REDACTED]
(米国)

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験終了日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- 健康被験者にアスナプレビルを 10～1200 mg の用量範囲で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）に対するアスナプレビル単回投与の影響を評価する。
- 血圧に対するアスナプレビル単回投与の影響を評価する。
- アスナプレビル単回投与時の薬物動態を評価する。
- アスナプレビル 50 mg を経口溶液又は経口懸濁液として投与したときの相対バイオアベイラビリティを評価する。
- アスナプレビルの薬物動態に対するリトナビルの影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、第1相、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。7種類の用量パネル（10、50、100、200、400、600 及び 1200 mg）に、各8例の健康被験者をランダムに割り付けた。アスナプレビル又はプラセボは空腹時投与した。

被験者に対して治験薬の投与開始前21日以内にスクリーニング検査を実施し、適格性を判定した。被験者は-2日目に施設に入院した。1日目に被験者をアスナプレビル群（N=6）又はプラセボ群（N=2）に3：1の比率でランダムに割り付け、単回経口投与した。ランダム化は各用量パネルの開始時に行った。用量パネル1及び2の投与期2では、ランダム化は再度行わないこととした。被験者は治験薬投与後少なくとも72時間は施設に滞在した。その後、4日目に一時帰宅して7日目に退院した。また、用量パネル1及び2の適格例については投与期2に移行することと

した。アスナプレビル又はプラセボは1日目に空腹時投与した。用量パネル1 (10 mg) の被験者は、投与期1の投与から7日間以上のウォッシュアウト期間後、用量パネル3 (100 mg) の全投与例から4日目までの安全性データを入手し、BMS社メディカルモニターが治験責任医師と協議の上で評価を行い、安全性が確認された後、投与期2に移行した。投与期2に移行した被験者は、リトナビルとの併用でアスナプレビル 10 mg 又はプラセボの単回投与を受けた。リトナビルは100 mg を2回投与し、そのうち1回はアスナプレビル 10 mg 又はプラセボ投与12時間前の軽食摂取後に、もう1回はアスナプレビル 10 mg 又はプラセボと同時に空腹時に投与した。用量パネル2 (50 mg) の被験者も同様に、投与期1の投与から7日間以上のウォッシュアウト期間後、用量パネル3 (100 mg) の全投与例から4日目までの安全性データを入手し、BMS社メディカルモニターが治験責任医師と協議の上で評価を行い、安全性が確認された後、投与期2に移行した。投与期2に移行した被験者は、アスナプレビル 50 mg 又はプラセボ経口溶液の空腹時単回投与を受けた。いずれの用量パネルでも、妊娠可能な女性は登録しなかった。

投与前及び投与後の規定時点に、身体検査、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査値の評価を実施した。また、各用量パネルの-1日目 (投与前日) 及び1日目 (投与日) の測定時刻を合わせた規定時点に、心電図及び血圧の記録を、経時的に行った。薬物動態解析用の血漿及び尿サンプルは、投与前及び投与72時間後まで採取した。安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合を表にまとめ、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。試験期間中に各被験者から採取した血液は500 mL未満であった。

増量は、1つ前の用量パネルの全投与例から4日目までの安全性データ (有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データ) を入手後、BMS社メディカルモニターが治験責任医師と協議の上で評価し、安全性を確認した後に実施可能とした。10 mg 用量パネルでは、まず2例のみに30分以上の間隔をおいて治験薬を投与 (少なくとも1例は実薬投与) し、残り6例にはその後24時間以上経過してから投与した。

試験期間は約50日間であり、スクリーニング期間を最長21日間、各投与期間を7日以上とし、用量パネル1及び2では、投与期1と2の各投与日の間に7日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者数 (計画時及び解析時)

予定被験者数は56例であり、56例を登録し、アスナプレビル群又はプラセボ群にランダム化した。入手したすべてのデータを安全性解析対象とした。55例が試験を完了し、1例が中止した (コンプライアンス不良のため)。

対象集団 (選択基準及び除外基準の概要)

年齢18~49歳、BMI 18~32 kg/m²の男性及び女性を登録した。既往歴、身体所見、12誘導心電図及び臨床検査の評価により判断した健康な被験者を本試験への参加適格者とした。授乳中、妊娠中又は妊娠可能な女性は除外した。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（各群 6 例）にアスナプレビル経口懸濁液を単回経口投与した。用量パネル 1（10 mg）では、被験者は 7 日間以上のウォッシュアウト期間を経てから投与期 2 に移行し、リトナビルとの併用でアスナプレビル 10 mg 経口懸濁液の単回投与を受けた。用量パネル 2（50 mg）では、被験者は投与期 2 に移行しアスナプレビル 50 mg 経口溶液の単回投与を受けた。

表 2.7.6.5-1 治験薬識別番号：経口懸濁液

治験薬	投与経路	治験薬識別番号	ラベル ロット番号	製品 ロット番号
アスナプレビル経口懸濁液、 10 mg	経口	650032- XXXXXXXXXX	XXXX 5794	XXXX 1653
アスナプレビル経口懸濁液、 100 mg	経口	650032- XXXXXXXXXX	XXXX 5828	XXXX 1648

表 2.7.6.5-2 治験薬識別番号：経口溶液

治験薬	投与経路	サンプル識別番号	ロット番号
アスナプレビル経口溶液用の 原薬バルク、5 mg/mL	経口	XXXXXXXXXX	XXXX 2625

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（各群 2 例）にプラセボ経口懸濁液を単回経口投与した。用量パネル 1（10 mg）では、被験者は 7 日以上ウォッシュアウト期間を経てから投与期 2 に移行し、リトナビルとの併用でプラセボ経口懸濁液の単回投与を受けた。用量パネル 2（50 mg）では、被験者は投与期 2 に移行しプラセボ経口溶液の単回投与を受けた。

プラセボ経口懸濁液は、施設内の調製手順に従い、結晶セルロース PH 101 及び溶媒を用いて施設にて調製した。プラセボ経口溶液は、施設内の調製手順に従い、ポリエチレングリコール 400、アルコール及びポリソルベート 80 を用いて施設にて調製した。

リトナビルは、市販薬を施設が入手した（ロット番号 XXXX342E22）。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。

薬物動態

薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、C₁₂、C₂₄、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F、CLR 及び%UR）は血漿中濃度時間データより算出した。

統計手法

被験者数の設定

被験者数は、統計的な検出力に基づいて設計されてはいない。しかし、アスナプレビルを各用量パネル 6 例に投与した場合、各用量パネルにおいて 80%の確率で、発現割合が 24%の有害事象を少なくとも 1 例検出可能であった。

統計手法

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び用量別に一覧及び表にまとめた。バイタルサイン、臨床検査値及び尿量も一覧に示し、用量別に要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧に示した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧に示した。

アスナプレビルが心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、QTc 間隔、PR 間隔、QRS 間隔）に及ぼす影響は、図及び要約統計量を用いて検討した。各心電図パラメータ及びそのベースラインからの変化量について、用量別に要約統計量及び最大値の度数分布を示した。ベースラインは-1 日目の同時刻における測定値とした。また、心電図パラメータとアスナプレビルの曝露量（用量、血漿中濃度など）との関係については、図を用いて明らかな相関関係の有無を検討した。

アスナプレビルが座位脈拍数に及ぼす影響についても、心拍数と同様に検討した。血圧に対するアスナプレビルの影響は、図及び要約統計量を用いて評価した。ベースラインからの血圧の変化量を用量別に要約し、時間に対してプロットした。ベースラインは-1 日目の同時刻における測定値とした。また、T_{max} における血圧パラメータとアスナプレビルの曝露量（用量、C_{max}、AUC(0-T)など）との関係については、図を用いて明らかな相関関係の有無を検討した。

アスナプレビル単回投与時の薬物動態は、各薬物動態パラメータの要約統計量により用量別に示した。T_{max} については中央値及び範囲、T-HALF については平均値及び標準偏差、その他の薬物動態パラメータについては幾何平均値及び変動係数を示した。

アスナプレビルの用量比例性を評価するため、各用量における C_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、C₁₂ 及び C₂₄ をプロットした図を作成した。治験実施計画書では規定していなかったが、アスナプレビルの用量依存性を評価するため、 $AUC(INF) = A \times Dose^{\beta}$ で示される式のべき数 β の 90%信頼区間を推定した。90%信頼区間は、AUC(INF)の対数変換値について、用量の対数変換値を固定効果とした線形回帰モデルを用いて推定した。C_{max}、AUC(0-T)、C₁₂ 及び C₂₄ についても、同様の解析を実施した。元のスケールでの回帰直線も推定し、図に示した。また、C_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、C₁₂ 及び C₂₄ の対数値と対数用量との図を、それぞれの推定された回帰直線とともに示したほか、C_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、C₁₂ 及び C₂₄ の対数値を縦軸、対数用量を横軸とし

た残差プロットを作成して、パワーモデルの適合性を検討した。パワーモデルのデータへの適合性が低かったため、アスナプレビルの用量-曝露関係の評価にはスプラインモデルも使用した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

56 例が登録され、7つの群に割り付けられてアスナプレビル 10 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg もしくは 1200 mg（各群 6 例）又はプラセボ（各群 2 例）を投与された。このうち 55 例が試験を完了し、1 例が中止した。

治験薬投与例の内訳を表 2.7.6.5-3、人口統計学的特性を表 2.7.6.5-4 に示す。

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳

			アスナプレビル用量：経口懸濁液		
	プラセボ	プラセボ/ リトナビル	10 mg	10 mg + リトナビル	50 mg
登録例数	12	2	6	5	6
投与例数	12	2	6	5	6
解析除外例数	0	0	0	0	0
中止例数	0	0	1	0	0
理由			コンプライア ンス不良		
	アスナプレビル用量：経口懸濁液				
	50 mg 経口溶液	100 mg	200 mg	400 mg	
登録例数	6	6	6	6	
投与例数	6	6	6	6	
解析除外例数	0	0	0	0	
中止例数	0	0	0	0	
	アスナプレビル用量：経口懸濁液				
	600 mg		1200 mg		
登録例数	6		6		
投与例数	6		6		
解析除外例数	0		0		
中止例数	0		0		

表 2.7.6.5-4 人口統計学的特性及び身体測定値

特性	プラセボ (n=12)	プラセボ/ リトナビル (n=2)	アスナプレビル用量：経口懸濁液 (n=6)						
			10 mg/ 10 mg + リ トナビル	50 mg/50 mg 経口溶液	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg	1200 mg
年齢 (歳)									
平均値 (SD)	32.9 (6.69)	47.5 (2.12)	32.3 (3.2)	34.0 (8.92)	36.5 (5.86)	33.0 (7.97)	27.8 (5.56)	26.3 (5.72)	33.0 (5.18)
範囲	25-44	46-49	27-37	26-47	28-46	23-41	21-35	21-35	28-40
性別 n (%)									
男性	12 (100)	2 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
人種 n (%)									
白人	5 (41.7)	1 (50)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50)	0	1 (16.7)	4 (66.7)
黒人	6 (50)	1 (50)	3 (50)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	1 (16.7)
アメリカインディアン	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0
アジア人	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
その他	1 (8.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
民族性 n (%)									
非ヒスパニック系	4 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
ヒスパニック系	8 (66.7)	2 (100)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)
BMI (kg/m ²)									
平均値 (SD)	25.22 (3.79)	30.20 (0.85)	28.12 (2.46)	25.62 (2.44)	26.08 (2.29)	26.62 (3.36)	26.43 (3.37)	25.50 (2.70)	26.07 (1.45)

安全性

死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。試験期間中、アスナプレビル経口懸濁液を 10～1200 mg の用量で投与された被験者において、有害事象に用量依存的傾向は認められなかった。アスナプレビル 50 mg 経口懸濁液と経口溶液の間で、またアスナプレビル 10 mg 及びリトナビル併用投与とアスナプレビル 10 mg 単独投与の間で、有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

有害事象の発現例数は、アスナプレビル投与例では 12 例 (28.6%)、プラセボ投与例では 3 例 (25%)、プラセボ及びリトナビル併用投与例では 1 例 (50%) であった。最もよくみられた有害事象は下痢であり、プラセボ投与例 1 例、プラセボ及びリトナビル併用投与例 1 例、アスナプレビル 200 mg 投与例 2 例の計 4 例に認められた。その他の有害事象はいずれも 1 例又は 2 例のみでみられた。発現例数が最も多かった用量群はアスナプレビル 50 mg 群及びアスナプレビル 200 mg 群であり、各 3 例 (50%) であった。有害事象の重症度の内訳は、軽度が 20 件、中等度が 5 件であった。治験責任医師により、6 件は治験薬と関連あるかもしれない、12 件は関連ないらしい、7 件は関連なしと判断された。すべての有害事象は試験終了前に消失した。アスナプレビル 50 mg 群の 1 例に、アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の臨床検査値異常が認められ、有害事象として報告された。

本試験では、臨床検査値の著しい異常が 39 件認められ、そのほとんどは単独で発現した。最もよくみられた臨床検査値の著しい異常はトリグリセリド増加であり、9 例に 11 件認められた。次いで多かったのは直接ビリルビン増加であり、プラセボ、アスナプレビル 10 mg、50 mg 及び 400 mg 群の 4 例に 5 件認められた。直接ビリルビン増加 (0.30 mg/dL、ULN = 0.20 mg/dL) は一過性であり、肝毒性を示唆するその他の臨床所見又は臨床検査値との関連性もみられなかった。アスナプレビルの用量と直接ビリルビン増加の間に明らかな用量依存性は認められなかった。

用量依存的な座位脈拍数、収縮期血圧又は拡張期血圧の変化、身体所見はなく、心電図データ (HR、QT 間隔、QTc 間隔、QRS 間隔) に臨床的に重要な傾向は認められなかった。PR 間隔の変化と血漿中アスナプレビル濃度との間に統計学的に有意な関係がみられたが、その傾向は臨床的に重大ではないと判断された。

薬物動態

アスナプレビル懸濁液を 10～1200 mg の用量で単回経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。Tmax は投与 2～4 時間後であった。アスナプレビルの血漿中濃度は二相性に消失し、消失半減期は約 14～20 時間であった。CLT/F は 440～1400 L/h (約 7,300～23,000 mL/min) であった。600 mg 単回経口投与時のアスナプレビルの平均尿中回収率 (%UR) は、投与量の約 0.0021% であった。腎クリアランス (CLR) は約 0.12 mL/min であった。リトナビル併用投与時のアスナプレビルの曝露量は、アスナプレビル単独投与時の約 4～5 倍であった。経口溶液に対する経口懸濁液の相対バイオアベイラビリティは 56% であった。

アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-5 及び表 2.7.6.5-6 に示す。

表 2.7.6.5-5 アスナプレビルの薬物動態パラメータ (Cmax、AUC(INF)、AUC(0-T)、C12 及びC24) の要約統計量

処置	Cmax (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	C12 (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	C24 (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)
アスナプレビル 10 mg	0.96[6] (66)	7.3[6] (29)	5.7[6] (32)	0.12[6] (13)	0.07[6] (19)
アスナプレビル 50 mg	9.07[6] (30)	78.9[5] (34)	68.9[6] (35)	1.28[6] (26)	0.75[6] (42)
アスナプレビル 100 mg	33.36[6] (60)	228.6[6] (40)	219.5[6] (41)	4.64[6] (45)	2.40[6] (27)
アスナプレビル 200 mg	35.84[6] (46)	391.3[6] (40)	366.9[6] (40)	10.47[6] (92)	4.30[6] (63)
アスナプレビル 400 mg	86.28[6] (78)	599.1[6] (35)	587.2[6] (35)	13.36[6] (44)	3.76[6] (42)
アスナプレビル 600 mg	269.53[6] (207)	1241.8[6] (186)	1221.8[6] (187)	17.45[6] (85)	7.16[6] (75)
アスナプレビル 10 mg + リトナビル 100 mg	4.83[5] (40)	34.2[5] (17)	30.3[5] (17)	0.61[5] (7)	0.29[5] (11)
アスナプレビル 50 mg 経口溶液	40.07[6] (52)	140.2[6] (51)	133.4[6] (50)	2.16[6] (22)	1.27[6] (50)
アスナプレビル 1200 mg	505.48[6] (131)	1944.6[6] (107)	1933.5[6] (107)	27.12[6] (66)	5.50[6] (39)

表 2.7.6.5-6 アスナプレビルの薬物動態パラメータ (Tmax、T-Half、CLT/F、CLR及び%UR) の要約統計量

処置	Tmax (h) 中央値[N] (最小値-最大値)	T-Half (h) 平均値[N] (STD)	CLT/F (L/h) 幾何平均値[N] (CV%)	CLR (mL/min) 幾何平均値[N] (CV%)	%UR (%) 幾何平均値[N] (CV%)
アスナプレビル 10 mg	3.00[6] (1.5-10.0)	17.8[6] (12.43)	1377.8[6] (35)	- -	- -
アスナプレビル 50 mg	2.23[6] (1.0-3.0)	20.3[5] (2.84)	633.9[5] (28)	- -	- -
アスナプレビル 100 mg	2.01[6] (1.5-4.0)	17.4[6] (3.95)	437.5[6] (54)	- -	- -
アスナプレビル 200 mg	2.73[6] (1.0-12.0)	20.3[6] (6.41)	511.1[6] (49)	- -	- -
アスナプレビル 400 mg	3.98[6] (2.5-4.0)	15.6[6] (3.47)	667.7[6] (48)	- -	- -
アスナプレビル 600 mg	3.98[6] (2.0-4.0)	15.2[6] (4.69)	483.2[6] (94)	0.1245[6] (87)	0.0021[6] (165)
アスナプレビル 10 mg + リトナビル 100 mg	2.00[5] (1.5-2.5)	23.7[5] (4.20)	292.6[5] (17)	- -	- -
アスナプレビル 50 mg 経口溶液	0.73[6] (0.5-1.5)	22.4[6] (7.90)	356.7[6] (44)	- -	- -
アスナプレビル 1200 mg	3.96[6] (4.0-6.0)	13.9[6] (4.07)	617.1[6] (62)	- -	- -

アスナプレビルの 10～1200 mg の範囲での用量-曝露関係を評価するため、曝露量（アスナプレビルの C_{max} 、 $AUC(INF)$ 、 $AUC(0-T)$ 、 C_{12} 及び C_{24} ） $= A \times Dose^{\beta}$ で示される式（パワーモデル）のべき数 β の点推定値及び 90%信頼区間を推定した（リトナビル及び経口溶液への移行例は除外）。しかし、残差プロットによりパワーモデルのデータへの適合性が低いことが示された。そのため、スプラインモデルを用い、アスナプレビルの 10～1200 mg での用量-曝露関係の評価に、同モデルがパワーモデルよりも適しているかどうかを検討した。パワーモデルとスプラインモデルの残差プロットを比較した結果、パワーモデルよりもスプラインモデルの方が、各用量でより統計学的に意味のある曝露量の推定値が得られると判明した。用量比に対するアスナプレビル曝露量の増加比は、200 mg 以上の用量を投与したときより、200 mg 以下の用量を投与したときの方が用量比を上回って増加した。

リトナビルの影響

リトナビルの併用投与により、アスナプレビルの C_{max} 、 $AUC(INF)$ 、 $AUC(0-T)$ 、 C_{12} 及び C_{24} の点推定値は約 4～5 倍増加した。リトナビル非併用時に対する、併用時のアスナプレビルの薬物動態パラメータの比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を超えていた。

剤形の影響

アスナプレビル 50 mg を経口溶液として投与したときの C_{max} 及び $AUC(INF)$ は、懸濁液として投与したときと比較してそれぞれ 4.4 倍及び 1.8 倍であった。 $AUC(0-T)$ 、 C_{12} 及び C_{24} も同様に増加し、アスナプレビル経口懸濁液に対する、経口溶液の薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間はいずれも 1 を超えていた。 $AUC(INF)$ でみると、経口懸濁液のバイオアベイラビリティは経口溶液の約 56%であった。

結論

- 本試験において、アスナプレビル 10～1200 mg を経口懸濁液として健康被験者に単回経口投与したとき、安全で忍容性もおおむね良好であった。また、リトナビルとの併用によるアスナプレビル 10 mg の単回投与及びアスナプレビル 50 mg 経口溶液の単回投与の忍容性も良好であった。
- アスナプレビルを 1200 mg まで単回投与しても、臨床的に重要な心電図への影響は認められなかった。心電図への影響の評価では、PR 間隔のベースラインからの変化と血漿中アスナプレビル濃度の間に明確かつ統計学的に有意な関係が認められたが、その傾向は臨床的に重要ではないと判断された。
- 座位脈拍数、収縮期血圧又は拡張期血圧に用量依存的な変化は認められなかった。
- アスナプレビル懸濁液を健康被験者に単回経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。 T_{max} は約 2～4 時間、 T_{-HALF} は約 15～20 時間であったが、 CLT/F は 50～600 mg の範囲で 438～668 L/h（7,300～11,133 mL/min）と高かった。600 mg では、未

変化体の尿中回収率は投与量に対しごくわずか（0.002%）であった。

- スプラインモデルから、用量比に対するアスナプレビル曝露量の増加比は、200 mg 以上の用量を投与したときより、200 mg 以下の用量を投与したときの方が大きいことが示された。
- リトナビルの併用投与により、アスナプレビル 10 mg の C_{max}、AUC 及び C₁₂ はいずれも約 4～5 倍に増加した。リトナビル非併用時に対する、併用時のアスナプレビルの薬物動態パラメータの推定比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を超えていた。
- アスナプレビル 50 mg の経口溶液と経口懸濁液を比較した結果、経口溶液投与時のアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(INF)はそれぞれ経口懸濁液投与時の約 4.4 倍及び 1.8 倍であった。アスナプレビル経口懸濁液に対する、経口溶液の薬物動態パラメータの幾何平均値比の 90%信頼区間の下限は、いずれも 1 を超えていた。経口懸濁液のバイオアベイラビリティは経口溶液の約 56%であった。

2.7.6.6 AI447003 試験（評価資料、5.3.3.1.2）

試験の標題：健康被験者を対象にアスナプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するプラセボ対照、反復投与試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、[REDACTED]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験終了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- 健康被験者にアスナプレビルを反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）に対するアスナプレビル反復経口投与の影響を評価する。
- 健康被験者に単回及び反復経口投与したときのアスナプレビルの薬物動態を、累積係数、定常状態に達するまでの時間、日内変動などを指標に評価する。

試験デザイン

本試験は、第1相、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。6種類の用量パネルを設定し、用量パネルごとに健康被験者8例をランダム化した。アスナプレビル（10、50、100、200、400及び600 mgを12時間ごとに投与）又はプラセボを空腹時に投与した。

被験者に対して1日目の治験薬投与前21日以内にスクリーニング検査を実施し、適格性を判定した。被験者は-1日目に施設に入院した。1日目に被験者をアスナプレビル群（n=6）又はプラセボ群（n=2）に3:1の比率でランダムに割り付け、14日間反復経口投与（12時間ごと）した。被験者は14日目の治験薬最終投与後少なくとも72時間は施設に滞在した。14日目の投与は午前投与のみとした。被験者は17日目に一時帰宅して、21日目に退院した。

投与前及び投与後の規定時点に身体検査、バイタルサイン、12誘導心電図及び臨床検査値の評価を実施した。また、各用量パネルの-1、1、3、7及び14日目に規定の時間間隔で、測定時刻を一致させた心電図及び血圧の連続測定を実施した。薬物動態解析用の血漿サンプルは、1日目の投与前及び投与12時間後まで採取し、14日目にも投与前及び投与72時間後まで採取した。安全性の評価は、報告された有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合を表にまとめ、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価

した。試験期間中に各被験者から採取した血液は 500 mL 未満であった。

増量については、1 つ前の用量パネルのすべてのアスナプレビル投与例から 14 日目の安全性データ（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データ）を入手して BMS 社メディカルモニターが評価を行い、治験責任医師と協議の上、問題ないことが確認された場合に限り認めた。

各被験者の試験期間は、最長 21 日間のスクリーニング期間を含め、約 42 日であった。同一被験者での増量を行わず、試験未完了例（有害事象による中止例を除く）に対する被験者の補充を認めた。

被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 48 例であり、48 例を登録し、アスナプレビル群（各群 6 例、計 36 例）又はプラセボ群（各群 2 例、計 12 例）にランダム化した。入手したすべてのデータを安全性解析対象とした。登録例のうち 46 例が試験を完了し、2 例が中止した（中止理由：同意撤回 1 例、HIV 陽性の除外基準に該当 1 例）。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～49 歳、BMI 18～32 kg/m² の男性及び女性を登録した。既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査の評価により判断した健康な被験者を本試験への参加適格者とした。女性は授乳中、妊娠中又は妊娠可能ではないこととした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（各群 6 例）にアスナプレビルカプセルを 14 日間経口投与した。

表 2.7.6.6-1 治験薬識別番号：カプセル

治験薬	投与経路	治験薬識別番号	ラベルロット番号	製品ロット番号
アスナプレビル カプセル 10 mg	経口	650032-██████	██████4131	██████9303
アスナプレビル カプセル 100 mg	経口	650032-██████	██████4174	██████7091

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（各群 2 例）にプラセボを 14 日間経口投与した。

表 2.7.6.6-2 治験薬識別番号：プラセボカプセル

治験薬	投与経路	治験薬識別番号	ラベルロット番号	製品ロット番号
プラセボ	経口	000000-██████	██████4180	██████1129

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。

薬物動態

薬物動態パラメータ [C_{max}、T_{max}、C_{min}、AUC(TAU)、T-HALF、CLT/F、14 日目の定常状態における平均血漿中濃度 (C_{ss-av})、変動の程度 (DF、定常状態における C_{max} と C_{min} の差を C_{ss-av} で除した値)、累積係数 (AI)] を血漿中濃度時間データから算出した。

統計手法

被験者数の設定

本試験では、統計的な検出力に基づいた被験者数の設定は行わなかった。しかし、アスナプレビルを各用量パネル 6 例に投与した場合、各用量パネルにおいて 80%の確率で、発現割合が 24%の有害事象を少なくとも 1 件検出可能であった。

統計解析

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び用量別に一覧及び表に示した。バイタルサイン及び臨床検査値も一覧に示し、用量別に要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧に示した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧に示した。

アスナプレビルが心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、QTc 間隔、PR 間隔、QRS 間隔）に及ぼす影響は、図及び要約統計量を用いて検討した。心電図パラメータごとに要約統計量及び最大値の度数分布を用量及び試験日別に示し、それぞれの-1 日目の測定時刻を一致させたベースラインからの変化量も記載した。また、心電図パラメータとアスナプレビルの曝露量の指標との関係を、散布図を用いて検討した。

アスナプレビル反復投与時の薬物動態は、薬物動態パラメータを用量及び試験日別に要約統計量として示した。累積係数並びに AUC、C_{max} 及び C_{min} の日内変動の幾何平均値比について、点推定値及び信頼区間を算出した。これらの推定値は、対数変換データに一般化線形モデルを当てはめて推定した。治験実施計画書では規定していなかったが、10～600 mg の範囲での用量-曝露関係の評価するため、曝露量のパワーモデル（アスナプレビルの C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} = $A \times \text{Dose}^\beta$ ）のべき数 β の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。パワーモデルの残差を検討した結果、同モデルの適合度が低かったため、用量-曝露関係の評価にはスプラインモデルでも検討した。また、用量依存性を評価するため、C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} を用量に対してプロットする散布図を作成した。定常状態に達するまでの時間は、C_{min} の要約統計量及び C_{min} の幾何平均値を試験日に対してプロットした図から検討した。AUC(TAU)の 1 日目に対する 14 日目の比（累

積係数) については、点推定値及び 90%信頼区間を算出した。日内変動は、C_{max}、AUC(TAU) 及び C_{min} の 14 日目 (午前投与) に対する 13 日目 (午後投与) の比の点推定値及び 90%信頼区間から評価した。統計解析はすべて、SAS/STAT[®]バージョン 8.2 を用いて行った。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計 48 例が登録され、7 つの群で、アスナプレビル 10、50、100、200、400 もしくは 600 mg (各群 6 例) 又はプラセボ (各群 2 例、計 12 例) を 12 時間ごとに投与された。このうち 46 例が試験を完了し、2 例が中止した。

治験薬投与例の内訳を表 2.7.6.6-3、人口統計学的特性を表 2.7.6.6-4 に示す。

表 2.7.6.6-3 被験者の内訳

	プラセボ	アスナプレビル経口投与			
		10 mg	50 mg	100 mg	200 mg
登録例数	12	6	6	6	6
投与例数	12	6	6	6	6
解析除外例数	0	0	0	0	0
中止例数					
同意撤回	1	0	0	0	0
	アスナプレビル経口投与				
	400 mg		600 mg		
登録例数	6		6		
投与例数	6		6		
解析除外例数	0		0		
中止例数					
その他：除外基準に抵触	1		0		

表 2.7.6.6-4 人口統計学的特性及び身体測定値

特性	プラセボ (n = 12)	アスナプレビル用量 (n = 6)					
		10 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg
年齢 (歳)							
平均値 (SD)	34.5 (8.95)	35.3 (3.20)	32.0 (6.51)	32.2 (10.82)	32.8 (12.02)	36.7 (7.97)	40.3 (4.46)
範囲	19 - 48	29 - 37	21 - 37	21 - 43	23 - 48	26 - 47	34 - 47
性別 n (%)							
男性	11 (91.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)
女性	1 (8.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
人種 n (%)							
白人	5 (41.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	6 (100)
黒人	7 (58.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0
その他	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0
民族性 n (%)							
非ヒスパニック系	5 (41.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)
ヒスパニック系	7 (58.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
BMI (kg/m ²)							
平均値	27.85	28.30	28.02	24.67	27.15	24.92	24.80
(SD)	(2.70)	(2.37)	(3.28)	(1.67)	(3.83)	(4.37)	(2.03)

安全性

死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。試験期間中、アスナプレビルを 10～600 mg の用量で 12 時間ごとに投与された被験者において、有害事象の発現に用量依存的傾向は認められなかった。有害事象の発現割合はアスナプレビル 10 mg 群及び 400 mg 群で最も高かった (83.3%)。

有害事象は、アスナプレビルをいずれかの用量で 12 時間ごとに投与された被験者では 25 例 (69.4%)、プラセボ投与例では 6 例 (50%) に発現した。アスナプレビルの用量別の発現例数は、10 mg 群では 5 例 (83.3%)、50 mg 群では 4 例 (66.7%)、100 mg 群では 4 例 (66.7%)、200 mg 群では 3 例 (50%)、400 mg 群では 5 例 (83.3%)、600 mg 群では 4 例 (66.7%) であった。

最もよくみられた有害事象は頭痛であり、プラセボ投与例では 12 例中 3 例 (25%)、アスナプレビル投与例では 36 例中 9 例 (25%) の計 12 例に認められた。頭痛の発現例数をアスナプレビルの用量別にみた場合、10、50、100 及び 400 mg 群では各 2 例、600 mg 群では 1 例であった。

次いでよくみられた有害事象は頻尿であり、アスナプレビル投与例の 36 例中 7 例 (19.4%) に認められた。その内訳は、10 mg 群 4 例、50 mg 群 1 例、200 mg 群 2 例であった。有害事象として報告されたこれらの頻尿 (軽度～中等度) は、4 例では投与継続のまま自然消失し、3 例では投与中止から 1、2 及び 6 日後に消失した。1 件の有害事象を除き、いずれも治験薬と関連ありと判断された。尿検査及び血清クレアチニン値から、腎機能の変化を示す徴候は認められなかった。高用量群 (400 mg 及び 600 mg) では、頻尿の報告はなかった。

本試験では、臨床検査値の著しい異常が 35 件認められた。最もよくみられた臨床検査値の著しい異常は 9 例 (プラセボ群 3 例、アスナプレビル 10、100、200 及び 600 mg 群各 1 例、50 mg 群 2 例) に認められた尿中白血球増加 (9 件) であり、次いで空腹時トリグリセリド増加 (プラセボ群 3 例、アスナプレビル 50 mg 及び 600 mg 群各 1 例) が多かった。その他の著しい異常のほとんどは単発的なものであった。本試験では、著しい異常の発現に明らかな用量依存的傾向は認められなかった。

用量依存的なバイタルサインの変化、身体所見はなく、心電図データ (HR、QT 間隔、QRS 間隔、PR 間隔) に臨床的に重要な傾向は認められなかった。血漿中濃度が高いほど $\Delta QTcF$ が延長するという傾向が、1 日目 [傾きの推定値: 0.063 msec*mL/ng、90%信頼区間: (-0.01630, 0.1420)] 及び 14 日目 [0.093、(-0.1029, 0.2895)] の両日にわずかに認められたが、検討した用量範囲では、その傾向性は臨床的に重要ではないと判断された。

薬物動態

ノンコンパートメント解析によるアスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-5 及び表 2.7.6.6-6 に示す。

表 2.7.6.6-5 アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量 (Cmax、AUC(TAU)、Cmin、C_{ss}-av)

投与	試験日	Cmax (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(TAU) (ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	Cmin (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	C _{ss} -av (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)
アスナプレビル 10 mg 1 日 2 回	1	0.365[6] (56)	2.30[6] (35)	0.158[6] (57)	-
	14	1.975[6] (51)	9.43[6] (42)	0.710[6] (71)	0.786[6] (42)
アスナプレビル 50 mg 1 日 2 回	1	11.845[6] (106)	28.46[6] (74)	1.114[6] (67)	-
	14	38.577[6] (55)	108.52[6] (49)	6.105[6] (44)	9.043[6] (49)
アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回	1	12.650[6] (78)	50.46[6] (51)	2.583[6] (47)	-
	13	54.518[6] (44)	287.93[6] (28)	13.110[6] (29)	-
	14	59.669[6] (75)	257.97[6] (40)	9.473[6] (25)	21.498[6] (40)
アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回	1	33.337[6] (122)	97.73[6] (101)	4.328[6] (50)	-
	14	87.930[6] (62)	300.08[6] (39)	8.438[6] (60)	25.007[6] (39)
アスナプレビル 400 mg 1 日 2 回	1	97.305[6] (55)	378.10[6] (43)	15.182[6] (48)	-
	14	228.049[5] (51)	596.14[5] (39)	10.140[5] (42)	49.678[5] (39)
アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回	1	211.348[6] (56)	628.48[6] (39)	19.551[6] (89)	-
	14	489.106[6] (77)	1257.36[6] (57)	16.700[6] (76)	104.780[6] (57)

表 2.7.6.6-6 アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量 (Tmax、T-HALF、CLT/F、DF及びAI)

投与	試験日	Tmax (h) 中央値[N] (最小値 - 最大値)	T-HALF (h) 平均値[N] (SD)	CLT/F (L/h) 幾何平均値[N] (CV%)	DF 幾何平均値[N] (CV%)	Cmin の AI ^a 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(TAU)の AI ^a 幾何平均値[N] (CV%)
アスナプレビル 10 mg 1 日 2 回	1	2.500[6] (1.00 - 8.00)	- -	- -	- -	- -	- -
	14	2.500[6] (2.50 - 6.00)	23.36[6] (6.206)	1060[6] (48)	1.481[6] (52)	4.489[6] (45)	4.110[6] (41)
アスナプレビル 50 mg 1 日 2 回	1	2.250[6] (1.00 - 2.50)	- -	- -	- -	- -	- -
	14	2.500[6] (2.00 - 2.50)	17.36[6] (7.054)	461[6] (43)	3.377[6] (36)	5.478[6] (36)	3.813[6] (24)
アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回	1	2.750[6] (1.50 - 4.00)	- -	- -	- -	- -	- -
	13	4.509[6] (1.00 - 8.00)	- -	- -	- -	- -	- -
	14	2.500[6] (1.00 - 2.53)	19.42[6] (8.404)	388[6] (31)	2.231[6] (43)	3.667[6] (63)	5.113[6] (73)
アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回	1	2.500[6] (1.50 - 4.00)	- -	- -	- -	- -	- -
	14	2.500[6] (2.00 - 2.50)	19.13[6] (3.974)	667[6] (46)	3.082[6] (61)	1.949[6] (78)	3.071[6] (68)
アスナプレビル 400 mg 1 日 2 回	1	2.500[6] (2.50 - 3.00)	- -	- -	- -	- -	- -
	14	2.500[5] (2.50 - 3.00)	18.99[5] (3.469)	671[5] (55)	4.355[5] (34)	0.672[5] (35)	1.775[5] (40)
アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回	1	2.500[6] (2.50 - 8.00)	- -	- -	- -	- -	- -
	14	2.500[6] (2.00 - 4.00)	21.30[6] (10.362)	477[6] (67)	4.479[6] (41)	0.854[6] (28)	2.001[6] (43)

^a 累積係数 (AI) : AUC(TAU)及び Cmin の 1 日目に対する 14 日目の比

注 : Cmin は投与 12 時間後の濃度とした。

アスナプレビルをカプセルとして 10～600 mg の用量で 1 日 2 回反復経口投与したとき、アスナプレビルの最高血漿中濃度 (Tmax) の中央値は、投与 2.25～4.5 時間後であった。アスナプレビルの血漿中濃度は二相性に減少し、消失半減期の平均値は 17.4～23.4 時間であった。14 日目の CLT/F は 338～1060 L/h (約 6500～17700 mL/min) であった。最高血漿中濃度及び血漿中濃度時間曲線下面積は用量依存的に増加した。治験実施計画書で規定したとおり、パワーモデルを用いて曝露量の用量比例性を評価した。

しかし、スプラインモデルはパワーモデルより適合度が良好であると考えられ、スプラインモデルにより、用量増加に伴うアスナプレビル曝露量の増加量は 200 mg 未満の用量の方が 200 mg 以上の用量より大きいことが示された。アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回投与後の AUC(TAU)及び Cmax の両パラメータとも、調整済み幾何平均値の 14 日目 (午前投与) に対する 13 日目 (午後投与) の比の点推定値の 90%信頼区間に 1 が含まれ、その点推定値はほぼ 1 であったことから、重要な日内変動はないことが示された。しかし、Cmin は午後投与時の方が午前投与時より高く、日内変動が確認された。アスナプレビル 1 日 2 回投与では、おおむね投与 7 日後までに定常状態に達した。AUC(TAU)の累積係数の幾何平均値は、10、50、100、200、400 及び 600 mg 1 日 2 回投与後、それぞれ 4.1、3.8、5.1、3.1、1.8 及び 2.0 であった。Cmin の累積係数の幾何平均値は、それぞれ 4.5、5.5、3.7、1.9、0.7 及び 0.9 であった。全般的に、これらの累積係数の 90%信頼区間の上限は 1 をわずかに下回るか、1 を超えていた。累積係数は高用量投与時の方が相対的に低いと考えられた。アスナプレビル反復投与後の曝露量の被験者間変動 (AUC(TAU)の CV) は 14 日目で 39～57%であった。

結論

- 健康被験者にアスナプレビルを 10～600 mg の用量範囲で 12 時間ごとに 14 日間反復経口投与したとき、アスナプレビルは安全かつ忍容性も良好であった。死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。
- アスナプレビルを 600 mg の用量まで 12 時間ごとに 14 日間反復投与しても、臨床的に重大な心電図への影響は認められなかった。
- アスナプレビルを 14 日間投与 (10～600 mg を 12 時間ごと) したときの Tmax の中央値は投与後 2.25～4.5 時間であり、血漿中濃度は二相性に減少した。消失半減期の平均値は 17～23 時間であったが、定常状態における CLT/F の平均値は 338～1060 L/h と高かった。
- 用量増加に伴い曝露量が増加し、その増加量は 200 mg 未満の用量の方が 200 mg 以上の用量より大きいと考えられた。
- アスナプレビル 1 日 2 回投与では、おおむね投与 7 日後までに定常状態に達した。AUC(TAU)の累積係数 (AI) の幾何平均値は 1.8～5.1 であり、Cmin の AI の幾何平均値は 0.7～5.5 であった。AI は、検討した用量のうち高用量投与時の方が相対的に低いと考えられ、代謝の自己誘導の可能性が示唆された。
- アスナプレビル 100 mg を 12 時間ごとに投与したとき、Cmin の日内変動が確認された。

Cmin は、13 日目の午後投与時の方が 14 日目の午前投与時より高かった。Cmax 及び AUC(TAU)に顕著な日内変動は認められなかった。

2.7.6.7 AI447005 試験（評価資料、5.3.3.1.3）

試験の標題：日本人の男性健康被験者を対象としたアスナプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するランダム化、プラセボ対照、単回及び反復投与試験（パート A：単回投与、パート B：反復投与）

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [redacted] [redacted]、[redacted] [redacted]
[redacted]（日本）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日：20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 日本人の男性健康被験者を対象に、アスナプレビルの単回（200～1200 mg）及び反復（200、400 及び 600 mg を 12 時間ごと）投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- アスナプレビルの単回及び反復経口投与が心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔を含む心電図パラメータに及ぼす影響を評価する。
- 単回及び反復経口投与後のアスナプレビルの薬物動態プロファイルを評価する。
- アスナプレビルの単回及び反復経口投与が収縮期及び拡張期血圧に及ぼす影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、第 1 相、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与試験で、2 つのパートで構成された。パート A では、200 mg を開始用量とした 5 用量のアスナプレビル（200、400、600、900 及び 1200 mg）を予定し、アスナプレビル又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。パート B では、パート A の安全性評価後、パート A で検討した 5 用量のうち、十分な安全性及び忍容性プロファイルを示し、適切な用量範囲となる 3 用量を選択し、空腹時に 1 日 2 回 14 日間経口投与した。パート B で計画したアスナプレビルの用量は 200、400 及び 600 mg 1 日 2 回であった。本試験では各パネル 8 例の被験者がアスナプレビル又はプラセボに 3:1 の比率でランダムに割り付けられた。

パート A

各パネルでの実施スケジュールを以下に示す。

被験者は-2 日に施設に入院した。試験期間中は規定時点にバイタルサイン（血圧及び心拍数）、身体所見、心電図及び臨床検査の評価を実施し、各パネルの-1 日目及び 1 日目には測定時刻を一致させた心電図及び血圧の測定を経時的に実施した。また、試験期間中は有害事象の有無を注意深く観察した。血漿サンプルは投与 72 時間後まで薬物動態解析用として採取した。1 日目に、アスナプレビル（又はプラセボ）経口懸濁液を少なくとも（約）10 時間の絶食後に単回投与した。排尿を促すため、いずれの被験者も投与 2 時間後に 150 mL の水を摂取した。被験者は投与 72 時間後まで施設に入院した。4 日目に所定の退院時評価を完了してから一時帰宅し、7 日目に事後検査のために再来院した。スクリーニングから 7 日目までの採血量は被験者 1 例あたり 150 mL 未満であった。

パート B

各パネルでの実施スケジュールを以下に示す。

被験者は-2 日に施設に入院した。午前投与のみ、アスナプレビル（又はプラセボ）カプセルを少なくとも（約）10 時間の絶食後に 14 日間経口投与した。排尿を促すため、いずれの被験者も投与 2 時間後に 150 mL の水を摂取した。被験者は 14 日目の最終投与の 72 時間後まで施設に入院した。14 日目の投与は午前投与のみとした。17 日目に所定の退院前評価を完了してから一時帰宅し、21 日目に事後検査のために再来院した。各パネルの-1 日目（投与開始前日）、1 日目（投与開始日）、7 日目及び 14 日目の規定時点に、測定時刻を一致させた心電図及び血圧の測定を経時的に実施し、-1 日目の測定値をベースラインとした。スクリーニングから 21 日目までの採血量は被験者 1 例あたり 250 mL 未満であった。安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき行った。試験期間中は規定時点に身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値を評価した。また、試験期間中は有害事象の有無を注意深く観察した。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

本試験では、1 つ前のパネルの全投与例から得られた安全性データ（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データ）をブリストル・マイヤーズ株式会社のメディカルモニターが治験責任医師と協議の上で評価を行い、安全性が確認された後、次のパネルへ移行した。1 日目の治験薬投与前 21 日以内に実施したスクリーニング来院を含め、パート A 及びパート B の予定実施期間はそれぞれ最大で 28 日及び 42 日であった。試験終了日は、最後の被験者の最終来院日とした。各被験者の最終来院日は最後の追跡検査日とし、パート A では 7 日目、パート B では 21 日目に設定された。

被験者数（計画時及び解析時）

パート A

アスナプレビル（30 例）

プラセボ（10 例）

パート B

アスナプレビル（18 例）

プラセボ（7 例）

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

1) 文書による同意取得

- a) 文書による同意が得られている。

2) 対象集団

- a) 既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査値において、正常範囲から臨床的に重要な逸脱がないと判断された男性健康被験者
- b) BMI が $19 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ (BMI = 体重(kg) / [身長(m)]²)

3) 年齢及び性別

- a) 20～49 歳の男性

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

パート A では 5 用量（200、400、600、900 及び 1200 mg）のアスナプレビル経口懸濁液を各パネル 6 例に単回投与し、パート B では 3 用量（計画では 200、400 及び 600 mg）のアスナプレビルカプセルを各パネル 6 例に 12 時間ごとに 14 日間反復投与した。

パート A

経口懸濁液用のアスナプレビルは、20 mL 容タイプ I 透明ガラスバイアル（ロット番号 ■■■4436）に充填された白色～微黄白色のアスナプレビルの粉末としてブリistol・マイヤーズ スクイブ社が供給した。

パート B

アスナプレビルは、フリー体のアスナプレビルを 100 mg（ロット番号 ■■■2946）含有する、白色～微黄白色の顆粒又は粉末をツーピースの灰色、不透明の 0 号硬ゼラチンカプセルに充填し、ブリistol・マイヤーズ スクイブ社が供給した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

パート A では 5 用量（200、400、600、900 及び 1200 mg）のアスナプレビル経口懸濁液（上記参照）のいずれかのマッチングプラセボ経口懸濁液（溶媒のみ）を各パネル 2 例に一晩絶食後に単回投与し、パート B では 3 用量（200、400 及び 600 mg）のアスナプレビルカプセルのいずれかのマッチングプラセボカプセル（ロット番号 ■■■9129）を各パネル 2 例に空腹時に 14 日間反復投与した。パート A の投与は 1 日目に実施し、パート B では 1～13 日目は 12 時間ごとに、14 日目は午前に投与した。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき実施した。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について検討した。

薬物動態

アスナプレビルの単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは、血漿中濃度時間データに基づき以下のとおり算出した。

パート A : C_{max}、T_{max}、C₁₂、C₂₄、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F

パート B : C_{max}、C_{min} (C₂₄)、T_{max}、AUC(TAU)、T-HALF、CLT/F、AI、DF、C_{ss-av}

統計手法

被験者数の設定

被験者数は、統計的な検出力に基づいて設定されてはいないが、アスナプレビルの各パネルの 6 例において、80%の確率で発現割合 24%以上の有害事象を少なくとも 1 例検出できる。

統計解析

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び用量別に一覧及び表を作成した。バイタルサイン及び臨床検査値は用量別に一覧を作成し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

アスナプレビルが心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、QTc 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔）に及ぼす影響については、図及び要約統計量を用いて検討した。各心電図パラメータ及びそれに対応する、測定時刻を一致させたベースライン（即ち、-1 日目の同時刻における測定値）からの変化について、要約統計量及び最大値の度数分布を用量別に示した。心電図パラメータとアスナプレビルの曝露量との関係は、散布図を用い、明らかな相関関係の有無を検討した。

アスナプレビルが血圧に及ぼす影響については、図及び要約統計量を用いて検討した。ベース

ライン（-1 日目の同時刻における測定値）からの血圧変化を用量別に要約し、時間に対してプロットした。

アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量は、パート A では用量別に、パート B では用量及び試験日別に表を作成した。単回及び反復投与における用量依存性は、用量に対する C_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、C₁₂、C₂₄ 及び C_{max}、C_{min} (C₂₄)、AUC(TAU)のパワーモデル及び散布図を用いて評価した。

さらにパート B では、定常状態に達するまでの時間を C_{min} の要約統計量及び C_{min} の幾何平均値を試験日に対してプロットすることにより評価した。反復投与によるアスナプレビル曝露の蓄積は、C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} について一般化線形モデルを用い、14 日目と 1 日目の幾何平均値比の点推定値と 90%信頼区間を推定した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に要約する。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳

	パート A	パート B	全体
登録例数	40	25	65
投与例数	40	25	65
解析除外例数	0	0	0
中止例数	0	1 ^a	1

^a 初回投与時のコンプライアンス不良のため、プラセボ群に割り付けられた被験者 1 例が試験を中止した。

被験者はすべて健康な日本人男性であり、平均年齢はパート A が 28.1 歳、パート B が 28.4 歳、平均 BMI はパート A が 21.19 kg/m²、パート B が 21.75 kg/m² であった。表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示すとおり、ベースライン及び人口統計学的特性は各群で類似していた。

表 2.7.6.7-2 ベースライン及び人口統計学的特性：パート A

特性	プラセボ群 (N = 10)	全アスナプレビル群 (N = 30)	全被験者 (N = 40)	アスナプレビル群 (各群 N = 6)				
				200 mg 群	400 mg 群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群
年齢 (歳)								
平均値	26.1	28.8	28.1	32.2	33.5	27.2	28.0	23.0
(SD)	(5.32)	(6.85)	(6.54)	(7.73)	(6.47)	(3.54)	(8.22)	(2.45)
範囲	20 - 36	20 - 44	20 - 44	24 - 43	28 - 44	24 - 32	20 - 41	20 - 27
体重 (kg)								
平均値	61.79	61.57	61.63	65.83	63.18	58.10	62.53	58.22
(SD)	(4.798)	(7.186)	(6.612)	(8.828)	(6.312)	(9.106)	(4.951)	(4.506)
範囲	55.1 - 67.8	50.3 - 81.1	50.3 - 81.1	57.0 - 81.1	54.0 - 71.6	50.3 - 73.9	54.5 - 67.9	50.6 - 63.9
身長 (cm)								
平均値	170.50	170.39	170.42	175.00	168.98	166.57	173.42	167.97
(SD)	(6.258)	(6.385)	(6.273)	(5.551)	(5.357)	(7.709)	(6.386)	(3.647)
範囲	161.1 - 181.4	158.1 - 182.4	158.1 - 182.4	168.1 - 182.4	164.2 - 178.5	158.1 - 177.8	165.4 - 180.6	163.7 - 172.6

特性	プラセボ群 (N = 10)	全アスナプレビル群 (N = 30)	全被験者 (N = 40)	アスナプレビル群 (各群 N = 6)				
				200 mg 群	400 mg 群	600 mg 群	900 mg 群	1200 mg 群
BMI (kg/m ²)								
平均値	21.28	21.16	21.19	21.47	22.12	20.82	20.78	20.62
(SD)	(1.538)	(1.614)	(1.576)	(2.202)	(1.941)	(1.569)	(1.009)	(1.065)
範囲	19.8 - 24.0	18.7 - 24.4	18.7 - 24.4	19.3 - 24.4	20.0 - 24.3	18.7 - 23.4	19.5 - 22.1	18.7 - 21.4

略語：SD = 標準偏差

出典：5.3.3.1.3 (表 S3.1A-I 及び S3.1A-II)

表 2.7.6.7-3 ベースライン及び人口統計学的特性：パートB

特性	プラセボ群 (N = 7)	全アスナプレビル群 (N = 18)	全被験者 (N = 25)	アスナプレビル群 (各群 N = 6)		
				200 mg 群	400 mg 群	600 mg 群
年齢 (歳)						
平均値	29.6	28.0	28.4	31.0	26.8	26.2
(SD)	(8.06)	(4.92)	(5.82)	(6.54)	(4.12)	(2.48)
範囲	23 - 46	22 - 39	22 - 46	25 - 39	22 - 34	22 - 29
体重 (kg)						
平均値	66.61	64.29	64.94	64.22	65.18	63.48
(SD)	(6.126)	(4.095)	(4.732)	(3.880)	(5.160)	(3.684)
範囲	58.4 - 76.4	56.4 - 71.4	56.4 - 76.4	58.1 - 69.6	56.4 - 71.4	59.9 - 68.3
身長 (cm)						
平均値	171.56	173.29	172.80	172.82	174.90	172.15
(SD)	(6.825)	(4.279)	(5.024)	(1.968)	(5.719)	(4.553)
範囲	164.1 - 179.7	165.7 - 183.3	164.1 - 183.3	170.5 - 175.1	167.9 - 183.3	165.7 - 176.8
BMI (kg/m ²)						
平均値	22.60	21.42	21.75	21.50	21.32	21.45
(SD)	(1.146)	(1.373)	(1.398)	(1.499)	(1.250)	(1.606)
範囲	20.4 - 23.7	19.1 - 23.9	19.1 - 23.9	19.8 - 23.9	19.6 - 22.8	19.1 - 23.5

略語：SD = 標準偏差

出典：5.3.3.1.3 (表 S3.1B-I 及び S3.1B-II)

安全性

本試験期間中に、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。アスナプレビルを 200～1200 mg の用量で単回経口投与された被験者並びに 200、400 及び 600 mg の用量で 1 日 2 回反復経口投与された被験者では、有害事象の発現割合及び種類に用量依存的な傾向は認められなかった。

パートA

アスナプレビル群では 7 例 (23%) に 10 件、プラセボ群では 3 例 (30%) に 8 件の有害事象が認められた。最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎及び尿中蛋白陽性であった。鼻咽頭炎はプラセボ群の 1 例、アスナプレビル 400 mg 群の 1 例、アスナプレビル 1200 mg 群の 1 例の計 3 例に認められた。尿中蛋白陽性もプラセボ群の 1 例、アスナプレビル 400 mg 群の 2 例の計 3 例に認められた。その他の有害事象はすべて、1 例又は 2 例のみでの発現であった。有害事象の発現例

数が最も多かった投与群はアスナプレビル 1200 mg 群で、4 例（67%）であった。有害事象はすべて軽度であった。治験責任医師により、6 件が治験薬と関連あり、12 件が治験薬と関連なしと判断された。いずれの有害事象も試験終了前に消失した。尿中蛋白陽性がアスナプレビル 400 mg 群の 2 例で認められ、臨床検査値異常の有害事象として報告された。また、トリグリセリド増加がアスナプレビル 1200 mg 群の 1 例で認められ、臨床検査値異常の有害事象として報告された。

本試験では、臨床検査値の著しい異常が 18 件認められ、そのほとんどが単発的なものであった。最もよくみられた臨床検査値の著しい異常は白血球数減少であり、3 例に 5 件認められ、次いで、マグネシウム減少が 3 例（うち 1 例はプラセボ群）に 3 件認められた。直接ビリルビン増加（0.30 mg/dL、ULN = 0.20 mg/dL）が 400 mg 群及び 600 mg 群の 2 例に認められたが、持続的なものではなく、肝毒性を示唆するその他の臨床所見又は臨床検査所見も認められなかった。アスナプレビルの用量と直接ビリルビン増加の間に明らかな用量-反応関係は認められなかった。

アスナプレビルが心電図パラメータ（心拍数、QT、QTc、PR、QRS）及び血圧に及ぼす影響は、図及び要約統計量の両方を用いて検討した。血漿中アスナプレビル濃度と QTcF 及び Δ QTcF との関係は、散布図を用いて検討した。血圧パラメータとアスナプレビル曝露の関係は、散布図を用いて検討した。用量依存的な収縮期又は拡張期血圧の変化、身体所見はなく、心電図データ（心拍数、QT、QTc、QRS、PR）に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

パート B

アスナプレビル群では 11 例（61%）に 18 件、プラセボ群では 2 例（29%）に 2 件の有害事象が認められた。最もよくみられた有害事象は下痢であり、アスナプレビル 200 mg 群の 1 例、400 mg 群の 5 例、600 mg 群の 4 例の計 10 例に認められた。その他の有害事象はすべて、1 例又は 2 例のみでの発現であった。有害事象の発現例数が最も多かった投与群はアスナプレビル 400 mg 群で、5 例（83%）であった。有害事象はすべて軽度であった。治験責任医師により、9 件が治験薬と関連あり、11 件が治験薬と関連なしと判断された。いずれの有害事象も試験終了前に消失した。クレアチンホスホキナーゼ増加がアスナプレビル 200 mg 群の 1 例で認められ、臨床検査値異常の有害事象として報告された。また、アルカリホスファターゼ増加がアスナプレビル 400 mg 群の 1 例で認められ、臨床検査値異常の有害事象として報告された。

臨床検査値の著しい異常のほとんどが単発的なものであった。最もよくみられた臨床検査値の著しい異常は総ビリルビン増加であり、3 例に認められ、次いで、直接ビリルビン増加がアスナプレビル 400 mg 群及び 600 mg 群の 2 例に認められた。直接ビリルビン増加（0.30 mg/dL、ULN = 0.20 mg/dL）は持続的なものではなく、肝毒性を示唆するその他の臨床所見又は臨床検査所見も認められなかった。アスナプレビルの用量と直接ビリルビン増加の間に明らかな用量-反応関係は認められなかった。

アスナプレビルが心電図パラメータ（心拍数、QT、QTc、PR、QRS）及び血圧に及ぼす影響は、図表及び要約統計量の両方を用いて検討した。血漿中アスナプレビル濃度と QTcF 及び Δ QTcF との関係は、散布図を用いて検討した。血圧パラメータとアスナプレビル曝露の関係は、散布図を用いて検討した。用量依存的な収縮期又は拡張期血圧 DBP の変化、身体所見はなく、心電図デー

タ（心拍数、QT、QTc、QRS、PR）に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

薬物動態

パート A

アスナプレビル懸濁液をヒトに 200～1200 mg の用量範囲で単回経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。Tmax の中央値は投与約 3～4 時間後であった。アスナプレビルの血漿中濃度時間曲線の消失相は二相性を示し、半減期の平均値は約 15～21 時間であった。CLT/F の幾何平均値は 161～440 L/h であった。曝露量（Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)）の増加は検討した用量範囲（200～1200 mg）で用量比を下回った。

アスナプレビルの 200～1200 mg の範囲での用量-曝露関係进行评估するため、アスナプレビルの曝露量（Cmax、C12、C24、AUC(INF)及び AUC(0-T)）= $A \times \text{Dose}^\beta$ （パワーモデル）で示される式のべき数 β の点推定値及び 90%信頼区間を推定した。

薬物動態パラメータのべき数 β の点推定値は、Cmax を除き、1 を大きく下回り、それらの 90%信頼区間はすべて 0.8～1.25 の区間より広がった。これらの結果から、アスナプレビルの曝露量は検討した用量範囲（200～1200 mg）で用量比を下回って増加すると考えられる。

アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 及び表 2.7.6.7-5 に要約する。また、パワーモデルによるアスナプレビル曝露量を表 2.7.6.7-6 に要約する。

表 2.7.6.7-4 アスナプレビルの薬物動態パラメータ（Cmax、AUC(INF)、AUC(0-T)、C12 及び C24）の要約統計量（パート A）

用量	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 CV %	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 CV %	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 CV %	C12 (ng/mL) 幾何平均値 CV %	C24 (ng/mL) 幾何平均値 CV %
アスナプレビル 200 mg (N = 6)	68.32 81	540.05 65	570.62 67	11.69 72	6.45 68
アスナプレビル 400 mg (N = 6)	811.52 47	2477.05 43	2492.28 43	18.65 34	7.56 59
アスナプレビル 600 mg (N = 6)	448.31 153	1843.54 103	1870.72 102	22.34 51	9.33 17
アスナプレビル 900 mg (N = 6)	703.57 110	2744.60 90	2793.48 89	33.6 89	11.47 38
アスナプレビル 1200 mg (N = 6)	727.69 147	2693.43 137	2726 137	23.49 61	9.07 53

表 2.7.6.7-5 アスナプレビルの薬物動態パラメータ（Tmax、T-HALF及びCLT/F）の要約統計量（パートA）

用量	Tmax (h) 中央値 (最小値 - 最大値)	T-HALF (h) 平均値 SD	CLT/F (L/h) 幾何平均値 CV%
アスナプレビル 200 mg (N = 6)	4.00 (4.0 - 6.0)	19.64 8.01	350.5 67
アスナプレビル 400 mg (N = 6)	3.50 (3.0 - 4.0)	15.43 2.19	160.5 78
アスナプレビル 600 mg (N = 6)	4.00 (2.5 - 4.0)	17.13 3	320.7 58
アスナプレビル 900 mg (N = 6)	4.00 (3.0 - 6.0)	21.16 11.57	322.2 90
アスナプレビル 1200 mg (N = 6)	2.75 (1.5 - 4.0)	15.68 7.75	440.2 147

表 2.7.6.7-6 パワーモデルによるアスナプレビル曝露量（パートA）

曝露量	定数 A の対数値の点推定値	べき数 β の点推定値 (90%信頼区間)
Cmax	1.34	1.168 (0.471, 1.864)
C12	0.01	0.482 (0.170, 0.793)
C24	0.489	0.264 (0.027, 0.500)
AUC(0-T)	2.264	0.827 (0.348, 1.306)
AUC(INF)	2.409	0.808 (0.334, 1.281)

パート B

アスナプレビルカプセルをヒトに 200～600 mg の用量範囲で 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。Tmax の中央値は約 2～3 時間であり、血漿中濃度時間曲線の消失相は二相性を示し、累積係数から求めた半減期の平均値は 22～33 時間であった。曝露量 (Cmax、Cmin 及び AUC(TAU)) は、ばらつきはあるものの、検討した用量範囲 (200～600 mg) で用量比をわずかに上回って増加した。AUC(TAU) の累積係数の幾何平均値は 1.79～2.38 であった。定常状態に達するまでの時間は、Cmin の要約統計量、及び Cmin の幾何平均値を試験日に対してプロットすることにより評価した。その結果、アスナプレビルの反復投与開始後、おおむね 3 日目から 5 日目までに定常状態に到達すると考えられた。アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に要約する。

表 2.7.6.7-7 アスナプレビルの薬物動態パラメータ (Cmax、Cmin、AUC(TAU)、CLT/F及びCss-av) の要約統計量 (パートB)

用量	試験日	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 CV %	Cmin (ng/mL) 幾何平均値 CV %	AUC(TAU) (ng*h/mL) 幾何平均値 CV %	CLT/F (L/h) 幾何平均値 CV %	Css-av (ng/mL) 幾何平均値 CV %
アスナプレビル 200 mg (N = 6)	1 日目	123.01 34	11.97 39	450.09 24	-	-
	14 日目	310.22 65	10.12 47	804.13 34	248.7 31	67.01 34
アスナプレビル 400 mg (N = 6)	1 日目	139.20 69	12.03 46	569.30 60	-	-
	14 日目	624.91 63	9.42 56	1356.98 52	294.8 62	113.08 52
アスナプレビル 600 mg (N = 6)	1 日目	277.31 46	19.4 30	1028.40 41	-	-
	14 日目	889.00 62	14.89 49	2229.63 54	269.1 48	185.80 54

表 2.7.6.7-8 アスナプレビルの薬物動態パラメータ (Tmax、Effective T-HALF、DF及びAI) の要約統計量 (パートB)

用量	試験日	Tmax (h) 中央値 (最小値 - 最大値)	Effective T-HALF (h) 平均値 SD	DF 幾何平均値 CV %	AI 幾何平均値 CV %
アスナプレビル 200 mg (N = 6)	1 日目	2.5 (2.5 - 3.0)	-	2.87 33	-
	14 日目	2.5 (2.0 - 4.0)	21.81 13.17	4.44 32	1.79 39
アスナプレビル 400 mg (N = 6)	1 日目	2.75 (2.0 - 4.0)	-	2.60 35	-
	14 日目	2.25 (1.5 - 3.0)	32.77 15.72	5.44 13	2.38 37
アスナプレビル 600 mg (N = 6)	1 日目	3.0 (2.5 - 4.0)	-	2.96 10	-
	14 日目	2.5 (1.5 - 3.0)	32.16 27.9	4.70 12	2.17 65

Effective T-HALF = 累積係数から求めた半減期

結論

- 本試験において、健康な日本人男性被験者におけるアスナプレビル 200～1200 mg の単回経口投与及びアスナプレビル 200～600 mg の 1 日 2 回反復経口投与は安全で忍容性は良好であった。
- アスナプレビル 200～1200 mg の単回経口投与後及びアスナプレビル 200、400 及び 600 mg の 1 日 2 回反復経口投与後に、臨床的に重大な心電図パラメータへの影響は認められなかった。
- アスナプレビルの単回及び反復経口投与後に臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。
- パート A において、アスナプレビル懸濁液をヒトに 200～1200 mg の用量範囲で単回経

口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。T_{max} の中央値は投与後約 3～4 時間であった。血漿中濃度時間曲線の消失相は二相性を示し、半減期の平均値は約 15～21 時間であった。CLT/F の幾何平均値は 161～440 L/h であった。曝露量 (C_{max}、AUC(0-T)及び AUC(INF)) の増加は検討した用量範囲 (200～1200 mg) で用量比を下回っていた。

- パート B において、アスナプレビルカプセルをヒトに 200～600 mg の用量範囲で 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。T_{max} の中央値は約 2～3 時間であり、血漿中濃度時間曲線の消失相は二相性を示し、累積係数から求めた半減期の平均値は 22～33 時間であった。曝露量 (C_{max}、C_{min} 及び AUC(TAU)) は、ばらつきはあるものの、検討した用量範囲 (200～600 mg) で用量比をわずかに上回って増加した。AUC(TAU)の累積係数の幾何平均値は 1.79～2.38 であった。
- アスナプレビルの反復投与開始後、おおむね 3 日目から 5 日目までに定常状態に到達すると考えられた。

付録 2.7.6.7-1 すべての有害事象：治験薬投与例（AI447005 試験：投与期間）

パート A

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）							
	プラセボ群 N = 10	アスナプレビル群						全被験者 N = 40
		アスナプレビル 200 mg 群 N = 6	アスナプレビル 400 mg 群 N = 6	アスナプレビル 600 mg 群 N = 6	アスナプレビル 900 mg 群 N = 6	アスナプレビル 1200 mg 群 N = 6	全アスナプレ ビル群 N = 30	
発現例数	3 (30.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (23.3)	10 (25.0)
臨床検査	2 (20.0)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (13.3)	6 (15.0)
尿中蛋白陽性	1 (10.0)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.7)	3 (7.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)	1 (2.5)
血中フィブリノゲン増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)	1 (2.5)
血中尿酸増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
白血球数増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	3 (10.0)	5 (12.5)
鼻咽頭炎	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (6.7)	3 (7.5)
咽頭炎	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)	2 (5.0)
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (6.7)	2 (5.0)
下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (6.7)	2 (5.0)
神経系障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.5)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.5)

MedDRA version : 12.0

出典 : 5.3.3.1.3 (表 S.6.4A)

パート B

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)					
	プラセボ群 N = 7	アスナプレビル群				全被験者 N = 25
		アスナプレビル 200 mg 群 N = 6	アスナプレビル 400 mg 群 N = 6	アスナプレビル 600 mg 群 N = 6	全アスナプレビル群 N = 18	
発現例数	2 (28.6)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (61.1)	13 (52.0)
胃腸障害	0	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	10 (55.6)	10 (40.0)
下痢	0	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	10 (55.6)	10 (40.0)
腹痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
臨床検査	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	4 (16.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (4.0)
好中球数増加	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.0)
神経系障害	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (16.7)	3 (12.0)
頭痛	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	2 (8.0)
失神寸前の状態	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (4.0)
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
結膜充血	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)

MedDRA version : 12.0

出典 : 5.3.3.1.3 (表 S.6.4B)

付録 2.7.6.7-2 治験薬と関連のある有害事象：治験薬投与例（AI447005 試験：投与期間）

パート A

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）							
	プラセボ群 N = 10	アスナプレビル群						全被験者 N = 40
		アスナプレビル 200 mg 群 N = 6	アスナプレビル 400 mg 群 N = 6	アスナプレビル 600 mg 群 N = 6	アスナプレビル 900 mg 群 N = 6	アスナプレビル 1200 mg 群 N = 6	全アスナプレビル群 N = 30	
発現例数	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (6.7)	3 (7.5)
臨床検査	1 (10.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)	2 (5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.3)	1 (2.5)
尿中蛋白陽性	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)	1 (2.5)
下痢	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (3.3)	1 (2.5)

MedDRA version：12.0

出典：5.3.3.1.3（表 S.6.2A-1）

パート B

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)					
	プラセボ群 N = 7	アスナプレビル群				全被験者 N = 25
		アスナプレビル 200 mg 群 N = 6	アスナプレビル 400 mg 群 N = 6	アスナプレビル 600 mg 群 N = 6	全アスナプレビル群 N = 18	
発現例数	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	7 (38.9)	9 (36.0)
胃腸障害	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (33.3)	6 (24.0)
下痢	0	0	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (33.3)	6 (24.0)
腹痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
臨床検査	2 (28.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	4 (16.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (4.0)
好中球数増加	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (4.0)

MedDRA version : 12.0

出典 : 5.3.3.1.3 (表 S.6.2B-I)

2.7.6.8 AI447010 試験（評価資料、5.3.3.1.4）

試験の標題：男性健康被験者における $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビルの薬物動態及び代謝を検討する第1相試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、[REDACTED]（米国）、
[REDACTED]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験終了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- 男性健康被験者に $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビルを単回経口投与したときの薬物動態、代謝、排泄経路及び排泄率を評価し、代謝物を定性的に検出する。

副次目的

- $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビル 200 mg 単回経口投与の安全性を評価する。

試験デザイン

本試験は、男性健康被験者9例を対象とした非ランダム化、オープンラベル、単回投与試験であった。-1日目にすべての組み入れ基準を満たした被験者は、胆汁採取を目的とした胃十二指腸チューブ留置に対する同意の有無に応じて、治験責任医師によりグループ1又はグループ2に割り付けられた。

グループ1：被験者6例に $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビル 200 mg 経口溶液（総放射能：約 100 μCi ）を単回経口投与した。

グループ2：被験者3例に $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビル 200 mg 経口溶液（総放射能：約 100 μCi ）を単回経口投与した。投与1時間前に、胃十二指腸チューブ末端を十二指腸係蹄の下行脚のファーター膨大部近位に留置した（画像で確認）。胆汁サンプルは、1日目の投与3時間後から8時間後まで持続吸引法で採取した。胆嚢収縮を促すため、投与7時間後に Kinevac[®]（sincalide）20 ng/kg を静脈内投与した。

試験期間中は、有害事象がないかすべての被験者を注意深く観察した。安全性は、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき評価した。

グループ1では、総放射能、薬物動態及び生体内変換評価用の血液サンプルを8日間にわたり規定時点に採取した。また、全尿及び便サンプルを8日間又は退院時まで採取し、総放射能を計

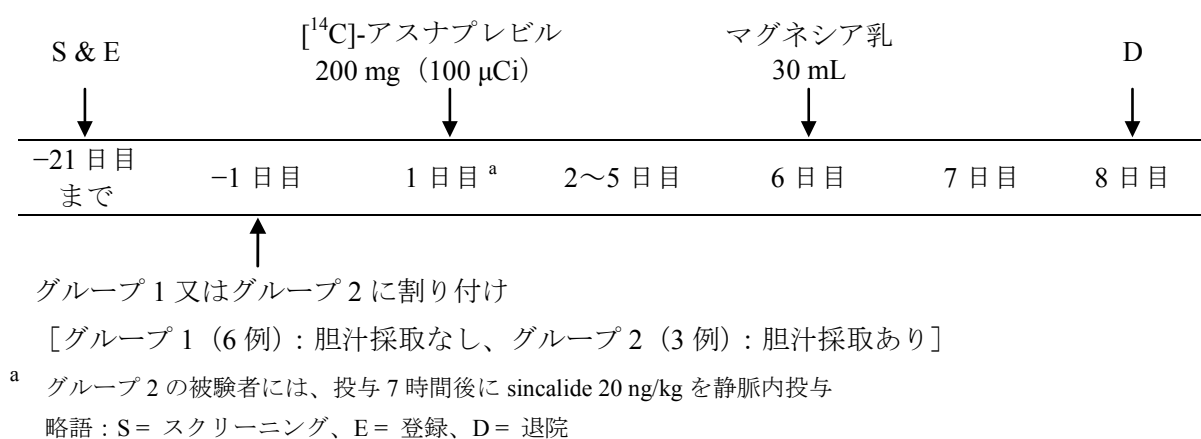
測した。嘔吐した場合、サンプルとして吐物を採取し、総放射能を計測した。

グループ 2 では、総放射能、薬物動態及び生体内変換評価用の血液サンプルを 8 日間にわたり規定時点に採取した。また、全尿及び便サンプルを採取し、総放射能を計測した。胆汁は投与 3 時間後から 8 時間後まで持続吸引法で採取し、総放射能を計測した。嘔吐した場合、サンプルとして吐物を採取し、総放射能を計測した。

退院前までに排便を確認するため、6 日目の朝にすべての被験者に下剤としてマグネシア乳を単回経口投与した。

投与した総放射能の 90%以上が回収された被験者又は 24 時間間隔で測定した尿及び糞便中の放射能量の合計が 2 日連続で投与放射能量の 1%以下であった被験者から順次、8 日目以降に退院させた。入院期間は最長で 10 日目までとした。放射能の排泄が想定していたよりも緩徐であった場合には、血液、尿及び便サンプルを追加で 1~2 回採取するため、施設に再来院するよう被験者に依頼した。試験の概略図を図 2.7.6.8-1 に示す。

図 2.7.6.8-1 試験の概略図



被験者数（計画時及び解析時）

予定した被験者数は 9 例であり、9 例全員を解析した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な男性（18~45 歳）を本試験への参加適格者とした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者に $[^{14}\text{C}]$ -アスナプレビル 200 mg（総放射能：約 100 μCi ）を単回経口投与した（製品ロット番号 ■■■8315）。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

薬物動態学的評価

グループ 1：単回投与時のアスナプレビル及び総放射能の薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F 及び総放射能に対するアスナプレビルの AUC 比）を血漿中濃度時間データから算出した。試験期間中、血液、尿及び便サンプルを採取し、総放射能を計測した。総放射能の尿中排泄率（%UR）、総放射能の糞便中排泄率（%FE）、総放射能回収率（%Total）は尿及び便データから算出した。

グループ 2：単回投与時のアスナプレビル及び総放射能の薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F 及び総放射能に対するアスナプレビルの AUC 比）を血漿中濃度時間データから算出した。試験期間中、血液、尿、便及び胆汁サンプルを採取し、総放射能を計測した。%UR 及び%FE は尿及び便データから、総放射能の胆汁中排泄率（%BE）は胆汁データから、%Total は尿、便及び胆汁データから算出した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の被験者数は、統計的な検出力に基づいて設計されていないが、被験者 6 例のデータを用いた場合、アスナプレビルの C_{max} 及び AUC(INF)の幾何平均値の推定値が真の幾何平均値のそれぞれ 34%及び 30%以内に入る確率は 90%となる。これらの計算は、アスナプレビルの C_{max} 及び AUC(INF)が対数正規分布し、被験者間変動係数がそれぞれ 46%及び 40%（AI447001 試験から算出）であるという仮定に基づいている。

統計解析

安全性

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及びグループ別に記載し、一覧及び表を

作成した。バイタルサイン及び臨床検査値はグループ別に一覧を作成し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査結果も一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

薬物動態

アスナプレビル及び総放射能の薬物動態パラメータ [C_{max}、T_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F 及び AUC (アスナプレビル) /AUC (総放射能)] の要約統計量をグループ別に示した。%UR、%FE、%BE (グループ 2 のみ) 及び%Total については、採取間隔ごとの回収率及び採取期間全体での累積回収率の要約統計量を被験者全体及びグループ別に示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

計 9 例に治験薬を投与した。胆汁採取なしの被験者 1 例が、治験実施計画書で規定されたすべての薬物動態解析用サンプル採取後の 9 日目に同意を撤回し、15 日目に安全性評価項目の再検査のために来院した。8 例が予定どおりに試験を完了した。人口統計学的特性及びベースラインの身体測定値をそれぞれ表 2.7.6.8-1 及び表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性の要約

	[¹⁴ C]-アスナプレビル 200 mg 胆汁採取なし N = 6	[¹⁴ C]-アスナプレビル 200 mg 胆汁採取あり N = 3	合計 N = 9
年齢 N	6	3	9
平均値	23.2	24.7	23.7
中央値	19.5	27.0	21.0
最小値、最大値	18, 39	19, 28	18, 39
標準偏差	8.23	4.93	7.00
年齢区分 (%) < 65	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
性別 (%) 男性	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)
人種 (%) 白人	5 (83.3)	1 (33.3)	6 (66.7)
黒人／アフリカ 系米国人	0	1 (33.3)	1 (11.1)
ハワイ原住民／ その他の太平洋 諸島系	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)
民族性 (%) ヒスパニック系 ／ラテン系	3 (50.0)	0	3 (33.3)

	[¹⁴ C]-アスナプレビル 200 mg 胆汁採取なし N = 6	[¹⁴ C]-アスナプレビル 200 mg 胆汁採取あり N = 3	合計 N = 9
非ヒスパニック系／ラテン系	3 (50.0)	3 (100.0)	6 (66.7)

表 2.7.6.8-2 身体測定値の要約

試験期間／来院日	[¹⁴ C]-アスナプレビル 200 mg 胆汁採取なし N = 6	[¹⁴ C]-アスナプレビル 200 mg 胆汁採取あり N = 3	合計 N = 9
投与前／スクリーニング			
身長 (cm)			
N	6	3	9
平均値	176.12	182.03	178.09
中央値	175.30	182.90	177.80
最小値、最大値	167.6, 188.0	177.8, 185.4	167.6, 188.0
標準偏差	8.169	3.873	7.362
体重 (kg)			
N	6	3	9
平均値	83.23	96.47	87.64
中央値	86.60	105.70	91.60
最小値、最大値	54.4, 106.6	74.8, 108.9	54.4, 108.9
標準偏差	18.833	18.832	18.818
BMI (kg/m ²)			
N	6	3	9
平均値	26.68	29.00	27.46
中央値	27.35	31.60	29.80
最小値、最大値	19.4, 31.9	23.7, 31.7	19.4, 31.9
標準偏差	4.993	4.590	4.710

安全性

本試験では、[¹⁴C]-アスナプレビル 200 mg（総放射能：約 100 μ Ci）の投与は安全であり、忍容性もおおむね良好であった。

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。6 例に 11 件の有害事象が認められ、その内訳は、顔面発赤（2 例）、胃腸障害（4 例）、浮動性めまい（1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（2 例）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（2 例）であった。このうち顔面発赤、AST 増加及び ALT 増加は、治験薬と関連ありと判断された。いずれの事象も軽度であり、処置なく消失した。また、5 例に 7 件の臨床検査値の著しい異常が認められ、その内訳は、AST 増加（1 例）、ALT 増加（1 例）、総カルシウム増加（1 例）、血清カリウム増加（2 例）、アルブミン減少（1 例）及び空腹時ブドウ糖減少（1

例) であった。臨床的に重要な心電図所見、バイタルサイン異常及び身体所見は認められなかった。

薬物動態

アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3 に、総放射能の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.8-4 に要約する。

表 2.7.6.8-3 アスナプレビルの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

処置 アスナプレビル 200 mg	Cmax (ng/ml) 幾何平均値 (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	Tmax (h) 中央値 (最小値 - 最大値)	T-HALF (h) 平均値 (SD)	CLT/F (L/h) 幾何平均値 (CV%)
グループ 1 (n = 6) 胆汁採取なし	367.3 (72)	1084.0 (63)	1087.3 (63)	1.75 (1.0 - 4.0)	22.45 (6.366)	183.9 (48)
グループ 2 (n = 3) 胆汁採取あり	313.6 (87)	681.7 (77)	684.0 (77)	1.00 (1.0 - 1.5)	17.52 (8.184)	292.4 (64)

表 2.7.6.8-4 総放射能の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

処置 アスナプレビル 200 mg	Cmax (ng-equiv/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(0-T) (ng-equiv*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(INF) (ng-equiv*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	Tmax (h) 中央値 (最小値 - 最大値)	T-HALF (h) 平均値 (SD)	CLT/F (L/h) 幾何平均値 (CV%)	%UR ^a 平均値 (SD)	%FE 平均値 (SD)	%BE 平均値 (SD)	%Total 平均値 (SD)	AUC (アスナプレビル) /AUC (総放射能) (%) 幾何平均値 (CV%)
グループ 1 (n = 6) 胆汁採取なし	491.5 (65)	4119.9 (50)	4843.6 (48)	1.75 (1.5 - 4.0)	39.71 (14.000)	41.3 (54)	0.241 (0.1816)	83.862 (9.4301)	-	84.023 (9.4800)	22.448 (25)
グループ 2 (n = 3) 胆汁採取あり	405.2 (82)	2442.2 (82)	未報告 ^b	1.00 (1.0 - 1.5)	未報告 ^b	未報告 ^b	0.185 (0.0377)	73.128 (1.6592)	8.143 (4.1353)	81.394 (5.5606)	16.751 (44)

^a 尿中総放射能回収率の解析対象例数 (n) は、グループ 1 では 4 例、グループ 2 では 2 例であった。

^b グループ 2 の 3 例中 2 例では、AUC(INF)に対する外挿部分の割合が 20%を超えた。

%UR = 総放射能の尿中排泄率

%FE = 総放射能の糞便中排泄率

%BE = 総放射能の胆汁中排泄率 (グループ 2 のみ)

%Total = 総放射能回収率

[¹⁴C]-アスナプレビル 200 mg 経口溶液を投与したときの最高血漿中濃度到達時間は1～4時間以内であり、血漿中濃度は少なくとも投与後 72～96 時間まで定量可能であった。嘔吐した被験者はいなかった。

胆汁採取なしの群では、アスナプレビルの C_{max} の幾何平均値は 367 ng/mL と総放射能の血漿中の C_{max} (492 ng-equiv/mL) より低く、AUC(INF)は 1087 ng*h/mL と総放射能の血漿中 AUC(INF) (4844 ng-equiv*h/mL) の 22%であった。これらの結果から、アスナプレビルは C_{max} 時点では循環血中放射能の主要成分であるが、時間と共にその割合は大幅に低下することが示された。血漿中 T-HALF の平均値はアスナプレビルでは 22.5 時間、総放射能では 39.7 時間であり、総放射能の方が長かった。

グループ 1 では、尿及び便サンプルの採取期間全体 (0～240 時間) で、投与放射能の 0.24% (範囲：0.05%～0.49%) が尿中から、83.86% (範囲：68.69%～95.65%) が糞便中から回収された。全排泄物からの平均放射能回収率 (尿及び糞便中回収率を併合) は 84.02% (範囲：68.69%～95.65%) であった。

グループ 2 では、尿及び便サンプルの採取期間全体 (0～240 時間) で、投与放射能の 0.19% (範囲：0.16%～0.21%) が尿中から、73.13% (範囲：71.25%～74.41%) が糞便中から回収された。また、5 時間の胆汁採取期間中に、投与放射能の 8.14% (範囲：5.18%～12.87%) が胆汁中から回収された。全排泄物からの平均放射能回収率 (尿、糞便及び胆汁中回収率を併合) は 81.39% (範囲：76.59%～87.49%) であった。

結論

- [¹⁴C]-アスナプレビル経口溶液を投与したとき、[¹⁴C]-アスナプレビルは速やかに吸収された。T_{max} は 1～4 時間であり、大部分の被験者で投与 2 時間未満であった。
- アスナプレビル及び血漿中総放射能の T-HALF (それぞれ 22.5 時間、39.7 時間) から、代謝物が比較的長期にわたり血漿中に存在すると考えられる。
- 胆汁採取なしの群において、C_{max} はアスナプレビル (367 ng/mL) と総放射能 (492 ng-equiv/mL) で同程度であり、AUC(INF)はアスナプレビルの方が低かった (総放射能の 22%) ことから、投与初期にはアスナプレビルが放射能の主要成分であるが、時間と共に代謝物の割合が上昇することが示された。
- 総放射能の主排泄経路は糞便中 (約 84%) であり、腎排泄の寄与は小さかった。胆汁採取ありの群では、胆汁からの総放射能の検出が可能であり、5 時間 (投与 3～8 時間後) の採取期間における胆汁回収率は約 8%であった。このように、胆汁採取ありの群で胆汁から総放射能が回収されたことが、2 群間で総放射能の糞便中回収率 (それぞれ 73%、84%) に差が生じた主な原因であった。
- 全排泄物からの総放射能回収率は、10 日間で投与量の約 80%～85%であった。
- 本試験の男性健康被験者において、[¹⁴C]-アスナプレビル 200 mg の単回経口投与は安全であり、忍容性も良好であると考えられた。

2.7.6.9 AI447030 試験（評価資料、5.3.3.1.5）

試験の標題：米国在住の中国人及び白人健康被験者を対象とした 2 用量のアスナプレビル軟カプセルの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するオープンラベル、ランダム化、単回及び反復投与、クロスオーバー試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 米国在住の中国人及び白人健康被験者にアスナプレビル軟カプセルを単回投与したときの定常状態における薬物動態の差を算出する。

副次目的

- アスナプレビル軟カプセル単回投与時の定常状態における薬物動態を明らかにする。
- アスナプレビル軟カプセル 100 mg 投与時及び 200 mg 投与時の薬物動態を比較する。
- 米国在住の中国人及び白人健康被験者にアスナプレビル軟カプセルを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

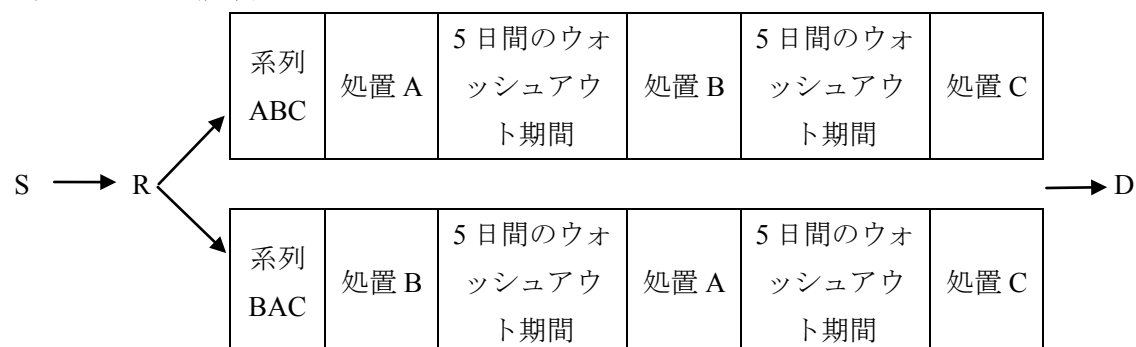
- 有機アニオントランスポーター（OATP）である OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 遺伝子の一塩基多型とアスナプレビルの血漿中薬物動態との関連性を検討する。なお、探索的目的は、中国人被験者と白人被験者間での薬物動態パラメータの比較から必要と判断された場合に検討することとした。

試験デザイン

本試験は、米国在住の中国人及び白人健康被験者にアスナプレビル軟カプセルを空腹時投与するオープンラベル、ランダム化、3 処置、3 期、2 系列クロスオーバー試験であった。投与前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を判定した。被験者は-1 日目（投与前日）に施設に入院し、該当する民族コホート（中国人又は白人）に割り付けられ、2 種類の投与系列のいずれかにランダム化された。被験者は-1 日目から 21 日目に退院するまで施設に入院した。

試験デザインの概略図を以下に示す。

試験デザインの概略図



S	R	T	W	T	W	T	D
-21	1	1	1～5	6	6～10	11～20	21
日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目	日目

略語：S= スクリーニング、R= ランダム化、T= 投与、W= ウォッシュアウト、D= 退院

2つの民族コホートに計32例

コホート1= 中国人被験者16例（男女各8例）

コホート2= 白人被験者16例（男女各8例）

系列ABC= 中国人被験者8例（男女各4例）と白人被験者8例（男女各4例）

系列BAC= 中国人被験者8例（男女各4例）と白人被験者8例（男女各4例）

処置A： アスナプレビル軟カプセル 100 mg（1×100 mg）を単回経口投与

処置B： アスナプレビル軟カプセル 200 mg（2×100 mg）を単回経口投与

処置C： アスナプレビル軟カプセル 100 mg（1×100 mg）を約12時間ごとに1日2回を9日間反復経口投与後、アスナプレビル軟カプセル 100 mg（1×100 mg）を単回（1日）経口投与

系列ABCの被験者は1日目に処置A（アスナプレビル軟カプセル 100 mg の単回経口投与）を受け、6日目に処置B（アスナプレビル軟カプセル 200 mg の単回経口投与）を受けた。処置Aと処置Bの後には、それぞれ5日間（120時間）のウォッシュアウト期間を設定した。

系列BACの被験者は1日目に処置B（アスナプレビル軟カプセル 200 mg の単回経口投与）を受け、6日目に処置A（アスナプレビル軟カプセル 100 mg の単回経口投与）を受けた。処置Bと処置Aの後には、それぞれ5日間（120時間）のウォッシュアウト期間を設定した。

被験者は全員（系列ABC及びBAC）、11日目に処置C〔アスナプレビル軟カプセル 100 mg を1日2回9日間（11～19日目）経口投与後、20日目にアスナプレビル軟カプセル 100 mg を単回経口投与（午前投与のみ）〕を開始した。

処置A及びBでは、投与前に10時間以上絶食し、投与後も4時間は絶食を継続した。処置Cの期間中は、投与前に2時間以上絶食し、投与後も2時間は絶食を継続した。

また、臨床検査用のサンプル採取前に 8 時間以上絶食することとした。

薬物動態解析用の血液サンプルは、1 日目と 6 日目の投与前及び投与後 72 時間までの規定時点、11、13、15、17 及び 19 日目の投与前、並びに 20 日目の投与前及び投与後 12 時間までの規定時点に採取した。

試験期間中は規定の評価時点に安全性評価を行い、安全性を観察した。被験者は 21 日目に臨床検査などの安全性データの評価を完了してから退院した。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験では、32 例への投与を予定していた。72 例が登録され、このうち 32 例がランダム化され、32 例全員が試験を完了した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

18～45 歳の健康な中国人及び白人の男女とした。中国人被験者は中国／台湾か米国本土で生まれ、中国／台湾で生まれた両親を持ち、父母ともに中国系の家系であることを証明できることとした。中国人被験者の BMI は 18～25 kg/m²、白人被験者の BMI は 18～30 kg/m²であった。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 A = アスナプレビル軟カプセル 100 mg を経口投与（ロット番号 ■■■ 7687）

処置 B = アスナプレビル軟カプセル 2 × 100 mg を経口投与（ロット番号 ■■■ 7687）

処置 C = アスナプレビル軟カプセル 1 × 100 mg を 1 日 2 回 9 日間経口投与後、処置 C の 10 日目にアスナプレビル軟カプセル 1 × 100 mg を単回経口投与（ロット番号 ■■■ 7687）

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

投与期間

被験者は単回投与を 2 日（1 日目と 6 日目）受けたあと、反復投与を 9 日間（11～19 日目）受け、単回投与を 1 日（20 日目）受けた。試験参加期間はスクリーニングから試験終了までの最長 42 日間とした。

評価項目

薬物動態

ノンコンパートメント法を用いて、アスナプレビルの以下の薬物動態パラメータを血漿中濃度時間データに基づき算出した。

単回投与時（処置 A 及び B）

最高血漿中濃度（C_{max}）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(0-T)）及び投与 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)）を指標としたアスナプレビルの全身曝露量を算出した。また、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（T-HALF）、血漿における見かけの全身クリアランス（CLT/F）及び終末相の見かけの分布容積（V_z/F）も評価した。

反復投与時（処置 C）

C_{max}、投与 0 時間から 12 時間までの AUC（AUC(0-12)）、20 日目のプロファイリング終了時における最低血漿中濃度（C₁₂）を指標としたアスナプレビルの全身曝露量を算出した。また、T_{max}、定常状態における平均血漿中濃度（C_{ss-av}）、CLT/F 並びに C_{max}、C₁₂ 及び AUC の累積係数、変動の程度、並びに累積係数から求めた T-HALF も評価した。

安全性

安全性の評価は、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体測定値及び臨床検査の結果に基づき行った。試験期間中は、有害事象がないか被験者を注意深く観察した。

統計手法

薬物動態

アスナプレビル 100 mg 及び 200 mg 単回投与時の中国人コホートと白人コホート間での薬物動態の差は、対数変換したアスナプレビルの AUC(INF)、AUC(0-T)及び C_{max} について、用量ごとに一般化線形モデルを用いて推定した [AUC(INF)については、白人被験者 6 例から得られた 100 mg 投与時の AUC(INF)を除外したため、200 mg のみ解析した]。本モデルでは、民族及び投与期を固定効果とし、幾何平均値比（中国人／白人）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。そのほかに、民族及び投与期を固定効果とし、体重を共変量とするモデルを用いて解析した。

アスナプレビル 100 mg 投与時の中国人コホートと白人コホート間での定常状態における薬物動態の差は、処置 C 後の対数変換したアスナプレビルの AUC(0-12)、C₁₂ 及び C_{max} について、一般化線形モデルを用いて推定した。本モデルでは、民族を固定効果とし、幾何平均値比（中国人／白人）の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。そのほかに、民族を固定効果とし、体重を共変量とするモデルを用いた解析も実施した。

各民族コホート内でのアスナプレビル 100 mg 単回投与時と 200 mg 単回投与時の薬物動態の差は、対数変換したアスナプレビルの AUC(INF)、AUC(0-T)及び C_{max} について、民族コホートごとに一般化線形モデルを用いて推定した [AUC(INF)については、白人被験者から得られた 100 mg 単回投与時のデータに限界があったため、中国人被験者のみ解析した]。本モデルでは、系列、投与期及び処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした。

上記すべての薬物動態パラメータの要約統計量を処置及び民族別に表に示した。また、薬物動

態パラメータを処置及び民族別に要約し、性別の内訳を示した。民族に対する個々の C_{max}、C₁₂（処置 C のみ）及び AUC を処置別にプロットした。同様に、処置に対する個々の C_{max} 及び AUC を民族別にプロットした。処置 C での定常状態を評価するため、試験日に対するトラフ濃度を民族別にプロットした。

安全性

記録された有害事象はすべて一覧に示した。また、有害事象を器官別大分類及び基本語別に要約し、民族及び処置別の内訳とともに表にまとめた。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は一覧に示し、民族及び投与系列（系列 ABC、BAC）別に要約した。身体所見及び臨床検査値の異常は一覧に示した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 2.7.6.9-1 に要約する。

表 2.7.6.9-1 民族別の被験者の内訳（安全性解析対象集団）

項目	中国人 (N = 16)	白人 (N = 16)	合計 (N = 32)
登録例数	-	-	72
ランダム化例数 (%)	16	16	32 (44.4)
投与例数	16	16	32
試験完了例数 (%)	16 (100.0)	16 (100.0)	32 (100.0)
試験未完了例数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

略語：N = 被験者数

被験者のベースライン及び人口統計学的特性を表 2.7.6.9-2 に要約する。

表 2.7.6.9-2 ベースライン及び人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

評価項目	中国人 (N = 16)	白人 (N = 16)	合計 (N = 32)
年齢（歳） 平均値（SD） 範囲（最小値、最大値）	30.4 (7.61) 19, 43	28.9 (7.84) 20, 42	29.7 (7.64) 19, 43
性別、n（%） 男性 女性	8 (50.0) 8 (50.0)	8 (50.0) 8 (50.0)	16 (50.0) 16 (50.0)
人種、n（%） ^a 中国人 白人	16 (100.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 16 (100.0)	16 (50.0) 16 (50.0)
民族、n（%） ヒスパニック系／ラテン系 非ヒスパニック系／ラテン系	0 (0.0) 16 (100.0)	0 (0.0) 16 (100.0)	0 (0.0) 32 (100.0)
身長（cm） 平均値（SD） 範囲（最小値、最大値）	167.26 (10.120) 147.2, 184.1	173.98 (8.168) 162.0, 188.4	170.62 (9.669) 147.2, 188.4
体重（kg） 平均値（SD） 範囲（最小値、最大値）	62.79 (10.190) 45.8, 76.2	72.96 (14.476) 50.7, 99.6	67.88 (13.355) 45.8, 99.6
BMI（kg/m ² ） 平均値（SD） 範囲（最小値、最大値）	22.31 (1.875) 18.8, 25.0	23.93 (3.195) 18.4, 29.4	23.12 (2.699) 18.4, 29.4

^a 人口統計学的特性に関する表及び一覧では、白人及び中国人を人種として記載しているが、本試験の治験総括報告書の本文並びに薬物動態及び安全性の結果に関するその他の表や一覧では、民族コホートを人種と同義で使用し、白色人種（Caucasian）を白人と同義で使用している。

略語：BMI = 体格指数、n = 欠測値以外の観察数、SD = 標準偏差

有効性

該当せず

薬物動態

アスナプレビル 100 mg 単回投与時、200 mg 単回投与時及び 100 mg 反復投与時の薬物動態パラメータを中国人被験者と白人被験者間で比較した統計解析結果をそれぞれ表 2.7.6.9-3、表 2.7.6.9-4 及び表 2.7.6.9-5 に示す。また、アスナプレビル 100 mg 投与時と 200 mg 投与時の薬物動態パラメータを比較した統計解析結果を民族別（中国人被験者と白人被験者）に表 2.7.6.9-6 に示す。

表 2.7.6.9-3 処置A（アスナプレビル 100 mg単回投与）後のアスナプレビルの薬物動態を中国人被験者と白人被験者間で比較した統計解析（薬物動態解析対象集団）

民族及び比較	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 [n]	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 [n]
中国人	62.5 [16]	299 [16]
白人	43.5 [16]	245 [16]
幾何平均値比 (90%信頼区間)		
中国人 vs. 白人	1.436 (1.005, 2.052)	1.218 (0.867, 1.713)

略語：n = 欠測値以外の観察数

本統計モデルでは、民族及び投与期を固定効果としている。

表 2.7.6.9-4 処置B（アスナプレビル 200 mg単回投与）後のアスナプレビルの薬物動態を中国人被験者と白人被験者間で比較した統計解析（薬物動態解析対象集団）

民族及び比較	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 [n]	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 [n]	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 [n]
中国人	310 [16]	1251 [16]	1292 [16]
白人	219 [16]	1073 [16]	1205 [15]
幾何平均値比 (90%信頼区間)			
中国人 vs. 白人	1.415 (0.842, 2.378)	1.165 (0.828, 1.641)	1.072 (0.778, 1.476)

略語：n = 欠測値以外の観察数

本統計モデルでは、民族及び投与期を固定効果としている。

表 2.7.6.9-5 処置C（アスナプレビル 100 mgを1日2回反復投与）後のアスナプレビルの薬物動態を中国人被験者と白人被験者間で比較した統計解析（薬物動態解析対象集団）

民族及び比較	C12 (ng/mL) 幾何平均値 [n]	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 [n]	AUC(0-12) (ng*h/mL) 幾何平均値 [n]
中国人	8.37 [16]	364 [16]	962 [16]
白人	9.20 [16]	192 [16]	625 [16]
幾何平均値比 (90%信頼区間)			
中国人 vs. 白人	0.910 (0.711, 1.165)	1.897 (1.233, 2.917)	1.539 (1.114, 2.127)

略語：n = 欠測値以外の観察数

本統計モデルでは、民族を固定効果としている。

表 2.7.6.9-6 アスナプレビル 100 mg単回投与時と 200 mg単回投与時のアスナプレビルの薬物動態を比較した統計解析（薬物動態解析対象集団）

民族	処置 及び比較	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 [n]	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 [n]	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 [n]
中国人	A	62.5 [16]	299 [16]	341 [15] ^a
中国人	B	310 [16]	1251 [16]	1292 [16]
白人	A	43.5 [16]	245 [16]	ND ^b
白人	B	219 [16]	1073 [16]	ND ^b
幾何平均値比（90%信頼区間）				
中国人	B vs. A	4.965 (3.578, 6.890)	4.187 (3.453, 5.076)	3.789 (3.118, 4.604) ^a
白人	B vs. A	5.039 (3.767, 6.741)	4.376 (3.586, 5.340)	ND ^b

^a 処置 A の中国人被験者 1 例において、AUC(INF)に対する外挿部分の割合が 20%超～30%以下であり、調整済み R² が 0.9 未満であったため、当該被験者の AUC(INF)を除外した。

^b 白人被験者については、AUC(INF)の推定値に対する信頼性が乏しかったため未実施

略語：n = 欠測値以外の観察数、ND = 未実施

処置 A = アスナプレビル軟カプセル 100 mg を単回経口投与

処置 B = アスナプレビル軟カプセル 200 mg を単回経口投与

本統計モデルでは、系列、投与期及び処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果としている。

安全性

有害事象の要約を民族コホート及び処置別に表 2.7.6.9-7 に示す。いずれの有害事象も軽度～中等度であった。試験期間中に、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止は認められなかった。

表 2.7.6.9-7 各民族コホートにおける処置別の有害事象の要約

項目	中国人コホート (N = 16)			
	処置 A (N = 16)	処置 B (N = 16)	処置 C (N = 16)	合計 (N = 16)
有害事象の総発現件数	17	9	9	35
有害事象の発現例数、n (%)	7 (43.8)	7 (43.8)	8 (50.0)	11 (68.8)
治験薬と関連のある有害事象の発現件数	6	2	3	11
治験薬と関連のある有害事象の発現例数、n (%)	3 (18.8)	2 (12.5)	3 (18.8)	7 (43.8)
投与中止に至った有害事象の発現例数、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現例数、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
項目	白人コホート (N = 16)			
	処置 A (N = 16)	処置 B (N = 16)	処置 C (N = 16)	合計 (N = 16)
有害事象の総発現件数	6	6	14	26
有害事象の発現例数、n (%)	6 (37.5)	3 (18.8)	10 (62.5)	11 (68.8)
治験薬と関連のある有害事象の発現件数	4	3	6	13
治験薬と関連のある有害事象の発現例数、n (%)	4 (25.0)	2 (12.5)	4 (25.0)	7 (43.8)
投与中止に至った有害事象の発現例数、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象の発現例数、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

略語：n = 欠測値以外の観察数、N = 被験者数

処置 A = アスナプレビル軟カプセル 100 mg を単回経口投与

処置 B = アスナプレビル軟カプセル 200 mg を単回経口投与

処置 C = アスナプレビル軟カプセル 1 × 100 mg を 1 日 2 回 9 日間経口投与後、処置 C の 10 日目にアスナプレビル軟カプセル 1 × 100 mg を単回経口投与

中国人コホート

- 中国人コホートでは、16 例中 11 例（69%）に計 35 件の有害事象が認められた。有害事象の発現割合はいずれの投与期でもおおむね同程度であった。
- 中国人コホートで認められた有害事象のほとんど（30/35 件、86%）は軽度であった。中等度の有害事象が 5 件認められ、発現例数は各 1 例であった [処置 A で胸部不快感、処置 B で筋骨格痛及び便秘、処置 C で下痢及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加]。
- 中国人コホートにおける有害事象の発現件数は処置 A（17 件）が最も多く、処置 B と C では同数（各 9 件）であった。
- 最もよくみられた有害事象は 4 例に認められた胸部不快感であった。
- 有害事象のほとんど（24/35 件、69%）は治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、胸部不快感（3 件、3 例）、心拍数増加（2 件、2 例）、胃腸炎（2 件、1 例）、血中 CK 増加（1 件、1 例）、便秘（1 件、1 例）、浮動性めまい（1 件、1 例）及び悪心（1 件、1 例）であり、発現例数は各投与期で同程度であった。
- そのほかに、バイタルサイン、臨床検査値、心電図、身体所見又は身体測定値に臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 中国人コホートで認められたいずれの有害事象も退院前に消失した。中国人コホートで

は、被験者全員が試験を完了した。

白人コホート

- 白人コホートでは、16 例中 11 例（69%）に計 26 件の有害事象が認められた。白人コホートでの有害事象の発現割合は処置 C（62.5%）が最も高く、処置 A では 38%、処置 B では 19%であった。
- 白人コホートで認められた有害事象のほとんど（25/26 件、96%）は軽度であった。中等度の有害事象は、処置 B で認められた腹部不快感 1 件であった。
- 白人コホートにおける有害事象の発現件数は処置 C（14 件）が最も多く、処置 A と B では同数（各 6 件）であった。
- 最もよくみられた有害事象は 7 例に認められた頭痛であった。
- 白人コホートでは、13 件の有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。その内訳は、頭痛（5 件、4 例）、便秘（2 件、2 例）、腹部不快感（1 件、1 例）、胸部不快感（1 件、1 例）、胸痛（1 件、1 例）、肋軟骨炎（1 件、1 例）、浮動性めまい（1 件、1 例）及び悪心（1 件、1 例）であった。
- 胸部不快感が認められた被験者 1 例が施設外での評価を必要とし、最終的に非定型胸痛と診断された。当該被験者は心電図にて著明な洞性徐脈を指摘され、臨床的に重要な所見と判断された。
- そのほかに、バイタルサイン、臨床検査値、心電図、身体所見又は身体測定値に臨床的に重要な所見は認められなかった。
- 白人コホートで認められた有害事象は、被験者 AI447030-1-20002 の胃食道逆流性疾患を除き、いずれも退院前に消失した。白人コホートでは、被験者全員が試験を完了した。

結論

- アスナプレビル 100 mg 単回投与時の C_{max} 及び $AUC(0-T)$ は、中国人被験者の方が白人被験者よりそれぞれ 44% 及び 22% 高かった。アスナプレビル 200 mg 単回投与時の C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 及び $AUC(INF)$ は、中国人被験者の方が白人被験者よりそれぞれ 42%、17% 及び 7% 高かった。アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回反復投与時の C_{12} は、中国人被験者の方が白人被験者より 9% 低く、 C_{max} 及び $AUC(0-12)$ は、中国人被験者の方がそれぞれ 90% 及び 54% 高かった。ばらつきが大きかったため、90% 信頼区間の幅が広がった。
- アスナプレビル軟カプセル単回投与時のアスナプレビルの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、100~200 mg の用量範囲で用量比を上回って増加した。中国人及び白人被験者とも、アスナプレビル 200 mg 単回投与時の C_{max} は 100 mg 単回投与時の約 5 倍、 $AUC(0-T)$ は約 4 倍に増加すると考えられた。
- アスナプレビル軟カプセル 1 日 2 回反復投与時の AUC の累積係数は約 4 であり、アスナプレビルを 1 日 2 回投与した場合、中国人及び白人被験者ともに、アスナプレビルが

蓄積することが示された。

- 米国在住の中国人及び白人健康被験者を対象とした本試験において、アスナプレビル軟カプセルは、100 mg 又は 200 mg を単回経口投与した時、もしくは 100 mg を 9 日間 1 日 2 回経口投与した後 10 日目に単回投与した時のいずれにおいても、おおむね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.10 AI447002 試験（評価資料、5.3.3.2.1）

試験の標題：ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者を対象にアスナプレビルの安全性、忍容性、薬物動態及び抗ウイルス活性を検討するプラセボ対照、単回投与試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：6 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日： 20 年 月 日

試験終了日： 20 年 月 日

試験の相：第 1 相／前期第 2 相

目的

主要目的

- ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者にアスナプレビルを 10、50、200 mg 及び 600 mg 以下の 4 種類の用量パネルで単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- C 型慢性肝炎患者におけるアスナプレビル単回投与時の薬物動態を評価する。
- アスナプレビル単回投与が血漿中 HCV RNA 量の推移に及ぼす影響を評価する。
- アスナプレビル単回投与が心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）に及ぼす影響を評価する。
- アスナプレビル単回投与が血圧に及ぼす影響を評価する。

探索的目的

- アスナプレビル単回投与が探索的な薬力学的バイオマーカーであるインターフェロン誘導遺伝子（ISG）及び HCV NS3 遺伝子変異に及ぼす影響を評価する。
- 探索的なバイオマーカーである血清中ヒアルロン酸（HA）とアスナプレビル単回投与時の曝露量の関連性を評価する。

試験デザイン

本試験は、第 1 相／前期第 2 相、二重盲検、プラセボ対照、単回投与試験であった。各用量パネル 6 例の被験者がアスナプレビル又はプラセボに 5:1 の比率でランダムに割り付けられた。アスナプレビルには、4 つの用量パネル（10、50、200 mg 及び 600 mg 以下）を設定した。最終用量は、他の 3 つの用量パネルの安全性及び薬物動態／薬力学解析に基づき、600 mg とした。

治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を判定した。被験者は -1 日目（投与前日）に施設に入院し、1 日目に各用量パネルのアスナプレビル群（5 例）又はプ

ラセボ群（1 例）にランダムに割り付けられ、それぞれ単回経口投与を受けた。被験者は治験薬投与後少なくとも 48 時間入院し、3 日目に一旦退院して、4 日目に外来受診し、7 日目に退院した。一旦退院できない場合は、施設のスタッフの判断により、入院を継続できるものとした。安全性の評価は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき行った。心電図及び血圧は、各用量パネルの 1 日目（投与当日）に規定の時間間隔で測定した。また、試験期間中、規定時点に臨床検査値の評価用の血液及び尿サンプルを採取した。有害事象については、発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。薬物動態解析用の血液サンプルは投与 72 時間後まで採取した。

抗ウイルス活性は、血漿中 HCV RNA 量のベースライン（-1 日目）からの変化量及び変化速度から評価した。血漿中 HCV RNA 量は、1 日目の治験薬投与前及び投与後の規定時点で測定した。

探索的評価では、HCV NS3 遺伝子変異、血中ヒアルロン酸（HA）を指標とした肝線維化の程度及び宿主免疫能 [qPCR 法による ISG 発現量 (2'-5'OAS, MX1 及び Viperin)] を検討するため、試験期間中、規定時点に血液サンプルを採取した。先行試験において、FibroSure™スコアが 0.59 を超える被験者及び AST/血小板比 (APRI) が 2 を超える被験者を除外した結果、HA 値が測定可能な被験者のほとんどが試験から除外された。このことから、本試験で HA の解析を実施しても有益な情報は得られないと判断し、本試験では血液サンプルを用いた HA の解析は実施しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）

計 24 例の被験者がアスナプレビル群又はプラセボ群にランダム化され、治験薬の投与を受け、試験を完了した。入手したすべてのデータを安全性解析対象とした。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験の対象集団は、ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者のうち、1) 未治療例、non-responder（リラプス例を含む）又はインターフェロン及び／又はリバビリン治療不耐容例であり、2) 別の NS3 プロテアーゼ阻害剤による治療歴がなく、3) HIV 又は HBV への重複感染がなく、4) 既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び C 型肝炎に関連する臨床検査値に基づき、治験責任医師により組み入れ基準を満たすと判断された被験者とした。また、HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上で、FibroSure スコアが 0.59 以下かつ APRI が 2 以下であることとした。過去に Metavir スコアが F4 と判定された被験者又は肝生検の病理組織学的検査でこれに相当する肝硬変と診断された被験者は除外した。年齢 18～60 歳、BMI 18～35 kg/m² の男性及び女性を適格例とした。治験実施計画書改訂第 2 版で妊娠可能な女性の試験参加を禁止したが、この改訂前に登録された妊娠可能な女性はいなかった。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（各用量パネル5例）にアスナプレビル経口懸濁液を単回経口投与した。投与した用量は10、50、200及び600 mgであった。治験薬の識別情報を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 治験薬識別番号

治験薬	投与経路	治験薬識別番号	ラベルロット番号	製品ロット番号
アスナプレビル 経口懸濁液 1 バイアルに 10 mg (2 mg/mL)	経口	650032-██████	██████5794	██████1653
アスナプレビル 経口懸濁液 1 バイアルに 100 mg (10 mg/mL)	経口	650032-██████	██████5828	██████1648

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（各用量パネル1例）にプラセボ経口懸濁液を単回経口投与した。

アスナプレビル経口懸濁液のプラセボは、結晶セルロース及び溶媒を用い、各施設にて規定の調剤手順に従って調製した。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。

薬物動態

薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、C₁₂、C₂₄、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F）は、血漿中濃度時間データから算出した。

薬力学

HCV RNA については、HCV RNA（log₁₀）のベースラインからの変化量及び変化速度を算出した。

探索的パラメータ

qPCR 法により ISG 発現量（HPRT1、MX1、OAS1 及び RSAD2）を評価した。

統計手法

被験者数の設定

アスナプレビルを各用量パネル 5 例に投与した場合、発現割合が 28%の有害事象を少なくとも 1 件以上検出できる確率は 80%であった。また、アスナプレビルを各用量パネル 5 例に投与した場合、ベースラインから投与 12 時間後までの HCV RNA の平均減少量 $0.55 \log_{10}$ を検出できる確率は 80%であった。同様に、ベースラインから投与 12 時間後までの HCV RNA の平均減少量 $1.0 \log_{10}$ を検出できる確率は 99%であった。

統計解析

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び用量別に、一覧及び表を作成した。バイタルサイン及び臨床検査値は用量別に一覧に示し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果についても一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

アスナプレビル単回投与時の薬物動態に関して、用量別に示した薬物動態パラメータを要約した。用量依存性は、用量に対する C_{max} 、 $AUC(INF)$ 、 $AUC(0-T)$ 、 C_{12} 及び C_{24} の散布図を用いて評価した。治験実施計画書では規定していなかったが、アスナプレビルの用量比例性を評価するため、 $AUC(INF)$ の対数変換値について、用量の対数変換値を固定因子とする直線回帰分析により、 $AUC(INF) = A \times Dose^{\beta}$ で示される式のべき数 β の 90%信頼区間を推定した。 C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 、 C_{12} 及び C_{24} についても、同様の解析を実施した。元のスケールで推定された回帰直線を散布図に示した。また、 C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(INF)$ 、 C_{12} 及び C_{24} の対数と用量の対数の散布図をそれぞれの推定された回帰直線と共に示したほか、 C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(INF)$ 、 C_{12} 及び C_{24} の対数を縦軸、用量の対数を横軸とした残差プロットを作成して、パワーモデルの適合度を検討した。

血漿中 HCV RNA 量の変化量は、個々の被験者における HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量を要約して評価した。HCV RNA 量の変化速度については、用量別に要約した。また、HCV RNA ($\log_{10}$) の最大減少量の度数分布表を用量別に作成した。HCV RNA ($\log_{10}$) の絶対値及びベースラインからの変化量を用量及び時間別に要約した。ベースラインから投与 12 時間後までの HCV RNA ($\log_{10}$) の減少量について、減少は認められないとする帰無仮説に対して用量別に片側 t 検定を実施した。また、散布図を用いて、アスナプレビル曝露量 (C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(INF)$ 、 C_{12} 及び C_{24}) と血漿中 HCV RNA 量のベースラインからの変化量及び変化速度との関係を検討した。被験者の HCV ジェノタイプ、治療歴（未治療例、既治療例など）及び BMI が血漿中 HCV RNA の変化量に及ぼす影響は、プロットを用いて検討した。

アスナプレビルが心電図パラメータ（心拍数、QT、QTc、PR、QRS）に及ぼす影響は、図表及び要約統計量を用いて検討した。各心電図パラメータ及びそれに対応するベースラインからの変化について、要約統計量及び最大値の度数分布を用量別に示した。心電図パラメータとアスナプレビル曝露量（用量、濃度など）との関係は、散布図を用い、関連性の有無を検討した。

アスナプレビルが血圧に及ぼす影響は、図表及び要約統計量を用いて検討した。ベースラインからの血圧変化を用量別に要約し、時間に対してプロットした。血圧パラメータとアスナプレビル曝露量（用量、C_{max}、AUC(0-T)など）との関係は、散布図を用い、関連性の有無を検討した。

アスナプレビル単回投与と探索的バイオマーカーとの関係は、図表及び要約統計量を用いて検討した。これらバイオマーカーと血漿中 HCV RNA の変化量の潜在的な関連性についても、図表を用いて検討した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

計 24 例の被験者がアスナプレビル 10、50、200、600 mg 群（各用量パネル 5 例）又はプラセボ群（各用量パネル 1 例）に登録され、治験薬の投与を受けた。24 例全員が試験を完了した。

治験薬投与例の内訳を表 2.7.6.10-2 に要約し、人口統計学的特性を表 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-2 被験者の内訳

	プラセボ (n = 4)	アスナプレビル経口懸濁液 (n = 5)			
		10 mg	50 mg	200 mg	600 mg
登録例数	4	5	5	5	5
投与例数	4	5	5	5	5
解析除外例数	0	0	0	0	0
中止例数	0	0	0	0	0

表 2.7.6.10-3 人口統計学的特性及び身体測定値

特性	プラセボ (n = 4)	アスナプレビル経口懸濁液 (n = 5)			
		10 mg	50 mg	200 mg	600 mg
年齢（歳） 平均値（SD） 範囲	48.5 (5.2) 41 - 52	51.4 (4.2) 46 - 52	49.4 (3.3) 47 - 55	45.6 (4.8) 40 - 51	45.6 (4.6) 40 - 52
性別、n (%)					
男性	2	3	5	4	4
女性	2	2	0	1	1
人種、n (%)					
白人	2	5	4	4	5
黒人	2	0	1	1	0
民族性、n (%)					
ヒスパニック系	0	1	1	3	1
非ヒスパニック系	4	4	4	2	4
BMI (kg/m ²) 平均値（SD）	28.18 (3.42)	28.98 (2.88)	26.70 (3.94)	28.08 (3.74)	28.30 (4.57)

安全性

本試験では、死亡、有害事象による中止は認められなかった。重篤な有害事象は2件認められ、このうち被験者 AI447002-3-25 ではプラセボの投与 21 時間後に痙攣発作が発現し、被験者 AI447002-1-30 ではアスナプレビル 50 mg の投与 29 日後から、入院を要する中等度の胸痛が発現した（付録 2.7.6.10-1、付録 2.7.6.10-2）。タリウムを用いた負荷試験では、異常所見は認められなかった。2 件の事象とも既存の症状であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。最もよくみられた有害事象は頭痛であり、3 例（アスナプレビル 10、50 及び 600 mg 群各 1 例）に発現した。用量制限毒性は認められなかった。

臨床検査値異常、心電図変化、バイタルサイン、身体所見及び有害事象プロファイルに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

薬物動態

アスナプレビル懸濁液を 10～600 mg の用量で単回経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。T_{max} は投与後約 2.5～4 時間であり、T-_{HALF} は約 15～22 時間であった。見かけの全身クリアランス（CLT/F）は約 300～490 L/h（約 5000～8200 mL/min）と高かった。

アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5 に要約する。

表 2.7.6.10-4 アスナプレビルの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC(INF)、AUC(0-T)、C₁₂ 及び C₂₄）の要約統計量

処置	C _{max} (ng/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	C ₁₂ (ng/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	C ₂₄ (ng/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)
アスナプレビル 10 mg	3.02[5] (116)	26.1[5] (90)	23.2[5] (97)	0.69[5] (92)	0.30[5] (56)
アスナプレビル 50 mg	11.52[5] (37)	101.8[5] (25)	93.4[5] (23)	2.46[5] (46)	1.18[5] (35)
アスナプレビル 200 mg	60.42[5] (108)	661.9[5] (66)	606.6[5] (72)	17.60[5] (64)	5.03[5] (64)
アスナプレビル 600 mg	155.42[5] (34)	1252.0[5] (28)	1216.7[5] (29)	33.92[5] (24)	9.23[5] (21)

表 2.7.6.10-5 アスナプレビルの薬物動態パラメータ（Tmax、T-HALF 及び CLT/F）の要約統計量

処置	Tmax (h) 中央値[N] (最小値 - 最大値)	T-HALF (h) 平均値[N] (SD)	CLT/F (L/h) 幾何平均値[N] (CV%)
アスナプレビル 10 mg	4.00[5] (2.5 - 6.0)	16.90[5] (7.081)	383.0[5] (70)
アスナプレビル 50 mg	2.50[5] (1.5 - 8.1)	20.71[5] (5.043)	491.3[5] (31)
アスナプレビル 200 mg	4.00[5] (2.5 - 8.0)	21.57[5] (9.937)	302.1[5] (45)
アスナプレビル 600 mg	4.00[5] (2.5 - 6.0)	14.96[5] (4.083)	479.2[5] (24)

アスナプレビルの 10～600 mg の範囲での用量-曝露関係を評価するため、アスナプレビルの曝露量（Cmax、AUC(INF)、AUC(0-T)、C12 及び C24）= $A \times \text{Dose}^\beta$ で示される式のべき数 β の点推定値及び 90%信頼区間を推定した。

アスナプレビルの Cmax、AUC(INF)、AUC(0-T) 及び C12 の 90%信頼区間はすべて 1 を含んだが、アスナプレビルの C24 のべき数 β の点推定値及び 90%信頼区間の上限は 1 を下回った。このことから、アスナプレビルの曝露量は、用量比をわずかに下回った C24 を除き、用量比例的に増加すると考えられた。

薬力学

アスナプレビル単回経口投与時の HCV RNA 量について、減少の推移を表 2.7.6.10-6 に要約する。

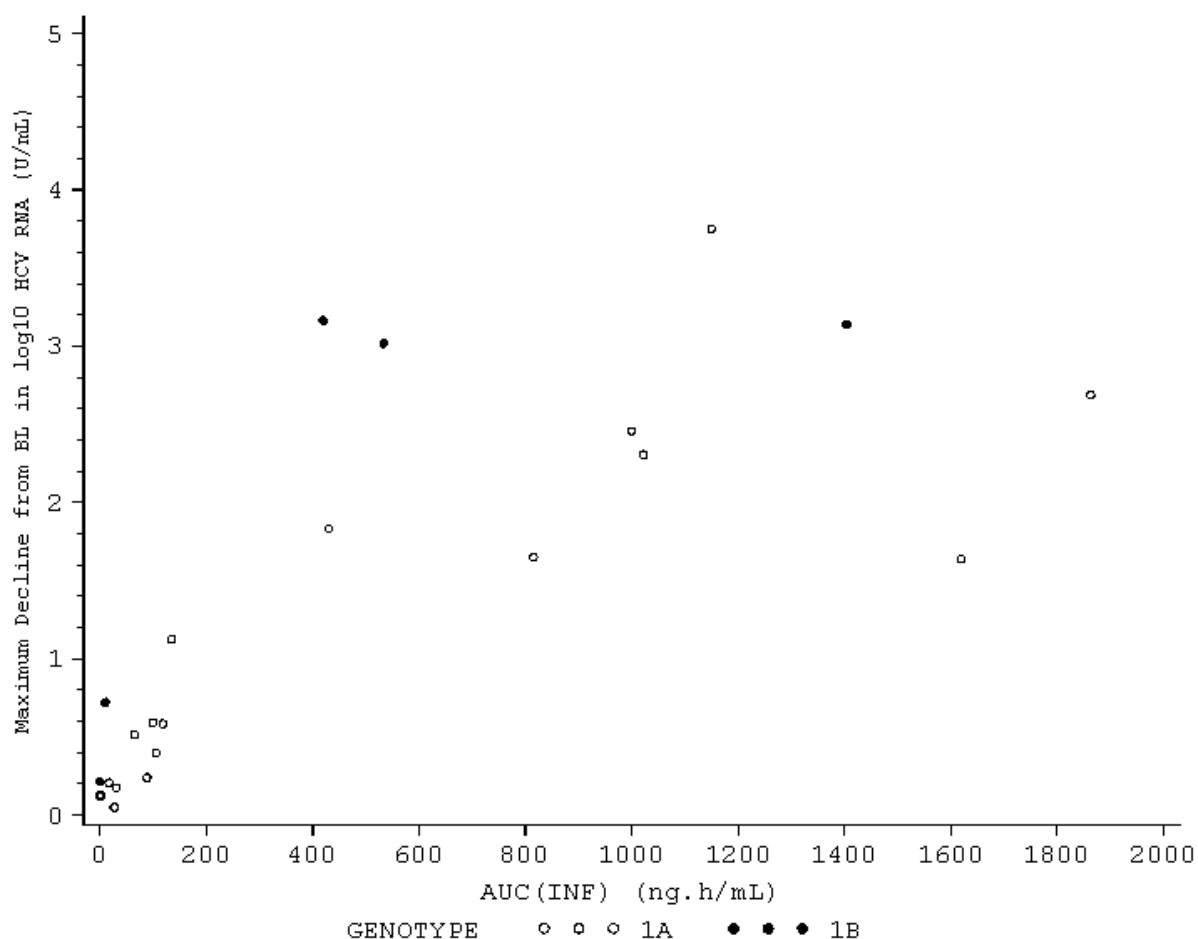
表 2.7.6.10-6 アスナプレビル投与時の HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量及び最大減少量到達時間の要約統計量

パラメータ	処置				
	10 mg (N = 5)	50 mg (N = 5)	200 mg (N = 5)	600 mg (N = 5)	プラセボ (N = 4)
HCV RNA ($\log_{10}$) の最大減少量 (IU/mL)					
平均値 (SD)	0.28 (0.26)	0.64 (0.28)	2.26 (0.76)	2.87 (0.59)	0.09 (0.13)
中央値	0.21	0.58	1.83	2.69	0.12
(最小値、最大値)	(0.05, 0.72)	(0.40, 1.12)	(1.64, 3.16)	(2.31, 3.75)	(-0.08, 0.21)
最大減少量到達時間 (h)					
平均値 (SD)	26.00 (14.14)	21.60 (14.86)	21.60 (8.76)	28.00 (10.95)	36.00 (25.92)
中央値	36.00	16.00	16.00	36.00	30.00
(最小値、最大値)	(6.00, 36.00)	(12.00, 48.00)	(16.0, 36.00)	(16.00, 36.00)	(12.00, 72.00)

HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量の平均値（最大減少量到達時間の平均値）は、アスナプレビル 10、50、200 及び 600 mg 投与時でそれぞれ 0.28 (26.00 時間)、0.64 (21.60 時間)、2.26 (21.60 時間) 及び 2.87 (28.00 時間) であった。用量及び曝露量が高いほど、最大減少量の平均値が高かった。ジェノタイプと曝露量の間及び HCV RNA の最大減少量到達時間と曝露量の上に明らかな傾向は認められなかった。被験者数が少なかったため、これらの所見から結論を得ることはできない。

HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量と AUC(INF)の散布図を図 2.7.6.10-1 に示す。

図 2.7.6.10-1 アスナプレビル投与時の HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量と AUC(INF)の散布図



探索的バイオマーカー

ベースライン、投与後ともに、ウイルス量の減少と ISG 発現量の上に明らかな関連性は認められなかった。

表現型／遺伝子型解析

ポピュレーション・シーケンスの結果、アスナプレビル 200 mg 又は 600 mg を単回投与された HCV 感染被験者では、アスナプレビル耐性の原因とされる変異の増加は検出されなかった。

一方、被験者から採取したウイルスサンプルの遺伝子型解析により、既知の HCV NS3 プロテアーゼ耐性変異が投与前から存在していたことが明らかになった。このうち重要と思われた変異は、アスナプレビル 600 mg 用量パネルのプラセボ投与例 1 例から主な変異として検出された 1b-NS3-E168 のみであった。当該被験者から得られた NS3 プロテアーゼのポピュレーション・シーケンスについて探索的な表現型解析を実施したところ、アスナプレビル耐性変異が同定された。

結論

- ・ ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者において、アスナプレビル 10、50、200 及び 600 mg の単回投与は安全であり、忍容性もおおむね良好であった。
- ・ HCV 感染被験者にアスナプレビル懸濁液を単回経口投与したとき、アスナプレビルは速やかに吸収された。Tmax は約 2～4 時間、T-HALF は約 15～22 時間であった。見かけの全身クリアランス (CLT/F) は約 300～490 L/h (約 5000～8200 mL/min) と高く、アスナプレビルの肝取込み率が高いことと一致すると考えられる。アスナプレビルの Cmax、AUC 及び C12 は用量比例的に増加したが、C24 の増加は用量比をわずかに下回った。
- ・ 抗ウイルス活性とアスナプレビル曝露量の間用量依存的な関係が認められ、アスナプレビル曝露量が高いほど、HCV RNA の最大減少量が高かった。
- ・ ジェノタイプ 1 の HCV 感染被験者において、600 mg の用量までのアスナプレビル単回投与は心電図に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- ・ 収縮期血圧、拡張期血圧ともに、用量依存的な変化は認められなかった。
- ・ ISG 発現量と抗ウイルス活性の間に明らかな関係は認められなかった。
- ・ 既知の HCV NS3 プロテアーゼ耐性変異が投与前から存在していたことから、アスナプレビルは単剤ではなく、他の薬剤と併用投与すべきであるという考え方が支持される。

付録 2.7.6.10-1 他の重篤な有害事象の一覧：登録例（AI447002 試験）

投与群	被験者番号	人種	発現時 投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続 期間	因果関係	重症 度	重篤 性	処置	転帰
ASV 50 mg 群	AI447002-1-30	白人	投与終了後	男性	4■	胸痛	29 日目	6 日間	関連なし	中等 度	重篤	なし	回復
プラセボ群	AI447002-3-25	黒人	ASV 0 mg	男性	4■	痙攣	2 日目	18 時間	関連なし	中等 度	重篤	あり	回復

略語：ASV = アスナプレビル

MedDRA version: 11.1

出典：5.3.3.2.1（表 S.6.2）

付録 2.7.6.10-2 重篤な有害事象の個別症例の詳細（AI447002 試験）

被験者番号：AI447002-3-25

有害事象名：痙攣

臨床概要：被験者は4■歳の黒人男性で、プラセボ投与の21時間後に大発作痙攣が発現した。精査の結果、治験参加前から症状があり、施設への入院前にカルバマゼピンの投与を中断していたことが判明した。被験者は救急治療室に搬送され、検査の結果、カルバマゼピンが検出された。本事象は治験責任医師により中等度（Grade 2）の重篤な有害事象と報告され、治験薬と関連なしと判断された。また、臨床検査値の著しい異常として、2日目及び3日目にクレアチンキナーゼ（CK）増加（それぞれ503 mg/dL及び1059 mg/dL、ベースライン値：157 mg/dL、基準値：24～196 mg/dL）、2日目に尿酸増加（12.5 mg/dL、ベースライン値：5.0 mg/dL、基準値：3.1～8.8 mg/dL）が認められた。尿酸値は、3日目に基準値内まで回復した。

被験者番号：AI447002-1-30

有害事象名：胸痛

臨床概要：被験者は、アスナプレビル 50 mg 群の4■歳の白人男性で、投与29日後に非定型胸痛により入院した。タリウムによる運動負荷試験は陰性であった。同入院期間中に筋線維束収縮が認められたため筋電図検査を実施したところ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）と診断された。本事象（非定型胸痛）は治験責任医師により中等度の重篤な有害事象と報告され、治験薬と関連なしと判断された。約1ヵ月後、施設は被験者死亡の連絡を受けた（投与55日後）。剖検の結果、死因はモルヒネ、オキシコドン及びアルプラゾラムの併用による薬物中毒と判定された。試験期間中、被験者には有害事象は認められなかった。試験2日目に具合を尋ねた際、上下肢に筋攣縮があることを訴えた。更に質問したところ、これらの症状を約6ヵ月間にわたって断続的に認めていたことが判明した。この情報を被験者の経過に追加したが、以前から自宅で認めていた症状とほぼ同じであったため、本事象は治験責任医師により有害事象ではないと判断された。しかし、3日目に数回、腓腹筋に筋線維束収縮が認められた。7日目には認められなかった。治験責任医師は被験者に神経科医を受診するよう勧めた。7日目の来院から約3ヵ月後に、施設は当該被験者が死亡したとの連絡を受けた。

2.7.6.11 AI447004 試験（評価資料、5.3.3.2.2）

試験の標題：ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者を対象としたアスナプレビルの抗ウイルス活性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：5 施設（米国）／1 施設（プエルトリコ）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：前期第 2 相

目的

主要目的

ベースラインから 3 日目までのアスナプレビルの投与期間中及び追跡期間中における C 型肝炎ウイルス（HCV）RNA 量の変化を評価する。

副次目的

- ・ コホート B にアスナプレビルを投与した場合に、5 日目までの投与期間中及び追跡期間中の HCV RNA 量の変化を評価する。
- ・ 抗ウイルス活性とアスナプレビルの曝露量の指標（即ち、用量及び規定の薬物動態パラメータ）との関連性を評価する。
- ・ アスナプレビルを反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- ・ アスナプレビル反復投与が血圧及び心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔）に及ぼす影響を評価する。
- ・ アスナプレビルを反復投与したときの薬物動態を評価する。

探索的目的

- ・ アスナプレビルの曝露に関連した HCV 遺伝子の変異を、ベースライン及び初回投与から最長 182 日間の HCV NS3 遺伝子の配列解析により探索する。
- ・ 探索的バイオマーカーであるインターフェロン誘導遺伝子（ISG）（OAS1、MX1 及び Viperin）の発現にアスナプレビル反復投与が及ぼす影響を探索する。
- ・ アスナプレビル反復投与期間中の HCV に対する抗 T 細胞応答を探索する。

試験デザイン

本試験は、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験であった。ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者を対象として、アスナプレビルの 3 用量（200 mg～600 mg を 12 時間ごとに投与）を評価した。

各用量パネルは被験者 5 例（実薬 4 例及びプラセボ 1 例）とした。15 例が本試験を完了するよう計画した。

適格性を判定するため、被験者は試験日 1 日目から 28 日前までの期間にスクリーニング検査を受けた。被験者は、本試験の同意文書に署名をした時点で登録されたものとみなされた。被験者は投与前日（-1 日目）に施設に入院した。

コホート A の被験者は、アスナプレビル又はプラセボ 1 日 2 回の経口投与を 3 日間受け、-1 日目から 3 日目まで施設に滞在した。400 mg での投与は、200 mg の用量パネルで 7 日目までの安全性データが解析され、BMS 社メディカルモニター及び治験責任医師により増量が安全であると判断された場合のみ行うこととした。同様に、600 mg での投与は、400 mg の用量パネルの安全性データの解析後に行うこととした。被験者は 4 日目に施設から一旦退院した。追跡期間の来院は、HCV RNA 量及び遺伝子変異解析用に血液サンプルを採取するため、5、6、7、8、9、10、14、21 及び 28 日目前後に来院することとした。さらに 42、98 及び 182 日目（± 7 日）にも来院することとした。

被験者はアスナプレビル 200、400 又は 600 mg 又はプラセボの投与を 12 時間ごとに 3 日間受けた。アスナプレビル又はプラセボは空腹時に投与した。初回及び最終投与日の朝（午前）の投与は一晩絶食後に行うこととし、その他の 12 時間ごとのすべての投与は投与前 2 時間以上及び投与後約 2 時間絶食することとした。アスナプレビルの抗ウイルス活性に関するデータは 3 日間の投与を行ったコホート A で十分得られたため、5 日間の投与を行うコホート B に被験者を登録する必要はなかった。

試験期間中は 28 日目までの規定時点に、身体所見、バイタルサイン、身体測定及び臨床検査の評価を実施した。また、試験期間中の規定時点に薬物動態及び薬力学的解析用として血液を採取した。スクリーニングから 28 日目まで、各被験者から 500 mL 未満の血液を採取した。

心電図及び血圧は 1 日目の規定時点に連続的に記録した。さらに、各規定日に 12 誘導心電図を 1 回記録した。

本試験のおおよその期間は、28 日間のスクリーニング期間、3 日間の投与期間及び最長 175 日間の HCV RNA 量及びウイルス遺伝子変異に関する追跡期間を含め、最長 210 日間であった。被験者は施設スタッフの判断により、長期の追跡期間中に引き続き入院できることとした。

被験者数（計画時及び解析時）

被験者 15 例がランダム化され、アスナプレビル又はプラセボの投与を受けた。このうち 10 例は本試験を完了した。4 例は 28 日目より後の長期追跡期間中に同意を撤回し、1 例は重篤な有害事象（アスナプレビルの最終投与から 18 日後にアンフェタミン毒性による心停止及びショックのため死亡）により中止した。得られたデータはすべて安全性解析に含めた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験の対象集団は、ジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者で以下の事項に該当する患者とした。

- 1) スクリーニング時の HCV RNA ウイルス量が 10^5 IU/mL (100,000 IU/mL) 以上の未治療

例、かつスクリーニング前の少なくとも 6 ヶ月にわたって HCV 抗体陽性又は HCV RNA 検査が陽性であった者

- 2) 他の NS3 プロテアーゼ阻害剤の投与を受けたことがない者
- 3) 次のいずれかに該当する者：
 - ・ スクリーニング時に Fibrotest スコアが 0.72 以下かつ AST／血小板比が 2 以下であることが確認されている。
 - ・ 1 日目の投与前 12 ヶ月以内に肝生検で肝硬変がないことが確認されている。
- 4) ヒト免疫不全ウイルス又は B 型肝炎ウイルスに同時に感染していない者
- 5) HCV 感染に合致した既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査の評価に基づき、組み入れ基準を満たすと治験責任医師により判断された者。また、年齢 18～60 歳、BMI 18～35 kg/m² の男性及び女性を適格とした。妊娠可能な女性は、本試験への参加不適格者とした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（1 投与群につき n = 4）は、アスナプレビルカプセルの 12 時間ごとの経口投与を 3 日間受けた。投与量は 200 mg、400 mg 及び 600 mg とした。治験薬の識別情報を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 治験薬（アスナプレビル）の識別番号

治験薬	投与経路	治験薬識別番号	ラベルロット番号	製品ロット番号
アスナプレビル 100 mg カプセル	経口	650032- XXXXXXXXXX	XXXX 4535	XXXX 7091

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者（1 投与群につき n = 1）は、プラセボカプセルの 12 時間ごとの経口投与を 3 日間受けた。プラセボに関する情報を表 2.7.6.11-2 に示す。

表 2.7.6.11-2 対照薬（プラセボ）の識別番号

治験薬	投与経路	治験薬識別番号	ラベルロット番号	製品ロット番号
マッチングプラセボ カプセル	経口	000000- XXXXXXXXXX	XXXX 4539	XXXX 8983

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。

薬物動態

薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、C_{min}、AUC(TAU)）は濃度時間データより算出した。アスナプレビルの蛋白結合率及び非結合率も測定した。

薬力学

HCV RNA について、HCV RNA (log₁₀) のベースラインからの変化量及び変化速度を算出した。

その他

耐性の解析

ウイルス量が 1000 IU/mL 以上の場合、被験者のベースライン及び 4 日目（投与終了時）の血漿サンプルから分離したウイルスの HCV NS3 プロテアーゼ配列を解析した。その後、投与終了時にウイルス量が 1000 IU/mL 以上であった被験者の HCV 遺伝子配列について、さらに表現型解析を行った。投与中に変化が認められた被験者の配列及び耐性に寄与すると推測される遺伝子型変異についても、表現型を特定した。

統計手法

被験者数の設定

被験者数の設定は、アスナプレビル投与中の、ベースラインから 3 日目までのウイルス量変化という本試験の主要評価項目に基づいていた。

1 用量パネルにおける HCV RNA (log₁₀) の平均減少量が 1.5 以上である場合、アスナプレビルは十分な活性が示される。アスナプレビルが無効と仮定し、1 用量パネルで被験者 4 例に実薬を投与した場合、HCV RNA のベースラインからの平均減少量 1.5 log₁₀ 以上を検出する確率は 1% となる。この確率は、被験者 4 例で、ベースラインからの真の平均減少量と真の標準偏差を、HCV RNA (log₁₀) の平均減少量 1.5 以上で検出するものとして算出した。これらの計算は、ベースラインから 3 日目までの HCV RNA (log₁₀) 減少量が正規分布し、ベースラインから 3 日目までの HCV RNA (log₁₀) 減少量の標準偏差が 1.3 であるという仮定に基づいている。この標準偏差は、これまでの報告のとおり各時点での標準偏差が 0.9 であること、またベースライン（投与前）と 3 日目の HCV RNA (log₁₀) が独立であるという仮定に基づき推定した。

統計解析

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び用量別に一覧及び表に示した。バイタルサイン及び臨床検査のデータも用量別に記載し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧として示した。

アスナプレビルの心電図パラメータ（心拍数、QT 間隔、QTc 間隔、PR 間隔、QRS 間隔）への影響は、図及び要約統計量を用いて検討した。要約統計量及び最大値の度数分布を各心電図パラメータについて用量別に、それらのベースラインからの変化量と共に示した。ベースラインは 1 日目の投与前の測定値と定義した。心電図パラメータとアスナプレビルの曝露量の指標（用量、血漿中濃度など）との関連性は、散布図を用いて検討した。

アスナプレビルの血圧への影響は、図及び要約統計量を用いて検討した。血圧のベースラインからの変化量を要約し、用量別に時間に対してプロットした。ベースラインは 1 日目の投与前の測定値と定義した。Tmax での血圧パラメータとアスナプレビルの曝露量の指標（用量、Cmax、AUC(TAU)など）との関連性は、散布図を用いて検討した。

アスナプレビルの薬物動態は、薬物動態パラメータの要約統計量を用いて、用量及び試験日別に示した。Tmax については、中央値及び範囲を示した。

アスナプレビルの蛋白結合率及び非結合率のデータは、3 日目の要約統計量を用いて用量別に示した。1 被験者-測定時点あたり 3 回の測定し、1 被験者-測定時点あたり 3 回の測定結果の平均値及び標準偏差を示した。各用量及び測定時点の要約統計量の算出には、1 被験者-測定時点あたり 3 回の測定結果の平均値を用いた。

血漿中 HCV RNA 量の変化の大きさは、試験期間中の HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量を被験者ごとに要約し、評価した。HCV RNA 量の変化の速度は、最大の減少が認められた時点に要約し、評価した。HCV RNA ($\log_{10}$) の最大減少量については、度数分布をカテゴリー [HCV RNA ($\log_{10}$) の最大減少量が「1.0 未満」、「1.0～2.0」、「2.0～3.0」及び「3.0 超」] に分類し、用量別に示した。HCV RNA ($\log_{10}$) の絶対値及びベースラインからの変化量を用量及び時期別に要約した。各群の被験者が少数であったため、90%信頼区間は示さなかった。ベースラインからの個々の変化量及び平均変化量を時間に対してプロットした。ジェノタイプのサブタイプが被験者の HCV RNA 量の経時推移に及ぼす影響を検討するため、散布図では、ジェノタイプ「1A」及び「1B」を異なる印で表示した。HCV RNA 量の推移データは明確な非線形性を示すため、治験実施計画書に詳細が記されているとおり、ベースラインから最大の減少が認められた日までの HCV RNA ($\log_{10}$) の減少を示す直線の傾きの推定値は示さなかった。

また、アスナプレビルの曝露量の指標（Cmax、AUC(TAU)、Cmin）と HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの変化の大きさ及び速度との関連性を散布図で検討した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者はアスナプレビル 200 mg、400 mg 又は 600 mg（1 群につき n = 4）又はプラセボ（1 群につき n = 1）の投与を行う 4 つの投与群にランダム化された。被験者 15 例がランダム化され、アスナプレビル又はプラセボの投与を受けた。このうち 10 例が本試験を完了した。4 例は同意を撤回し、1 例は重篤な有害事象（アスナプレビルの最終投与の 18 日後にアンフェタミン毒性による心停止のため死亡）により中止した。

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に、人口統計学的特性を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-3 被験者の内訳

	プラセボ群 (n = 3)	アスナプレビル群 (n = 4)			全被験者
		200 mg	400 mg	600 mg	
登録例数	3	4	4	4	15
投与例数	3	4	4	4	15
解析除外例数	0	0	0	0	0
中止例数	1	2	1	1	5
死亡	0	0	0	1	1
同意撤回	1	2	1	0	4

表 2.7.6.11-4 人口統計学的特性及び身体測定値

特性	プラセボ群 (n = 3)	アスナプレビル群 (n = 4)			全被験者
		200 mg	400 mg	600 mg	
年齢（歳） 平均値（SD） 範囲	43.7 (15.4) 26-54	51.3 (5.5) 44-56	42.5 (11.0) 30-54	40.3 (15.3) 26-58	44.5 (11.7) 26-58
性別 n					
男性	3	3	4	3	13
女性	0	1	0	1	2
人種 n					
白人	2	2	3	1	8
黒人	1	2	1	2	6
その他	0	0	0	1	1
民族性 n					
ヒスパニック系	1	0	1	1	3
非ヒスパニック系	2	4	3	3	12
BMI (kg/m ²) 平均値（SD）	29.34 (4.68)	25.43 (4.40)	25.68(4.82)	27.60 (2.96)	26.83(4.06)

安全性

アスナプレビル 600 mg（12 時間ごと）の投与完了から 18 日後、アンフェタミン毒性に続発する心停止及びショックのため、被験者 1 例が死亡した（付録 2.7.6.11-3）。当該被験者でその他に認められた重篤な有害事象は腎不全、横紋筋融解、呼吸不全及び高カリウム血症であり、これら

もアンフェタミン毒性によるものであった（付録 2.7.6.11-4）。本試験ではその他に有害事象による中止例は認められなかった。最もよくみられた有害事象は頭痛で、3 例に認められた（アスナプレビル 200 mg 群で 2 例及びアスナプレビル 600 mg 群で 1 例）。用量制限毒性は認められなかった。

臨床検査値異常、心電図の変化、バイタルサイン、身体所見又は有害事象プロファイルにおける臨床的に重要な傾向は認められなかった。

薬物動態

C 型慢性肝炎患者にアスナプレビル 200 mg～600 mg を 3 日間経口投与したところ、アスナプレビルは速やかに吸収された。すべての用量群の全被験者で投与 1～4 時間後に T_{max} に到達した。全体として、400 mg 及び 600 mg の 1 日 2 回投与では特に 1 日目に曝露が重なり、薬物動態に大きなばらつきがみられた。3 日目のアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU)の幾何平均値は用量比例性を明らかに示していなかった。個別の例外はあるものの、すべての用量で 3 日目の曝露量は 1 日目の曝露量よりもおおむね高値であった。健康被験者で曝露量は時間に依存して減少するという過去の結果から判断すると、C 型慢性肝炎患者での 3 日目の薬物動態データが定常状態における曝露量である可能性は低く、定常状態での曝露量は 3 日目の曝露量より少ないと考えられる。C 型慢性肝炎患者におけるアスナプレビルの血漿中蛋白結合率は約 99.8%であった。

アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-5 に示す。

表 2.7.6.11-5 アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量^a

投与群	試験日	C max (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(TAU) (ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	Cmin (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	Tmax (h) 中央値[N] (最小値-最大値)
200 mg	1	108.62[4] (64)	407.12[4] (41)	15.80[4] (47)	2.26[4] (1.0-4.0)
	3	207.28[4] (67)	1031.68[4] (53)	24.36[4] (39)	2.25[4] (1.5-8.0)
400 mg	1	321.91[4] (149)	1112.60[4] (121)	17.76[4] (97)	2.75[4] (2.5-4.0)
	3	566.08[4] (97)	1895.05[4] (93)	22.77[4] (59)	2.50[4] (2.5-2.5)
600 mg	1	547.06[4] (125)	1760.14[4] (115)	35.59[4] (28)	2.50[4] (2.0-4.0)
	3	3491.21[4] (55)	10955.64[4] (68)	76.94[4] (68)	3.51[4] (2.5-4.0)

^a サンプルを採取した期間は T-HALF の推定には不十分であった。

薬力学

アスナプレビル単回経口投与後の HCV RNA 量減少のプロファイルを表 2.7.6.11-6 に要約する。

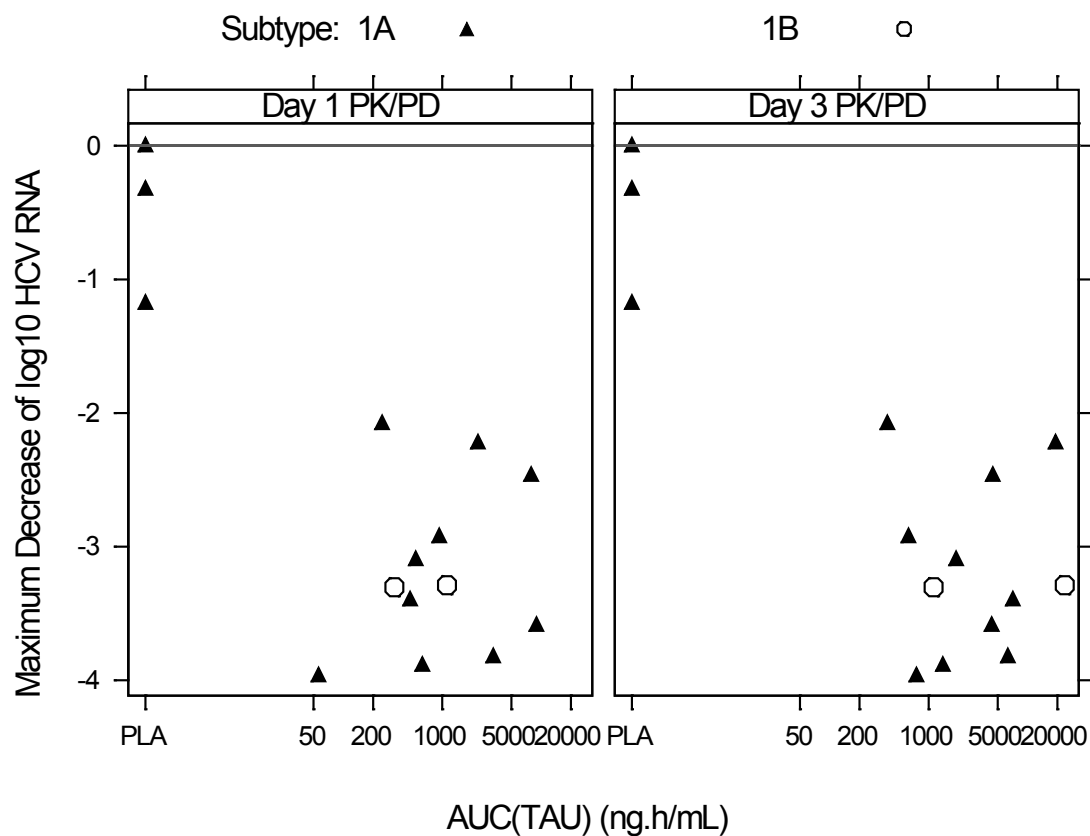
表 2.7.6.11-6 HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量及び最大減少までの期間に関する投与別要約統計量

投与	HCV 最大減少量 ($\log_{10}$) 平均値 [N] (SD)	初回投与からの日数 (日) 平均値 [N] (SD)	初回投与からの時間 (h) 平均値 [N] (SD)
200 mg を 12 時間ごと	-3.085[4] (0.7544)	4.000[4] (0.8165)	71.950[4] (19.6231)
400 mg を 12 時間ごと	-3.566[4] (0.4609)	3.750[4] (0.9574)	66.092[4] (23.0944)
600 mg を 12 時間ごと	-2.837[4] (0.5889)	3.750[4] (0.9574)	65.963[4] (23.0058)
プラセボ	-0.492[3] (0.6086)	4.333[3] (4.0415)	75.983[3] (100.5230)

アスナプレビルは 3 用量すべてにおいて抗ウイルス活性を示した。さらに、HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量の平均値は 3 用量で同程度であった。HCV RNA ($\log_{10}$) の最大減少までの平均期間も 3 用量で同様であり、4 日目に到達した。

AUC(TAU)に対する HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量を、図 2.7.6.11-1 に示す。

図 2.7.6.11-1 HCV RNA ($\log_{10}$) のベースラインからの最大減少量とアスナプレビル AUC(TAU)の散布図



本試験で検討した3用量では、*in vitro*においてアスナプレビル耐性ウイルス変異の特性を示す増加は認められなかった。しかし、特定のサンプルにおいて遺伝子多型の変化が経時的に認められた。これらのサンプルの表現型解析を行ったところ、検出された多型は耐性を示すものではないと確認された。

その他

探索的バイオマーカー

ヒアルロン酸 (HA)、ISG 発現 (HPRT1、MX1、OAS1 及び Viperin) 及び抗 T 細胞応答のバイオマーカーは測定しなかった。過去の試験は、HA 及び ISG の解析からは有用なデータが得られないことを示している。また、過去の試験結果から、抗 T 細胞応答を測定するサンプルの質には問題があると考えられている。そのため、これらのサンプルは測定しなかった。

結論

- アスナプレビルの3用量すべてが抗ウイルス活性を示した。HCV RNA ($\log_{10}$) の最大減少量は約 3 $\log_{10}$ であり、投与した3用量間で同程度であった。
- 検討した用量／濃度範囲では、抗ウイルス活性に関して用量又は血漿中濃度に依存する違いは認められなかった。アスナプレビルの曝露量-反応の関係を理解するには、さらにデータが必要である。
- C 型慢性肝炎患者に3日間投与したとき、アスナプレビルはおおむね安全かつ忍容性も良好であった。
- 血圧に関して用量依存的な変化は認められず、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及びQTc間隔などの心電図パラメータに臨床的に重要な傾向は認められなかった。
- 本試験の少数の被験者では、C_{max} 及び AUC(TAU)に大きなばらつきが認められ、検討した用量間で曝露量が重なる結果となった。400 mg 及び 600 mg 1 日 2 回投与時の3日目の曝露量に、用量比例性を上回る著しい増加が認められた。
- アスナプレビルの蛋白結合率は非常に高く (99.8%)、蛋白結合は検討した用量範囲で血漿中濃度に依存した変化はみられなかった。
- 健康被験者では曝露量は時間に依存して減少することを考慮すると、本試験の C 型慢性肝炎患者での3日目の薬物動態データは、定常状態ではないと考えられる。したがって C 型慢性肝炎患者での定常状態における薬物動態を明らかにするには、さらに長い期間投与する必要がある。
- 3 日間の本試験では、アスナプレビル耐性の特性を示す既知の変異は認められなかった。

付録 2.7.6.11-1 すべての有害事象：治験薬投与例（AI447004 試験：投与期間）

器官別大分類（SOC）（%） 基本語（PT）（%）	プラセボ群 N = 3	アスナプレビル群				全被験者 N = 15
		アスナプレビル 200 mg N = 4	アスナプレビル 400 mg N = 4	アスナプレビル 600 mg N = 4	全アスナプレビ ル群 N = 12	
発現例数	2 (66.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	6 (50.0)	8 (53.3)
心臓障害	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
心停止	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
胃腸障害	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (16.7)	4 (26.7)
おくび	0	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (6.7)
鼓腸	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.7)
悪心	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)	2 (13.3)
歯痛	0	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)
全身障害および投与局所様態	1 (33.3)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	3 (20.0)
疲労	0	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (6.7)
注入部位静脈炎	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.7)
発熱	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
高カリウム血症	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	1 (25.0)	0	1 (25.0)	2 (16.7)	3 (20.0)
関節痛	0	1 (25.0)	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)
筋肉痛	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (6.7)
横紋筋融解	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)

器官別大分類 (SOC) (%) 基本語 (PT) (%)	プラセボ群 N = 3	アスナプレビル群				全被験者 N = 15
		アスナプレビル 200 mg N = 4	アスナプレビル 400 mg N = 4	アスナプレビル 600 mg N = 4	全アスナプレビル群 N = 12	
神経系障害	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (33.3)	4 (26.7)
浮動性めまい	0	0	1 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (6.7)
頭痛	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	3 (25.0)	3 (20.0)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
急性腎不全	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
呼吸不全	0	0	0	1 (25.0)	1 (8.3)	1 (6.7)

MedDRA version: 12.1

出典 : 5.3.3.2.2 (表 S.6.4)

付録 2.7.6.11-2 治験薬と関連のある有害事象：治験薬投与例（AI447004 試験：投与期間）

器官別大分類（SOC）（%） 基本語（PT）（%）	プラセボ群 N = 3	全被験者 N = 15
発現例数	2 (66.7)	2 (13.3)
胃腸障害	2 (66.7)	2 (13.3)
鼓腸	1 (33.3)	1 (6.7)
悪心	1 (33.3)	1 (6.7)

MedDRA version: 12.1

出典：5.3.3.2.2（付録 6.1.1）

付録 2.7.6.11-3 死亡に至った有害事象の一覧：登録例（AI447004 試験）

投与群	被験者番号	人種	発現時 投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続 期間	因果関係	重症 度	重篤 性	処置	転帰
ASV 600 mg	AI447004-2-87	ヒスパニ ック	ASV 600 mg	男性	21	心停止	21 日目	44.6 時 間	-	非常 に重 度	重篤	なし	死亡
			ASV 600 mg			高カリウム血症	21 日目	44.6 時 間	関連なし	非常 に重 度	重篤	なし	死亡
			ASV 600 mg			横紋筋融解 ^a	21 日目	44.6 時 間	関連なし	非常 に重 度	重篤	なし	死亡
			ASV 600 mg			横紋筋融解 ^b	21 日目	44.6 時 間	関連なし	非常 に重 度	重篤	なし	死亡
			ASV 600 mg			急性腎不全	21 日目	44.6 時 間	関連なし	非常 に重 度	重篤	なし	死亡
			ASV 600 mg			呼吸不全	21 日目	44.6 時 間	関連なし	非常 に重 度	重篤	なし	死亡

^a 医師報告用語は「lactic acidosis secondary to rhabdomyolysis」であった。

^b 医師報告用語は「rhadomyolysis secondary to amphetamine」であった。

略語：ASV = アスナプレビル

MedDRA version: 12.1

出典：5.3.3.2.2（表 S.6.1、表 S.6.2）

付録 2.7.6.11-4 死亡又は重篤な有害事象の個別症例の詳細 (AI447004 試験)

被験者番号：AI447004-2-87			
有害事象名：心停止（因果関係：関連なし、発現日：22 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡	X	
	重篤な有害事象		
	中止に至った有害事象		
	その他の重要な有害事象（ ）		
治験薬／投与量：アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに投与（1 日目～3 日目）			
投与群：アスナプレビル 600 mg		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：2 歳	性別：男性	人種：ヒスパニック	民族：ヒスパニック系／ラテン系
手術歴：胆嚢切除			
現病歴：C 型肝炎			
既往歴：左手及び左足の植皮、肩のバンカート病変			
関連する併用療法：20 年 月 日重炭酸塩、塩化カルシウム、D-50 インスリン、サルブタモール 10 mg			

臨床概要：

ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者を対象とした臨床試験に登録された 2 歳のヒスパニック系男性が、試験期間中に非常に重度／Grade 4 の心停止で入院し死亡したことが、治験担当医師により報告された。経口治験薬アスナプレビル 600 mg 12 時間ごとの投与は 20 年 月 日に開始され、3 日間行った。最終投与は 20 年 月 日であった。

20 年 月 日、患者は異常な精神状態で入院した。極度の激越及び錯乱が認められ、頭を壁や窓に打ちつけていた。レーザー銃で撃たれた後、警察に逮捕された。病院に運び込まれ、経口挿管を受けた。後状態には明らかに、ある時点で、心停止の事象があった。身体的診察の結果、血圧は 102/74、心拍数は 100、補助調節換気設定は 14 回、1 回換気量は 0.55 であった。黄疸は認められず、瞳孔の上転及び散大は認められなかった。胸部は低音性連続性ラ音陽性であった。規則的な心拍数及び調律が認められ、四肢に浮腫又はばち状指は認められなかった。

同日の臨床検査では、乳酸 11.6 mmol/L [基準値 (N) : 0.7～2.1]、グルコース 31 mg/dL (N : 70～110) (ベースライン : 81)、クレアチニン 2.4 mg/dL (N : 0.7～1.3)、カリウム 8.3 mmol/L (N : 3.6～5.0)、重炭酸塩 12 mmol/L (N : 22～30)、糸球体濾過率 (GFR) 32.2 mL/min/1.73 m² (N : ≥ 60)、CPK 637 IU/L (N : 55～170)、CPK-MB 11.4 ng/mL (N : 0～5)、WBC 17.7 K/cumm (N : 4.8～10.8)、ミオグロビン 911.9 ng/mL (N : < 110)、トロポニン I 0.560 ng/mL (N : < 0.04) 、

血清サリチル酸 < 1.0 mg/dL (N : < 20) であった。13 時 50 分の薬物スクリーニングの結果、アンフェタミンが検出され、尿中ケトン 1+ (N : 陰性)、尿潜血 1+ (N : 陰性)、尿中タンパク 1+ (N : 陰性) 無定形結晶 2+ であった。13 時 40 分の胸部 X 線は気胸に関して陰性であり、急性肺浸潤は認められず、18 時 30 分には肺浸潤のエビデンスは認められなかった。13 時 51 分の最初の血液ガス測定では pH 7.02 (N : 7.35~7.45)、炭酸ガス分圧 41.6 mmHg (N : 35~45)、酸素分圧 154 mmHg (N : 75~100)、重炭酸イオン 10.5 mmol/L (N : 22~26) 及び塩基欠乏 19.8 mmol/L (N : 0~2) であった。15 時 40 分の再血液ガス測定では、pH 7.296、炭酸ガス分圧 40.1 mmHg、酸素分圧 107.6 mmHg、重炭酸イオン 18.7 mmol/L、塩基欠乏 6.7 mmol/L であった。鼻汁培養はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) コロニー形成に関して陰性であった。

この時点での印象は重度の高カリウム血症であり、これには多くの要因が考えられた。透析カテーテルを留置し、重炭酸塩、塩化カルシウム及びブドウ糖及びインスリンを投与した。また、サルブタモールも投与した。透析は保留されていた。横紋筋融解はアンフェタミン及び外傷によるものである可能性が最も高かった。患者は重度のアシドーシスを示したが、これには横紋筋融解及び乳酸アシドーシス、並びに横紋筋融解に起因する急性腎不全など、多くの要因が考えられた。呼吸不全のため完全換気補助を行った。各種手順を含め、患者に費やしたクリティカルケアの時間は 70 分であった。

20 年 月 日、右脛骨及び腓骨の X 線検査の結果、骨折所見は認められなかったが、右下肢に、金属片とともに以前の銃創が認められた。手の X 線検査では、軟部組織の腫脹が認められた。右肩の 2 枚の画像は正常であった。胸部 X 線では、左側の浸潤よりも大きな浸潤が、右側に新たに認められた。6 時 40 分の臨床検査では、尿酸 17.1 mg/dL (N : 3.5~8.5)、プロトロンビン時間 (PT) 76.7 秒 (N : 12.2~15.4)、国際標準比 (INR) 8.8 (N : 0.9~1.20)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) 98 秒 (N : 25~38) であり、15 時 45 分には、CPK > 16000 IU/L、CPK-MB 2899.7 ng/mL、クレアチニン 4.4 mg/dL、トロポニン I 3.754 ng/mL (N : < 0.04)、GFR 16.0 mL/min/1.73 m²、カルシウム 4.0 mg/dL (N : 8.4~10.2)、WBC 29.3 K/cumm、RBC 3.34 M/cumm、ヘモグロビン 10.4 gm/dL、ヘマトクリット 31.2% であった。5 時 00 分の WBC は 42.9 K/cumm であった。6 時 40 分には、アルカリホスファターゼ 154 U/L (N : 36~126)、アミラーゼ 1483 U/L、リパーゼ 1083 U/L (N : 23~300)、マグネシウム 3.7 mg/dL (N : 1.6~2.3)、SGOT > 7500 U/L (N : 17~59)、SGPT 8353 IU/mL (N : 21~72)、総ビリルビン 2.1 mg/dL (N : 0.2~1.3) 及びトロポニン 5.322 ng/mL であった。2009 年 6 月 17 日、患者は心停止のため死亡した。治験薬に関する処置は講じなかった。

20 年 月 日、治験担当医師から追加情報を入手した。患者は頭及び四肢をガラスやその他の硬い面に激しく打ちつけているところが観察されていた。警察のテーザー銃で撃たれてやっと取り抑えられ、病院に運ばれた。患者の初期の体温は華氏 107 度であり、暴力行為はアンフェタミンの使用によるものと考えられた。病院で行った薬物スクリーニングはアンフェタミンに関して陽性であった。死亡の直接の原因は、重度の横紋筋融解に起因する急性腎不全および代謝性アシドーシスによるショックであった。アンフェタミンの毒性が横紋筋融解の主因

であると考えられた。物理的及び電気的外傷も関連する要因であった。透析及び支援的ケアにもかかわらず、患者は低血圧となり、ショックのため死亡した。

20 年 月 日、治験担当医師から追加情報を入手した。20 年 月 日、患者は非常に重度／Grade 4 の呼吸不全、横紋筋融解に続発する急性腎不全、横紋筋融解に続発する乳酸アシドーシス、アンフェタミンに続発する高カリウム血症及びアンフェタミンに続発する横紋筋融解を発症した。これらの事象のための治療が行われた。これらの事象の転帰は死亡であった。

致死的な心停止は、盲検下の治験薬とは関連がなく、アンフェタミンとおそらく関連ありとされた。また致死的なショック、薬物中毒（アンフェタミン）と考えられる症状及び代謝性アシドーシスも、治験薬とは関連がなく、アンフェタミンとおそらく関連ありとされた。呼吸不全、横紋筋融解に続発した急性腎不全、横紋筋融解に続発した乳酸アシドーシス、アンフェタミン使用に続発した高カリウム血症及びアンフェタミン使用に続発した横紋筋融解も、治験薬とは関連がなく、アンフェタミンとおそらく関連ありとされた。

出典：5.3.3.2.2（表 S.6.0）

2.7.6.12 AI447012 試験（評価資料、5.3.3.3.1）

試験の標題：肝機能障害被験者と健康被験者におけるアスナプレビル反復投与時の薬物動態を比較する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：2 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 肝機能障害がアスナプレビル反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 肝機能障害被験者及び健康被験者におけるアスナプレビルの安全性及び忍容性を評価する。
- Child-Pugh クラス（各項目を含む）とアスナプレビルの薬物動態パラメータの関連性を検討する。

探索的目的

- 必要に応じて、血清中ヒアルロン酸（HA）値とアスナプレビル曝露量の関連性を検討する。
- 必要に応じて、FibroSURE™スコアとアスナプレビル曝露量の関連性を検討する。

試験デザイン

本試験は、肝機能障害被験者及び健康被験者を対象としたアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回投与のオープンラベル、並行群間、反復投与試験であった。肝機能障害被験者 16 例に治験薬を投与した。Child-Pugh クラスは A（軽度）及び B（中等度）が各 6 例、C（重度）が 4 例であった。対照群として、Child-Pugh 各クラスの最初の 4 例の肝機能障害被験者と年齢（± 10 歳）、体重（± 20%）及び性別を一致（1 : 1）させた健康被験者 12 例に治験薬を投与した。

被験者は-1 日目に入院した。すべての投与日で、午前投与前に 10 時間絶食してから朝食（標準食）を 30 分間かけて摂取し、食事終了後 5 分以内に投与した（午前 8 時 00 分頃）。投与時に約 240 mL の水を摂取する以外は、治験薬投与前後 1 時間は飲水不可とした。その他の時点では自由に飲水可とした。

投与後経時的にアスナプレビル濃度測定及び薬物動態パラメータ算出のための採血を実施した。HA 及び FibroSURE スコアの探索的評価用のサンプルも採取したが、HA は重要な評価項目ではないとの判断に至ったため、HA の解析は行わなかった。

安全性の評価は、報告された有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査の結果に基づき行った。

被験者数（計画時及び解析時）

Child-Pugh 各クラス 6 例に治験薬が投与されるように計画した。65 例が同意文書に署名し、試験に登録された。そのうち 37 例には、次のいずれかの理由（組み入れ基準を満たさなくなった、同意を撤回した、治験依頼者側の管理上の理由、被験者の補充が発生せず予備被験者のままであった）により、治験薬を投与しなかった。28 例（Child-Pugh クラス A 及び B が各 6 例、C が 4 例、健康被験者 12 例）が治験薬の投与を受け、全員が試験を完了した。Child-Pugh クラス C については、被験者登録が困難であったため、4 例に治験薬を投与した後に登録を中止した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～70 歳で、既往歴、身体所見、並びに過去 2 年以内の肝生検、CT、MRI、超音波検査、肝／膵臓の放射性核種スキャン又は腹腔鏡検査のうち 1 つ以上の検査法によって Child-Pugh クラス A、B 又は C に該当する肝機能障害であることが確認されている男性及び女性を本試験への参加適格者とした（適宜、血清学的マーカーによっても被験者の Child-Pugh 各クラスへの該当性を判定）。年齢、体重及び性別を一致させた対照群の被験者（既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査値において正常範囲から臨床的に重要な逸脱がないと判断された被験者）への投与は、対応する肝機能障害被験者が 11 日目の評価を完了するまで行わなかった。妊娠可能な女性は授乳中又は妊娠中ではないこととし、少なくとも投与開始前 1 ヶ月間は適切な避妊法を使用することとした。すべての女性は治験薬の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。妊娠可能な女性との性交渉がある男性は、試験参加中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間はバリアー法による避妊を使用することとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

アスナプレビル 100 mg カプセルを 1 日 2 回（100 mg × 2）7 日間（7 日目は午前投与のみ）経口投与した（治験薬識別番号：650032-XXXXXXXXXX、製品ロット番号：XXXXXXXXXX2946、ラベルロット番号：XXXXXXXXXX9946）。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず

評価項目

有効性

該当せず

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、身体所見、心電図及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

単回投与時の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min}) 及び反復投与時の 7 日目の薬物動態パラメータ { T_{-HALF} 、 CLT/F 、見かけの分布容積 [V_z/F 、治験実施計画書で規定していた定常状態における見かけの分布容積 (V_{ss}/F) の代わりに報告] 及び AI } を血漿中濃度時間データから算出した。

薬力学

該当せず

探索的評価項目

探索的なバイオマーカーである血清中 HA 値及び FibroSURE スコアを-1 日目から測定し、適宜、アスナプレビルの薬物動態との関連性を検討する予定であった。しかし、治験実施計画書の発行後、HA はアスナプレビルの重要なパラメータではないとの判断に至ったため、HA の解析は行わなかった。

統計手法

被験者数の設定

本試験の被験者数は、統計的な検出力に基づいて設計されてはいないが、Child-Pugh クラス A、B 及び C の各クラスにおける肝機能障害被験者 6 例及び健康被験者 4 例のデータから、 C_{max} 及び $AUC(TAU)$ の幾何平均値比が真の比のそれぞれ 61% 及び 36% 以内に収まる確率は 90% と推定された。

これらの計算は、アスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(TAU)$ が対数正規分布し、アスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(TAU)$ の被験者間変動係数がそれぞれ 62% 及び 39% であるという AI447003 試験データから推測された仮定に基づいている。

統計解析

肝機能障害がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、7 日目の C_{max} 、 C_{min}

及び AUC(TAU)の対数変換値に一般化線形モデルを用いた。肝機能群（Child-Pugh クラス A、B 又は C 群もしくは併合対照群）を解析の因子とした。対数スケールでの平均値の群間差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。健康被験者を対照群とし、Child-Pugh クラス A、B 及び C 群と比較した。多重性の調整は行わなかった。

7 日目のアスナプレビルの薬物動態パラメータと Child-Pugh スコアの散布図を作成した。7 日目の薬物動態パラメータと Child-Pugh スコアの関連性は、薬物動態パラメータを従属変数、Child-Pugh スコアを独立変数とする回帰分析を用いて検討した。7 日目のアスナプレビルの薬物動態パラメータとアルブミン、ビリルビン、肝トランスアミナーゼ及びプロトロンビン時間との関連性についても同様の解析を実施した。また、定常状態を評価するため、肝機能群別にトラフ濃度を試験日に対してプロットした散布図を作成した。

各薬物動態パラメータの要約統計量を肝機能群及び試験日別に算出した。また、7 日目の薬物動態パラメータ [Cmax、Cmin、AUC(TAU)、Vz/F、フリー体のアスナプレビルのクリアランス (CLfu/F) 及び CLT/F] を肝機能群別に散布図に示した。治験実施計画書で規定したパラメータのうち、反復投与時の Vss/F（定常状態における見かけの分布容積）については、Kinetica™で正確に算出することができなかったため、CLT/F を λ で除した見かけの分布容積 (Vz/F) を用いた。

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び肝機能群別に記載し、一覧及び表にまとめた。バイタルサイン及び臨床検査値も肝機能群別に一覧に示し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

血清学的マーカーである FibroSURE スコアは肝機能群別に要約した。アスナプレビルの薬物動態パラメータと FibroSURE スコアとの関連性を検討した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 2.7.6.12-1 に要約する。

表 2.7.6.12-1 被験者の内訳

	登録例	治験薬投与例				
		Child-Pugh クラス A	Child-Pugh クラス B	Child-Pugh クラス C	対照群	全被験者
登録例数	65	-	-	-	-	65
未投与例数 (スクリーニング脱落例)	37	-	-	-	-	37
投与例数	28	6	6	4	12	28
投与中止例数	0	0	0	0	0	0
試験完了例数	28	6	6	4	12	28

治験薬投与例全体の平均年齢は 50.6 歳であり、年齢の範囲は 36～70 歳であった。Child-Pugh

クラス A、C 群及び対照群の平均年齢は同程度であり、47.6～49.8 歳の範囲であった。Child-Pugh クラス B 群の平均年齢は 59.5 歳とほかの群より高かったが、これは、65 歳以上の被験者が 2 例含まれていたことが原因であった。治験薬投与例の性別は、男性が 17 例 (60.7%)、女性が 11 例 (39.3%) であった。治験薬投与例のほとんどは白人であり、黒人／アフリカ系米国人が 1 例、アメリカインディアン／アラスカ先住民が 1 例、その他の人種が 1 例であった。被験者の人口統計学的特性及びベースラインの身体測定値を表 2.7.6.12-2 に要約する。

表 2.7.6.12-2 人口統計学的特性及びスクリーニング時の身体測定値の要約

項目	Child-Pugh クラス A (N = 6)	Child-Pugh クラス B (N = 6)	Child-Pugh クラス C (N = 4)	対照群 (N = 12)	全被験者 (N = 28)
年齢					
平均値 (SD)	48.3 (4.50)	59.5 (8.22)	49.8 (2.22)	47.6 (8.73)	50.6 (8.41)
範囲	42 - 54	48 - 70	47 - 52	36 - 64	36 - 70
性別 n (%)					
男性	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (75.0)	8 (66.7)	17 (60.7)
女性	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (25.0)	4 (33.3)	11 (39.3)
人種 n (%)					
白人	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (100.0)	11 (91.7)	25 (89.3)
黒人／アフリカ系米国人	0	0	0	1 (8.3)	1 (3.6)
アメリカインディアン／アラスカ先住民	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.6)
その他	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.6)
体重 (kg)					
平均値 (SD)	87.02 (18.61)	75.52 (22.71)	90.55 (28.75)	81.84 (18.22)	82.84 (20.29)
範囲	68.6 - 113.6	50.2 - 107.6	62.2 - 128.5	57.0 - 111.4	50.2 - 128.5
BMI (kg/m ²)					
平均値 (SD)	28.67 (4.66)	25.88 (5.38)	27.48 (4.56)	27.53 (4.05)	27.41 (4.39)
範囲	22.8 - 34.9	19.1 - 34.7	23.2 - 31.9	21.5 - 34.8	19.1 - 34.9

安全性

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも軽度から中等度であり、退院時までには消失した。重要な安全性情報を表 2.7.6.12-3 に要約する。

表 2.7.6.12-3 重要な安全性情報

	治験薬投与例数 (%)				
	Child-Pugh クラス A (N = 6)	Child-Pugh クラス B (N = 6)	Child-Pugh クラス C (N = 4)	対照群 (N = 12)	全被験者 (N = 28)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
有害事象の総発現例数[N (%)]	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (16.7)	7 (25.0)

アスナプレビル投与時に臨床的に注目すべき有害事象は肝機能検査値上昇である。肝機能障害

のある患者では、肝機能検査値の上昇は珍しくないが、本試験期間中に認められた肝機能検査値上昇のうち、治験責任医師により有害事象と判断されたものはなかった。

最もよくみられた有害事象は頭痛であり、2 例（7.1%）に発現した。耳不快感、便秘、疲労、脳症、鼻閉、口腔咽頭痛及びそう痒症は各 1 例（3.6%）に認められた。有害事象の発現割合と肝機能の間に明らかな関連性は認められなかった。

アスナプレビル投与後に、臨床検査値の著しい異常として、血小板数減少（5 例）、直接ビリルビン増加（4 例）、リパーゼ増加（4 例）、プロトロンビン時間延長（3 例）、リンパ球数減少（3 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（3 例）及びアルブミン減少（3 例）が認められた。血清マグネシウム減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び総ビリルビン増加は各 2 例に認められた。白血球数減少、空腹時ブドウ糖増加及び血尿は各 1 例に認められた。プロトロンビン時間、肝機能検査値、総ビリルビン及びアルブミン値に著しい異常が認められた被験者は、1 例を除きいずれも Child-Pugh クラス B 又は C の被験者であり、スクリーニング及び／又はベースラインの時点でこれらの値が正常範囲を逸脱していた。これらの被験者で認められた臨床検査値の著しい異常は、該当する Child-Pugh クラスにおける既知の病態と一致する。

治験薬の投与後、治験責任医師によって 8 例に新たな心電図異常が確認された。治験責任医師により、いずれも有害事象や臨床的に重要な異常ではないと判断された。

本試験では、臨床的に重要なバイタルサイン変化及び身体所見は認められなかった。

薬物動態

総アスナプレビルの C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} について、Child-Pugh クラス A、B 及び C の各群と対照群を比較した統計解析結果を表 2.7.6.12-4 に示す。

表 2.7.6.12-4 肝機能障害被験者群と健康被験者群の 7 日目の薬物動態パラメータの比較

群及び比較	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC(TAU) (ng*h/mL)
	幾何平均値 (CV%)	幾何平均値 (CV%)	幾何平均値 (CV%)
A	136 (75)	20.1 (111)	654 (45)
B	1175 (63)	416 (64)	8100 (61)
C	5352 (25)	969 (61)	26447 (20)
対照群	233 (65)	12.7 (36)	824 (47)
	幾何平均値比 (90%信頼区間)	幾何平均値比 (90%信頼区間)	幾何平均値比 (90%信頼区間)
A vs. 対照群	0.581 (0.345, 0.977)	1.591 (0.974, 2.600)	0.793 (0.546, 1.152)
B vs. 対照群	5.034 (2.992, 8.472)	32.868 (20.117, 53.703)	9.827 (6.762, 14.280)
C vs. 対照群	22.923 (12.568, 41.810)	76.538 (43.418, 134.921)	32.084 (20.839, 49.397)

注: A = Child-Pugh クラス A (軽度の肝機能障害)、B = Child-Pugh クラス B (中等度の肝機能障害)、C = Child-Pugh クラス C (重度の肝機能障害)、対照群 = 肝機能正常な健康被験者
幾何平均値比及び 90%信頼区間は一般化線形モデルを用いて算出した。

表 2.7.6.12-4 に示すとおり、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回投与の 7 日目の定常状態におけるアスナプレビルの Cmax 及び AUC(TAU)は、軽度の肝機能障害被験者（A 群）の方が肝機能正常な対照群より低く、Cmin は A 群の方が高かった。影響の程度は 20%～60%であり、90%信頼区間は比較的広がった。肝機能障害が中等度（B 群）及び重度（C 群）の被験者におけるアスナプレビル曝露量は対照群より著しく高く、曝露量は重度の肝機能障害被験者で最も高かった（C 群 vs. 対照群）。

また、アスナプレビルの血漿蛋白結合率はいずれの投与群でも 99.5%を超えており、肝機能障害によるアスナプレビルの蛋白結合への影響は全くなかった。蛋白結合の濃度依存性も認められず、投与前（0 時間）と投与 2.5 時間後の蛋白結合率は同程度であった。

定常状態におけるアスナプレビル曝露量（Cmax、AUC 及び Cmin）と Child-Pugh スコアの関連性を、回帰分析を用いて検討した。アスナプレビル曝露量とアルブミン、総ビリルビン、AST、ALT 及びプロトロンビン時間の関連性についても同様の解析を実施した。全体として、Child-Pugh スコアが高いほど、アスナプレビル曝露量が増加する傾向が認められた。アスナプレビル曝露量は、Child-Pugh との間にも関連性が認められ、AST、ALT、総ビリルビン、プロトロンビン時間の増加及びアルブミンの減少に伴い増加した。

結論

- 軽度の肝機能障害がアスナプレビルの定常状態での薬物動態に及ぼす影響は軽微であった。
- 定常状態におけるアスナプレビル曝露量（Cmax、AUC(TAU)及び Cmin）は、健康被験者と比較して、中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ 5.0、9.8 及び 32.9 倍、及び重度の肝機能障害被験者でそれぞれ 22.9、32.1 及び 76.5 倍と、著しく高かった。
- 肝機能障害によるアスナプレビルの血漿蛋白結合への影響は認められなかった。
- 本試験では、肝機能の状態にかかわらず、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回投与は安全であり、忍容性もおおむね良好であった。
- アスナプレビルの曝露量は Child-Pugh スコア、総ビリルビン、ALT、AST 及びプロトロンビン時間の増加及びアルブミンの減少に伴い増加した。

2.7.6.13 AI447033 試験（評価資料、5.3.3.3.2）

試験の標題：腎機能障害を有する被験者を対象にアスナプレビルの薬物動態及び安全性を評価するオープンラベル、並行群間、反復投与試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：3 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 腎機能障害がアスナプレビル反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者を対象にアスナプレビル反復投与時の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、オープンラベル、反復投与、アダプティブデザイン試験であった。1～7 日目に、Cockcroft-Gault (C-G) 式によるクレアチニンクリアランス (CLcr) が 90 mL/min 超の正常な腎機能を有する被験者 12 例を A 群、Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式による推定糸球体ろ過速度 (eGFR) が 15 mL/min/1.73 m² 未満の末期腎疾患を有する被験者（血液透析中かを問わない）12 例を B 群とし、それぞれにアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回を経口投与した（7 日目は午前投与のみ）。規定時点に、薬物動態解析用の血液及び尿を採取した（B 群は被験者が機能的無尿でない場合）。試験期間中は有害事象がないか被験者を観察した。被験者は-1 日目に施設に入院し、10 日目に一旦退院して、15 日目に退院した。A 群の被験者は、B 群の被験者と年齢（± 10 歳）、体重（± 20%）及び性別をマッチングさせた。

腎機能障害に関する FDA のガイドライン (DRAFT) を参考に、reduced study design を採用した。末期腎疾患を有する被験者 12 例（B 群）から得た薬物動態の結果に基づき、より重症度の低い腎機能障害被験者を追加登録するかを決定した。B 群 12 例の薬物動態を評価し、事前に規定した基準 [AUC(TAU)の幾何平均値比の 90%信頼上限が 2.4 以下で、B 群において AUC(TAU)が 8350 ng*hr/mL 超の被験者がなく、かつ B 群において AUC(TAU) 6000 ng*hr/mL 超の被験者が 1 例以下] に該当した場合、追加登録は行わないこととした。いずれかに該当しなかった場合、CLcr が 60～89 mL/min の群 (C 群)、eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m² の群 (D 群) 及び eGFR が 15～

29 mL/min/1.73 m²の群（E 群）の 3 群（各群 8 例）を追加登録することとした。追加の被験者については、健康被験者（A 群）とのマッチングを行わないこととした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は、A 群に正常な腎機能を有する被験者 12 例、B 群に血液透析を必要とする末期腎疾患被験者 12 例であった。24 例が予定通り投与を開始し、解析対象集団に含まれた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

対象集団は、年齢 18 歳以上の男性又は女性であった。A 群は、既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により健康と判断された、正常な腎機能を有する被験者（CLcr 90 mL/min 以上）を対象とした。B 群は、末期腎疾患を有する患者（eGFR 15 mL/min/1.73 m²未満、血液透析中かどうかは問わない）を対象とした。A 群の被験者は、B 群の被験者と年齢（± 10 歳）、体重（± 20%）及び性別をマッチングさせた。妊娠可能な女性は、授乳中又は妊娠中ではないことを条件に適格とし、治験薬投与開始前の 1 ヶ月間、試験期間中及び最終投与の少なくとも 8 週間後まで、適切な避妊法を使用することとした。すべての女性は治験薬の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

アスナプレビル軟カプセル 100 mg がブリistol・マイヤーズ スクイブ（BMS）社から供給され、1 日 2 回経口投与された（ロット番号 ■■■7687）。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

薬物動態パラメータ [AUC(TAU)、非結合型 AUC(TAU) (AUC(TAU)u)、C_{max}、非結合型 C_{max} (C_{maxu})、T_{max}、C₁₂、トラフ濃度、T-HALF、尿中排泄率 (%UR)、見かけの全身クリアランス (CLT/F)、非結合型の見かけのクリアランス (CLU/F)、腎クリアランス (CLR)、見かけの分布容積 (Vd/F)、累積係数] を血漿中濃度時間データ及び尿中排泄量データから算出した。午前

投与前のトラフ濃度から定常状態を評価した。また、7日目の投与1時間後及び3時間後に蛋白結合率を評価した。

統計手法

安全性

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び集団別に記載し、一覧及び表にまとめた。バイタルサイン、単極誘導心電図及び臨床検査値の結果は集団別に一覧に示し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果についても一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

薬物動態

共分散分析モデルを用いて、A群及びB群の被験者にアスナプレビル 100 mg 1日2回を7日間反復投与したときのアスナプレビルの AUC(TAU)の対数変換値を解析した。共分散分析モデルには、集団のカテゴリ因子（A群及びB群）、カテゴリ変数（性別）及び連続共変量（年齢及び体重）を含めた。アスナプレビルの AUC(TAU)の幾何平均値比（B群/A群）の90%信頼区間は、逆対数変換した後にこのモデルを用いて算出した。本解析では、自由度について Kenward-Rogers 法による調整を用いた。

アスナプレビルの AUC(TAU)の幾何平均値比の90%信頼区間の上限が2.40以下で、B群において AUC(TAU)が 8350 ng*hr/mL 超の被験者がなく、かつ AUC(TAU)が 6000 ng*hr/mL 超の被験者が1例以下のとき、末期腎疾患がアスナプレビル 100 mg 1日2回反復投与時の AUC(TAU)に及ぼす臨床的に重要な影響はなかったと結論付けることとした。

治験実施計画書で規定された当初の分類方法では、正常な腎機能を有する被験者の腎機能評価には C-G 式が、腎機能障害被験者の腎機能評価には MDRD 式が有効であることから、C-G 式による GFR (CLcr) が 90 mL/min 以上の群と MDRD 式による GFR (eGFR) が 60 mL/min 未満の群に被験者を分類した。その後、FDA からの指示により、別途 CLcr による分類方法及び eGFR による分類方法を用いて解析を実施することとした。最終的に CLcr に基づく解析結果を主要解析とした。

主要解析では、CLcr に基づき B群に該当しなかった被験者1例を除外した。治験実施計画書で規定された方法では、すべての被験者を解析対象集団に含めた。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

合計46例が登録され、24例（A群：健康被験者12例、B群：末期腎疾患を有する被験者12例）が投与を開始した。B群の被験者はいずれも血液透析を受けていた。24例全員が試験を完了した。被験者の内訳及び人口統計学的特性を表 2.7.6.13-1 及び表 2.7.6.13-2 に要約する。

表 2.7.6.13-1 被験者の内訳

	合計		
登録例数	46		
未投与例数 ^a	22		
	A 群	B 群	合計
投与例数	12	12	24
試験完了例数	12	12	24

^a 治験薬の投与を受けなかった残りの登録例 22 例の大部分は、投与前の組み入れ基準に合致しなかった。

表 2.7.6.13-2 人口統計学的特性

特性	A 群 (N=12)	B 群 (N=12)	合計 (N = 24)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	52.1 (7.8)	53.3 (9.8)	52.7 (8.7)
範囲	40-66	42-74	40-74
性別 n (%)			
男性	8 (66.7)	8 (66.7)	16 (66.7)
女性	4 (33.3)	4 (33.3)	8 (33.3)
人種 n (%)			
白人	9 (75)	3 (25)	12 (50)
黒人／アフリカ系米国人	3 (25)	9 (75)	12 (50)
民族性 n (%)			
ヒスパニック系／ラテン系	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)
非ヒスパニック系／ラテン系	11 (91.7)	11 (91.7)	22 (91.7)
身長 (cm)			
平均値 (SD)	172.0 (10.2)	172.7 (12.1)	172.3 (10.9)
範囲	157.3-183.8	156.8-191.8	156.8 - 191.8
体重 (kg)			
平均値 (SD)	80.9 (15.1)	82.2 (21.2)	81.5 (18.0)
範囲	57.3-104.8	51.4-111.4	51.4 - 111.4
BMI (kg/m ²)			
平均値 (SD)	27.2 (3.5)	27.2 (5.0)	27.2 (4.2)
範囲	22.2-31.8	19.3-33.3	19.3 - 33.3

安全性

本試験の正常な腎機能を有する被験者及び血液透析を必要とする末期腎疾患被験者において、アスナプレビル軟カプセル 100 mg1 日 2 回投与の忍容性は良好であった。死亡、有害事象による中止は認められなかった。重篤な有害事象は、B 群の末期腎疾患被験者 1 例に認められた左上腕の動静脈瘻血栓症であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。最もよくみられた有害事象は頭痛であり、B 群の末期腎疾患被験者 2 例に発現した。間欠性心房細動の既往を有する 1 例に中等度の有害事象が 1 件（心房細動悪化）認められたが、その他の有害事象はいずれ

も軽度と判断された。B 群の末期腎疾患被験者 2 例に治験薬と関連のある有害事象（頻尿及び悪心・頭痛）が認められたが、退院前に消失した。臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態

主要解析では、CLcr に基づき B 群に該当しなかった被験者 1 例を除外した。治験実施計画書で規定された方法では、すべての被験者を解析に含めた。MDRD 式による eGFR を用いた方法では、5 例を A 群、12 例を B 群に分類した。

Cmax を除き、アスナプレビルの C12、AUC(TAU)の幾何平均値は、1 日目及び 7 日目共に末期腎疾患被験者の方が正常な腎機能を有する被験者よりわずかに低かった。7 日目のアスナプレビルの AUC(TAU)の幾何平均値は、血液透析を必要とする末期腎疾患被験者で 375 ng*hr/mL、正常な腎機能を有する被験者で 429 ng*hr/mL であった。アスナプレビルは末期腎疾患被験者及び正常な腎機能を有する被験者において速やかに吸収され、7 日目の Tmax の中央値はそれぞれ 1 時間及び 1.5 時間であった。見かけの消失半減期の平均値は末期腎疾患被験者で 14.3 時間、正常な腎機能を有する被験者で 17.7 時間であった。7 日目の C12 の幾何平均値は末期腎疾患被験者で 6.16 ng/mL、正常な腎機能を有する被験者で 7.59 ng/mL であった。見かけの全身クリアランスは、末期腎疾患被験者の方が正常な腎機能を有する被験者より高かった。見かけの分布容積及び AUC(TAU)の累積係数は両群で同程度であった。全体として、治験実施計画書で規定された方法でも同様の結果が得られた。

C-G 式による CLcr を用いた方法及び治験実施計画書で規定された方法で分類したアスナプレビルの薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-3 Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスを用いた方法及び治験実施計画書で規定された方法で分類した評価可能な薬物動態集団における 7 日目のアスナプレビルの薬物動態パラメータ統計解析結果

薬物動態パラメータ	群及び比較	C-G 式による CLcr を用いた方法		治験実施計画書で 規定された方法	
		幾何平均値	90%信頼区間	幾何平均値	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	A 群	116	(77.3, 173)	117	(78.1, 176)
	B 群	143	(93.9, 216)	151	(102, 224)
	B 群 vs A 群	1.231	(0.716, 2.117)	1.286	(0.762, 2.169)
AUC(TAU) (ng*h/mL)	A 群	458	(352, 595)	467	(355, 613)
	B 群	390	(297, 510)	419	(322, 547)
	B 群 vs A 群	0.851	(0.599, 1.209)	0.899	(0.633, 1.276)
C12 (ng/mL)	A 群	7.13	(5.50, 9.25)	7.34	(5.51, 9.76)
	B 群	5.80	(4.44, 7.58)	6.46	(4.89, 8.53)
	B 群 vs A 群	0.813	(0.574, 1.151)	0.881	(0.610, 1.272)

C-G 式による CLcr を用いた方法で解析した 7 日目のアスナプレビルの AUC(TAU)の幾何平均値比とその 90%信頼区間は 0.851 (0.599~1.209) であった。90%信頼区間の上限は事前に規定した値 (2.4) より低く、個別のアスナプレビルの AUC のうち 6000 ng*h/mL を超えたものはなかったことから、血液透析を必要とする末期腎疾患被験者と正常な腎機能を有する被験者の間でアスナプレビルの曝露量に臨床的に重要な差はないことが示された。これにより、腎機能障害の重症度が低い被験者の追加登録は行わなかった。アスナプレビルの Cmax 及び C12 の幾何平均値比とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.231 (0.716~2.117) 及び 0.813 (0.574~1.151) であった。全体として、治験実施計画書で規定された方法でも同様の結果が得られた。

C-G 式による CLcr を用いた方法で分類した A 群及び B 群の被験者における蛋白結合率及び蛋白非結合率の要約統計量を表 2.7.6.13-4 に示す。

表 2.7.6.13-4 7 日目のアスナプレビルの蛋白結合率及び蛋白非結合率の要約統計量：
Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスを用いた方法

群	1 時間時点の 平均蛋白非結 合率 (SD)	1 時間時点の 平均蛋白結合 率 (SD)	3 時間時点の 平均蛋白非結 合率 (SD)	3 時間時点の 平均蛋白結合 率 (SD)	全時点の 平均蛋白非結 合率 (SD)	全時点の 平均蛋白結合 率 (SD)
A 群 (N = 12)	0.256 (0.0722)	99.7 (0.0722)	0.263 (0.0997)	99.7 (0.0997)	0.003 (0.0008)	99.7 (0.0759)
B 群 (N = 11)	0.229 (0.0862)	99.7 (0.0862)	0.284 (0.0891)	99.7 (0.0891)	0.002 (0.0008)	99.8 (0.0814)

A 群：正常な腎機能を有する対照群の被験者、B 群：血液透析を必要とする末期腎疾患被験者

C-G 式による CLcr を用いた方法で分類した場合、アスナプレビルの蛋白結合率は正常な腎機能を有する被験者 (A 群) と血液透析を必要とする末期腎疾患被験者 (B 群) で同程度と考えられることから、腎機能障害によるアスナプレビルの蛋白結合率への影響はないことが示された。また、投与 1 時間後と 3 時間後の蛋白結合率に明らかな差は認められなかった。

結論

- 血液透析を必要とする末期腎疾患被験者と正常な腎機能を有する被験者の間でアスナプレビルの曝露量に臨床的に重要な差は認められなかった。
- C-G 式、MDRD 式又は治験実施計画書で規定された方法による分類に基づいて腎機能を評価したところ、いずれの分類方法でも同様の結果が得られ、90%信頼区間の上限は 2.40 未満であった。
- 末期腎疾患被験者において、アスナプレビルの蛋白結合率への影響は認められなかった。
- 本試験の正常な腎機能を有する被験者及び血液透析を必要とする末期腎疾患被験者において、アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回反復投与の忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.14 AI447007 試験（評価資料、5.3.3.4.1）

試験の標題：CYP3A4 プローブ基質であるミダゾラムを健康被験者に経口投与したときの薬物動態にアスナプレビルが及ぼす影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、[REDACTED]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験終了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- CYP3A4 プローブ基質であるミダゾラムを単回経口投与したときの薬物動態に、定常状態のアスナプレビルが及ぼす影響を評価する。

副次目的

- アスナプレビルの曝露量パラメータとミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の程度（影響が認められる場合）との関係を検討する。
- アスナプレビル併用又は非併用時でのミダゾラムの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、非ランダム化、1 系列試験であった。組み入れ基準を満たした被験者を施設に入院させ、以下の投与を行った。



各被験者を施設で 10 日間観察した。すべての被験者で安全性を注意深く観察した。血液サンプルは、投与後の規定時点にミダゾラム及びアスナプレビルの薬物動態解析用として採取した。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験での予定症例数は18例であり、18例に治験薬を投与し、解析した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢19～49歳、BMI18～32 kg/m²で、既往歴、身体所見、12誘導心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。女性は授乳中、妊娠中又は妊娠可能ではないこととした。女性と性交渉のある男性は、試験参加中及び投与後少なくとも12週間は有効なバリアー避妊法を使用し、性交渉を控えることに同意することとした。試験参加中及び投与後少なくとも12週間は精子を提供しないようにした。すべての女性は治験薬の投与前72時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

試験期間中、1日目の午前中に各被験者にミダゾラムシロップ5 mgを単回経口投与し（処置A）、2～7日目にアスナプレビル 600 mg（100 mg カプセル × 6 カプセル）を12時間ごとに経口投与し（処置B）、8日目の午前中にミダゾラムシロップ5 mgとアスナプレビル 600 mg（100 mg カプセル × 6 カプセル）を単回経口投与し、8日目の午後にアスナプレビル 600 mg（100 mg カプセル × 6 カプセル）を単回経口投与した（処置C）。治験薬識別番号を表2.7.6.14-1に示す。

表 2.7.6.14-1 治験薬識別番号

治験薬	剤形	治験薬識別番号	ラベル ロット番号	製品 ロット番号
アスナプレビル (100 mg カプセル × 6 カプセル)	100 mg カプセル	650032- XXXXXXXXXX	XXXX 5522	XXXX 2946

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

ミダゾラムシロップの経口投与は上記の通り行った。すべての被験者は対照薬の投与を受けた。治験責任医師は市販のミダゾラム経口シロップ2 mg/mL（Paddock Laboratories, Inc、ロット番号XXXX3660、有効期限20XXXX年XX月）を供給した。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見、パルスオキシメトリー及び臨床検査の結果に基づき行った。

薬物動態

ミダゾラム、その代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラム及びアスナプレビルの薬物動態は、血漿中濃度時間データより算出された。ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムについて評価した薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC(0-T)$)、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 ($AUC(INF)$)、消失半減期 (T_{-HALF})、見かけの全身クリアランス (CLT/F 、ミダゾラムのみ) であった。アスナプレビルについて評価した薬物動態パラメータは、 C_{max} 、 T_{max} 、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積 ($AUC(TAU)$) 及び投与 12 時間後の血漿中濃度 (C_{min}) であった。

統計手法

被験者数の設定

評価可能な 16 例のデータから、アスナプレビル併用の有無における、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC(INF)$ の幾何平均値比が真の幾何平均値比の 17% 以内となる確率は 90% と推定された。これらは以下の 4 つの前提に基づいて算出した。(1) ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC(INF)$ は対数正規分布している、(2) ミダゾラムの $\log(AUC(INF))$ の被験者内標準偏差は、Johnson ら (2006 年) の報告データから推定された 0.28 と同様である、(3) 被験者内相関係数は 0.6 と推定される、及び (4) ミダゾラムの $\log(C_{max})$ の被験者内標準偏差はミダゾラムの $\log(AUC(INF))$ の被験者内標準偏差よりも小さい。脱落を考慮して、1 日目に約 18 例の被験者に確実に投与するために、スクリーニング時に組み入れ基準を満たす十分な数の被験者が必要と判断した。

統計解析

定常状態のアスナプレビルがミダゾラムを単回投与した時のミダゾラム及びその代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価するために、アスナプレビル併用及び非併用時のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 及び $AUC(INF)$ の幾何平均値比について、点推定値及び 90% 信頼区間を求めた。

これらの推定値は対数変換したデータについて処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形モデルを用いて推定した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90% 信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。ミダゾラム単独投与を比較の対照として用いた。

さらに、各分析物のすべての薬物動態パラメータについて要約統計量及び図を処置別に示した。ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(INF)$ 及び CLT/F (ミダゾラムのみ)、並びにアスナプレビルの C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} については幾何平均値及び変動係数を用いて示した。ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及びアスナプレビルの T_{max} については中央値、最小値及び最大値を用いて示した。その他すべての薬物動態パラメータについては平均値及び標準偏差を用いて示した。アスナプレビルの C_{min} を試験日に対してプロットし、定

常状態に到達するか否かを検討した。

アスナプレビルの曝露量と、アスナプレビルがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響との関係は、被験者ごとのアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU)と、アスナプレビル併用投与時のミダゾラムと単独投与時のミダゾラムとの比の散布図を作成して検討した。1'-ヒドロキシミダゾラムについても同様の解析を実施した。

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び処置別に一覧及び表に示した。バイタルサイン、臨床検査及びパルスオキシメトリーのデータも処置別に一覧を作成し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合に一覧を作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

計 46 例の被験者を登録した。このうち 18 例に投与を行い、18 例すべてが本試験を完了した (表 2.7.6.14-2)。

表 2.7.6.14-2 被験者の内訳

	投与	未投与	全体
登録例数	18	28	46
投与例数	18	0	18
中止例数	0	28	28
組み入れ基準を満たさなくなった	0	15	15
同意撤回	0	6	6
代替被験者	0	3	3
スクリーニング結果の連絡に応じなかった	0	3	3
来院せず	0	1	1

人口統計学的特性及びベースラインの身体測定値を表 2.7.6.14-3 に示す。18 例のうち、1 例を除いて全員が男性であった。被験者の年齢は 19～49 歳であり、平均 BMI は 25.2 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.14-3 人口統計学的特性及びベースラインの身体測定値

特性	全投与例 (N=18)
年齢 (歳)	
平均値	31.2
標準偏差	9.91
最小値-最大値	19 - 49
年齢カテゴリー n (%)	
65 歳未満	18 (100)
性別 n (%)	
男性	17 (94.4)
女性	1 (5.6)
人種 n (%)	
白人	11 (61.1)
黒人／アフリカ系米国人	5 (27.8)
アジア人	1 (5.6)
その他	1 (5.6)
民族性 n (%)	
非ヒスパニック系／ラテン系	16 (88.9)
ヒスパニック系／ラテン系	2 (11.1)
身長 (cm)	
平均値	177.39
標準偏差	10.608
最小値-最大値	154.9 – 198.1
体重 (kg)	
平均値	79.93
標準偏差	15.388
最小値-最大値	55.5 - 116
BMI (kg/m ²)	
平均値	25.22
標準偏差	3.026
最小値-最大値	20.4 – 31.0

安全性

死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。有害事象が 8 例 (44.4%) に認められた。有害事象の大半は、処置 B (アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに 6 日間投与) の期間に発現した。認められた有害事象はすべて軽度であり、軽度の歯痛 1 件を除き、すべて治験薬と関連ありと判断された。最もよくみられた有害事象は、頭痛 (22.2%)、並びに下痢 (16.7%)、鼓腸 (16.7%)、上腹部痛 (11.1%) 及び悪心 (11.1%) などの胃腸障害であった。有害事象はすべて退院時までには消失した。

臨床検査値の著しい異常の基準に該当した臨床検査値が 3 例に認められ、これらは軽度の好中球数減少 (2 例)、軽度の白血球数減少及びヘモグロビン減少 (1 例) であった。これらの異常はいずれも、治験責任医師により臨床的に意義があるとは判断されなかった。心電図の結果にも臨

床的に重要な変化は認められず、QT 間隔が 480 msec 以上又は QTc 間隔が 450 msec を超えた被験者はいなかった。バイタルサイン、体重、身体所見の結果又は酸素飽和度にも、臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態

ミダゾラムの薬物動態パラメータ

ノンコンパートメント解析によるミダゾラムの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.14-4 に示す。

表 2.7.6.14-4 ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約統計量

処置	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	Tmax (h) 中央値 (最小値-最大 値)	T-HALF (h) 平均値 (SD)	CLT/F (mL/min) 幾何平均値 (CV%)
処置 A	17.9 (35) N = 18	45.9 (41) N = 18	47.2 (41) N = 18	0.50 (0.5-1.5) N = 18	4.20 (1.524) N = 18	1766.6 (46) N = 18
処置 C	11.8 (36) N = 18	25.8 (36) N = 18	26.6 (36) N = 18	0.50 (0.5-1.5) N = 18	3.52 (1.756) N = 18	3133.9 (32) N = 18

CV = 変動係数、SD = 標準偏差

処置 A : ミダゾラム 5 mg シロップを単回経口投与した。

処置 C : ミダゾラム 5 mg シロップ+アスナプレビル 600 mg を午前中に投与し、アスナプレビル 600 mg を 12 時間後（午後）に投与した。

ミダゾラムの薬物動態にアスナプレビルが及ぼす影響

ミダゾラムの Cmax、AUC(INF)及び AUC(0-T)の統計解析の詳細を表 2.7.6.14-5 に示す。

表 2.7.6.14-5 ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析

処置及び比較	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(INF) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(0-T) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)
処置 A	17.86 (35)	47.17 (41)	45.85 (41)
処置 C	11.82 (36)	26.59 (36)	25.75 (36)
	幾何平均値比 (90% CI)	幾何平均値比 (90% CI)	幾何平均値比 (90% CI)
処置 C vs. 処置 A	0.662 (0.569,0.770)	0.564 (0.496,0.641)	0.562 (0.493,0.640)

CI = 信頼区間、CV = 変動係数

処置 A : ミダゾラム 5 mg シロップを単回経口投与した。

処置 C : ミダゾラム 5 mg シロップ+アスナプレビル 600 mg を午前中に投与し、アスナプレビル 600 mg を 12 時間後（午後）に投与した。

アスナプレビルとの併用投与により、ミダゾラムの Cmax が約 34%減少した。AUC(0-T)及び AUC(INF)の減少はいずれも約 44%であった。ミダゾラムの Cmax 及び AUC の 90%信頼区間の上限は 0.77 以下であり、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回を併用投与したときにミダゾラムの曝露

量が減少することは、偶然の結果とは考え難い。ミダゾラムの C_{max} 及び AUC の比とアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU)の散布図では明らかな傾向は認められず、これはアスナプレビルの曝露量パラメータとミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の程度には関連性がないことを示唆している。

さらに、1'-ヒドロキシミダゾラムについて同様の解析を実施し、1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態にアスナプレビルの併用投与が及ぼす影響を評価した。ミダゾラムをアスナプレビルと併用投与すると、1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均値比は 21～28%低下した。1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の 90%信頼区間の上限は 0.79～0.94 の範囲であり、1'-ヒドロキシミダゾラムの曝露量はアスナプレビルとの併用投与により減少することが示唆された。ミダゾラムをアスナプレビルと併用投与すると、未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の幾何平均値比（代謝比、MR）は 28%上昇した。90%信頼区間の下限は 1.12 であり、1'-ヒドロキシミダゾラムの MR はアスナプレビルとの併用投与により上昇することが示された。1'-ヒドロキシミダゾラムの被験者ごとの MR とアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU)の散布図では、明らかな傾向は認められなかった。

アスナプレビルの薬物動態の結果

アスナプレビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-6 に示す。

表 2.7.6.14-6 アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量

処置	C _{max} (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(TAU) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	T _{max} (h) 中央値 (最小値-最大値)
処置 C	631.7 (121) N = 18	2292.1 (105) N = 18	3.00 (2.0-8.0) N = 18

CV = 変動係数

処置 C：ミダゾラム 5 mg シロップ+アスナプレビル 600 mg を午前中に投与し、アスナプレビル 600 mg を 12 時間後（午後）に投与した。

アスナプレビルの C_{min}（投与 24 時間後の血漿中トラフ濃度）の個々の値及び幾何平均値を試験日に対してプロットし、定常状態に到達するまでの時間を評価した。プロットから、アスナプレビルを 1 日 2 回 7 日間投与すると、8 日目までに定常状態に到達することが示唆された。

本試験では、ヒトにおける定常状態でのアスナプレビルが、CYP3A4 の基質及び CYP3A4 のプロブ基質であるミダゾラムを単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討した。アスナプレビル 600 mg の 1 日 2 回投与は、定常状態において、ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラム曝露量をわずかに減少させた。この結果から、アスナプレビルは弱い又は中等度の CYP3A4 誘導剤であることが示唆される。

結論

- アスナプレビル 600 mg の 1 日 2 回投与により、ミダゾラム曝露量である C_{max} 及び AUC

の幾何平均値が、それぞれ 34%及び 44%減少した。これらの結果に基づき、アスナプレビルは弱い又は中等度の CYP3A4 誘導剤と考えられる。

- 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC(INF)はアスナプレビルによりそれぞれ 21% 及び 28%減少し、MR は 28%上昇した。
- アスナプレビル曝露量とアスナプレビルがミダゾラム又は 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態 (MR を含む) に及ぼす影響には、明確な関連性は認められなかった。
- ミダゾラム及びアスナプレビルは、単独又は併用投与してもおおむね安全で忍容性も良好であった。

2.7.6.15 AI447009 試験（評価資料、5.3.3.4.2）

試験の標題：健康被験者にダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルを併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価するオープンラベル、ランダム化、反復投与、薬物相互作用試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、[REDACTED]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験終了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験の相：第1相

目的

主要目的

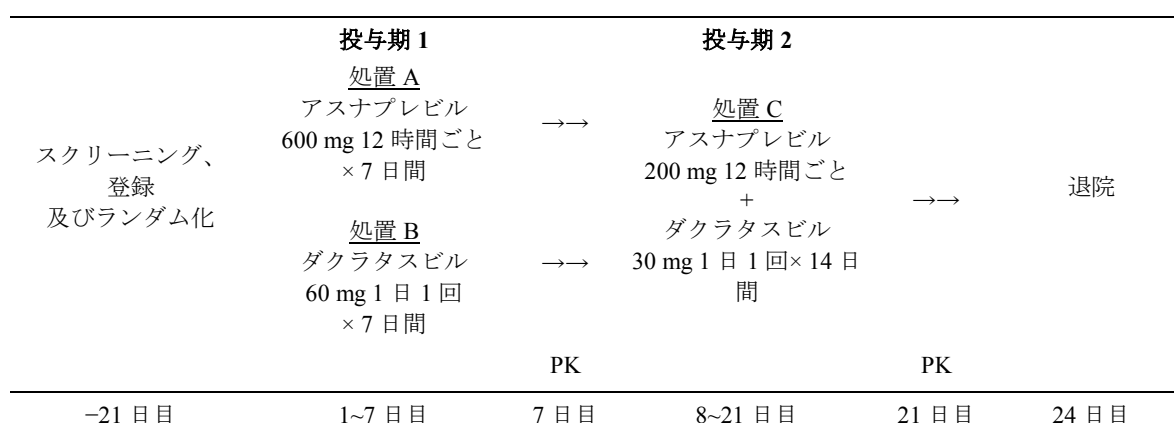
- ダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）及びアスナプレビルを併用投与したときの薬物動態を、単独投与したときと比較する。

副次目的

- ダクラタスビル及びアスナプレビルを併用投与したときの安全性及び忍容性を、単独投与したときと比較する。
- ダクラタスビル及びアスナプレビルを併用投与したときのナトリウム排泄率（FENa）への影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、ランダム化、反復投与、薬物相互作用試験であった。被験者は、投与期1の1日目の投与前21日以内にスクリーニングを受けた。適格被験者は、-1日目に施設に入院し、24日目の退院まで滞在した。-1日目又は1日目に被験者は次の2系列のいずれかにランダムに割り付けられた。先にアスナプレビル 600 mg を12時間ごとに7日間投与（処置 A）し、その後アスナプレビル 200 mg を12時間ごと及びダクラタスビル 30 mg を1日1回14日間併用投与（処置 C）、又は先にダクラタスビル 60 mg を1日1回7日間投与（処置 B）し、その後アスナプレビル 200 mg を12時間ごと及びダクラタスビル 30 mg を1日1回14日間併用投与（処置 C）した。薬物動態解析用の血液サンプルは、7日目及び21日目に、アスナプレビルについては投与12時間後まで、ダクラタスビルについては投与24時間後まで経時的に採取した。アスナプレビル及びダクラタスビルのトラフ濃度測定用の血液サンプルは、2、4、6、9、11、14及び18日目の午前（朝）の治験薬投与前に採取した。被験者は安全性の評価がすべて終了した後、24日目に退院した。



被験者数（計画時及び解析時）

28 例の被験者を、ダクラタスビル単独投与群 (n = 14) 又はアスナプレビル単独投与群 (n = 14) のいずれかにランダムに割り付けた。28 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。26 例が本試験を完了したが、ダクラタスビル単独投与群の 2 例が早期に中止し、その理由は 1 例が有害事象、もう 1 例が個人的理由（家族の死で「その他」として分類）であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18~49 歳、BMI 18~32 kg/m² の健康な男性及び女性（既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査の評価により判断）を参加適格者とした。妊娠可能、授乳中又は妊娠中の女性は除外し、すべての女性は治験薬の投与開始前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。女性との性交渉がある男性は、試験参加中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間は有効なバリアー避妊法を使用することに同意することとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

ダクラタスビル単独投与群（処置 B）に割り付けられた被験者に対し、1~7 日目はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回を経口投与し、8~21 日目は午前にアスナプレビル 200 mg 及びダクラタスビル 30 mg を併用経口投与し、その 12 時間後にアスナプレビル 200 mg を投与（処置 C）した。また、アスナプレビル単独投与群（処置 A）に割り付けられた被験者に対し、1~7 日目はアスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに経口投与し、8~21 日目は午前にアスナプレビル 200 mg 及びダクラタスビル 30 mg を併用経口投与し、その 12 時間後にアスナプレビル 200 mg を投与（処置 C）した。

治験薬はすべて空腹時に投与された（午前の投与は 1 晩絶食後、午前の投与から 12 時間後のアスナプレビルの投与は 2 時間以上絶食後に実施）。

治験薬識別番号

治験薬	剤形	治験薬識別番号	製品ロット番号	ラベルロット番号
アスナプレビルカプセル	100 mg	■	■2946	■6282
ダクラタスビルカプセル	10 mg (フリー体として)	■	■2126	■6264

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

なし。

評価項目

安全性

治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者を安全性評価の対象とした。安全性の評価は、有害事象（重篤な有害事象及び有害事象による中止を含む）の医学的評価、バイタルサインの変化、12誘導心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。

薬物動態

アスナプレビル及びダクラタスビルの薬物動態パラメータ〔最高血漿中濃度（C_{max}）、最低血中濃度（C_{min}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、1投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(TAU)）及びトラフ濃度〕は、血漿中濃度時間データより算出した。アスナプレビルについては、午前・午後（晩）の投与後のC_{max}、C_{min}、T_{max}及びAUC(TAU)を計算し、AUC(24h)も算出した。

統計手法

被験者数の設定

処置Aの被験者を14例、処置Cの被験者を28例とした場合、アスナプレビル200 mg（ダクラタスビル30 mgと併用投与）と、アスナプレビル600 mg（単独投与）のAUC(TAU)/Dose及びC_{max}/Doseの幾何平均値比が1であるとき、90%信頼区間は0.74～1.36の範囲内に含まれると推定した。また、処置Bの被験者を14例、処置Cの被験者を28例とした場合、ダクラタスビル30 mg（アスナプレビル200 mg併用投与）と、ダクラタスビル60 mg（単独投与）のAUC(TAU)/Dose及びC_{max}/Doseの幾何平均値比が1であるとき、90%信頼区間は0.79～1.26の範囲内に含まれると推定した。

症例数の計算は、アスナプレビル及びダクラタスビルのAUC(TAU)/Dose及びC_{max}/Doseが対数正規分布し、アスナプレビルのC_{max}及びAUC(TAU)の変動係数がそれぞれ77%及び57%、ダクラタスビルのAUC(TAU)及びC_{max}の変動係数がそれぞれ55%及び37%であるという仮定に基づいた。これらの変動係数は、アスナプレビルの反復投与試験であるAI447003試験及びダクラタスビルの反復投与試験であるAI444003試験のデータに基づき推定した。被験者内相関係数は0.6であると仮定した。

統計解析

薬物動態

アスナプレビル併用投与によるダクラタスビルの全身曝露量への影響、及びダクラタスビル併用投与によるアスナプレビルの全身曝露量への影響を評価するため、ダクラタスビル及びアスナプレビルの C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} について、処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形混合効果モデルを用いた。各分析物の変数、 C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} は、解析前に対数変換した。アスナプレビル併用又は非併用時のダクラタスビルの C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} 、並びにダクラタスビル併用又は非併用時のアスナプレビルの C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} について、対数スケールでの幾何平均値比の点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。多重性の調整は行わなかった。アスナプレビルの解析では、午前・午後の両投与後の $AUC(TAU)$ 、 C_{max} 及び C_{min} 並びに $AUC(24h)$ を評価した。

ダクラタスビル併用又は非併用時のアスナプレビル 200 mg の曝露量への影響の程度を評価するため、対数変換データについて処置を固定効果とした一般化線形モデルを用い、ダクラタスビル併用時のアスナプレビル 200 mg の曝露量と AI447003 試験におけるアスナプレビル 200 mg 単独投与時の曝露量を比較した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。アスナプレビル併用又は非併用時のダクラタスビル 30 mg の曝露量への影響の程度についても、同様の解析により、アスナプレビル併用投与時のダクラタスビル 30 mg の曝露量と AI444003 試験におけるダクラタスビル 30 mg 単独投与時の曝露量を比較した。

各分析物のすべての薬物動態パラメータについて、要約統計量を算出した。ダクラタスビルについては、 C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} の幾何平均値及び変動係数を、アスナプレビルについては、午前・午後の投与後の C_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び C_{min} 、並びに $AUC(24h)$ の幾何平均値及び変動係数を示した。 C_{min} の値を時間に対してプロットし、各分析物が定常状態に到達したかどうかを評価した。一般化線形モデルを用い、本試験における 7 日目のダクラタスビルの C_{min} の対数変換値と、AI444003 試験における 14 日目のダクラタスビルの C_{min} の対数変換値を比較した。同様に、本試験における 7 日目のアスナプレビルの C_{min} の対数変換値と、AI447003 試験における 14 日目のアスナプレビルの C_{min} の対数変換値を比較した。

21 日目の曝露量 (AUC 、 C_{max} 、 C_{min}) の幾何平均値を 7 日目の曝露量の幾何平均値と比較するため、用量補正した事後解析を行った。補正方法は 21 日目のダクラタスビルの曝露量を 2 倍、アスナプレビルの曝露量を 3 倍して補正することとした。用量補正は、両薬剤の曝露量に用量比例性があると仮定して行った。しかし既存試験においては、アスナプレビルの曝露量は、本試験の投与量では用量に比例しないと報告されている。そのため、用量補正した解析結果の解釈には注意が必要である。

安全性

記録されたすべての有害事象は、器官別大分類、基本語及び処置別に一覧及び表を作成した。各評価時点での FENa の要約統計量を示した。FENa とダクラタスビル又はアスナプレビルの曝露量の指標（Cmax、AUC(TAU)など）との関連性は、7 日目及び 21 日目のデータの散布図を用いて検討した。バイタルサイン及び臨床検査の結果は、処置別に一覧にし、要約した。臨床検査値の著しい異常、重要な身体所見及び心電図も一覧を作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者 68 例が登録された。このうち 28 例がランダム化され治験薬の投与を受けたが、残りの 40 例はスクリーニングにより不適格と判断された。26 例が本試験を完了した。早期中止した 2 例は、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回の 7 日間単独投与を完了し、アスナプレビル 200 mg 12 時間ごと及びダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回の併用投与を 3 日間又は 4 日間受けた後に中止した。両群の人口統計学的特性は類似していた（表 2.7.6.15-1）。

表 2.7.6.15-1 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

特性	アスナプレビル/ アスナプレビル+ダクラタスビル (N=14)	ダクラタスビル/ アスナプレビル+ダクラタスビル (N=14)	合計 (N=28)
試験終了例数 (%)	14 (100)	12 (85.7)	26 (92.9)
年齢 (歳) 平均 (SD)	35.3 (10.38)	31.9 (7.90)	33.6 (9.22)
性別 n (%) 男性	12 (85.7)	13 (92.9)	25 (89.3)
人種 n (%) 白人	8 (57.1)	8 (57.1)	16 (57.1)
BMI (kg/m ²) 平均値 (SD)	26.6 (2.91)	27.1 (2.43)	26.9 (2.65)

薬物動態

アスナプレビル及びダクラタスビルの併用投与において、臨床的に意義のある薬物動態相互作用は認められなかった。本試験におけるアスナプレビル及びダクラタスビルの併用投与時及び単独投与時の曝露量を、用量補正して行った事後解析により、臨床的に意義のある薬物動態相互作用はないことが示された（表 2.7.6.15-2）。

表 2.7.6.15-2 にみられる様に、アスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに併用投与したときの用量補正後のアスナプレビルの曝露量と、600 mg を 12 時間ごとに投与したときのアスナプレビルの曝露量の差は、アスナプレビルの曝露量に用量比例性がないことに一致するものであった。アスナプレビル 200 mg 12 時間ごと及びダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回を併用投与したときのそれぞれの曝露量は、各薬剤をほぼ同一用量で単独投与したときの既存データと同様であった（表 2.7.6.15-3 及び表 2.7.6.15-4）。このことから、併用投与は、個々の薬剤の曝露量にほとんど影響を

及ぼさないことが示唆された。しかし、2 つの試験の間でその他の交絡因子が結果に影響している可能性があるため、試験間比較の結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.6.15-2 用量補正したアスナプレビル及びダクラタスビル併用投与時の薬物動態パラメータと単独投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値比（90%信頼区間）

薬剤	比較	Cmax	AUC(TAU)	Cmin
アスナプレビル	処置 C vs. 処置 A	0.581 (0.446, 0.758)	0.868 (0.726, 1.038)	1.756 (1.420, 2.171)
ダクラタスビル	処置 C vs. 処置 B	1.069 (0.971, 1.176)	1.202 (1.113, 1.298)	1.330 (1.221, 1.449)

処置 A：アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに投与

処置 B：ダクラタスビル 60 mg を 1 日 1 回投与

処置 C：アスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに投与（3 倍し 600 mg に補正）＋ダクラタスビル 30 mg を 1 日 1 回投与（2 倍して 60 mg に補正）

表 2.7.6.15-3 アスナプレビルの薬物動態パラメータの本試験（AI447009）と AI447003 試験間の比較

用量	比較	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(TAU) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	午前投与 Cmin (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	午後投与 Cmin ^a (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)
200 mg 12 時間 ごと	AI447003	87.93 (62)	300.08 (39)	8.44 (60)	13.57 (31)
	AI447009	82.22 (64)	307.63 (44)	6.44 (28)	15.17 (50)
	AI447009 試験 vs. AI447003 試験				
	幾何平均値比 (90% CI)	0.935 (0.573, 1.526)	1.025 (0.734, 1.433)	0.763 (0.579, 1.006)	1.118 (0.810, 1.543)
600 mg 12 時間 ごと	AI447003	489.11 (77)	1257.36 (57)	16.70 (76)	36.11 (22)
	AI447009	419.88 (48)	1018.24 (58)	10.87 (55)	55.70 (50)
	AI447009 試験 vs. AI447003 試験				
	幾何平均値比 (90% CI)	0.858 (0.516, 1.428)	0.810 (0.515, 1.273)	0.651 (0.406, 1.043)	1.543 (1.070, 2.224)

^a AI447003 試験は 14 日目の午後の投与がないため、AI447003 試験の午後の投与の Cmin の値は 13 日目の午後のデータを示す。

表 2.7.6.15-4 ダクラタスビルの薬物動態パラメータの本試験（AI447009）と AI444003 試験間の比較

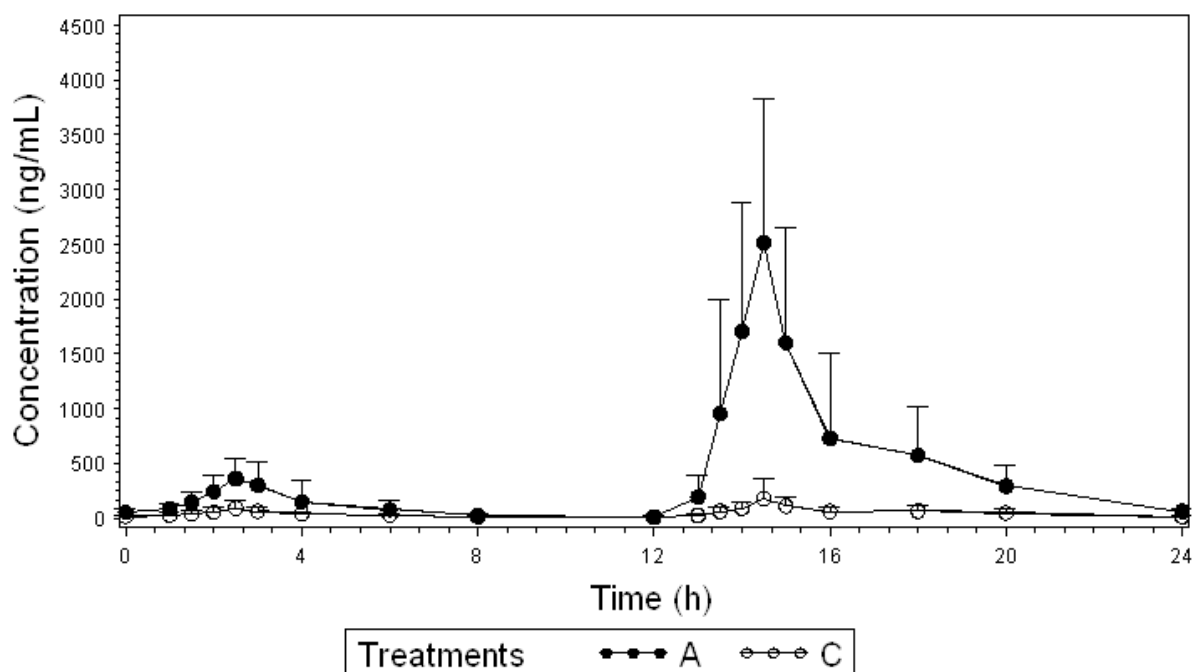
用量	比較	Cmax (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	AUC(TAU) (ng*h/mL) 幾何平均値 (CV%)	午前投与 Cmin (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	午後投与 Cmin (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)
30 mg 1 日 1 回	AI444003	733.52 (30)	6274.74 (39)	91.90 (54)	NA
	AI447009	799.04 (26)	7251.16 (28)	107.73 (35)	NA
	AI447009 試験 vs. AI444003 試験				
	幾何平均値比 (90% CI)	1.089 (0.864,1.374)	1.156 (0.895,1.491)	1.172 (0.848,1.620)	NA
60 mg 1 日 1 回	AI444003	1582.03 (37)	15666.45 (47)	295.83 (67)	NA
	AI447009	1567.20 (24)	12964.68 (25)	185.54 (39)	NA
	AI447009 試験 vs. AI444003 試験				
	幾何平均値比 (90% CI)	0.991 (0.772,1.272)	0.828 (0.635,1.078)	0.627 (0.413,0.952)	NA

NA = 該当せず

AI447003 試験の薬物動態パラメータは、アスナプレビル 600 mg 12 時間ごともしくはダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回を 7 日間投与した後の 7 日目、又はアスナプレビル 200 mg 12 時間ごと及びダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回を 14 日間併用投与した後の 21 日目に測定した血漿中濃度時間データに基づき算出した。AI447003 試験又は AI444003 試験の薬物動態パラメータは、アスナプレビル又はダクラタスビルをそれぞれ 14 日間単独投与した後の血漿中濃度に基づき算出した。

本試験では、アスナプレビルの午前と午後の投与後の曝露量に大きな差が認められ、午後の投与後の曝露量は午前の投与後の曝露量と比較して著しく増加していた（図 2.7.6.15-1）。この変化は用量に依存すると考えられ、用量の増加に伴い、より大きな増加が認められた。本試験で午後の投与後にアスナプレビルの曝露量が増加したことは、アスナプレビル曝露量に対する食事の影響が関与していると考えられる。

図 2.7.6.15-1 アスナプレビル単独投与時（600 mg を 12 時間ごとに 7 日間）又はダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回と併用投与時（200 mg を 12 時間ごとに 14 日間）の平均（+ 標準偏差）血漿中濃度の推移



安全性

本試験では、健康被験者におけるダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（処置 B）もしくはアスナプレビル 600 mg 12 時間ごとの 7 日間（処置 A）の投与、又はダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 12 時間ごと（処置 C）の 14 日間の併用投与は、安全かつ忍容性も良好であった（表 2.7.6.15-5）。

表 2.7.6.15-5 安全性の概要（全投与例）

該当被験者数 (%)	アスナプレビル 600 mg (N=14)	ダクラタスビル 60 mg (N=14)	アスナプレビル 200 mg + ダクラタスビル 30 mg (N=28)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (3.8)
有害事象	7 (50.0)	3 (21.4)	12 (42.9)
治験薬と関連のある 有害事象	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (3.8)
重度の有害事象	0	0	0
有害事象による中止	0	0	1 (3.8)

1 例の被験者が、ダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 12 時間ごとの併用投与中に、臨床検査値関連の有害事象 [血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加] により治験薬の投与を中止した。CPK 増加は重篤な有害事象と判断されたが、筋肉痛又はその他の筋骨格系の有害事象を伴ってはいなかった (付録 2.7.6.15-1、付録 2.7.6.15-2)。本被験者における臨床検査値関連の有害事象について、治験責任医師は、運動によるものであり、治験薬とは関連がないと判断した。

FENa は、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回投与、アスナプレビル 600 mg 12 時間ごと投与、またダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 12 時間ごとの併用投与において低下した。平均低下量は、単独投与時の両薬剤で同程度 (約 0.5%) であり、その後 14 日間併用投与しても、FENa の更なる低下はみられなかった。FENa の低下は臨床的に重要とは判断されなかった。

バイタルサイン、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、心電図及び身体所見においても治験薬の投与後に臨床的に意義のある変化又は傾向は認められなかった。

結論

- ・ アスナプレビル及びダクラタスビルの併用投与による、臨床的に意義のある薬物動態相互作用は認められなかった。
- ・ アスナプレビル又はダクラタスビル投与後の FENa のベースラインからの低下はおおむね 1%未満であり、臨床的に重要であるとは判断されなかった。
- ・ アスナプレビルの午前と午後の投与間において、曝露量に用量依存的な差が認められたが、これは食後の投与が原因であると考えられた。そのため、午後の投与後の薬物動態相互作用を評価することは困難であった。
- ・ 本試験における、健康被験者へのダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回もしくはアスナプレビル 600 mg 12 時間ごとの 7 日間の単独投与、又はダクラタスビル 30 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 12 時間ごとの 14 日間の併用投与は、安全かつ忍容性も良好であった。

付録 2.7.6.15-1 他の重篤な有害事象の一覧：登録例（AI447009 試験）

投与群	被験者番号	人種	投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続 期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
DCV 30 mg + ASV 200 mg (処置 C)	AI447009-1-24	黒人	DCV 30 mg + ASV 200 mg	男性	41	血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	11 日目	12 日間	関連なし	軽度	重篤	中止	回復

略語：DCV=ダクラタスビル、ASV=アスナプレビル

MedDRA version: 12.0

出典：5.3.3.4.2（表 S.6.2）

付録 2.7.6.15-2 重篤な有害事象の個別症例の詳細 (AI447009 試験)

被験者番号 : AI447009-1-24

有害事象名 : 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

臨床概要 : 被験者 AI447009-1-24 は関連する既往歴のない 21 歳の黒人男性で、11 日目 (アスナプレビル及びダクラタスビルの併用投与 4 日目) に血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加 [16568 U/L、基準値上限 (ULN) = 397 U/L] を発現した。同時に、著明なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (172 U/L、 $3.9 \times \text{ULN}$) 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 (655 U/L、 $3.4 \times \text{ULN}$) も認められた。AST 増加は同日の再検査で確認され、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。通常の臨床検査には CPK 値の測定が含まれていなかったため、11 日目より前の当該被験者の CPK 値は不明である。スクリーニング時及びダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回単独投与時の AST 値及び LDH 値は基準値内又は ULN をわずかに上回る程度であった。LDH 値は 16 日目までに基準値に戻り、CPK 値及び AST 値は 23 日目までに基準値に戻った。試験期間中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値はすべて基準値又は ULN をわずかに上回る程度であった。試験期間中、当該被験者に臨床症状は認められなかった。臨床検査関連の有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。筋肉質の体格から被験者は定期的に運動しているものと考えられ、観察された検査値の変動が運動時にみられるものであったことから、有害事象の原因として運動による筋損傷が疑われた。重篤な有害事象と報告された血中 CPK 増加及び有害事象と報告された AST 増加はいずれも治験責任医師により軽度と判定された。

2.7.6.16 AI447015 試験（評価資料、5.3.3.4.3）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビル併用投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響及び標準食と比較して低脂肪食がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験終了日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験の相：第1相

研究仮説：検証を目的とした研究仮説はないが、アスナプレビルをロスバスタチン単回投与と併用投与すると、ロスバスタチンの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）が増加すると予測した。

目的

主要目的

- アスナプレビルがロスバスタチン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 標準食と比較して、低脂肪食がアスナプレビル単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。
- アスナプレビル反復投与時の薬物動態を検討する。
- アスナプレビル反復投与とロスバスタチン単回投与を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、ランダム化、5 処置、2 系列、1-way クロスオーバー試験であった。

S, E	R	<u>処置 A</u> アスナプレビル 200 mg を標準食摂取後に単回経口投与	<u>処置 B</u> アスナプレビル 200 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与	W	<u>処置 C</u> ロスバスタチン 10 mg を午前、標準食摂取後に単回経口投与	W	<u>処置 D</u> アスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに、標準食摂取後に経口投与	<u>処置 E</u> (いずれの投与も標準食又は低脂肪食摂取後に実施) ロスバスタチン 10 mg を午前、単回経口投与 + アスナプレビル 200 mg を午前午後、経口投与 (20 日目) 以降は、アスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに経口投与 (21～22 日目)	D
	R	<u>処置 B</u> アスナプレビル 200 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与	<u>処置 A</u> アスナプレビル 200 mg を標準食摂取後に単回経口投与						
-21 ～ -1 日目		1 日目	3 日目	7 日目	10～19 日目	20～22 日目	23 日目		

略語：S = スクリーニング、E = 登録、D = 退院、R = ランダム化、W = ウォッシュアウト

処置

- ・ 処置 A：1 日目又は 3 日目に、アスナプレビル 200 mg (200 mg 錠 × 1 錠) を標準食摂取後に単回経口投与
- ・ 処置 B：1 日目又は 3 日目に、アスナプレビル 200 mg (200 mg 錠 × 1 錠) を低脂肪食摂取後に単回経口投与
- ・ 処置 C：7 日目の午前（朝）、ロスバスタチン 10 mg (10 mg 錠 × 1 錠) を標準食摂取後に単回経口投与
- ・ 処置 D：10～19 日目に、アスナプレビル 200 mg (200 mg 錠 × 1 錠) を 12 時間ごとに、標準食摂取後に経口投与
- ・ 処置 E：20 日目の午前、ロスバスタチン 10 mg (10 mg 錠 × 1 錠) 及びアスナプレビル 200 mg (200 mg 錠 × 1 錠) を併用経口投与し、20 日目の午後（晩）（午前の投与から 12 時間後）、アスナプレビル 200 mg (200 mg 錠 × 1 錠) を経口投与。以降、21～22 日目にアスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに投与

実施手順及び評価

適格性スクリーニング	既往歴、臨床検査、身体所見、身体測定、バイタルサイン、心電図、血清検査／ウイルス検査、卵胞刺激ホルモン（女性のみ）、妊娠検査（女性のみ）、尿中薬物スクリーニング
観察期間	2011 年 2 月 3 日～2011 年 3 月 11 日
薬物動態評価	ロスバスタチン生物分析用の血漿サンプルを 7～10 日目及び 20～23 日目に、アスナプレビル生物分析用の血漿サンプルを 1～5 日目及び 16～19 日目に採取
薬力学的評価	該当せず
安全性	有害事象、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査（臨床検査用サンプルは-1、10、20 及び 23 日目に採取）

被験者数（計画時及び解析時）

表 2.7.6.16-1 被験者

	薬物動態	安全性
予定例数	20	20
登録例数	20	20
評価可能例数	20	20

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

年齢	18～49 歳
BMI	18～32 kg/m ²
被験者	健康な男性及び閉経後又は不妊手術を受けた健康な女性

治験薬及び投与方法

1.有効成分	アスナプレビル	ロット番号：■7356
含量	200 mg	
剤形	フィルムコーティング錠	
2.有効成分	ロスバスタチンカルシウム（クレストール錠 [®] ）	ロット番号：■174
含量	10 mg	
剤形	錠剤	

評価項目

薬力学

該当せず

薬物動態

ノンコンパートメント解析を用い、アスナプレビル単回及び反復投与時並びにロスバスタチン単回投与時の薬物動態パラメータを血漿中濃度時間プロファイルから算出した。薬物動態パラメータは、C_{max}、トラフ濃度（C_{min}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（T-HALF）、見かけの全身クリアランス（CLT/F）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(0-T)）、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)）及び 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(TAU)）であった。

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

統計手法

薬物動態パラメータ

アスナプレビル及びロスバスタチンの単回投与時の薬物動態パラメータとして、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(INF)$ 及び CLT/F を血漿中濃度時間プロファイルから算出した。同様に、アスナプレビル反復投与時の薬物動態パラメータとして、 C_{max} 、 C_{min} 、 T_{max} 、 $AUC(TAU)$ 及び CLT/F を算出した。

アスナプレビル併用投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は、処置 C 及び E でのロスバスタチンの C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 及び $AUC(INF)$ の対数変換値について、線形混合効果モデルを用いて評価した。

標準食と比較して、低脂肪食がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響は、処置 A 及び B でのアスナプレビルの C_{max} 、 $AUC(0-T)$ 及び $AUC(INF)$ の対数変換値について、線形混合効果モデルを用いて評価した。

安全性パラメータ

有害事象の表を作成し、臨床検査値、心電図、バイタルサイン及びベースラインからの変化量を要約した。身体所見の一覧も作成した。

結果

薬物動態

全体として、ロスバスタチン曝露量は、アスナプレビル (200 mg を 12 時間ごとに 10 日間投与) とロスバスタチン (10 mg) 単回投与の併用時の方がロスバスタチン単回投与の単独投与時より高かった。ロスバスタチンの C_{max} の幾何平均値は約 2 倍に増加 (95%増加) し、 $AUC(0-T)$ の幾何平均値は 28%、 $AUC(INF)$ の幾何平均値は 41%増加した。

表 2.7.6.16-2 ロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

パラメータ ^a	処置	
	処置 C 7 日目 幾何平均値 (CV%) N = 20	処置 E 20 日目 幾何平均値 (CV%) N = 20
Cmax (ng/mL)	2.63 (44.2)	5.11 (61.0)
Tmax (h)	4.00 (1.0, 4.0)	2.50 (1.5, 11.9)
T-HALF (h)	10.19 (6.09)	17.55 (11.87)
AUC(0-T) (ng*h/mL)	25.3 (50.6)	32.3 (56.5)
AUC(0-INF) (ng*h/mL)	27.2 (50.7)	42.2 (48.5)
CLT/F (L/h)	367.3 (44.5)	236.0 (42.1)

^a Tmax については中央値（範囲）、T-HALF については平均値（SD）を示す。

略語：CV = 変動係数

処置 C = 7 日目の午前にロスバスタチン 10 mg を投与

処置 E = 20 日目の午前にロスバスタチン 10 mg とアスナプレビル 200 mg を併用投与、午後にアスナプレビル 200 mg を投与。以降、21～22 日目にアスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに投与

表 2.7.6.16-3 アスナプレビル併用投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響の統計解析

パラメータ	最小二乗幾何平均値			
	処置 C 7 日目	処置 E 20 日目	最小二乗幾何平均値比	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	2.63	5.11	1.946	(1.469, 2.576)
AUC(0-T) (ng*h/mL)	25.33	32.32	1.276	(1.017, 1.601)
AUC(0-INF) (ng*h/mL)	29.56	41.57	1.406	(1.257, 1.573)

Cmax 及び AUC は、対数変換した薬物動態パラメータについて、処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形モデルを用いて解析した。

処置 C = 7 日目の午前にロスバスタチン 10 mg を投与

処置 E = 20 日目の午前にロスバスタチン 10 mg とアスナプレビル 200 mg を併用投与、午後にアスナプレビル 200 mg を投与。以降、21～22 日目にアスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに投与

アスナプレビルを標準食又は低脂肪食摂取後に単回投与したとき、アスナプレビルの Cmax、AUC(0-T)及びAUC(INF)に両処置間で明らかな差は認められなかった。さらに、Tmax の中央値(4.0 時間) は両処置で同一であった。

表 2.7.6.16-4 食事がアスナプレビルの薬物動態パラメータに及ぼす影響の統計解析

パラメータ	最小二乗幾何平均値			
	処置 A 単回投与 (標準食)	処置 B 単回投与 (低脂肪食)	最小二乗幾何平均値比	90%信頼区間
C _{max} (ng/mL)	29.57	27.13	0.917	(0.706, 1.192)
AUC(0-T) (ng*h/mL)	288.28	274.58	0.952	(0.765, 1.185)
AUC(0-INF) (ng*h/mL)	327.42	327.51	1.00	(0.774, 1.293)

C_{max} 及び AUC は、対数変換した薬物動態パラメータについて、処置、投与時期及び系列を固定効果とし、系列内の被験者を変量効果とした一般化線形モデルを用いて解析した。

処置 A = アスナプレビル 200 mg を標準食摂取後に投与

処置 B = アスナプレビル 200 mg を低脂肪食摂取後に投与

安全性

ロスバスタチン（10 mg）単回投与の併用又は非併用時でのアスナプレビル 200 mg の投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）による死亡は認められなかった。また、TEAE により投与を中止した被験者はいなかった。本試験では、全 20 例中 15 例に TEAE が認められたが、いずれも軽度であり、試験完了前に消失した。全体で最もよくみられた TEAE は頭痛、悪心、傾眠及び食欲減退であった。その他の TEAE はすべて 2 例以下での発現であった。アスナプレビル投与中（処置 A、B、D 及び E）に、治験薬と関連のある TEAE が 10 例に認められた。

TEAE の発現割合は、アスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに単独投与した被験者（処置 D）で最も高かったが（14 例、70%）、その一因として、処置 D での投与期間（10 日）が他の処置（1～3 日）よりも長かったことが考えられる。

結論

- ロスバスタチンの血漿中曝露量は、ロスバスタチン 10 mg 単回投与とアスナプレビル反復投与（200 mg を 12 時間ごと）の併用時において高く、ロスバスタチンの C_{max} の幾何平均値は 95%、AUC(INF)の幾何平均値は 41%増加した。
- アスナプレビル（200 mg）単回投与時の血漿中曝露量について、低脂肪食摂取時と標準食摂取時の間で明らかな差は認められなかった。
- アスナプレビルは、T_{max} が 4 時間（中央値）で速やかに吸収された。また、血漿中濃度は用量に比して極めて低く、これは見かけの全身クリアランス（CLT/F）の高さ（403.8 L/h）を表していた。
- アスナプレビルはおおむね安全で、忍容性は良好であり、安全性プロファイルは健康成人を対象とした先行試験で得られた結果と類似していた。

2.7.6.17 AI447014 試験（評価資料、5.3.3.4.4）

試験の標題：健康被験者におけるアスナプレビルの薬物動態にケトコナゾールが及ぼす影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： (インド)

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第1相

研究仮説：ケトコナゾールの併用投与が、アスナプレビルの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）を増加させると予測した。

目的

主要目的

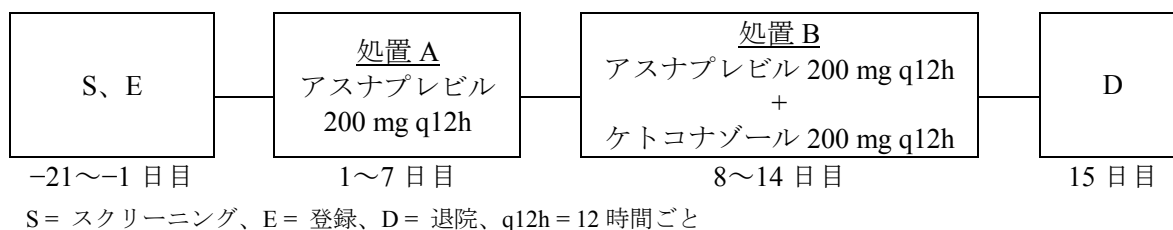
- 健康被験者において、アスナプレビルの定常状態の薬物動態にケトコナゾールが及ぼす影響を評価する。

副次目的

- アスナプレビル反復投与の安全性及び忍容性を、単独及びケトコナゾール併用時で評価する。
- アスナプレビルの薬物動態の日内変動を、単独及びケトコナゾール併用時で評価する。
- アスナプレビルの薬物動態を、インド人被験者を対象に確認する。

試験デザイン

本試験は、食後の健康被験者を対象とした、オープンラベル、非ランダム化、1 系列試験であった。



処置

- 処置 A：1～7 日目、アスナプレビル 200 mg（1 × 200 mg 錠）を 12 時間ごとに経口投与

- ・ 処置 B : 8～14 日目、アスナプレビル 200 mg を 12 時間ごとに経口投与、及びケトコナゾール 200 mg (1 × 200 mg 錠) を 12 時間ごとに投与

実施手順及び評価

適格性スクリーニング

既往歴、臨床検査、身体検査、身体測定、バイタルサイン、心電図、胸部 X 線検査、血清検査／ウイルス検査、卵胞刺激ホルモン (FSH、女性のみ)、妊娠検査 (女性のみ)、尿中薬物スクリーニング

観察期間

2011 年 1 月 27 日～2011 年 2 月 11 日

薬物動態評価

アスナプレビルの薬物動態評価 [トラフ濃度は 2、4、6、9、11 及び 13 日目の朝 (午前) の投与前のみ、血液サンプルの経時的採取は 7 日目及び 14 日目の午前及び晩 (午後) の投与前後]

薬力学的評価

該当せず

安全性

有害事象、バイタルサイン、心電図、身体検査及び臨床検査 (臨床検査用サンプルは 1、2、7、8、14 及び 15 日目に採取)

被験者数 (計画時及び解析時)

表 2.7.6.17-1 被験者

	薬物動態	安全性
予定例数	20	20
登録例数 ^a	19	19
評価可能例数	19	19

^a 施設は 20 例の試験適格者を募集したが、-1 日目の検査の結果、1 例の被験者が組み入れ基準を満たさなかった (血中好酸球が正常範囲外に増加)。その結果 19 例のみ、試験期間中に治験薬投与した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

年齢	18～49 歳
BMI	18～32 kg/m ²
被験者	健康な男性及び閉経後又は不妊手術を受けた健康な女性

治験薬及び投与方法

1. 有効成分	アスナプレビル	ロット番号：■2820
含量	200 mg	
剤形	フィルムコーティング錠	
2. 有効成分	ケトコナゾール（ニゾラル®）	ロット番号：■5
含量	200 mg	
剤形	錠剤	

評価項目

薬力学

該当せず

薬物動態

ノンコンパートメント解析を用い、アスナプレビル反復投与時の薬物動態パラメータを血漿中濃度プロファイルから算出した。薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、最低血漿中濃度（C_{min}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、見かけの全身クリアランス（CLT/F）、午前の投与 0 時間から 12 時間までの投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(0-12)AM）、午後の投与 0 時間から 12 時間までの投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(0-12)PM）及び投与後 24 時間の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(24h)）であった。

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

統計手法

薬物動態

アスナプレビル反復投与時の薬物動態パラメータを、ケトコナゾール併用及び非併用時において、血漿中濃度プロファイルから算出した。パラメータは C_{max}、C_{min}、T_{max}、CLT/F、AUC(0-12)AM、AUC(0-12)PM 及び AUC(24h)であった。

ケトコナゾール併用投与がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響は、午前のアスナプレビル

C_{max}、C_{min}、CLT/F、AUC(0-12)AM 及び AUC(24h)の対数変換値について、線形混合効果モデルを用いて評価した。

7 日目及び 14 日目の日内変動の影響は、午前及び午後のアスナプレビル C_{max} 及び AUC(0-12)の対数変換値について、線形混合効果モデルを用いて評価した。

安全性

有害事象の表を作成し、臨床検査値、心電図所見、バイタルサイン測定値及びベースラインからの変化量を要約した。身体所見の一覧も作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

73 例の被験者がスクリーニングされ、19 例が治験薬投与された。すべての被験者が試験計画書に従い処置 A 及び処置 B の投与を受け、試験を完了した。同意撤回又は中止に至った被験者はなかった。

被験者はすべて男性で、人種がインド人であった。平均年齢 29.9 歳、平均身長 167.95 cm、平均体重 65.89 kg、平均 BMI 23.36 kg/m² であった。

表 2.7.6.17-2 人口統計学的特性の要約

		全投与例 N = 19
性別	男性	19
	女性	0
年齢 (歳)	平均値 (SD)	29.9 (6.05)
	範囲	22, 41
身長 (cm) ^a	平均値 (SD)	167.95 (5.55)
	範囲	157.0, 178.0
BMI (kg/m ²) ^a	平均値 (SD)	23.36 (2.28)
	範囲	19.6, 26.9
体重 (kg) ^a	平均値 (SD)	65.89 (6.96)
	範囲	52.7, 79.4
人種 n (%)	アジア人	19 (100.0)

^b スクリーニング時

略語：SD = 標準偏差

薬物動態

アスナプレビルの全曝露量はケトコナゾールとの併用時に増加し、定常状態の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 7 倍及び 9 倍増加した。

午後投与後のアスナプレビル曝露量は、午前投与後と比較して 60%から 70%減少し、日内変動

があることが示唆された。

アスナプレビル（200 mg を 12 時間ごと）をインド人被験者に 7 日間投与したとき、アスナプレビルは、Tmax が 4 時間（中央値）で速やかに吸収された。また、血漿中濃度は用量に比して極めて低く、これは見かけの経口クリアランスの高さと一致する結果であった。

表 2.7.6.17-3 アスナプレビルの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量

処置	処置 A 7 日目 幾何平均値 (CV%)		処置 B 14 日目 幾何平均値 (CV%)	
	午前	午後	午前	午後
パラメータ ^a				
Cmax (ng/mL)	639.0 (35.4)	379.3 (55.5)	4422.9 (45.2)	2600.2 (40.0)
Cmin (ng/mL)	24.4 (41.0)	21.3 (43.3)	228.6 (35.6)	163.6 (39.8)
Tmax (h)	4.00 (3, 6)	4.00 (1.5, 6)	6.00 (4, 6)	6.00 (4, 8)
CLT/F (L/h)	101.7 (24.7)	134.4 (32.6)	10.3 (43.3)	13.6 (37.7)
AUC(0-12) (ng*h/mL)	2022.9 (24.5)	1540.4 (42.3)	19515.2 (33.9)	12551.4 (44.2)
AUC(24h) (ng*h/mL)	-	3598.7 (29.1)	-	32909.4 (30.2)

^a Tmax については中央値（範囲）を示した。

略語：CV = 変動係数

処置 A = 1～7 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠を 12 時間ごとに経口投与

処置 B = 8～14 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠及びケトコナゾール 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与

アスナプレビルの全曝露量はケトコナゾールとの併用時に増加し、定常状態における Cmax 及び AUC はそれぞれ約 7 倍及び 9 倍に増加した。Cmin は約 9 倍に増加した。

表 2.7.6.17-4 アスナプレビルの薬物動態に対するケトコナゾールの影響についての統計解析

パラメータ	最小二乗幾何平均値			
	処置 A 7 日目	処置 B 14 日目	最小二乗 幾何平均値比 (B/A)	90%信頼区間
Cmax (ng/mL)	639.02	4422.88	6.921	(5.924, 8.086)
Cmin (ng/mL)	24.44	228.59	9.353	(8.308, 10.529)
CLT/F ^a (L/h)	101.1	10.2	0.101	(0.076, 0.134)
AUC(0-12)AM (ng*h/mL)	2022.88	19515.17	9.647	(8.638, 10.774)
AUC(24h) (ng*h/mL)	3598.70	32909.43	9.145	(8.332, 10.036)

^a CLT/F は AUC(0-12)に基づき算出

Cmax、Cmin、CLT/F 及び AUC は、自然対数変換した薬物動態パラメータについて、処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。

処置 A = 1～7 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠を 12 時間ごとに経口投与

処置 B = 8～14 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠及びケトコナゾール 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与

午後投与後のアスナプレビル曝露量は、午前投与後に測定した曝露量のおおむね 60%から 70%

であり、日内変動の影響が示唆された。全体として、アスナプレビル反復投与後の定常状態におけるトラフ濃度（Cmin）に大きな差はみられなかったが（午前 24.4 ng/mL vs. 午後 21.3 ng/mL）、ケトコナゾールとの併用時により顕著な差がみられた（午前 228.6 ng/mL vs. 午後 163.6 ng/mL）。

表 2.7.6.17-5 7 日目及び 14 日目のアスナプレビル薬物動態に対する日内変動の影響についての統計解析

最小二乗幾何平均値					
試験日（処置）	パラメータ	午前	午後	最小二乗 幾何平均値比 （午後／午前）	90%信頼区間
7 日目（処置 A）	Cmax (ng/mL)	639.02	379.30	0.594	(0.480, 0.735)
7 日目（処置 A）	AUC (0-12) (ng*h/mL)	2022.88	1540.42	0.761	(0.678, 0.856)
14 日目（処置 B）	Cmax (ng/mL)	4422.88	2600.17	0.588	(0.467, 0.7410)
14 日目（処置 B）	AUC (0-12) (ng*h/mL)	19515.17	12551.35	0.643	(0.531, 0.779)

Cmax 及び AUC は、自然対数変換した薬物動態パラメータについて、投与時間（午前／午後）を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。

処置 A = 1～7 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠を 12 時間ごとに経口投与

処置 B = 8～14 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠及びケトコナゾール 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与

安全性

アスナプレビル（200 mg を 12 時間ごと）は、健康なインド人男性被験者に対し、単独又はケトコナゾール（200 mg を 12 時間ごと）併用時に経口投与したとき、おおむね安全で忍容性も良好であった。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の重症度はすべて軽度であり、すべての TEAE は治験終了までに消失した。最もよくみられた TEAE は、消化不良、悪心、疲労、頭痛、嘔吐、腹痛、第一度房室ブロック及び下痢であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられず、TEAE により試験を中止した被験者もいなかった。TEAE に対する処置は行われなかった。

臨床検査値、バイタルサイン又は身体所見に臨床的意義のある変化は認められなかった。1 件の心電図パラメータ異常が治験責任医師により臨床的に意義があると判断され、TEAE（第一度房室ブロック）として報告された。この TEAE は治験薬と関連がなく、重症度は軽度、治療は不要と判定され、そのため治験薬の投与は変更も中止もされなかった。

全体として、TEAE が認められた被験者の割合は、アスナプレビル単剤投与時と比較し、アスナプレビル及びケトコナゾールの併用時に高かった（処置 A で 4 例、処置 B で 7 例）。

表 2.7.6.17-6 治験薬と関連のある TEAE の要約

器官別大分類	処置 A アスナプレビル N = 19 n (%)	処置 B アスナプレビル + ケトコナゾール N = 19 n (%)	合計 N = 19 n (%)
治験薬と関連のある TEAE 発現例	3 (15.8)	7 (36.8)	7 (36.8)
胃腸障害			
腹痛	0	1 (5.3)	1 (5.3)
下痢	0	1 (5.3)	1 (5.3)
消化不良	0	3 (15.8)	3 (15.8)
悪心	0	3 (15.8)	3 (15.8)
嘔吐	0	2 (10.5)	2 (10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	2 (10.5)	0	2 (10.5)
神経系障害			
頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)

処置 A = 1～7 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠を 12 時間ごとに経口投与

処置 B = 8～14 日目、アスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠及びケトコナゾール 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与

N = 各処置における合計被験者数、n (%) = 有害事象発現被験者数の合計（有害事象発現例の割合）

結論

- アスナプレビル（200 mg を 12 時間ごとに投与）及びケトコナゾール（200 mg を 12 時間ごとに投与）を 7 日間併用投与したとき、アスナプレビルの血漿中曝露量は大幅に増加した。C_{max} の幾何平均値は 7 倍、AUC 及び C_{min} の幾何平均値は 9 倍に増加した。
- ケトコナゾール併用の有無におけるアスナプレビルの C_{max} 及び AUC は、午前投与後と比較し午後投与後の方が低く、日内変動があることが示唆された。
- インド人被験者にアスナプレビル（200 mg を 12 時間ごとに投与）を 7 日間投与したとき、アスナプレビルは T_{max} の中央値 4 時間で速やかに吸収された。また、血漿中濃度が用量に比して極めて低かったことは、見かけの経口クリアランスの高さと一致した。
- アスナプレビル（200 mg を 12 時間ごと）は、健康なインド人男性被験者に対し、単独又はケトコナゾール（200 mg を 12 時間ごと）との併用で投与したとき、おおむね安全で、忍容性も良好であった。

2.7.6.18 AI447018 試験（評価資料、5.3.3.4.5）

試験の標題：健康被験者を対象としたリファンピシンがアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、[REDACTED]（韓国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験終了日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- 健康被験者においてリファンピシンがアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者にアスナプレビルの単独投与及びリファンピシンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、4 処置、1-way クロスオーバー試験であった。被験者は1日目（試験日）の21日前にスクリーニング検査を受け、組み入れ基準を満たした場合は-1日目に施設に入院した。

本試験では以下の投与を行った。

- 処置 A：1日目にアスナプレビル 200 mg + リファンピシン 600 mg を空腹時に単回経口投与
- 処置 B：8日目にアスナプレビル 200 mg を空腹時に単回経口投与
- 処置 C：10～16日目にアスナプレビル 600 mg を12時間ごとの食後に反復経口投与
- 処置 D：17～23日目にアスナプレビル 600 mg を12時間ごとの食後に反復経口投与 + リファンピシン 600 mg を毎夕食後に反復経口投与。リファンピシンは午後（晩）にアスナプレビルを投与した約2時間後に投与した。リファンピシンの最終投与日は22日目とした。

1日目に被験者20例が処置Aを受けた。3日目に被験者は一時退院し、7日目に施設に再来院した。8日目に全被験者が処置Bを受けた。10～16日目に全被験者が処置Cを受けた。17～23日目に全被験者が処置Dを受けた。処置A及びBについては、被験者は一晩、10時間以上絶食後にアスナプレビルとリファンピシンの投与を受けた。処置C及びDについては、アスナプレビ

ルを投与するすべての試験日に被験者は午前の投与まで一晩、10 時間以上絶食し、アスナプレビルの午前の投与（8 時 00 分頃）5 分前までに 30 分かけて朝食（標準食）を摂取した。被験者は午前の投与後、昼食（標準食）を摂取するまで約 4 時間絶食した。午前の投与約 10 時間後に夕食（標準食）を摂取し、アスナプレビルの午後の投与 5 分前までに軽食（標準食）を摂取した（午後の投与は処置 C 及び D のみで実施、23 日目の午後の投与はなし）。

被験者は、薬物動態評価用の血液サンプルを 1 日目の 48 時間後まで採取した後、3 日目に施設を一時退院した。被験者は 7 日目に施設に再来院し、すべての安全性評価及び薬物動態評価用サンプルの採取終了後、24 日目に退院した。被験者は一時退院の期間を除き、本試験の期間中は施設に滞在した。

アスナプレビルの薬物動態解析を目的として、1 日目及び 8 日目の投与前と投与 48 時間後まで、並びに 16 日目及び 23 日目の午前の投与 12 時間後まで血液サンプルを連続的に採取した。トラフ濃度測定用のサンプルは、11、13、15、18、20 及び 22 日目の投与前に採取した。

試験期間中は、有害事象がないかすべての被験者を注意深く観察した。安全性は、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査の結果に基づき評価した。

被験者数（計画時及び解析時）

評価可能な被験者を 16 例確保できるよう、20 例に投与した。計 38 例が本試験に登録された（同意文書に署名）。20 例が治験薬の投与を受け、そのうち 19 例が試験を完了した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

BMI 18～30 kg/m²、年齢 18～49 歳で、既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。女性は授乳中、妊娠中又は妊娠可能ではないこととした。すべての女性は治験薬の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者は処置 A 及び D において、以下のとおり、200 mg のフィルムコーティング錠（ロット番号 ■■■2569）としてアスナプレビル及びリファンピシンの投与を受けた。

- ・ 処置 A：1 日目にアスナプレビル 200 mg + リファンピシン 600 mg を空腹時に単回経口投与
- ・ 処置 D：17～23 日目にアスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとの食後に反復経口投与 + リファンピシン 600 mg を毎夕食後に反復経口投与。

リファンピシンは、治験責任医師が市販品を入手した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者は処置 B 及び C において、以下のとおり、200 mg のフィルムコーティング錠（ロット番号 ■■■2569）としてアスナプレビルの投与を受けた。

- 処置 B：8 日目にアスナプレビル 200 mg を空腹時に単回経口投与
- 処置 C：10～16 日目にアスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとの食後に反復経口投与

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象報告の医学的評価、並びにバイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき実施した。潜在的な重大性及び臨床的重要性については、有害事象の発現割合の表を作成し、検討した。

薬物動態

単回投与時 (C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(INF)$ 、 $T-HALF$ 及び CLT/F) 及び反復投与時 (C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC(TAU)$ 、 CLT/F 、 $C12$) の薬物動態パラメータをアスナプレビルの血漿中濃度時間データに基づき算出した。

統計手法

被験者数の設定

リファンピシン反復投与とアスナプレビル 600 mg 反復投与の併用により、アスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(TAU)$ が 35% 減少すると仮定した場合、評価可能な 16 例のデータから、幾何平均値比の 90% 信頼区間の上限が 1 未満となる確率は C_{max} が 77%、 $AUC(TAU)$ が 92% と推定された。脱落例を考慮し、被験者 16 例が試験を完了できるよう 20 例に投与した。

これらの推定値は、アスナプレビル 600 mg 反復投与時の薬物動態パラメータが対数正規分布し、 C_{max} 及び $AUC(TAU)$ の変動係数 (CV) がそれぞれ 77% 及び 57% 以下であるという前提に基づき算出した。さらに、2 つの投与期の相関係数は 0.5 であると仮定した。アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに投与したときの既存データから、14 日目の CV は C_{max} が約 77%、 $AUC(TAU)$ が 57% であることが示されている。

リファンピシン併用及び非併用時にアスナプレビル 200 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC(INF)$ の真の幾何平均値比が 1 であると仮定した場合、評価可能な 16 例のデータから、リファンピシン併用及び非併用時の幾何平均値の 90% 信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内になる確率は C_{max} で 75%、 $AUC(INF)$ で 88% と推定された。

これらの推定値は、アスナプレビル 200 mg 単回投与時の薬物動態パラメータが対数正規分布し、 C_{max} 及び $AUC(INF)$ の被験者内 CV がそれぞれ 46% 及び 40% 以下であるという前提に基づき算出した。さらに、2 つの投与期間の相関係数は 0.5 であると仮定した。アスナプレビル 200 mg 単回投与時の既存データから、CV は C_{max} が約 46%、 $AUC(INF)$ が 40% であることが示されてい

る。

薬物動態解析

リファンピシン単回投与がアスナプレビル 200 mg 単回投与に及ぼす影響を評価するため、リファンピシン併用及び非併用時に単回投与したときのアスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(INF)$ の幾何平均値比について、点推定値と 90%信頼区間を求めた。これらの推定値は、対数変換データについて、処置を固定効果及び各被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした線形混合モデルを用いて推定した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。これらの比較では、アスナプレビル 200 mg 単独投与（処置 B）を対照とした。

リファンピシン反復投与が、アスナプレビル 600 mg 投与時の定常状態における薬物動態に及ぼす影響を評価するため、リファンピシン併用及び非併用時に反復投与したときのアスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(TAU)$ の幾何平均値比について、点推定値と 90%信頼区間を求めた。これらの推定値は、対数変換データについて、処置を固定効果及び各被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした線形混合モデルを用いて推定した。対数スケールの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。これらの比較では、アスナプレビル 600 mg 単独投与（処置 C）を対照とした。

各分析対象物質について、関連するすべての薬物動態パラメータの要約統計量を処置別に表にまとめた。 C_{max} 、 $AUC(INF)$ 、 $AUC(0-T)$ 、 $AUC(TAU)$ 、 C_{12} 及び CLT/F については、幾何平均値及び CV を示した。 T_{max} については、中央値、最小値及び最大値を示した。その他のすべてのパラメータは、算術平均値及び標準偏差（SD）を示した。

さらに、アスナプレビルについて、単回投与時の C_{max} 及び $AUC(INF)$ 、並びに反復投与時の C_{max} 及び $AUC(TAU)$ のプロットを処置別に示した。

安全性の解析

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び処置別に一覧及び表にまとめた。バイタルサイン、臨床検査結果及び尿量も処置別に一覧にし、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果も一覧にした。心電図は治験責任医師が評価し、治験責任医師により特定された異常を一覧にまとめた。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者 38 例がスクリーニング時に同意文書に署名をした。本試験では 20 例が 4 処置すべてを受けた。残りの 18 例は組み入れ基準に適合しなかった、または同意を撤回したため、スクリーニング検査後に除外された。本試験で治験薬の投与を受けた 20 例のうち、19 例が治験実施計画書に従い本試験を完了した。20 例中 1 例（5.0%）は、処置 D の実施中に発現した有害事象により、

本試験の完了前に中止となった。被験者の内訳を表 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1 被験者の内訳

	全体の例数
登録例数	38
投与例数	20
投与を受けなかった被験者数	18
中止例数	1
理由	有害事象

ベースラインの被験者の人口統計学的特性及び身体測定値を表 2.7.6.18-2 に示す。

表 2.7.6.18-2 ベースラインの身体測定値及び人口統計学的特性

特性	全投与例 (N = 20)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	25.9 (2.2)
範囲	23.0 - 31.0
性別 n (%)	
男性	20 (100.0)
女性	0 (0.0)
人種 n (%)	
アジア人	20 (100.0)
民族性 n (%)	
ヒスパニック系／ラテン系	0 (0.0)
非ヒスパニック系／ラテン系	20 (100.0)
身長 (cm)	
平均値 (SD)	173.5 (5.9)
範囲	162.0 - 185.0
体重 (kg)	
平均値 (SD)	69.2 (6.1)
範囲	60.0 - 82.0
BMI (kg/m ²)	
平均値 (SD)	23.0 (1.4)
範囲	20.0 - 25.5

略語：SD = 標準偏差

安全性

安全性に関する主な結果を表 2.7.6.18-3 に示す。

表 2.7.6.18-3 主な安全性データ

有害事象	処置 A N = 20	処置 B N = 20	処置 C N = 20	処置 D N = 20	処置全体 N = 20
1 件以上の AE	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (45.0)	16 (80.0)	17 (85.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)

略語：AE = 有害事象、SAE = 重篤な有害事象

処置 A：アスナプレビル 200 mg 単回経口投与+リファンピシン 600 mg 単回経口投与

処置 B：アスナプレビル 200 mg を単回経口投与

処置 C：アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに反復経口投与

処置 D：アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに反復経口投与+リファンピシン 600 mg を毎晩反復経口投与

治験薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent AEs：TEAE）が認められた被験者の割合を、器官別大分類、基本語及び処置別に表 2.7.6.18-4 に示す。

表 2.7.6.18-4 投与例における SOC、基本語及び投与別有害事象発現被験者数（%）

器官別大分類 基本語	処置				処置全体 N = 20
	A	B	C	D	
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (45.0)	6 (30.0)	11 (55.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	10 (50.0)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (50.0)	10 (50.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (45.0)	9 (45.0)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の 状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
被験者合計	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (45.0)	16 (80.0)	17 (85.0)

略語：SOC = 器官別大分類

処置 A：アスナプレビル 200 mg 単回経口投与+リファンピシン 600 mg 単回経口投与

処置 B：アスナプレビル 200 mg を単回経口投与

処置 C：アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに反復経口投与

処置 D：アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに反復経口投与+リファンピシン 600 mg を毎晩反復経口投与

本試験では 20 例の被験者が治験薬の投与を受け、そのうち 19 例（95%）が試験を完了した。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。1 例は 21 日目（処置 D）に中等度の下痢の有害事象により試験を中止した。当該事象は治験責任医師により治験薬と関連がありと判断された。

20 例中 17 例（85.0%）に 1 件以上の TEAE が認められた [処置 A で 20 例中 0 例（0.0%）、処置 B で 20 例中 0 例（0.0%）、処置 C で 20 例中 9 例（45.0%）、処置 D で 20 例中 16 例（80.0%）]。処置別に最もよくみられた TEAE は軽度（1 例では中等度）の下痢であり、処置全体で 20 例中 10 例（50.0%）、処置 C で 20 例中 8 例（40.0%）、処置 D で 20 例中 4 例（20.0%）に認められた。また、軽度の血中ビリルビン増加が処置 D で 20 例中 9 例（45.0%）に認められた。軽度の有害事象は、処置全体で 20 例中 14 例（70.0%）、処置 C で 20 例中 8 例（40.0%）、処置 D で 20 例中 14 例（70.0%）に認められた。中等度の有害事象は、処置全体で 20 例中 3 例（15.0%）、処置 C で 20 例中 1 例（5.0%）、処置 D で 20 例中 2 例（10.0%）に認められた。治験薬と関連がありと判断された有害事象は処置全体で 20 例中 16 例（80.0%）に認められ、処置 C で 20 例中 8 例（40.0%）、処置 D で 20 例中 14 例（70.0%）に認められた。被験者 1 例に発現した肝酵素上昇を除き、有害事象はすべて退院前に消失した。その 1 例では、退院時（24 日目）のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が 97 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 71 U/L で高値であった。27 日目に肝酵素値の再検査が行われ、依然として高値が認められた（ALT 値 108 U/L 及び AST 値 42 U/L）。その後、被験者は追跡不能となった。治験薬と関連がありと判断された有害事象は、下痢、消化不良、血中ビリルビン増加及び悪心であった。

被験者 20 例における 43 件の臨床検査結果が、BMS が定義する血液学的検査（3 例における 4 件の臨床検査結果）、血液生化学検査（19 例における 35 件の臨床検査結果）及び尿検査（4 例における 4 件の臨床検査結果）の著しい異常の基準に該当した。著しい異常の基準に該当した検査値のうち 10 件（血中ビリルビン増加 9 件及び肝酵素上昇 1 件）は治験責任医師により有害事象として報告された。試験中止に至った臨床検査値の著しい異常は認められなかった。

臨床的に重要と判断された心電図異常は認められず、試験期間中に心電図に関連する有害事象は認められなかった。バイタルサインの結果及び身体所見からはアスナプレビル投与後の臨床状態における変化は認められなかった。

薬物動態

リファンピシン単回投与がアスナプレビル 200 mg 単回投与時の薬物動態パラメータに及ぼす影響に関する統計解析を表 2.7.6.18-5 に示す。

表 2.7.6.18-5 アスナプレビル 200 mg 単回投与時の薬物動態パラメータの統計解析

処置及び比較	Cmax (ng/mL) 調整済み幾何平均値	AUC(INF) (ng*h/mL) 調整済み幾何平均値
処置 A : アスナプレビル 200 mg +リファンピシン 600 mg	1213.666	6044.858
処置 B : アスナプレビル 200 mg	57.485	408.298
	幾何平均値比 (90%信頼区間)	幾何平均値比 (90%信頼区間)
処置 A vs.処置 B A/B	21.113 (14.269, 31.239)	14.805 (11.221, 19.533)

表 2.7.6.18-5 に示すとおり、アスナプレビル 200 mg をリファンピシン 600 mg と併用投与したとき（処置 A）のアスナプレビルの Cmax 及び AUC(INF)の調整済み幾何平均値は、アスナプレビル 200 mg 単独投与（処置 B）と比較して、それぞれ 21 倍及び 15 倍増加したため、リファンピシン 600 mg の併用投与は、アスナプレビルの血漿中曝露量を顕著に増加させることが示された。

リファンピシン反復投与がアスナプレビル 600 mg 反復投与時の薬物動態パラメータに及ぼす影響に関する統計解析を表 2.7.6.18-6 に示す。

表 2.7.6.18-6 アスナプレビル 600 mg 反復投与時の薬物動態パラメータの統計解析

処置及び比較	Cmax (ng/mL) 調整済み幾何平均値	AUC(TAU) (ng*h/mL) 調整済み幾何平均値
処置 C : アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに投与	1409.424	4169.314
処置 D : アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに投与+リファンピシン 600 mg を毎晩投与	1338.560	3271.442
	幾何平均値比 (90%信頼区間)	幾何平均値比 (90%信頼区間)
処置 D vs.処置 C D/C	0.950 (0.602, 1.498)	0.785 (0.564, 1.092)

表 2.7.6.18-6 に示すとおり、アスナプレビル 600 mg の 12 時間ごとの投与を、リファンピシン 600 mg 毎晩投与（処置 D）と 7 日間併用したときのアスナプレビルの Cmax 及び AUC(TAU)の調整済み幾何平均値は、アスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに 7 日間単独投与したとき（処置 C）と比較して、それぞれ 5%及び 22%減少したため、リファンピシンの併用投与は、アスナプレビルの血漿中曝露量をわずかに減少させることが示された。さらに、Cmax 及び AUC のいずれの 90% 信頼区間も範囲が広く、1 が含まれたことから、リファンピシンがアスナプレビルの血漿中曝露量に及ぼす影響にはばらつきがあることが示された。

結論

- 空腹時にアスナプレビル 200 mg 単回投与をリファンピシン 600 mg 単回投与と併用したとき、リファンピシンはアスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(INF)$ の幾何平均値をそれぞれ約 21 倍及び 15 倍増加させた。
- アスナプレビル 600 mg の 12 時間ごとの反復投与を、リファンピシン 600 mg 毎晩反復投与と併用したとき（リファンピシンは、アスナプレビルを夕食後に投与した 2 時間後に投与）、リファンピシンはアスナプレビルの C_{max} 及び $AUC(TAU)$ の幾何平均値をそれぞれ 5% 及び 22% 減少させた。しかし、90% 信頼区間の範囲が広いことから（ C_{max} 及び $AUC(TAU)$ の 90% 信頼区間の上限はそれぞれ 50% 及び 9% の増加）、この影響は被験者内ではばらつきがあり、一貫性がないことが示された。
- 本試験では、健康被験者におけるリファンピシン併用及び非併用時でのアスナプレビルの投与は、安全かつ忍容性もおおむね良好であった。
- 軽度の下痢はリファンピシン併用及び非併用時にアスナプレビル 600 mg を 12 時間ごとに投与したときに増加し、高ビリルビン血症はアスナプレビルにリファンピシンを追加投与したときに増加すると考えられた。

2.7.6.19 AI447019 試験（評価資料、5.3.3.4.6）

試験の標題：女性健康被験者を対象としたアスナプレビルがエチニルエストラジオール及び Norgestimate（Ortho Tri-Cyclen[®]）配合経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：■■■■■、■■■■■ ■■（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間：試験開始日：20■■年■■月■■日

試験終了日：20■■年■■月■■日

試験の相：第1相

研究仮説：エチニルエストラジオール（EE）及び norgestimate（NGM）の主要活性代謝物である norelgestromin（NGMN）の薬物動態に対するアスナプレビル併用投与の影響はないと予測した。

目的

主要目的

- 女性健康被験者において、アスナプレビルが EE 及び NGMN の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen[®]併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
- Ortho Tri-Cyclen 単独投与時及びアスナプレビル併用時のノルゲストレル（NG）の薬物動態を検討する。

試験デザイン

本試験は、妊娠可能な女性健康被験者を対象としたオープンラベル、3 サイクル、1 系列試験であった。被験者は1日目の来院前21日以内にスクリーニング検査を受けた。導入サイクルでは、Ortho Tri-Cyclen を1日1回午前（朝）に、28日間投与した（1～28日目：処置 A）。導入サイクルは、被験者が現在、服用サイクルのどの時期にあるかに関係なく開始した。導入サイクルの目的は、被験者の服用サイクルを描えること及び個々の被験者の忍容性及びコンプライアンスを確認することにあった。サイクル1では、Ortho Tri-Cyclen を1日1回28日間投与し（29～56日目：処置 B）、49日目に24時間にわたり薬物動態解析用のサンプルを採取した（48～50日目は入院）。サイクル2では、Ortho Tri-Cyclen を1日1回11日間単独投与し（57～67日目）、次いで、アスナプレビル 600 mg 1日2回を10日間併用投与した（68～77日目：処置 C、入院）。77日目に24時間にわたり薬物動態解析用のサンプルを採取した。被験者は、アスナプレビルのすべての投与日

で午前投与前に 10 時間以上絶食してから朝食（標準食）を約 30 分間かけて摂取し、投与約 5 分前に食事を終了した（午前 8 時 00 分前後）。投与約 4 時間後の昼食まで絶食した。午前投与の約 10 時間後に夕食（標準食）を摂取し、午前投与の約 12 時間後に行う午後投与の約 5 分前までに、提供された軽食を摂取した。すべての標準食及び軽食は、供給カロリーの約 30%を脂質由来とした。被験者は投与時に約 240 mL の水を摂取する以外、治験薬投与の前後 1 時間は摂水を制限された。その他の時点では、自由に摂水が可能であった。薬物動態解析用のサンプル採取日である 49 日目及び 77 日目にも、同じ内容の標準食を摂取した。試験期間中は規定時点に身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査の評価を実施した。また、試験期間をとおして、有害事象がないか被験者を注意深く観察した。スクリーニング時から 78 日目まで、各被験者から約 300 mL の血液を採取した。

処置

- ・ 処置 A : 1～28 日目に Ortho Tri-Cyclen を 1 日 1 回、単独で経口投与
- ・ 処置 B : 29～56 日目に Ortho Tri-Cyclen を 1 日 1 回、単独で経口投与
- ・ 処置 C : 57～67 日目に Ortho Tri-Cyclen を 1 日 1 回、単独で経口投与し、68～77 日目にアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回を併用投与

試験デザインの概略図



略語：S = スクリーニング、E = 登録、D = 退院、PK = 薬物動態解析用のサンプル採取

実施手順及び評価

観察期間

47～50 日目及び 68～77 日目に入院した。

薬物動態評価

反復投与時の EE、NGMN 及び NG の薬物動態パラメータを、サイクル 1 では 49 日目及び 50 日目、サイクル 2 では 77 日目及び 78 日目に測定した 24 時間の血漿中濃度時間データから算出した。検討したパラメータは、EE、NGMN 及び NG の最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）である。

達時間（Tmax）及び1投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(TAU)）であった。

安全性評価項目

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。臨床検査用のサンプルは-1、67、73 及び 78 日目、妊娠検査用のサンプルは-1、28、48、56、67 及び 78 日目、尿中薬物検査用のサンプルは-1、28、48、56 及び 67 日目に採取した。

薬力学的評価

該当せず

探索的評価

該当せず

被験者数（計画時及び解析時）

表 2.7.6.19-1 被験者の内訳（投与例 20 例）

	薬物動態		安全性	
	Ortho Tri-Cyclen	Ortho Tri-Cyclen + アスナプレビル	Ortho Tri-Cyclen	Ortho Tri-Cyclen + アスナプレビル
予定例数	20	20	20	20
登録例数	17	15	20	15
完了例数	14	14	14	14

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～40 歳
 BMI 18～32 kg/m²
 被験者 妊娠可能な健康女性

治験薬及び投与方法

1.有効成分	アスナプレビル	ロット番号	7850
含量	200 mg		
剤形	フィルムコーティング錠		
2.有効成分	Ortho Tri-Cyclen	ロット番号	636
含量	1～7 錠目 = norgestimate 0.180 mg、エチニルエストラジオール 0.035 mg 8～14 錠目 = norgestimate 0.215 mg、エチニルエストラジオール 0.035 mg 15～21 錠目 = norgestimate 0.250 mg、エチニルエストラジオール 0.035 mg 22～28 錠目 = 添加剤		
剤形	錠剤		

評価項目

薬物動態

反復投与時の EE、NGMN 及び NGNGMN の薬物動態パラメータ (C_{max}、T_{max}、AUC(TAU)) を血漿中濃度時間データから算出した。

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。

統計手法

被験者数の設定

EE の薬物動態について、真の幾何平均値比 (処置 C/処置 B) が C_{max}、AUC(TAU)ともに 1 の場合、評価可能例を 14 例とすると、アスナプレビルが EE の薬物動態に影響を及ぼさないことを結論づけるための検出力はそれぞれ 85%及び 84%と算出された。真の幾何平均値に 10%の差が生じた場合は、評価可能例を 14 例とすると、アスナプレビルが EE の薬物動態に影響を及ぼさないことを結論づけるための検出力はそれぞれ 70%及び 69%と算出された。これらの計算は、EE の C_{max} 及び AUC(TAU)が対数正規分布し、被験者間変動係数がそれぞれ 32%及び 33%であること (AI424285 試験から算出)、さらに 2 つの投与期の相関係数が 0.60 であるという仮定に基づいている。

NGMN の薬物動態について、真の幾何平均値比 (処置 C/処置 B) が C_{max}、AUC(TAU)ともに 1 の場合、評価可能例を 14 例とすると、アスナプレビルが NGMN の薬物動態に影響を及ぼさないことを結論づけるための検出力はそれぞれ 92%及び 93%と算出された。真の幾何平均値に 10%の差が生じた場合は、評価可能例を 14 例とすると、アスナプレビルが NGMN の薬物動態に影響を及ぼさないことを結論づけるための検出力は C_{max}、AUC(TAU)ともに 74%と算出された。これらの計算は、NGMN の C_{max} 及び AUC(TAU)が対数正規分布し、被験者間変動係数がそれぞれ

れ 18%及び 16%であること（Ortho Tri-Cyclen の米国添付文書を参照）、さらに 2 つの投与期の相関係数が 0.60 であるという仮定に基づいている。

幾何平均値比の解析で評価可能例が 14 例となるよう、脱落を考慮して、20 例に治験薬を投与した。

統計解析

アスナプレビルが EE 及び NGMN (Ortho Tri-Cyclen) の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、アスナプレビル併用時（処置 C）及び非併用時（処置 B）における EE 及び NGMN の C_{max} 及び AUC(TAU)について、最小二乗幾何平均値比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。いずれの比較でも、Ortho Tri-Cyclen 単独投与（処置 B）を対照とした。最小二乗幾何平均値比及び 90%信頼区間は、自然対数変換データについて、処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形モデルを用いて推定した。最小二乗幾何平均値比の 90%信頼区間全体が 0.8～1.25 の区間に含まれた場合に、アスナプレビルは EE 及び NGMN の薬物動態に影響を及ぼさないと結論づけた。多重性の調整は行わなかった。

主要目的及び副次目的で解析した各成分について、すべての薬物動態パラメータの要約統計量を処置別に示した。

安全性パラメータ

バイタルサイン、心電図、臨床検査値及び有害事象に基づき、安全性を要約した。

結果

薬物動態

EE、NGMN 及び NG の血漿中濃度は、アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時の方が Ortho Tri-Cyclen 単独投与時より低かった。NGMN の C_{max} 及び AUC(TAU)並びに EE の AUC(TAU)の最小二乗幾何平均値比の 90%信頼区間がすべて事前に規定した影響なしの区間を下回ったことから、これらの薬物動態パラメータは Ortho Tri-Cyclen 単独投与時と比較して、アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時に減少することが示された。AUC(TAU)の最小二乗幾何平均値は、アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時の方が EE では約 28%、NGMN では約 34%低く、C_{max} の最小二乗幾何平均値も EE では約 25%、NGMN では約 29%低かった。また、EE、NGMN 及び NG の T_{max} は、アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時に約 1 時間（中央値）遅くなった。

表 2.7.6.19-2 アスナプレビル併用又は非併用時におけるエチニルエストラジオール、Norelgestromin 及びノルゲストレルの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量：薬物動態解析対象集団（N = 17）

解析対象／パラメータ	Cmax (pg/mL)	Tmax (h)	AUC(TAU) (pg*h/mL)
アスナプレビル非併用時の EE ^a	88.88 (39.0)	2 (1, 4)	989.7 (31.2)
アスナプレビル併用時の EE ^b	65.61 (37.3)	3 (1, 6)	701.2 (25.2)
アスナプレビル非併用時の NGMN ^a	1315.2 (21.3)	2 (1, 4)	14509.8 (17.9)
アスナプレビル併用時の NGMN ^b	931.0 (19.7)	3 (1, 6)	9627.4 (16.1)
アスナプレビル非併用時の NG ^a	2629.4 (31.5)	2 (1.5, 4)	52038.0 (32.7)
アスナプレビル併用時の NG ^b	1729.8 (29.8)	4 (1, 6)	31943.5 (31.1)

Cmax 及び AUC(TAU)については幾何平均値（CV%）、Tmax については中央値（範囲）を示す。

^a N = 17

^b N = 15

略語：EE = エチニルエストラジオール、NGMN = norelgestromin、NG = ノルゲストレル

出典：5.3.3.4.6（表 14.2.2）

表 2.7.6.19-3 エチニルエストラジオール及び Norelgestromin をアスナプレビル併用時と非併用時で比較した統計解析の要約

比較	最小二乗幾何平均値		比		
	アスナプレビル 非併用時	アスナプレビル 併用時	推定値	90%信頼区間	
				下限	上限
エチニルエストラジオール					
AUC(TAU)	989.69	714.43	0.72	0.67	0.78
Cmax	88.88	66.99	0.75	0.67	0.85
Norelgestromin					
AUC(TAU)	14509.79	9586.78	0.66	0.62	0.70
Cmax	1315.16	929.28	0.71	0.65	0.77

PROC MIXED を使用。モデルの因子には、固定効果として処置、反復測定効果として被験者内の繰り返し測定を含めた。

出典：5.3.3.4.6（表 14.2.3）

安全性

アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen の併用投与は安全であり、忍容性も良好であった。併用時の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は軽度から中等度であった。併用時に最もよくみられた TEAE は頭痛、下痢、疲労及び腹痛であった。TEAE の発現割合はアスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時の方が高かったが、重度の TEAE 及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象が 3 例に認められ、2 例は Ortho Tri-Cyclen 単独投与例（レンサ球菌性咽頭炎 1 例、胃腸炎 1 例）、1 例はアスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用投与例（嘔吐、起立性低血圧）

であった。TEAE はすべて後遺症なく消失した。臨床検査値に一貫した傾向は認められなかった。また、試験期間中に心電図、バイタルサイン及び体重に意義のある変化は認められなかった。

結論

- EE の AUC(TAU)及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時の方がそれぞれ約 28%及び約 25%低く、NGMN の AUC(TAU)及び C_{max} の最小二乗幾何平均値もそれぞれ約 34%及び約 29%低かった。
- NG の AUC(TAU)及び C_{max} の幾何平均値は、アスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時の方が Ortho Tri-Cyclen 単独投与時より低かった。
- アスナプレビル併用時に認められた TEAE は軽度又は中等度であり、アスナプレビルは安全であると考えられた。
- 最もよくみられた TEAE は頭痛、下痢、疲労、腹痛及び悪心であった。
- TEAE の発現割合はアスナプレビルと Ortho Tri-Cyclen 併用時の方が高かった。

2.7.6.20 AI447020 試験（評価資料、5.3.3.4.7）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビル併用投与がミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインのカクテル剤投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [redacted]、[redacted]、
[redacted]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験の相：第1相

研究仮説：検証を目的とした統計仮説はなかった。本試験の目的は、アスナプレビルが CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP1A2 に及ぼす影響を、それぞれのプローブ基質であるミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインを用いて記述することであった。

目的

主要目的

- アスナプレビルがミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- アスナプレビルがミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインの代謝物／未変化体の血漿中 AUC 比に及ぼす影響を評価するため、アスナプレビル併用及び非併用時の 1'-ヒドロキシミダゾラム、E-3174、5-ヒドロキシオメプラゾール、dextrophan 及び paraxanthine の薬物動態を検討する。
- ミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインと併用投与したときのアスナプレビルの薬物動態を検討する。
- カクテル剤、アスナプレビル及びこれらの併用投与の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、非ランダム化、1 系列試験であった。被験者は-1 日目に施設に入院した。ベースラインの状態を判定する評価を実施した。被験者 19 例が以下のとおり、3 種類の処置（処置 A、B 及び C）を順に受けた。

- 処置 A：ミダゾラム塩酸塩シロップ 5 mg、ロサルタン 25 mg 錠、オメプラゾール 40 mg

遅延放出カプセル、デキストロメトर्फアン 30 mg (2 × 15 mg カプセル) 及びカフェイン 200 mg 錠を 1 日目に単回経口投与

- 処置 B : アスナプレビル 200 mg 錠を 2～10 日目に 1 日 2 回投与
- 処置 C : ミダゾラム塩酸塩シロップ 5 mg、ロサルタン 25 mg 錠、オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル、デキストロメトर्फアン 30 mg (2 × 15 mg カプセル) 及びカフェイン 200 mg 錠を 11 日目に単回経口投与を、11 日目のアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回投与の午前の投与に併用

被験者は 1 日目に処置 A (カクテル剤) を受けた。薬物動態解析用の血液サンプルを 1 日目に経時的に 24 時間採取した。被験者は 2～10 日目に処置 B (アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回) を受けた。アスナプレビルの薬物動態解析のため、規定日に血液を採取した。被験者は 11 日目に処置 C (アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及びカクテル剤) を受けた。薬物動態解析用の血液サンプルは 11 日目に 24 時間経時的に採取した。

すべての投与日に被験者は午前の投与 (8 時 00 分頃) まで 10 時間以上絶食し、午前の投与 5 分前まで 30 分かけて朝食 (標準食) を摂取した。被験者は午前の投与から昼食を摂取するまでの約 4 時間絶食した。午前の投与約 10 時間後に夕食 (標準食) を摂取し、午前の投与から約 12 時間後の午後の投与前 5 分以内まで軽食 (標準食) を摂取した。約 30% のカロリーを食事 (すべての標準食及び軽食) の脂肪から摂取した。1 日目と 11 日目の食事及び軽食は同一とした。被験者は投与時に 240 mL の水を摂取する以外は、治験薬投与前後 1 時間は飲水不可とした。その他の時点では自由に飲水可とした。

試験期間中は規定時点に身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値の評価を実施した。試験期間中は有害事象がないか被験者を観察した。

被験者数 (計画時及び解析時)

被験者 70 例がスクリーニング時に同意文書に署名をした。1 日目に投与を予定した被験者は 20 例であったが、投与を受けた被験者は 19 例であった (登録された被験者のうち 3 例はバイタルサイン測定値に基づき 1 日目の投与前に除外されたが、1 日目に被験者の補充ができず、20 例目の被験者の補充を待てば試験が約 1 ヶ月延びる可能性があった)。本試験では、19 例が 3 種類すべての処置を受け、19 例全員が治験実施計画書に従い試験を完了した。20 例目の被験者がいないことは、本試験における結果の解釈には影響しなかった。

対象集団 (選択基準及び除外基準の概要)

BMI 18～32 kg/m²、年齢 18～49 歳 (地方の規制により 19～49 歳) で、既往歴、身体所見、心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。女性は、治験薬投与開始前 48 時間以内に実施した血清又は尿妊娠検査の結果が陰性 [ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの最小感度が 25IU/L 又は同等の感度] であることとし、授乳中ではないこととした。妊娠可能な女性及び男性 (パートナーが妊娠可能な女性の場合) は妊娠を避けるため、治

験薬投与 8 週間後まで適切な避妊法を使用することとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者はフィルムコーティング錠 200 mg (ロット番号 ■■■8293) として、以下のとおり、処置 B 及び C でそれぞれアスナプレビルの単独投与及びカクテル剤との併用投与を受けた。

- ・ 処置 B : 2~10 日目にアスナプレビル 200 mg 錠を 1 日 2 回投与
- ・ 処置 C : 11 日目にミダゾラム塩酸塩シロップ 5 mg、ロサルタン 25 mg 錠、オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル、デキストロメトルフアン 30 mg (2×15 mg カプセル) 及びカフェイン 200 mg 錠の単回経口投与を、アスナプレビル 200 mg 錠 1 日 2 回投与の午前の投与に併用

ミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルフアン 30 mg 及びカフェイン 200 mg は、施設が市販品を購入した。

アスナプレビル及びカクテル剤はすべて食後に投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者はカクテル剤として、以下のとおり、処置 A でミダゾラム 5 mg (ロット番号 ■■■0482A)、ロサルタン 25 mg (ロット番号 ■■■030)、オメプラゾール 40 mg (ロット番号 ■■■5301)、デキストロメトルフアン 30 mg (ロット番号 ■■■078) 及びカフェイン 200 mg (ロット番号 ■■■89884) の投与を受けた。

- ・ 処置 A : ミダゾラム塩酸塩シロップ 5 mg、ロサルタン 25 mg 錠、オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル、デキストロメトルフアン 30 mg (2×15 mg カプセル) 及びカフェイン 200 mg 錠を 1 日目に単回経口投与

ミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg、デキストロメトルフアン 30 mg 及びカフェイン 200 mg は、施設が市販品を購入した。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき実施した。潜在的な重大性及び臨床的重要性については、有害事象の発現割合の表を作成し、検討した。

薬物動態

単回投与時の薬物動態パラメータ (C_{max}、T_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)及び T-HALF) は、ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム、ロサルタン、E-3174、オメプラゾール、5-ヒドロキシオメプラゾール、デキストロメトルフアン、dextrorphan、カフェイン及び paraxanthine の血漿中濃度時

間データより算出した。1'-ヒドロキシミダゾラム／ミダゾラム、E-3174／ロサルタン、5-ヒドロキシオメプラゾール／オメプラゾール、dextrophan／デキストロメトルファン及び paraxanthine／カフェインについて、血漿中 AUC 比を算出した。CLT/F は、ミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインについてのみ算出した。チトクローム P450 (CYP) 酵素に対する poor metabolizer と特定された被験者は、該当する CYP の基質又は生成物である分析対象物質の薬物動態パラメータの統計解析から除外した。反復投与時の薬物動態パラメータ [C_{max}、T_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} (午前の投与 12 時間後の濃度)] は、11 日目のアスナプレビルの血漿中濃度時間データより算出した。さらに、7、9、10 及び 11 日目のアスナプレビルのトラフ濃度を測定した。

ファーマコゲノミクス

Poor metabolizer を特定するため、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の遺伝子多型を同定した。Poor metabolizer を判定する基準とするため、一般的な対立遺伝子変異がないか遺伝子型を同定した。遺伝子型に基づく被験者の試験からの除外は行わなかった。

統計手法

被験者数の設定

評価可能な被験者 18 例のデータを用いることにより、90%の確率で、アスナプレビル併用又は非併用時のプローブ基質の AUC(INF)の推定される幾何平均値比が真の比の 15%以内であることを検出可能であった。具体的には、以下のとおりである。

- 18 例のデータを用いることにより、96%の確率で、アスナプレビル併用又は非併用時のミダゾラムの AUC(INF)の幾何平均値比が真の幾何平均値比の 15%以内であることを検出可能であった。
- 18 例のデータを用いることにより、98%の確率で、アスナプレビル併用又は非併用時のロサルタンの AUC(INF)の幾何平均値比が真の幾何平均値比の 15%以内であることを検出可能であった。
- 18 例のデータを用いることにより、93%の確率で、アスナプレビル併用又は非併用時のオメプラゾールの AUC(INF)の幾何平均値比が真の幾何平均値比の 15%以内であることを検出可能であった。
- 18 例のデータを用いることにより、90%の確率で、アスナプレビル併用又は非併用時のデキストロメトルファンの AUC(INF)の幾何平均値比が真の幾何平均値比の 15%以内であることを検出可能であった。
- 18 例のデータを用いることにより、99%の確率で、アスナプレビル併用又は非併用時のカフェインの AUC(INF)の幾何平均値比が真の幾何平均値比の 15%以内であることを検出可能であった。

脱落例を考慮すると、1 日目に 20 例が投与を受けるにはスクリーニング時に組み入れ基準を満

たす十分な数の被験者が必要と判断した（20 例を予定していたが、1 日目に投与を受けた被験者は 19 例であった）。これらの計算は、ミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインの AUC(INF)が対数正規分布していること、ロサルタンの AUC(INF)の被験者間変動係数が 30%で（Lee らによる報告）相関係数が 0.6 と推定されること、ミダゾラム、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインの AUC(INF)の被験者内標準偏差がそれぞれ 0.221、0.247、0.273 及び 0.143 であること（すべて CN156005 試験で報告されたデータに基づき算出）という前提に基づき算出した。

統計解析

アスナプレビル併用投与がミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインの AUC(INF)に及ぼす影響は、対数変換した薬物動態パラメータ値に適用した線形混合モデルを用いて推定した。解析に用いた因子は、処置を固定効果、各被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした。処置による差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。比較の多重性の調整は行わず、これらの比較では処置 A を対照とした。さらに、ミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインの Cmax 及び AUC(0-T)、並びに 1'-ヒドロキシミダゾラム／ミダゾラム、E-3174／ロサルタン、5-ヒドロキシオメプラゾール／オメプラゾール、dextrorphan／デキストロメトルファン及び paraxanthine／カフェインの AUC(INF)比について、同様に幾何平均値比及び 90%信頼区間を求めた。

ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム、ロサルタン、E-3174、オメプラゾール、5-ヒドロキシオメプラゾール、デキストロメトルファン、dextrorphan、カフェイン及び paraxanthine の Cmax、Tmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF 及び CLT/F（ミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトルファン及びカフェインのみ）、代謝物／未変化体の血漿中 AUC 比、並びにアスナプレビルの Cmax、AUC(TAU)、Cmin 及び Tmax について、要約統計量を分析対象物質及び処置別に示した。散布図は、カクテル剤の成分について、分析対象物質別に Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)及び AUC 比を処置に対して示した。

アスナプレビルのトラフ濃度を試験日別に要約した。定常状態への到達を評価するため、アスナプレビルのトラフ濃度の幾何平均値を試験日に対してプロットした。

CYP の poor metabolizer と特定された被験者は、当該 CYP の基質又は代謝物質である分析対象物質の薬物動態パラメータの要約統計量及び統計解析から除外した。分析対象物質の AUC(INF)が算出不能の場合は、AUC(0-T)を統計解析に用いることとした。

記録されたすべての有害事象を器官別大分類、基本語及び投与別に一覧及び表を作成した。バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果は投与別に一覧にまとめた。重要な身体所見及び臨床検査値の一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧に示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者 70 例がスクリーニング時に同意文書に署名をした。19 例が 1 日目に治験薬の投与を受けた。51 例はスクリーニング実施後に組み入れ基準を満たさなくなったか、同意撤回、追跡不能又は治験依頼者による試験中断（アスナプレビルの用量変更に必要な治験実施計画書の改訂により、試験への登録が遅延した）のため、除外された。本試験で投与を受けた 19 例全員が治験実施計画書に従い試験を完了した。

投与を受けた被験者の内訳を表 2.7.6.20-1 に示す。

表 2.7.6.20-1 被験者の内訳

	全体の例数
登録例数	70
投与例数	19
投与を受けなかった被験者数	51
中止例数	0

ベースラインの人口統計学的特性及び身体測定値を表 2.7.6.20-2 に示す。

表 2.7.6.20-2 ベースラインの身体測定値及び人口統計学的特性

特性	全投与例 (N = 19)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	38.1 (8.5)
範囲	23.0 - 49.0
性別 n (%)	
男性	16.0 (84.2)
女性	3.0 (15.8)
人種 n (%)	
白人	5.0 (26.3)
黒人／アフリカ系米国人	14.0 (73.7)
民族性 n (%)	
ヒスパニック系／ラテン系	4.0 (21.1)
非ヒスパニック系／ラテン系	15.0 (78.9)
身長 (cm)	
平均値 (SD)	174.4 (8.8)
範囲	151.0 - 187.0
体重 (kg)	
平均値 (SD)	83.1 (12.8)
範囲	54.2 - 100.2
BMI (kg/m ²)	
平均値 (SD)	27.3 (3.3)
範囲	19.0 - 30.8

安全性

主な安全性に関する結果を表 2.7.6.20-3 に示す。

表 2.7.6.20-3 主な安全性データ

有害事象	処置 A N = 19	処置 B N = 19	処置 C N = 19	全アスナプレビル群 N = 19	処置全体 N = 19
1 件以上の有害事象	2 (10.5)	4 (21.1)	2 (10.5)	5 (26.3)	6 (31.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

処置 A：ミダゾラム塩酸塩シロップ 5 mg、ロサルタン 25 mg 錠、オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル、デキストロメトルフアン 30 mg 及びカフェイン 200 mg 錠を投与

処置 B：2～10 日目にアスナプレビル 200 mg 錠を 1 日 2 回投与

処置 C：ミダゾラム塩酸塩シロップ 5 mg、ロサルタン 25 mg 錠、オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル、デキストロメトルフアン 30 mg (2 × 15 mg カプセル) 及びカフェイン 200 mg 錠を 11 日目に単回経口投与を、11 日目のアスナプレビル 200 mg 錠 1 日 2 回投与の午前の投与に併用

本試験では、19 例の被験者が治験薬の投与を受け、全員が試験を完了した。死亡、重篤な有害事象は認められず、中止した被験者はいなかった。

19 例中 6 例 (31.6%) に投与後に発現した有害事象が 1 件以上認められた [処置 A で 19 例中 2 例 (10.5%)、処置 B で 19 例中 4 例 (21.1%)、処置 C で 19 例中 2 例 (10.5%)]。

最もよくみられた有害事象は軽度の腹部膨満及び悪心で、いずれも 19 例中 3 例 (15.8%) [処置 A で 19 例中 2 例 (10.5%) 及び処置 B で 19 例中 1 (5.3%)] に認められた。報告された有害事象の重症度はすべて軽度と判定された。腹部膨満、悪心、下痢、疲労、食欲減退及び浮動性めまいを含む報告された有害事象は、1 件を除きすべて治験薬と関連があると判定された。有害事象はすべて退院前に消失した。

2 件の臨床検査結果が BMS の定義する著しい異常の基準に該当した (血液学的検査の著しい異常が 1 件及び血液生化学検査の著しい異常が 1 件)。著しい異常の基準に該当した検査値 [被験者 1 例 (処置 B 及び C) における 11 及び 12 日目 (退院時) の好中球数低値 ($1.33 \times 10^3 \text{ c}/\mu\text{L}$ 及び $1.326 \times 10^3 \text{ c}/\mu\text{L}$)、並びに別の被験者 1 例 (処置 A、B 及び C) における 2、11 及び 12 日目 (退院時) の血中尿素窒素高値 (24、24 及び 23 mg/dL)] は、治験責任医師により有害事象として報告されず、中止には至らなかった。これらの著しい異常を示す値は退院前に正常化しなかったが、治験責任医師により臨床的に重要と判断されなかったため、その後の追跡調査は実施されなかった。

心電図異常はいずれも臨床的に重要と判断されず、本試験期間中に心電図に関連する有害事象は認められなかった。

バイタルサイン測定値及び身体所見からは、アスナプレビル投与後に臨床状態の変化は認められなかった。

本試験では、カクテル剤及びアスナプレビルの投与、並びにこれらの併用投与によるバイタルサイン測定値への臨床的に重要な影響を示す結果は認められなかった。

ファーマコゲノミクス

被験者中の poor metabolizer を特定するため、治験薬の投与を受けた被験者 19 例全員の全血サンプルから DNA を抽出し、CYP2D6 遺伝子の一塩基多型 (SNP) 10 種、CYP2C9 遺伝子の SNP 2 種及び CYP2C19 遺伝子の SNP 3 種の解析を行った。285 種の遺伝子型と 57 種の gene metabolizer が判定された。Poor metabolizer であった被験者のうち、2 例が CYP2D6 の poor metabolizer、1 例が CYP2C9 での水酸化の poor metabolizer、1 例が CYP2C19 の poor metabolizer と分類された。これらの被験者はそれぞれデキストロメトルフアン (CYP2D6)、ロサルタン (CYP2C9) 及びオメプラゾール (CYP2C19) の CYP プローブの解析から除外した。

薬物動態

カクテル剤の各 CYP プローブの AUC(INF)に関する統計解析を表 2.7.6.20-4 に示す。

表 2.7.6.20-4 カクテル剤の CYP プローブの AUC(INF)に関する統計解析結果

分析対象物質 (CYP プローブ)	AUC(INF)の幾何平均値 [n] (CV%) (ng*h/mL)		調整済み幾何平均 値比 (90%信頼区間)	アスナプレビルと の関係
	処置 A : 1 日目	処置 C : 11 日目		
ミダゾラム (CYP3A4)	77.70 [19] (34)	55.32 [19] (31)	0.712 (0.673, 0.753)	弱い誘導剤
ロサルタン ^a (CYP2C9)	188.21 [18] (34)	167.74 [18] (39)	0.891 (0.812, 0.978)	影響なし
オメプラゾール ^b (CYP2C19)	1360.55 [15] (65)	1142.72 [15] (56)	0.804 (0.691, 0.936)	非常に弱い誘導剤
デキストロメト ルフアン ^c (CYP2D6)	15.85 [16] (129)	62.49 [16] (129)	3.942 (3.088, 5.032)	中程度の阻害剤
カフェイン ^d (CYP1A2)	43538.86 [18] (34)	42901.79 [19] (30)	0.957 (0.886, 1.035)	影響なし

処置 A : カクテル剤を 1 日目に投与、処置 B : アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回を 2~10 日目に投与

処置 C : アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回+カクテル剤を 11 日目に投与

カクテル剤 : ミダゾラム 5 mg、ロサルタン 25 mg、オメプラゾール 40 mg 遅延放出カプセル、デキストロメト
ルフアン 30 mg、カフェイン 200 mg

^a 被験者 AI447020-1-80 は、CYP2C9 の水酸化の poor metabolizer と分類されるため、当該被験者のデータはロサ

ルタン曝露量の解析から除外した。

- b 被験者 AI447020-1-82 は、CYP2C19 の poor metabolizer と分類されるため、当該被験者のデータはオメプラゾール曝露量の解析から除外した。処置 A 及び C の被験者 AI447020-1-70、並びに処置 C の AI447020-1-92 は、AUC(INF)の推定値が信頼できないと考えられたためオメプラゾール曝露量の解析から除外した。処置 A 及び C の被験者 AI447020-1-76、並びに処置 A の被験者 AI447020-1-93 は、Kinetica™による薬物動態解析で AUC(INF)、T-HALF 及び CLT/F の算出が不能であった。
- c 被験者 AI447020-1-78 及び AI447020-1-89 は CYP2D6 の poor metabolizer と判定されるため、これらの被験者のデータはデキストロメトर्फァンの曝露の解析から除外した。処置 A 及び C の被験者 AI447020-1-76 は、AUC(INF)の推定値が信頼できないと判断されたため、デキストロメトर्फァン曝露量の解析から除外した。
- d 処置 A の被験者 AI447020-1-83 は、AUC(INF)、T-HALF 及び CLT/F の推定値が信頼できないと判定されたため、カフェインの要約統計量から除外した。

アスナプレビルの併用投与がミダゾラム、ロサルタン、オメプラゾール、デキストロメトर्फァン及びカフェインに及ぼす影響の評価では、主な薬物動態パラメータとして AUC(INF)を用いた。11 日目にカクテル剤をアスナプレビルと併用投与したとき（処置 C）、1 日目にカクテル剤のみを投与したとき（処置 A）と比較して、カフェイン（CYP1A2 プローブ）及びロサルタン（CYP2C9 プローブ）の AUC(INF)の幾何平均値への臨床的に重要な影響は認められなかった。アスナプレビルと併用投与したとき、デキストロメトर्फァン（CYP2D6 プローブ）の AUC(INF)の幾何平均値は 3.9 倍増加し、dextrophan の代謝比は 75%低下したことから、アスナプレビルは CYP2D6 の中程度の阻害剤であることが示された。アスナプレビルの投与により、ミダゾラム（CYP3A4 プローブ）の AUC(INF)の幾何平均値が約 30%減少し、1'-ヒドロキシミダゾラムの代謝比は約 15%上昇したことから、アスナプレビルは CYP3A4 の弱い誘導剤であることが示された。オメプラゾール（CYP2C19 プローブ）の AUC(INF)の幾何平均値は約 20%減少し、5-ヒドロキシオメプラゾールの代謝比は 22%の若干の上昇がみられたことから、アスナプレビルは CYP2C19 によるオメプラゾールの代謝を誘導する可能性もあるが、この影響が臨床的に重要である可能性は低いと考えられる。

結論

- アスナプレビルは CYP3A4 プローブであるミダゾラムの AUC(INF)の幾何平均値を約 30%減少させるとともに 1'-ヒドロキシミダゾラムの代謝比が 15%上昇したことから、アスナプレビルは CYP3A4 の弱い誘導剤であることが示された。
- アスナプレビルは CYP2D6 プローブであるデキストロメトर्फァンの AUC(INF)の幾何平均値を 3.9 倍増加させるとともに dextrophan の代謝比が 75%低下したことから、アスナプレビルは CYP2D6 の中程度の阻害剤であることが示された。
- アスナプレビルは CYP2C19 プローブであるオメプラゾールの AUC(INF)の幾何平均値をわずかに減少させるとともに、5'-ヒドロキシオメプラゾールの代謝比をわずかに上昇させたことから、CYP2C19 への影響は臨床的重要性が低いことが示された。
- アスナプレビルはそれぞれ CYP1A2 及び CYP2C9 のプローブ基質であるカフェイン及びロサルタンの AUC(INF)に影響を及ぼさなかった。

- 本試験では、健康被験者におけるアスナプレビル及びカクテル剤の投与、並びにこれらの併用投与は安全かつ忍容性もおおむね良好であった。
- アスナプレビル は7日目までに定常状態に到達した。

2.7.6.21 AI447021 試験（評価資料、5.3.3.4.8）

試験の標題：健康被験者を対象とした P 糖蛋白プローブ基質であるジゴキシシン単回投与時の薬物動態にアスナプレビルが及ぼす影響を評価するオープンラベル試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [redacted]、[redacted]
[redacted]（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験の相：第 1 相

研究仮説：検証を目的とした統計仮説はないが、本試験の目的は、P 糖蛋白（以下、P-gp）プローブ基質として用いられるジゴキシシンの薬物動態に、アスナプレビルが及ぼす影響を示すことであった。

目的

主要目的

- 健康被験者において、ジゴキシシン単回投与時の薬物動態にアスナプレビルが及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者において、ジゴキシシン及びアスナプレビルの単独投与、並びに両剤併用投与時の、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、3 処置、1 系列試験であった。被験者は 1 日目の前 21 日以内に、スクリーニング検査を受け、試験に登録された。16 例の被験者が、以下のとおり、3 種類の処置（処置 A、B 及び C）を順に受けた。

- 処置 A：1 日目、ジゴキシシン 0.5 mg を食後に単回経口投与
- 処置 B：5～13 日目、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回食後に投与
- 処置 C：14 日目、ジゴキシシン 0.5 mg 単回経口投与及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回食後に併用投与、その後 15～17 日目、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回食後に投与

被験者は安全性、薬物動態及び臨床検査の評価がすべて終了した後、18 日目に退院した。すべての投与日で、被験者は午前投与前の少なくとも 10 時間は絶食した後、30 分以上かけて朝食（標準食）を摂取し、午前投与の 5 分前までに終了することとした。被験者は、午前投与約 4 時間後の昼食摂取まで絶食した。午前投与の約 10 時間後に夕食（標準食）を摂取し、午前投与の約 12

時間後かつ晩（午後）の投与 5 分前までに終了するよう、軽食（標準食）を摂取した。すべての標準食及び軽食は、供給カロリーの約 30%を脂質由来とした。1 日目と 14 日目の食事及び軽食は同じ内容とした。被験者は投与時に摂取する水 240 mL 以外、治験薬投与の前後 1 時間は摂水を制限された。その他の時点では、自由に摂水が可能であった。

ジゴキシンの薬物動態解析用の血液サンプルは、1 日目及び 14 日目の投与後 96 時間まで経時的に採取した。投与後 96 時間の尿サンプルは、1 日目及び 14 日目に蓄尿を開始した。

試験期間中は規定時点に身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価を実施した。試験期間中は、有害事象について被験者を注意深く観察した。

被験者数（計画時及び解析時）

51 例がスクリーニング時に同意文書に署名をした。16 例が本試験の 3 種類すべての処置を受け、16 例全員が試験を完了した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

BMI 18～32 kg/m²、年齢 18～40 歳（地域の規制がある場合 19～40 歳）で、既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査の評価により判断した健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。女性被験者は、血清又は尿妊娠検査で陰性 [ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの最小検出感度が 25 IU/L 又はそれと同等の感度のものを使用] であることとし、授乳中ではないこととした。妊娠可能な女性及び男性は、妊娠を避けるため、試験開始の少なくとも 1 ヶ月前から、試験期間中、及び治験薬最終投与の 8 週間後まで、適切な避妊法を使用し、妊娠リスクを最小化することとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

各被験者に対し、アスナプレビルの 200 mg フィルムコーティング錠（ロット番号 ■■■7356）を単独及びジゴキシンの併用し、処置 B 及び C をそれぞれ以下のとおり投与した。

- 処置 B : 5～13 日目、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回食後に投与
 - 処置 C : 14 日目、ジゴキシンの 0.5 mg 単回経口投与及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回食後に併用投与、その後 15～17 日目、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回食後に投与
- ジゴキシンは、治験責任医師が市販品を供給した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 A では、各被験者にジゴキシンの 0.5 mg を以下のとおり投与した。

- 処置 A : 1 日目、ジゴキシンの 0.5 mg を食後に単回経口投与
- ジゴキシンは、治験責任医師が市販品を供給した。

評価項目

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

ジゴキシシン単回投与の薬物動態プロファイルを、アスナプレビル非併用時（1日目）及び併用時（14日目）で評価した。薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、CLT/F及びT-HALF）は、ジゴキシシンの血漿中濃度時間データから算出した。また尿中回収率（%UR）及び腎クリアランス（CLR）は、ジゴキシシンの尿中排泄量から算出した。

統計手法

被験者数の設定

被験者数は、統計的な検出力に基づいて設計されてはいない。評価可能な被験者14例のデータを用いた場合、アスナプレビル併用及び非併用時におけるジゴキシシンのC_{max}とAUC(INF)の幾何平均値比が、それぞれ真の集団の比の17%及び9%以内に入る確率は90%となる。これらの計算は、Richards *et al.* (J Clin Pharmacol, 2011) が示したデータから推定されており、ジゴキシシンのC_{max}及びAUC(INF)が、それぞれ被験者内標準偏差0.254及び0.135で対数正規分布するという仮定に基づいている。脱落例を考慮して、1日目に16例の被験者に投与するために、スクリーニング時に組み入れ基準を満たす十分な数の被験者が必要と判断した。

薬物動態

アスナプレビル反復投与がジゴキシシン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、アスナプレビル併用及び非併用時にジゴキシシンを投与したときのC_{max}、AUC(0-T)及びAUC(INF)の幾何平均値比について、点推定値と90%信頼区間を求めた。これらの推定値は、対数変換データについて処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした、一般化線形混合効果モデルを用いて推定した。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。ジゴキシシン単回投与を対照として用い、多重比較の調整は行わなかった。

ジゴキシシンのC_{max}、AUC(0-T)、AUC(INF)、T-HALF、CLT/F、T_{max}、%UR及びCLRについて、処置ごとに要約統計量を算出した。各処置における個々の被験者の薬物動態パラメータをプロットした。

安全性

記録された全有害事象は器官別大分類、基本語及び処置別に一覧及び表を作成した。バイタル

サイン及び臨床検査の結果についても一覧を作成し、処置別に要約した。重要な身体所見及び臨床検査結果の一覧を作成した。心電図の評価は治験責任医師が行い、認められた異常は一覧を作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

51 例の被験者がスクリーニング時に同意文書に署名をした。16 例が本試験の 3 種類すべての処置を受けた。残りの 35 例は、組み入れ基準を満たさなかった、同意を撤回した、必要被験者数に達していた、被験者の補充が発生せず予備被験者のままであった、又はスクリーニング検査が終了しなかった／治験依頼者の合意が得られなかったため、スクリーニング後に除外された。本試験で治験薬の投与を受けた 16 例全員が、治験実施計画書に従い本試験を完了した。

被験者の内訳を表 2.7.6.21-1 に示す。

表 2.7.6.21-1 被験者の内訳

	全体の例数
登録例数	51
投与例数	16
投与を受けなかった被験者数	35
中止例数	0

ベースラインの被験者の人口統計学的特性及び身体測定値を表 2.7.6.21-2 に示す。

表 2.7.6.21-2 ベースラインの身体測定値及び人口統計学的特性

特性	全投与例 (N = 16)
年齢 (歳) 平均値 (SD) 範囲	28.9 (7.3) 19.0 - 40.0
性別 n (%) 男性 女性	11 (68.8) 5 (31.3)
人種 n (%) 白人 黒人／アフリカ系アメリカ人	8 (50.0) 8 (50.0)
民族性 n (%) ヒスパニック系／ラテン系 非ヒスパニック系／ラテン系	5 (31.3) 11 (68.8)
身長 (cm) 平均値 (SD) 範囲	170.0 (11.1) 155.0 - 187.0

特性	全投与例 (N = 16)
体重 (kg) 平均値 (SD) 範囲	70.4 (12.5) 54.0 - 98.0
BMI (kg/m ²) 平均値 (SD) 範囲	24.3 (3.5) 19.4 - 31.3

安全性

安全性に関する主な結果を表 2.7.6.21-3 に示す。

表 2.7.6.21-3 主な安全性データ

有害事象	処置 A N = 16	処置 B N = 16	処置 C N = 16	全アスナプレビル群 N = 16	処置全体 N = 16
1 件以上の AE	3 (18.8)	5 (31.3)	2 (12.5)	5 (31.3)	6 (37.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

略語：AE = 有害事象、SAE = 重篤な有害事象

処置 A：1 日目、ジゴキシシン 0.5 mg を食後に単回経口投与

処置 B：5～13 日目、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回食後に投与

処置 C：14 日目、ジゴキシシン 0.5 mg 単回経口投与及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回食後に併用投与、その後 15～17 日目、アスナプレビル 200 mg を 1 日 2 回食後に投与

全アスナプレビル群：アスナプレビルの投与全体

本試験では、16 例の被験者が治験薬の投与を受け、全員が試験を終了した。死亡、重篤な有害事象は認められず、試験の中止に至った被験者はいなかった。

16 例中 6 例 (37.5%) において、治験薬投与後に有害事象が 1 件以上認められた [処置 A で 16 例中 3 例 (18.8%)、処置 B で 16 例中 5 例 (31.3%)、処置 C で 16 例中 2 例 (12.5%)]。認められたすべての有害事象の重症度は軽度と判断された。認められた有害事象はいずれも治験薬と関連ないと判断され、有害事象の発現頻度に臨床的意義のある傾向はなかった。有害事象はすべて退院前に消失した。

1 例の被験者において 1 件の臨床検査結果が、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が定める、尿検査に関する著しい異常(MA)の基準に該当した。MA 基準に該当した検査値[尿潜血陽性(3+)、月経に関連していると考えられた]は、治験責任医師により有害事象とは判断されず、また試験中止に至ることなく退院前に消失した。

個々の心電図異常はいずれも臨床的に重要とは判断されず、本試験期間中、心電図関連の有害事象は認められなかった。

本試験では、アスナプレビル及びジゴキシシンの単独投与並びに両剤の併用投与による、臨床的に重要なバイタルサインへの影響は認められなかった。

薬物動態

アスナプレビルがジゴキシンの C_{max} 、AUC(INF)及び AUC(0-T)に及ぼす影響を評価する統計解析の詳細を表 2.7.6.21-4 に要約する。

表 2.7.6.21-4 アスナプレビルがジゴキシン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響

単回投与時薬物動態パラメータ	処置	調整済み幾何平均値 (90%信頼区間)	比較	調整済み幾何平均値比 (90%信頼区間)
C_{max} (pg/mL)	A (N = 16)	2061.731 (1847.157, 2301.229)	-	-
	C (N = 16)	2241.570 (2009.749, 2500.132)	C vs. A	1.087 (0.968, 1.221)
AUC(INF) (ng*h/mL)	A (N = 16)	31.147 (28.142, 34.473)	-	-
	C (N = 16)	40.572 (37.951, 43.374)	C vs. A	1.303 (1.214, 1.398)
AUC(0-T) (ng*h/mL)	A (N = 16)	26.689 (24.107, 29.548)	-	-
	C (N = 16)	33.873 (31.809, 36.071)	C vs. A	1.269 (1.186, 1.358)

処置 A = ジゴキシン 0.5 mg、処置 C = ジゴキシン 0.5 mg、及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回

表 2.7.6.21-4 に示した調整済み幾何平均値比と 90%信頼区間から、アスナプレビルの併用投与は、ジゴキシンの AUC(INF)及び AUC(0-T)を、ジゴキシン単独投与時と比較し増加させたことがわかる。ジゴキシンの AUC(INF)及び AUC(0-T)の、併用時の調整済み幾何平均値はそれぞれ約 30% 及び約 27%増加した。しかし併用投与はジゴキシンの C_{max} に対しては顕著な影響を与えず、その 90%信頼区間は 0.968~1.221 であった。

ジゴキシン単独投与時との比較において、アスナプレビル併用投与時のジゴキシンの CLR に、増加又は減少の一貫した傾向はみられなかった。

結論

- ・ アスナプレビル（200 mg 1 日 2 回投与時）の P-gp 阻害作用は弱い。
- ・ ジゴキシンの AUC(INF)の幾何平均値は約 30%増加した。
- ・ 臨床的に重要な C_{max} への影響はない。
- ・ ジゴキシンの腎クリアランスはアスナプレビル併用時及び非併用時で同程度であった。
- ・ 本試験では、アスナプレビル及びジゴキシンの単独投与、並びに両剤の併用投与は、健康被験者において安全かつ忍容性もおおむね良好であった。

2.7.6.22 AI447032 試験（評価資料、5.3.3.4.9）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビルがエシタロプラム又はセルトラリンの薬物動態に及ぼす影響及びエシタロプラム又はセルトラリンがアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する第1相、オープンラベル、1系列試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：1施設（米国）

公表文献：なし（CSR作成時）

試験期間：試験開始日：20 年 月 日

試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- 健康な男性及び女性被験者を対象に、定常状態のアスナプレビルが定常状態のエシタロプラム又はセルトラリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する。
- 健康な男性及び女性被験者を対象に、定常状態のエシタロプラム又はセルトラリンが定常状態のアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康な男性及び女性被験者を対象に、アスナプレビルを単独投与したとき及びエシタロプラム又はセルトラリンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、1系列、反復投与、クロスオーバー試験であった。被験者はコホート1又は2のいずれかに割り付けられた。

コホート1の被験者は、1～7日目に処置A（エシタロプラム 10 mg 1日1回）を受け、7日間以上のウォッシュアウト期間後、15～24日目に処置B（アスナプレビル 100 mg 1日2回）、25～31日目に処置C（アスナプレビル 100 mg 1日2回 + エシタロプラム 10 mg 1日1回）を受けた。コホート2の被験者は、1～7日目に処置A（セルトラリン 50 mg 1日1回）を受け、7日間以上のウォッシュアウト期間後、15～24日目に処置B（アスナプレビル 100 mg 1日2回）、25～31日目に処置C（アスナプレビル 100 mg 1日2回 + セルトラリン 50 mg 1日1回）を受けた。試験期間中、アスナプレビル、エシタロプラム及びセルトラリンの薬物動態解析用の血液サンプルを規定時点に採取した。

安全性は、試験期間中の規定時点に身体所見、身体測定値、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査及びコロンビア自殺重大度評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale : C-SSRS）

の結果に基づき評価した。試験期間中は、有害事象がないか被験者を注意深く観察した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画された投与例数は 34 例（コホート 1：16 例、コホート 2：18 例）であった。コホート 1 では 15 例、コホート 2 では 18 例が予定どおりに試験を完了した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 25～55 歳、BMI 18.0～32.0 kg/m² で、既往歴、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、C-SSRS 及び臨床検査値の評価により健康と判断された男性及び女性を本試験への参加適格者とした。妊娠可能な女性は、授乳中又は妊娠中ではないこととし、少なくとも投与開始前 1 ヶ月間は適切な避妊法を使用し、試験期間をとおして（治験薬最終投与後の最低 8 週間を含む）避妊の指示に従うこととした。すべての女性は治験薬の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

- 1～7 日目及び 25～31 日目：セルトラリン 50 mg 錠（ロット番号 ■■■557）又はエスシタロプラム 10 mg 錠（ロット番号 ■■■6961）を 1 日 1 回経口投与した。本試験で使用したエスシタロプラム及びセルトラリンは、米国の市販製剤（商品名：Lexapro 及び Zoloft）であり、施設が購入した。
- 15～31 日目：アスナプレビル軟カプセル 100 mg（ロット番号 ■■■7208）を 1 日 2 回（12 時間ごと）経口投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

薬物動態

主要評価項目は、アスナプレビル、エスシタロプラム及びセルトラリン反復投与時における C_{max} 及び AUC(TAU)を指標としたアスナプレビル、エスシタロプラム及びセルトラリンの全身曝露量とした。

副次評価項目は、アスナプレビル、エスシタロプラム及びセルトラリン反復投与時におけるトラフ濃度を指標とした定常状態への到達及び T_{max} を指標としたアスナプレビル、エスシタロプラム及びセルトラリンの薬物動態とした。薬物動態パラメータとして、アスナプレビルの C₁₂ 及びセルトラリン／エスシタロプラムの C₂₄ も解析した。

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査及びC-SSRSの結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

統計手法

被験者数の設定

コホート1

試験を完了した評価可能例が14例以上となるよう、脱落例又は薬物動態プロファイルが不十分な被験者を考慮して、予定被験者数を16例とした。文献によると、エスシタロプラムの全身曝露量の30%までの減少又は70%までの増加は臨床的に重要ではないことが示されている。したがって、本試験では、臨床的同等性の範囲として、対照処置に対する試験処置の曝露量の幾何平均値比の下限を0.7、上限を1.7と設定した。真の幾何平均値比が0.9超～1.1未満と仮定した場合、評価可能例が14例のときに、90%超の検出力で幾何平均値比の90%信頼区間が0.7超～1.7未満に完全に含まれる。これらの計算は、曝露量パラメータ（AUC又はC_{max}）が対数正規分布し、既存データ及び文献データを基にした被験者内変動係数が0.126以下（AUCの被験者内変動係数は0.126未満となることが多い）であるという仮定に基づいている。

コホート2

試験を完了した評価可能例が16例以上となるよう、脱落例又は薬物動態プロファイルが不十分な被験者を考慮して、予定被験者数を18例とした。文献によると、用量調節なしのセルトラリンの全身曝露量における変動の許容範囲は0.7～1.7より広いと考えられた。したがって、本試験において、この範囲をセルトラリンに対する臨床的同等性の範囲として設定することは妥当であると判断した。真の幾何平均値比が1と仮定した場合、評価可能例が16例のときに、88%超の検出力で幾何平均値比の90%信頼区間が0.7超～1.7未満に完全に含まれる。これらの計算は、曝露量パラメータ（AUC又はC_{max}）が対数正規分布し、既存データ及び文献データを基にした被験者間変動係数が0.57以下（AUC及びC_{max}の被験者内変動係数は同程度と予測）であり、被験者内相関係数が0.6以上であるという仮定に基づいている。

エスシタロプラム併用投与がアスナプレビルの曝露量に及ぼす影響（コホート1）又はセルトラリン併用投与がアスナプレビルの曝露量に及ぼす影響（コホート2）の評価では、「影響なし」の範囲を0.5～2.0とした。真の幾何平均値比が0.95～1.05と仮定した場合、評価可能例が14例（コホート1）又は16例（コホート2）のときに、90%超の検出力で幾何平均値比の90%信頼区間が0.5超～2.0未満に完全に含まれる。これらの計算は、曝露量パラメータ（AUC又はC_{max}）が対数正規分布し、AI447024試験で報告されているとおり対数スケールでの被験者内変動の標準偏差が0.573であるという仮定に基づいている。

統計解析

アスナプレビル併用投与がエスシタロプラムの薬物動態に及ぼす影響を評価するため（コホート 1）、エスシタロプラムの C_{max} 及び AUC(TAU)の対数変換値について、処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした線形混合効果モデルを用いた。対数スケールでの処置間差についての点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、元のスケールの幾何平均値比を推定した。

アスナプレビル併用投与がセルトラリンの薬物動態に及ぼす影響（コホート 2）及びエスシタロプラム又はセルトラリン併用投与がアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響についても、同様の方法で評価した。多重性の調整は行わなかった。各分析物のすべての薬物動態パラメータの要約統計量を処置別に表に示した。

該当する場合はトラフ濃度の平均値及び標準偏差のグラフを作成し、定常状態に到達したか否かを評価した。

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び処置別に記載し、一覧及び表にまとめた。バイタルサイン、心電図及び臨床検査値は処置別に一覧に示し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果についても一覧を作成した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。C-SSRS のスコア及びベースラインからの変化は処置別に一覧に示し、要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

コホート 1 では、16 例が治験薬の投与を受け、このうち 15 例が試験を完了し、1 例が有害事象（激越）により中止した。コホート 2 では、18 例が治験薬の投与を受け、予定どおり試験を完了した（表 2.7.6.22-1）。

表 2.7.6.22-1 被験者の内訳

項目	コホート 1	コホート 2
投与例数	16	18
試験完了例数	15	18
中止例数	1	0
有害事象（激越）	1	0

コホート 1 では、ほとんどの被験者が男性（87.5%）であり、平均 BMI は 26.41 kg/m²、平均年齢は 37.4 歳であった。コホート 2 では、ほとんどの被験者が男性（83.3%）であり、平均 BMI は 25.23 kg/m²、平均年齢は 33.0 歳であった（表 2.7.6.22-2）。

表 2.7.6.22-2 ベースライン及び人口統計学的特性

項目	コホート 1 (N = 16)	コホート 2 (N = 18)
年齢 (歳)		
平均値	37.4	33.0
最小値、最大値	25, 52	25, 53
人種 (%)		
白人	11 (68.8)	11 (61.1)
黒人	5 (31.3)	6 (33.3)
アジア人	0	1 (5.6)
性別 (%)		
男性	14 (87.5)	15 (83.3)
女性	2 (12.5)	3 (16.7)
平均身長 (cm)	173.91	172.56
平均体重 (kg)	80.27	75.19
平均 BMI (kg/m ²)	26.41	25.23

安全性

本試験の健康被験者において、エスシタロプラム又はセルトラリン併用時又は非併用時のアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回反復経口投与の忍容性はおおむね良好であった。本試験では、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。コホート 1 の 1 例が、アスナプレビルとエスシタロプラムを併用投与後に中等度の有害事象（激越）により投与を中止した。当該事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。2 例以上に発現した有害事象を含めた安全性の要約を表 2.7.6.22-3 に示す。コホート 1 の 1 例に中等度の有害事象が 2 件（激越及び不眠症）認められたが、その他の有害事象はいずれも軽度と判断された。コホート 1 で認められた有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。コホート 2 では、9 例で認められた有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され、3 例で認められた有害事象が治験薬と関連なしと判断された。

試験期間中、臨床検査値を観察した結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目において、臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった。臨床検査値の著しい異常の発現割合は低く、いずれも治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。本試験では、臨床検査値関連の有害事象は認められなかった。

治験薬投与後に、臨床的に重要な心電図所見、バイタルサイン異常及び身体所見は認められなかった。C-SSRS のいずれの質問についても、「はい」と回答した被験者はいなかった。

表 2.7.6.22-3 安全性及び 2 例以上に認められた有害事象の要約

項目	コホート 1 (N = 16)	コホート 2 (N = 18)
死亡例数	0	0
重篤な有害事象の発現例数	0	0
有害事象による中止例数	1	0

項目	コホート 1 (N = 16)	コホート 2 (N = 18)
有害事象 (激越)	1	
有害事象の発現例数	8 (50.0%)	11 (61.1)
下痢	4 (25.0%)	5 (27.8%)
悪心	3 (18.8%)	1 (5.6%)
食欲減退	2 (12.5%)	1 (5.6%)
頭痛	2 (12.5%)	2 (11.1%)
浮動性めまい	0	4 (22.2%)
鼻咽頭炎	0	2 (11.1%)

薬物動態

コホート 1

エシタロプラムとアスナプレビルの併用投与後に、定常状態のエシタロプラムの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められなかった。エシタロプラムの C_{max}、AUC(TAU)及び T_{max} は、エシタロプラム単独投与時（処置 A）とアスナプレビル併用投与時（処置 C）で同程度であった（表 2.7.6.22-4）。

同様に、エシタロプラムとアスナプレビルの併用投与後に、定常状態のアスナプレビルの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められなかった。アスナプレビルの C_{max}、AUC(TAU)及び T_{max} は、アスナプレビル単独投与時（処置 B）とエシタロプラム併用投与時（処置 C）で同程度であった（表 2.7.6.22-4）。

表 2.7.6.22-4 エシタロプラム及びアスナプレビルの薬物動態パラメータの要約：コホート 1

	パラメータ (単位)	統計量	処置 A n = 16	処置 B n = 16	処置 C n = 15
エシタロプラム	C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	19.4 (42.2)	NA	19.1 (39.1)
	T _{max} (h)	中央値 (最小値、最大値)	4.27 (2.5, 8.0)	NA	4.5 (2.00, 6.00)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	幾何平均値 (CV%)	327 (44.3)	NA	319 (46.2)
	C ₂₄ (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	9.89 (50.7)	NA	10.06 (52.0)
アスナプレビル	C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	NA	97.4 (56.4)	85.7 (61.5)
	T _{max} (h)	中央値 (最小値、最大値)	NA	2.50 (1.00, 4.07)	2.50 (1.00, 4.00)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	幾何平均値 (CV%)	NA	438 (46.0)	408 (45.9)
	C ₁₂ (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	NA	9.59 (41.7)	7.61 (37.1)

略語：NA = 該当せず

処置 A：1～7 日目にエシタロプラム 10 mg 1 日 1 回

処置 B：15～24 日目にアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

処置 C：25～31 日目にエシタロプラム 10 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

アスナプレビルが定常状態のエスシタロプラムの C_{max} 及び AUC(TAU)に及ぼす影響の統計解析結果を表 2.7.6.22-5 に要約する。処置 A に対する処置 C の幾何平均値比の 90%信頼区間は、AUC(TAU)及び C_{max} のいずれも事前に規定した臨床的同等性の範囲 (0.7~1.7)に含まれていた。

表 2.7.6.22-5 アスナプレビルがエスシタロプラムの薬物動態に及ぼす影響の統計解析：コホート 1

パラメータ (単位)	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)		最小二乗幾何平均値比 (処置 C/処置 A) (90%信頼区間)
	エスシタロプラム単独 処置 A (対照処置) (90%信頼区間)	エスシタロプラム + アスナプレビル 処置 C (試験処置) (90%信頼区間)	
C_{max} (ng/mL)	19.4 (16.5, 22.8)	18.8 (16.3, 21.8)	0.971 (0.921, 1.024)
AUC(TAU) (ng*h/mL)	327 (273.5, 390.2)	309 (258.7, 368.5)	0.945 (0.911, 0.981)

処置 A：1~7 日目にエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回

処置 C：25~31 日目にエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

エスシタロプラムが定常状態のアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU)に及ぼす影響の統計解析結果を表 2.7.6.22-6 に要約する。処置 B に対する処置 C の幾何平均値比の 90%信頼区間は、AUC(TAU)及び C_{max} のいずれも事前に規定した臨床的同等性の範囲 (0.5~2.0)に含まれていた。

表 2.7.6.22-6 エスシタロプラムがアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響の統計解析：コホート 1

パラメータ (単位)	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)		最小二乗幾何平均値比 (処置 C/処置 B) (90%信頼区間)
	アスナプレビル単独 処置 B (対照処置) (90%信頼区間)	エスシタロプラム + アスナプレビル 処置 C (試験処置) (90%信頼区間)	
C_{max} (ng/mL)	97.4 (74.6, 127.3)	85.2 (63.7, 113.9)	0.874 (0.651, 1.175)
AUC(TAU) (ng*h/mL)	438 (366.8, 522.8)	404 (328.8, 496.0)	0.922 (0.758, 1.123)

処置 B：15~24 日目にアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

処置 C：25~31 日目にエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

コホート 2

個々のデータを検討した結果、処置 C における被験者 AI447032-1-20002 のセルトラリンの血漿中濃度が極めて低かった。当該被験者の処置 C のセルトラリンの C_{max} 及び AUC(TAU)は、処置 A と比較してそれぞれ最大で 84%及び 82%低く、他の被験者と比較して 2.5 倍以上低かった。当該被験者を薬物相互作用解析に含めると、薬物相互作用の統計的推定を適切に実施するための条

件である、データが対数正規分布するという仮定が成立しなくなる。このことから、被験者 AI447032-1-20002 を外れ値とみなし、当該被験者のデータを除外した事後的な統計解析を実施した。

セルトラリンとアスナプレビルの併用投与後に、定常状態のアスナプレビルの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められなかった。アスナプレビルの C_{max}、AUC(TAU)及び T_{max} は、アスナプレビル単独投与時（処置 B）とセルトラリン併用投与時（処置 C）で同程度であった（表 2.7.6.22-7）。

表 2.7.6.22-7 セルトラリン及びアスナプレビルの薬物動態パラメータの要約：コホート 2

	パラメータ (単位)	統計量	処置 A n = 18	処置 B n = 18	処置 C n = 18
セルトラリン	C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	27.2 (42.6)	NA	21.9 (53.8)
	T _{max} (h)	中央値 (最小値、最大値)	6.00 (5.50, 8.00)	NA	6.00 (5.00, 8.02)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	幾何平均値 (CV%)	450 (38.6)	NA	357 (52.6)
	C24 (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	13.57 (40.1)	NA	11.02 (48.0)
被験者 AI447032-1-20002 を除外した セルトラリン (N=17)	C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	26.7 ^a (44.1)	NA	23.7 ^a (49.5)
	T _{max} (h)	中央値 (最小値、最大値)	6.00 ^a (5.50, 8.00)	NA	6.00 ^a (5.00, 8.02)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	幾何平均値 (CV%)	445 ^a (39.9)	NA	385 ^a (48.5)
	C24 (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	13.41 ^a (41.5)	NA	11.91 ^a (43.5)
アスナプレビル	C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	NA	113 (103)	106 (108)
	T _{max} (h)	中央値 (最小値、最大値)	NA	2.51 (1.00, 4.00)	2.50 (1.00, 4.00)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	幾何平均値 (CV%)	NA	472 (59.3)	416 (75.4)
	C12 (ng/mL)	幾何平均値 (CV%)	NA	9.63 (43.9)	6.98 (47.2)

^a 被験者 AI447032-1-20002 を除外して算出

略語：NA = 該当せず

処置 A：1～7 日目にセルトラリン 50 mg

処置 B：15～24 日目にアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

処置 C：25～31 日目にセルトラリン 50 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回

アスナプレビルが定常状態のセルトラリンの C_{max} 及び AUC(TAU)に及ぼす影響について統計解析結果を表 2.7.6.22-8 に要約する。アスナプレビル併用時にセルトラリンの C_{max} 及び

AUC(TAU)は約20%減少し、処置Aに対する処置Cの幾何平均値比の90%信頼区間下限値は、C_{max}及びAUC(TAU)のいずれも臨床的同等性の範囲の下限値である0.7をわずかに下回った。事後解析にて被験者AI447032-1-20002を除外すると、幾何平均値比の90%信頼区間は、AUC(TAU)及びC_{max}のいずれも事前に規定した臨床的同等性の範囲(0.7～1.7)に含まれた。この事後解析から、アスナプレビルはセルトラリンの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが裏付けられた。

表 2.7.6.22-8 アスナプレビルがセルトラリンの薬物動態に及ぼす影響の統計解析：コホート2

	パラメータ (単位)	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)		最小二乗幾何平均値比 (処置C／処置A) (90%信頼区間)
		セルトラリン単独 処置A (対照処置) (90%信頼区間)	セルトラリン + アスナプレビル 処置C (試験処置) (90%信頼区間)	
コホート2	C _{max} (ng/mL)	27.2 (23.4, 31.5)	21.9 (17.7, 27.0)	0.805 (0.669, 0.969)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	450 (391.1, 518.0)	357 (290.8, 437.7)	0.793 (0.669, 0.939)
被験者 AI447032-1-20002 を除外した コホート2	C _{max} (ng/mL)	26.7 (22.9, 31.2)	23.7 (20.0, 28.0)	0.886 (0.815, 0.964)
	AUC(TAU) (ng*h/mL)	445 (383.9, 516.3)	386 (325.5, 454.6)	0.864 (0.794, 0.941)

処置A：1～7日目にセルトラリン 50 mg 1日1回

処置C：25～31日目にセルトラリン 50 mg 1日1回 + アスナプレビル 100 mg 1日2回

セルトラリンが定常状態のアスナプレビルのC_{max}及びAUC(TAU)に及ぼす影響の統計解析結果を表2.7.6.22-9に要約する。処置Bに対する処置Cの幾何平均値比の90%信頼区間は、AUC(TAU)及びC_{max}のいずれも事前に規定した臨床的同等性の範囲(0.5～2.0)に含まれていた。

表 2.7.6.22-9 セルトラリンがアスナプレビルの薬物動態に及ぼす影響の統計解析：コホート2

パラメータ (単位)	最小二乗幾何平均値 (90%信頼区間)		最小二乗幾何平均値比 (処置C／処置B) (90%信頼区間)
	アスナプレビル単独 処置B (対照処置) (90%信頼区間)	セルトラリン + アスナプレビル 処置C (試験処置) (90%信頼区間)	
C _{max} (ng/mL)	113 (80.5, 158.2)	106 (74.0, 153.2)	0.944 (0.698, 1.276)
AUC(TAU) (ng*h/mL)	472 (372.5, 598.6)	4164 (315.6, 549.4)	0.882 (0.704, 1.105)

処置B：15～24日目にアスナプレビル 100 mg 1日2回

処置C：25～31日目にセルトラリン 50 mg 1日1回 + アスナプレビル 100 mg 1日2回

結論

- アスナプレビル併用時、定常状態のエシタロプラムの薬物動態への臨床的に意義のある影響は認められなかった。幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} で 0.921～1.024 及び AUC(TAU)で 0.911～0.981 であり、事前に規定した臨床的同等性の範囲（0.7～1.7）に含まれた。
- エシタロプラム併用時、定常状態のアスナプレビルの薬物動態への臨床的に意義のある影響は認められなかった。幾何平均値比の 90%信頼区間は、C_{max} で 0.651～1.175 及び AUC(TAU)で 0.758～1.123 であり、事前に規定した臨床的同等性の範囲（0.5～2.0）に含まれた。
- アスナプレビル併用時、セルトラリンの C_{max} 及び AUC(TAU)は約 20%減少した。幾何平均値比の 90%信頼区間は C_{max} で 0.669～0.969 及び AUC(TAU)で 0.669～0.939 であり、臨床的同等性の範囲の下限值である 0.7 をわずかに下回った。しかし、処置 C においてセルトラリン曝露量が極めて低かった被験者を除外した事後解析の結果、C_{max} 及び AUC(TAU)の平均値はわずかに増加した。事後解析における幾何平均値比の 90%信頼区間は C_{max} で 0.815～0.964 及び AUC(TAU)で 0.794～0.941 であり、事前に規定した臨床的同等性の範囲（0.7～1.7）に含まれた。
- セルトラリン併用時、定常状態のアスナプレビルの薬物動態への臨床的に意義のある影響は認められなかった。幾何平均値比の 90%信頼区間は C_{max} で 0.698～1.276 及び AUC(TAU)で 0.704～1.105 であり、事前に規定した臨床的同等性の範囲（0.5～2.0）に含まれた。
- 本試験の健康被験者において、エシタロプラム又はセルトラリン併用又は非併用時のアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回反復経口投与の忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.23 AI447025 試験（評価資料、5.3.4.1.1）

試験の標題：健康被験者を対象としたアスナプレビルが心電図に及ぼす影響を評価するランダム化、二重盲検、陽性対照、プラセボ対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：1 施設（米国）

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 年 月 日
試験終了日：20 年 月 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 健康被験者において、アスナプレビル反復投与（軟カプセル 100 mg × 3 を 1 日 2 回）が QTc 間隔に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- アスナプレビル反復投与がその他の心電図パラメータ [RR 間隔又は心拍数 (HR)、QT 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔] 及び波形の変化に及ぼす影響を評価する。
- アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回投与時の血漿中濃度と QTc 間隔の変化量の関連性を評価する。
- モキシフロキサシン 400 mg 単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価する。
- アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者においてアスナプレビル反復投与が心電図パラメータに及ぼす影響を評価することを目的としたランダム化、二重盲検、陽性対照、プラセボ対照、並行群間、ネステッドクロスオーバー試験であった。本試験では、3 並行系列（A、BP 及び PB）が用いられた。系列 A にランダム化された被験者は、治療用量を超える用量（300 mg 1 日 2 回）のアスナプレビルの投与を 10 日間受けた。系列 BP 及び PB にランダム化された被験者は、ネステッドクロスオーバー法により、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照、処置 B）及びプラセボ（処置 P）の単回投与を受けた。

適格と判定された被験者は-1 日目に来院した。被験者は 1 日目に 3 系列のいずれかに 2 : 1 : 1（A : BP : PB）の割合でランダム化された。被験者は 1 日目から 13 日目までの投与スケジュール

ルに従って、投与を受けた（表 2.7.6.23-1）。1、2、5、12 及び 13 日目の午前投与の約 20 分前から投与約 12 時間後までの規定時点において、各被験者の連続的な心電図データ（各時点で 3 回）を測定した。被験者は 14 日目に退院した。

連続 3 回の心電図データはホルター心電図の記録から抽出し、時間、処置及び被験者番号を伏せた上で、独立した外部の心電図中央検査室が評価した。ホルター心電図記録中に、モキシフロキサシン及びアスナプレビルの C_{max} が QTc 間隔（心拍数で補正した QT 間隔）に及ぼす影響を検討するため、心電図データの抽出スケジュールと intensive PK 評価用サンプル採取スケジュールを一致させ、両剤の T_{max} 及びそれ以降における心電図への影響が評価できるようにした。心電図データは投与 20 分前（投与前）、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間後に抽出した。1 日目の心電図データの抽出結果を用いてアスナプレビル及びプラセボ投与のベースライン値を算出し、主要解析に用いた。

試験期間中は規定時点に身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価を実施した。また、試験期間中は有害事象がないか被験者を注意深く観察した。血液サンプルは臨床検査及び薬物動態解析用に採取した。

表 2.7.6.23-1 試験デザインの概略

系列 (N)	1 日目 (1 日 2 回)	2 日目 (単回投与)	3～12 日目 (1 日 2 回)	13 日目 (単回投与)	14 日目
A (60)	アスナプレビルの プラセボ	モキシフロキサシンの プラセボ	アスナプレビル 300 mg	モキシフロキサシンの プラセボ	退院
BP (30)	アスナプレビルの プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	アスナプレビルの プラセボ	モキシフロキサシンの プラセボ	
PB (30)	アスナプレビルの プラセボ	モキシフロキサシンの プラセボ	アスナプレビルの プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	
心電図 スケジュール	心電図連続測定	心電図連続測定	心電図連続測定 5 日目及び 12 日目	心電図連続測定	

被験者数（計画時及び解析時）

脱落例を考慮し、約 120 例の被験者をランダム化するように計画した。合計 291 例の被験者が登録された。120 例がランダム化され、投与を受けた。これらの 120 例のうち、115 例（95.8%）が試験を完了した。5 例が早期に試験を中止した。中止の内訳は 3 例が有害事象、1 例が同意撤回、1 例が静脈穿刺不良であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

既往歴、身体所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の評価により判断した健康な、年齢 18～49 歳の男性及び女性を本試験への参加適格者とした。妊娠可能な女性は、授乳中又は妊娠中ではないことを条件に適格とした。妊娠可能な女性及びそのパートナーは、試験期間中及び治験薬最終投与の 8 週間後まで、適切な避妊法を使用することとした。性交渉があり、生殖能のある男性被験者は、試験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 12 週間は有効な避妊を行うこととした。

(パートナーが妊娠可能な女性の場合)。すべての女性は治験薬の投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 A にランダム化された被験者は、3 日目から 12 日目までアスナプレビル 300 mg (100 mg × 3) 1 日 2 回の経口投与を受けた。処置 BP 及び PB にランダム化された被験者はアスナプレビルの実薬の投与を受けなかった。

アスナプレビル 100 mg カプセル (ロット番号 ■■■ 7208) はブリストル・マイヤーズ スクイブ社 (BMS) から供給された。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

処置 A にランダム化された被験者は、1 日目にアスナプレビルのプラセボカプセル 1 日 2 回、2 日目及び 13 日目にモキシフロキサシンのプラセボカプセル 1 日 1 回の投与を受けた。処置 BP にランダム化された被験者は、1 日目及び 3 日目から 12 日目にアスナプレビルのプラセボカプセル 1 日 2 回、2 日目にモキシフロキサシン 400 mg 単回投与 (400 mg カプセル × 1)、並びに 13 日目にモキシフロキサシンのプラセボ (カプセル) の単回投与を受けた。処置 PB にランダム化された被験者は、1 日目及び 3 日目から 12 日目にアスナプレビルのプラセボカプセル 1 日 2 回、2 日目にモキシフロキサシンのプラセボ (カプセル) の単回投与、13 日目にモキシフロキサシン 400 mg (400 mg カプセル × 1) の単回投与を受けた。

アスナプレビルのプラセボカプセル (ロット番号 ■■■ 7199)、モキシフロキサシンのプラセボカプセル (ロット番号 ■■■ 6289) 及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg カプセル (ロット番号 ■■■ 0320) は BMS から供給された。

評価項目

心電図

心電図データの主要評価項目

主要目的である健康被験者を対象としたアスナプレビル反復投与の QTc 間隔への影響の評価は、以下の主要評価項目に基づき判定した。

- ・ アスナプレビルの影響に関する評価項目 : 5 日目及び 12 日目の投与後のデータ抽出時点における測定時刻を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (Δ QTcF)。ベースライン値は 5 日目又は 12 日目の測定と同時刻の 1 日目の測定値と定義した。 Δ QTcF の算出には、各時点において 3 回連続で記録された心電図の QTcF の平均値を求めて使用した。
- ・ 分析感度に関する評価項目 : 1、2、12 及び 13 日目の測定時刻を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (Δ QTcF)。ベースライン値及びベースラインからの変化量

は、表 2.7.6.23-2 に示した処置及びランダム化された系列に基づき決定及び算出した。 $\Delta QTcF$ の算出には、各時点において 3 回連続で記録された心電図の $QTcF$ 値の平均値を求めて使用した。

表 2.7.6.23-2 ネステッドクロスオーバー系列及び分析感度解析のベースライン

系列	処置群	投与期	ベースライン	ベースラインからの 変化量
BP	モキシフロキサシン	1	13 日目	2 日目-13 日目
BP	プラセボ	2	1 日目	12 日目-1 日目
PB	モキシフロキサシン	2	2 日目	13 日目-2 日目
PB	プラセボ	1	12 日目	1 日目-12 日目

心電図データの副次評価項目

アスナプレビル反復投与がその他の心電図パラメータ（RR 間隔又は HR、QT 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔）及び波形の変化に及ぼす影響を以下の評価項目に基づき評価した。

- 5 日目及び 12 日目の投与後のデータ抽出時点における、測定時刻を一致させた心電図間隔のベースラインからの変化量（ ΔHR 又は ΔRR 、 ΔPR 、 ΔQRS 、 ΔQT 及び $\Delta QTcB$ ）。ベースライン値は、5 日目又は 12 日目の測定と同時刻の 1 日目の測定値と定義した。変化量の算出には、各時点における 3 回連続で記録された心電図パラメータの平均値を求めて使用した。
- 事前に設定したカテゴリーの HR、PR、QRS、QT、 $QTcF$ 及び $QTcB$ が認められた被験者の数及び割合。事前に設定したカテゴリーの ΔQT 、 $\Delta QTcF$ 及び $\Delta QTcB$ の最大値が認められた被験者の数及び割合。治験責任医師により特定された心電図異常の数及び割合。

血漿中アスナプレビル濃度と QTc 間隔の変化量との関係は以下に基づき評価した。

- 5 日目及び 12 日目の血漿中アスナプレビル濃度
- 5 日目及び 12 日目の投与後のデータ抽出時点における測定時刻を一致させた $QTcF$ 間隔のベースラインからの変化量（ $\Delta QTcF$ ）

モキシフロキサシン 400 mg 単回投与が QTc 間隔に及ぼす影響は以下に基づき評価した。

- 1、2、12 及び 13 日目の測定時刻を一致させた $QTcF$ 間隔のベースラインからの変化量（ $\Delta QTcF$ ）。ベースライン値及びベースラインからの変化量は、表 2.7.6.23-2 に示した処置及びランダム化された系列に基づき決定及び算出した。

安全性

安全性の評価は、有害事象の医学的評価、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体所見及び臨床検査の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

Cmax、Cmin、Tmax 及び AUC(TAU)を含むアスナプレビル反復投与時の薬物動態パラメータを、血漿中濃度時間データから算出した。

統計手法

心電図

心電図の主要解析 - アスナプレビルが QTc に及ぼす影響

5 日目及び 12 日目の投与後のデータ抽出時点での $\Delta QTcF$ に線形混合効果モデルを用いて、アスナプレビルが $\Delta QTcF$ に及ぼす影響を評価した。本モデルでは、処置（アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回又はプラセボ）、時間及び処置と時間の交互作用を固定効果とし、測定時刻を一致させたベースライン値を共変量とした。被験者内の観測値間の相関は、1 次自己回帰分散 - 共分散構造を本モデルに組み込むことにより検討した。本モデルに基づき、各時点におけるアスナプレビルとプラセボの $\Delta QTcF$ の平均値の差 ($\Delta \Delta QTcF$) 及びその両側 90%信頼区間を推定した。各々の解析モデルの枠組みでは Intersection Union Test を用いて、プラセボに対するアスナプレビル 300 mg の非劣性を評価した。この評価での有意水準は 0.05 とし、陰性判定の上限値は 10 msec とした。投与後のすべての時点で両側 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であるとき、非劣性であるとした。なお、この評価は 5 日目と 12 日目でそれぞれ分けて行った。

さらに、上記の線形混合効果モデルを用いた $\Delta QTcF$ の主要解析の補助的な解析として、5 日目及び 12 日目の投与後の各時点における $\Delta QTcF$ について、一元配置共分散分析を実施した。本モデルでは、処置を固定効果とし、測定時刻を一致させたベースライン値を共変量とした。投与後の各時点におけるアスナプレビル 300 mg とプラセボの平均値の差 ($\Delta \Delta QTcF$) について、点推定値及び 90%信頼区間を示した。

心電図分析感度の評価

1、2、12 及び 13 日目の投与後の各データ抽出時点での $\Delta QTcF$ に、クロスオーバーデザインに適した線形混合効果モデルを用いて、本試験の分析感度を評価した。なお、アスナプレビル投与群のデータは本モデルから除外した。本モデルでは、系列、投与期、処置、時間及び処置と時間の交互作用を固定効果とし、測定時刻を一致させたベースライン値を共変量とした。被験者を変量効果とし、処置が異なる場合の測定値間の関係や、同じ処置でデータ抽出時点が異なる場合の測定値間の関係をそれぞれモデル化できるように被験者内分散 - 共分散構造を設定した。各投与期内の評価時点における同一被験者の測定値には 1 次自己回帰モデル分散 - 共分散構造を用い、投与期をまたいだ評価時点における同一被験者の測定値には Compound Symmetry 構造を用いた。各時点でのプラセボとの平均値の差 ($\Delta \Delta QTcF$) 及びその信頼区間は線形混合効果モデルにより推定した。

本試験では、多重性を調整した（Hochberg 法による調整）モデルに基づき、3 評価時点（投与

2、3 又は 4 時間後) のいずれかにおいて平均値の差 (モキシフロキサシン vs. プラセボ) の両側 90%信頼区間の下限が 5 msec を超えた場合に、分析感度が確認されたこととした。

心電図の副次解析

主要解析と同様に、5 日目及び 12 日目のそれぞれの ΔHR (又は ΔRR)、 ΔPR 、 ΔQRS 、 ΔQT 及び $\Delta QTcB$ に線形混合効果モデルを用いた。投与後の各時点におけるアスナプレビルとプラセボの平均値の差について、点推定値及び 90%信頼区間を示した。

$\Delta QTcF$ の主要解析と同様に、5 日目及び 12 日目の投与後の各時点における ΔHR (又は ΔRR)、 ΔPR 、 ΔQRS 、 ΔQT 及び $\Delta QTcB$ について、一元配置共分散分析を実施した。

これらの副次解析の点推定値及び信頼区間は推定のみを目的とし、事前に定義した限界値との比較は行わなかった。

$\Delta QTcF$ と血漿中アスナプレビル濃度との関係は図を用いて評価した。また、対数変換した血漿中アスナプレビル濃度に対する $\Delta QTcF$ には線形混合ランダム係数モデルを用いた。この線形モデルの傾きと切片はいずれも各被験者内の相関を考慮した変量効果とした。本集団について推定される関係及びその両側 90%信頼区間を算出し、散布図に示した。本モデルのその他の散布図は、モデルの基礎となる仮定の妥当性を評価する目的で作成した。

T_{max} 付近においてプラセボに対し統計学的に有意な平均値の増加が認められた場合は、PR 間隔の変化における血漿中濃度の影響を評価するため、線形混合モデルを用いて ΔPR と血漿中アスナプレビル濃度の関係の事後解析も行った。

安全性

記録された有害事象はすべて、器官別大分類、基本語及び処置別に、一覧及び表にまとめた。バイタルサイン及び臨床検査値の結果についても一覧を作成し、要約した。重要な身体所見及び臨床検査の結果についても一覧を作成した。

薬物動態

血漿中アスナプレビル濃度をそれぞれ試験日及び評価時点ごとに一覧及び散布図に示し、要約した。アスナプレビルの薬物動態パラメータも試験日ごとに一覧に示し、要約した。 C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC(TAU)$ については幾何平均値及び変動係数を示し、 T_{max} については中央値、最小値及び最大値を示した。その他の薬物動態パラメータについては、平均値及び標準偏差を示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には 291 例の被験者が登録された。登録された被験者のうち 120 例がランダム化され、治験薬の投与を受けた。これらの 120 例のうち、115 例 (95.8%) が本試験を完了し、5 例が本試験を中止した。中止の内訳は 3 例が有害事象、1 例が被験者の申し出、1 例が「その他」の理由 (静

脈穿刺不良)であった。残りの登録例である 171 例 (58.8%) は投与前に試験組み入れ基準を満たさなくなった又はその他の理由により不適格と判断されたため、治験薬の投与を受けなかった。被験者の内訳を表 2.7.6.23-3 に示す。

表 2.7.6.23-3 被験者の内訳

	系列			全体
	A	BP	PB	
登録例数				291
投与例数	60	30	30	120
完了例数	57	29	29	115
中止例数	3	1	1	5
有害事象	2	1	0	3
同意撤回	0	0	1	1
その他	1 ^a	0	0	1

^a 静脈穿刺不良のため

処置 A = アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回、処置 B = モキシフロキサシン 400 mg、処置 P = プラセボ

ランダム化された被験者 120 例は、年齢が 19 歳から 49 歳 (平均年齢 : 32.6 歳) であり、白人が多かった (59.2%)。スクリーニング時の身体測定値は各系列間で同程度であった。人口統計学的特性及びスクリーニング時の身体測定値の要約を表 2.7.6.23-4 に示す。

表 2.7.6.23-4 人口統計学的特性及び身体測定値の要約

	系列				全被験者 n = 120
	A n = 60	BP n = 30	PB n = 30	BP + PB n = 60	
年齢 (歳)					
平均値	32.8	30.9	33.8	32.4	32.6
最小値、最大値	19, 49	19, 46	22, 47	19, 47	19, 49
人種 (%)					
白人	31 (51.7)	25 (83.3)	15 (50.0)	40 (66.7)	71 (59.2)
黒人／アフリカ系 米国人	29 (48.3)	4 (13.3)	15 (50.0)	19 (31.7)	48 (40.0)
アジア人	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	1 (0.8)
民族 (%)					
ヒスパニック系／ ラテン系	14 (23.3)	13 (43.3)	12 (40.0)	25 (41.7)	39 (32.5)
非ヒスパニック系 ／ラテン系	46 (76.7)	17 (56.7)	18 (60.0)	35 (58.3)	81 (67.5)
性別 (%)					
男性	31 (51.7)	19 (63.3)	15 (50.0)	34 (56.7)	65 (54.2)
女性	29 (48.3)	11 (36.7)	15 (50.0)	26 (43.3)	55 (45.8)

	系列				全被験者 n = 120
	A n = 60	BP n = 30	PB n = 30	BP + PB n = 60	
身体測定値（スクリーニング時）					
平均体重（kg）	76.88	74.60	73.68	74.14	75.51
平均 BMI（kg/m ² ）	26.77	25.94	25.82	25.88	26.32

処置 A = アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回、処置 B = モキシフロキサシン 400 mg、処置 P = プラセボ

心電図

本試験では、オーバーカプセル化したモキシフロキサシンによる分析感度を、事前に設定した投与 2、3 及び 4 時間後の 3 時点において検証した。モキシフロキサシン投与群とプラセボ群との平均値の差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）について、多重性を調整した 90%信頼区間の下限は、3 時点すべてにおいて 5 msec を超えた。

アスナプレビル反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価するため、事前に設定した各データ抽出時点で Intersection Union Test を用いてプラセボに対するアスナプレビルの非劣性を評価した。この評価の有意水準は 0.05 とし、陰性判定の上限値は 10 msec とした。この評価は、各データ抽出時点において測定時刻を一致させた QTcF のベースラインからの変化量について、モデルに基づいて求めたアスナプレビルとプラセボの差（即ち、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）の 90%信頼区間を用いて行った。評価は 5 日目と 12 日目を分けて実施した。5 日目及び 12 日目のいずれにおいても、事前に設定したすべての心電図データ抽出時点で 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であったことから、非劣性が確認された（即ち、アスナプレビルは QTcF に臨床的に意義のある影響は及ぼさなかった）。

本試験でアスナプレビルの投与を受けた被験者のうち、ホルター心電図からデータ抽出された QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者又は QTcF 間隔の最大変化量が 30 msec を超えた被験者はいなかった。 ΔQTcF とアスナプレビル濃度の間に統計学的に有意な正の関係は認められなかった。

アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回投与は心電図からデータ抽出された HR に影響を及ぼさなかった。アスナプレビルの投与を受けた被験者のうち、5 日目に HR の最大値が 90 bpm（範囲：90.3～104.3 bpm）を超えた被験者が 6 例（10.2%）認められた。このうち 2 例はベースラインの HR が 90 bpm を超えており、4 例はベースラインの HR が 50～90 bpm の範囲内であった。12 日目の HR が 90 bpm（範囲：92.0～93.3 bpm）を超えた被験者が 3 例認められた。このうち 2 例は 5 日目の HR も 90 bpm を超えていた。

アスナプレビルの Tmax 付近（約 2 時間の時点）において、わずかであるが統計学的に有意な PR 間隔（ $\Delta\Delta\text{PR}$ ）の増加が認められ、5 日目及び 12 日目の投与 2 時間後の $\Delta\Delta\text{PR}$ の平均値はそれぞれ 4.77 及び 5.81 msec であった。PR 間隔のベースラインからの増加量は少なく、ほとんどの被験者では PR 間隔の最大値は正常範囲内（200 msec 以下）であった。PR 間隔の最大値が 200 msec を超えた被験者では（第一度房室ブロック）、所見は一過性かつ無症状であり、治験責任医師により臨床的に重要と判断されず、有害事象として報告されなかった。第二度又は第三度房室ブロックが認められた被験者はいなかった。アスナプレビルの濃度とベースラインからの PR 間隔の変化量の関係をさらに検討するため、線形混合効果モデルを用いて事後解析を実施した。わずかな

がら統計学的に有意な正の傾きが認められたことから、濃度が2倍上昇するごとに Δ PRの平均値は0.462 msec増加し、観測された最高濃度の5750 ng/mLでは平均値が6.83 msec増加することが予測された。

アスナプレビル投与群とプラセボ投与群ではQRS及び Δ QRSの平均値の特性に明らかな差は認められなかった。本試験の被験者でQRS間隔が120 msecを超えた被験者はいなかった。アスナプレビルの投与例ではQRS間隔の最大値が110 msecを超えた被験者はいなかった。

各被験者の心電図における波形の異常は心電図中央検査室で評価した。3日目から12日目においてホルター心電図に異常が認められた被験者数は、アスナプレビル投与例[17例(28.8%)]とプラセボ投与例[22例(37.3%)]で同程度であった。臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

安全性

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。3例が有害事象により本試験を中止した(1例はモキシフロキサシン投与中の右殿部挫傷、1例はアスナプレビル投与中の背部痛及び1例はプラセボ投与中の紅斑による中止)。本試験において、健康被験者におけるアスナプレビル300 mg 1日2回投与の忍容性はおおむね良好であった。

アスナプレビルの投与中に有害事象が認められた被験者の数及び割合[29例(49.2%)]は、プラセボ投与中の結果[27例(45.8%)]と同程度であった。本試験で最もよくみられた有害事象は接触性皮膚炎であり、施設で用いられた心電図の電極の粘着パッドによる可能性が高かった。本試験では頭痛及び背部痛もよくみられ(10%超)、アスナプレビル投与中の被験者にわずかに多く認められた。便秘、下痢、悪心、腹部不快感及び筋骨格不快感の発現割合はすべて5%超であったが、処置間で同程度であった(表2.7.6.23-5)。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。重度又は非常に重度の有害事象はなかった。臨床検査に関連する有害事象も認められなかった。アスナプレビル投与例では、心電図又はバイタルサインに関連する有害事象はなかった。臨床検査値の著しい異常の発現割合は低かった。すべての臨床検査値の著しい異常は治験責任医師により臨床的に重要でないと判断された。

本試験では、アスナプレビルがバイタルサイン及び身体所見に臨床的に重要な影響を及ぼすという根拠は示されなかった。

表 2.7.6.23-5 5%超の発現割合で認められた有害事象の内訳

	1日目	2日目	2日目	3～12日目	3～12日目	13日目	13日目
基本語	アスナプレビルの プラセボ (n = 120)	モキシフロキサシンの プラセボ (n = 89)	モキシフロキサシン (n = 30)	アスナプレビルの プラセボ (n = 59)	アスナプレビル (n = 59)	モキシフロキサシンの プラセボ (n = 86)	モキシフロキサシン (n = 29)
有害事象発現例数	26 (21.7)	16 (18.0)	9 (30.0)	27 (45.8)	29 (49.2)	2 (2.3)	0
接触性皮膚炎	1 (0.8)	4 (4.5)	1 (3.3)	8 (13.6)	12 (20.3)	1 (1.2)	0
頭痛	6 (5.0)	2 (2.2)	2 (6.7)	7 (11.9)	9 (15.3)	0	0
背部痛	0	1 (1.1)	2 (6.7)	0	6 (10.2)	0	0
悪心	2 (1.7)	2 (2.2)	2 (6.7)	3 (5.1)	4 (6.8)	1 (1.2)	0
便秘	3 (2.5)	1 (1.1)	0	3 (5.1)	4 (6.8)	0	0

	1 日目	2 日目	2 日目	3～12 日目	3～12 日目	13 日目	13 日目
	アスナプレビルの プラセボ (n = 120)	モキシフロキサシンの プラセボ (n = 89)	モキシフロキサシン (n = 30)	アスナプレビルの プラセボ (n = 59)	アスナプレビル (n = 59)	モキシフロキサシンの プラセボ (n = 86)	モキシフロキサシン (n = 29)
基本語							
下痢	1 (0.8)	0	0	3 (5.1)	3 (5.1)	0	0
腹部不快感	1 (0.8)	2 (2.2)	0	3 (5.1)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.8)	0	0	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0

薬物動態

アスナプレビルの T_{max} は 1 時間～4 時間の範囲内であり、5 日目及び 12 日目の中央値は 2.0 時間であった (C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} は被験者間で大きなばらつきがみられた)。5 日目のアスナプレビルの曝露量は 12 日目より多かった。5 日目のアスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU) の幾何平均値はそれぞれ 1470 ng/mL 及び 3300 ng*h/mL であり、12 日目はそれぞれ 1147 ng/mL 及び 2506 ng*h/mL であった。アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.23-6 に示す。

表 2.7.6.23-6 アスナプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量

試験日	C _{max} (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	AUC(TAU)(ng*h/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	C _{min} (ng/mL) 幾何平均値[N] (CV%)	T _{max} (h) 中央値[N] (最小値 - 最大値)
5	1470 [59] (69)	3300 [59] (64)	14.7 [59] (75)	1.77 [59] (1.17 - 3.22)
12	1147 [58] (74)	2506 [58] (69)	11.6 [58] (77)	1.68 [58] (1.13 - 4.17)

結論

- 第 3 相製剤であるアスナプレビル軟カプセルの治療用量を超える 300 mg 1 日 2 回投与は、QTcF 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- 心電図評価項目の解析により以下が示された。
 - アスナプレビル 300 mg 1 日 2 回の投与後、臨床的に重要でないが、わずかな PR 間隔への影響が認められた。HR 及び QRS 間隔への影響は認められなかった。
 - 本試験では心電図波形における特異的な異常は認められなかった。心電図異常は処置間で同様であった。
- ΔQTcF と血漿中アスナプレビル濃度の間に有意な関連性は認められなかった。
- モキシフロキサシン 400 mg の投与により、本試験の分析感度が確認された。
- 本試験では、健康被験者におけるアスナプレビル 300 mg 1 日 2 回投与の忍容性はおおむね良好であった。
- 代謝酵素の自己誘導によるアスナプレビルの曝露量の時間依存性が認められた。アスナプレビルの C_{max} 及び AUC(TAU)の幾何平均値は、5 日目がそれぞれ 1470 ng/mL 及び 3300 ng*h/mL、12 日目がそれぞれ 1147 ng/mL 及び 2506 ng*h/mL であった。

2.7.6.24 AI447016 試験（参考資料、5.3.5.1.1）

試験の標題：未治療のジェノタイプ1及びジェノタイプ4 C型慢性肝炎患者を対象としたアスナプレビルとペグインターフェロンアルファ-2a（ペガシス[®]）及びリバビリン（コペガス[®]）との併用投与による前期第2相／後期第2相試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：

ステージ1：フランス6施設及び米国9施設

ステージ2：アルゼンチン4施設、フランス6施設、ドイツ4施設、アイルランド1施設、イタリア1施設、スペイン5施設、英国5施設及び米国14施設

公表文献：なし（CSR作成時）

試験期間：試験開始日：2010年2月■日

試験終了日：2012年10月■日

試験の相：前期第2相（ステージ1）／後期第2相（ステージ2）

目的

主要目的

- 重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現割合を指標とした安全性を評価する（ステージ1及びステージ2）。
- Extended rapid virologic response（eRVR：投与4週後及び12週後のHCV RNAが共に陰性と定義）を達成したジェノタイプ1の被験者の割合を指標として、抗ウイルス活性を評価する（ステージ1及びステージ2）。
- 投与終了24週後でのsustained virologic response（SVR24：投与終了24週後にHCV RNAが陰性と定義）を達成したジェノタイプ1の被験者の割合を指標として、抗ウイルス活性を評価する（ステージ2のみ）。

副次目的

- Rapid virologic response（RVR：投与4週後にHCV RNAが陰性と定義）を達成したジェノタイプ1の被験者の割合を評価する（ステージ1及びステージ2）。
- Complete early virologic response（cEVR：投与12週後にHCV RNAが陰性と定義）を達成したジェノタイプ1の被験者の割合を評価する（ステージ2のみ）。
- Early virologic response（EVR：投与12週後にHCV RNA量がベースラインから $2 \log_{10}$ 以上減少又は投与12週後にHCV RNAが定量限界未満と定義）を達成したジェノタイプ1の被験者の割合を評価する（ステージ1のみ）。
- 投与終了12週後でのsustained virologic response（SVR12：投与終了12週後にHCV RNAが陰性と定義）を達成したジェノタイプ1の被験者の割合を評価する（ステージ1及び

ステージ 2)。

- SVR24 (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性と定義) を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合を評価する (ステージ 1 のみ)。
- ウイルス学的無効に関連する耐性変異を明らかにする (ステージ 1 及びステージ 2)。

その他の目的

- HCV 非構造蛋白 3 (NS3) プロテアーゼ阻害薬であるアスナプレビルを 24 週間投与された HCV ジェノタイプ 1 の被験者において、3 剤併用療法 [アスナプレビル + ペグインターフェロンアルファ-2a/リバビリン (pegIFN α /RBV)] と抗ウイルス活性評価項目の関連を、投与期間 (12 週間のアスナプレビル + pegIFN α /RBV 併用療法後に 12 週間のプラセボ + pegIFN α /RBV 投与又は 24 週間のアスナプレビル + pegIFN α /RBV 併用療法) で比較する (ステージ 2 のみ)。
- HCV ジェノタイプ 4 の被験者について抗ウイルス活性評価項目を評価する (ステージ 2 のみ)。
- アスナプレビル、RBV 及び pegIFN α の薬物動態について評価する (ステージ 1 及びステージ 2)。

試験デザイン

本試験は、ランダム化、多施設共同、前期第 2 相 (ステージ 1) / 後期第 2 相 (ステージ 2) 比較試験であった。ステージ 1 では、pegIFN α /RBV 併用時におけるアスナプレビルの 1 用量の安全性及び有効性を評価することを目的とした。ステージ 2 では、今後のアスナプレビルの臨床開発 (pegIFN α /RBV との併用又は経口抗ウイルス薬との併用) を進めるため、アスナプレビルの用量 (200 mg 1 日 2 回) 及び投与期間を決定することを目的とした。

ステージ 1

ステージ 1 は、3 用量のアスナプレビル + pegIFN α /RBV とプラセボ + pegIFN α /RBV を比較する二重盲検ランダム化試験であった。ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者を、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 2 回又は 600 mg 1 日 1 回の 3 つの用量からなるアスナプレビル + pegIFN α /RBV 群 (アスナプレビル群) 又はプラセボ + pegIFN α /RBV 群 (プラセボ群) に 1:1:1:1 の割合でランダム化した (図 2.7.6.24-1)。治験実施計画書改訂 (第 6 版) 以降は、ステージ 1 のすべての被験者に、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 (又はプラセボ) を投与した。ステージ 1 の被験者全員に投与後 24 週間の安全性追跡期間を設定した。投与終了時又は投与 12 週以降の投与中止時に HCV RNA が陰性であった被験者には、投与後 24 週間の追跡期間を設定した。ステージ 1 の全試験期間は 72 週間 (48 週間の投与期間と最長 24 週間の追跡期間) であった。

ステージ 2

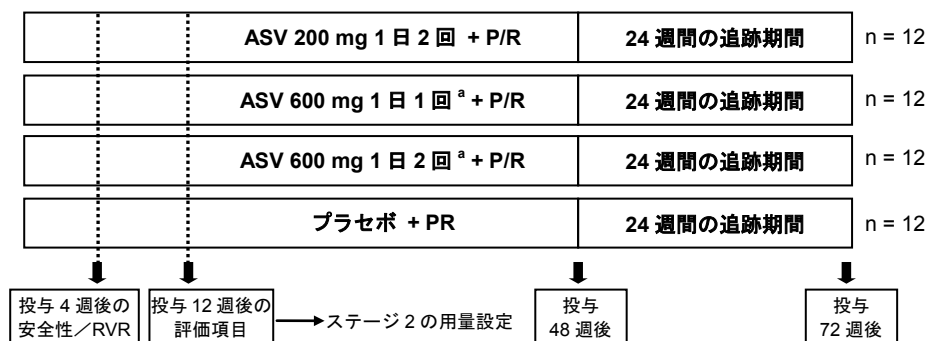
ステージ 2 は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + pegIFN α /RBV とプラセボ + pegIFN α /RBV を比較する二重盲検ランダム化試験であった（図 2.7.6.24-1）。被験者をアスナプレビル群又はプラセボ群に 3:1 の割合でランダム化した。ランダム化にあたり、被験者をスクリーニング時の HCV ジェノタイプ（ジェノタイプ 1 又は 4）で層別化し、ジェノタイプ 4 の被験者の割合が、全体の 10%以下となるようにした。また、代償性肝硬変を有する被験者（ジェノタイプ 1 感染者のみ）の割合も、10%以下となるようにした。割付けについては投与 24 週後まで盲検化した。

いずれの被験者も投与 12 週後までアスナプレビル + pegIFN α /RBV（アスナプレビル 200 mg 群）又はプラセボ + pegIFN α /RBV [プラセボ群（pegIFN α /RBV のみ）] の投与を受けた。投与 12 週後に、Protocol defined response [PDR：投与 4 週後に HCV RNA が定量限界未満であり、かつ投与 10 週後に HCV RNA が陰性と定義] に基づき、2 回目のランダム化を行った。投与 4 週後又は投与 10 週後の HCV RNA が欠測している被験者は、PDR 未達成例とみなした。1 回目のランダム化でアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群に組み入れられ PDR を達成した被験者を、12 週間の 3 剤併用療法（アスナプレビル + pegIFN α /RBV、以下 24 週間アスナプレビル群）又はプラセボ + pegIFN α /RBV（以下、12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群）のいずれかに 1:1 の割合でランダム化した。1 回目のランダム化でアスナプレビル群に組み入れられ投与 12 週後に PDR を達成しなかった被験者及びプラセボ群に組み入れられた被験者（PDR 達成／未達成にかかわらず）は、36 週間の投与（プラセボ + pegIFN α /RBV の 12 週間投与後に pegIFN α /RBV のみを 24 週間投与、以下、12 週間アスナプレビル + 36 週間プラセボ群）を受け、総投与期間を 48 週間とした。EVR を達成しなかったステージ 2 の被験者は、投与 20 週後までに投与を中止した。

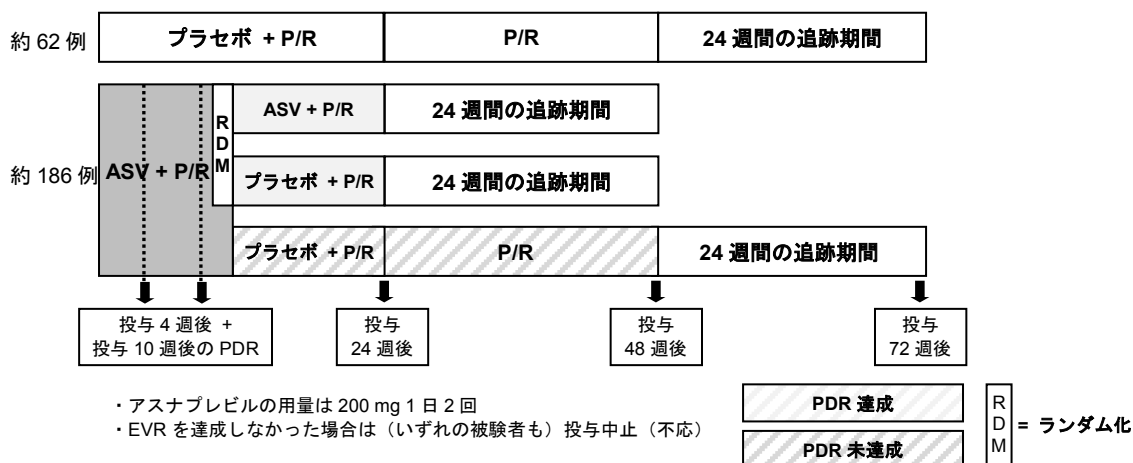
ステージ 2 の全試験期間は、12 週間アスナプレビル + 36 週間プラセボ群にランダム化された被験者が 72 週間（48 週間の投与期間及び最長 24 週間の追跡期間）であり、24 週間アスナプレビル群又は 12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群にランダム化された被験者が 48 週間（24 週間の投与期間及び最長 24 週間の追跡期間）であった。治験実施計画書改訂（第 10 版）により、ステージ 2 の全試験期間は 96 週間から 72 週間に変更された。ステージ 2 の被験者全員に投与後 24 週間の安全性追跡期間を設定した。プラセボ + pegIFN α /RBV に割り付けられた被験者には、投与後 24 週間の追跡期間を設定した。治験実施計画書改訂（第 10 版）以降は、ステージ 2 の追跡期間は、48 週間から 24 週間に変更された。

図 2.7.6.24-1 試験デザイン—ステージ 1 及びステージ 2

ステージ 1（固定投与期間—48 週間）



ステージ 2（PDR アプローチ）



略語：ASV = アスナプレビル、EVR = early virologic response（投与 12 週後に HCV RNA がベースラインから 2 log₁₀ 以上減少又は HCV RNA が定量限界未満）、PDR = protocol defined response（投与 4 週後に HCV RNA 量が定量限界未満であり、かつ投与 10 週後に HCV RNA が陰性）、P/R = ペグインターフェロンアルファ/リバビリン、RDM = ランダム化、RVR = rapid virologic response（投与 4 週後に HCV RNA が陰性）

^a 治験実施計画書改訂（第 6 版）以降、アスナプレビルの用量は 200 mg 1 日 2 回に変更された。

被験者数（計画時及び解析時）

ステージ 1

ステージ 1 の計画時ランダム化例数は、アスナプレビル各群（アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回）で約 12 例及びプラセボ群で約 12 例の計 48 例であった。計 48 例がランダム化され、計 47 例が治験薬の投与を受けた。治験薬投与例の内訳は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群 12 例、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群 12 例、アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群 12 例、プラセボ（pegIFNα/RBV のみ）群 11 例であつ

た。

ステージ2

ステージ2の計画時ランダム化例数は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群で約 186 例、プラセボ群で約 62 例の計 248 例であった。ランダム化され、治験薬の投与を受けた被験者数は、アスナプレビル 200 mg 群で 177 例、プラセボ（pegIFN α /RBV のみ）群で 61 例の計 238 例であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～70 歳のジェノタイプ 1 及び 4 の C 型慢性肝炎患者（ジェノタイプ 4 はステージ 2 のみ）のうち、pegIFN α 及び RBV 又は抗 HCV 活性を示すその他の薬剤による治療歴がなく、ヒト免疫不全ウイルスもしくは B 型肝炎ウイルスへの重複感染又は進行した肝疾患の合併がない成人男性及び女性を本試験に登録した。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

ステージ1

被験者は、試験開始当初、200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 2 回又は 600 mg 1 日 1 回の用量でアスナプレビル錠の経口投与を受けた。治験実施計画書改訂（第 6 版）以降、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回又は 600 mg 1 日 1 回の投与を継続していたステージ 1 の被験者は、アスナプレビルの用量を 200 mg 1 日 2 回に減量した。投与期間は 48 週間とした。本試験のステージ 1 で使用したアスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠のロット番号は、■■■■6926 及び ■■■■2569 であった。

ステージ2

被験者は、アスナプレビル錠 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた。投与期間は 48 週間とした。本試験のステージ 2 で使用したアスナプレビル 200 mg フィルムコーティング錠のロット番号は、■■■■6926 及び ■■■■5682 であった。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

プラセボは経口投与とし、投与期間は 48 週間とした。

また、すべての被験者に C 型慢性肝炎治療薬として pegIFN α /RBV を投与した。pegIFN α は週 1 回、RBV は朝夕食後の 1 日 2 回投与した。本試験で使用したプラセボフィルムコーティング錠のロット番号は ■■■■2555（ステージ 1）並びに ■■■■3472 及び ■■■■2555（ステージ 2）であった。Roche Laboratories, Inc.により製造された pegIFN α 及び RBV の市販製剤がブリストル・マイヤーズ スクイブ社によって供給された。pegIFN α は含量 180 μ g/0.5 mL のプレフィルドシリンジ製剤（ペガシス[®]）であり、ロット番号は ■■■■49 及び ■■■■51（ステージ 1）並びに ■■■■49、■■■■51、■■■■66 及び ■■■■91（ステージ 2）であった。RBV は 200 mg のフィルムコーティング錠（コペガス[®]）であり、

ロット番号は■765 及び ■839 (ステージ 1) 並びに ■765、■839、■406 及び ■755 (ステージ 2) であった。

評価項目

有効性

本試験のステージ 1 及びステージ 2 における抗ウイルス活性の主要評価項目は、eRVR を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合であった。ステージ 2 における有効性の複合主要評価項目は、SVR24 を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合であった。ステージ 2 におけるその他の抗ウイルス活性の評価項目は、RVR を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合及び cEVR を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合であった。ステージ 2 におけるその他の有効性の評価項目は、SVR12 を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合であり、ステージ 1 におけるその他の有効性の評価項目は、SVR24 を達成したジェノタイプ 1 の被験者の割合であった。ステージ 2 におけるその他の評価項目は、3 剤併用療法の投与期間 (12 週間アスナプレビル + pegIFN α /RBV 後に 12 週間プラセボ + pegIFN α /RBV vs. 24 週間アスナプレビル + pegIFN α /RBV) と抗ウイルス活性の評価項目との関連、及び HCV ジェノタイプ 4 の被験者に対する抗ウイルス活性の評価項目であった。有効性の解析は、ステージ 1 及びステージ 2 では Roche 社の COBAS Taqman ver.2 アッセイに基づいて行い、ステージ 1 では更に Abbott 社のアッセイを用いた。

ウイルス学的無効は、以下の 6 項目と定義した。

- ウイルス学的ブレイクスルー (投与中に、2 回連続して最低値から 1 log₁₀ 超の HCV RNA 量の増加又は HCV RNA 陰性が 2 回連続して判定された後、定量限界以上の HCV RNA が 2 回連続して認められた場合と定義)
- 投与 4 週後に HCV RNA 量がベースラインから 1 log₁₀ 未満の減少
- EVR を達成しなかった場合
- 投与 12 週後に HCV RNA が検出可能で、かつ投与 24 週後に HCV RNA が定量限界以上の場合
- 投与終了時 (早期投与中止を含む) に HCV RNA が検出可能な場合
- リラプス (投与終了時に HCV RNA が陰性となった後、追跡期間中に HCV RNA 検出可能になった場合と定義)

安全性

主要な安全性評価項目は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 2 から 4 の治験薬と関連のある有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常であった。

薬物動態

ステージ 1 では、以下の薬物動態 (アスナプレビル及び RBV) のパラメータを評価した。

- C_{max} : 最高血漿中濃度
- T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間
- C₀ : 午前投与前の血漿中トラフ濃度
- C_{min} : 1 日 1 回投与での投与 24 時間後の血漿中濃度、1 日 2 回投与での投与 12 時間後の血漿中濃度 [投与 12 時間後又は 24 時間後のサンプルが採取できない又は有効な採取期間でない場合は、C₀ を C_{min} の推定値として用いる (逆の場合も同様)。]
- AUC(TAU) : 1 日 2 回投与では投与 0 時間から 12 時間後までの、1 日 1 回投与では投与 0 時間から 24 時間後までの 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積 [投与 12 時間後又は 24 時間後のサンプルが採取できない又は有効な採取期間でない場合は、C₀ を血漿中濃度の推定値として用いる (逆の場合も同様)。]

ステージ 2 では、アスナプレビルのトラフ濃度測定用のサンプルは、2、4、10 及び 12 週後の投与前に採取した。一部の被験者には、12 週後の時点で、投与 3 時間 (±1 時間) 後にもサンプル採取を行った (アスナプレビルの薬物動態評価用)。

各被験者の薬物動態パラメータは、有効な薬物動態解析プログラムによるノンコンパートメント解析を用いて算出した。データ解析には実時間を用いた。

薬力学

pegIFNα/RBV 併用時の、アスナプレビル曝露量と安全性／抗ウイルス活性評価項目との関連を薬力学的に解析した。

その他

臨床的無効と関連する耐性変異を副次評価項目とし、すべての被験者のベースラインのサンプル及び、ウイルス学的無効が認められ、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者のサンプルを対象に検査を実施した。

統計手法

ステージ 1 及びステージ 2 のステージ別に解析を行った。ステージ 1 及びステージ 2 共に、登録された被験者を対象として、被験者の内訳及び死亡の評価を行い、また、ランダム化された被験者を対象として、被験者の内訳及び登録数の評価を行った。安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に、要約統計量及び探索的解析を用いて評価した。抗ウイルス活性の評価項目は、modified intent-to-treat (ITT) アプローチ及び観測データを用いたアプローチで評価した。いずれの解析でも、有効性判定基準を満たす被験者を分子とした。Modified ITT アプローチでは、治験薬投与例を分母とした。観測されたデータを用いたアプローチでは、解析を行う評価週ごとに分母を定めた。その分母は、評価可能な HCV RNA の測定値を有する被験者数と定義した。達成割合は、ステージ 1 では二項分布の正確な両側 80%信頼区間 (CI) 及びステージ 2 では正規分

布で近似した両側 80%信頼区間 (CI) を共に示した。ステージ 2 の有効性の解析では、ジェノタイプ 1 とジェノタイプ 4 の被験者のデータを個別に示した。解析は Roche 社の Taqman アッセイに基づき行った。SVR12 と SVR24 が一致した割合を評価するために、両時点に欠測データがない被験者を対象として、投与 12 週後及び投与 24 週後のクロス表を示した。コホートの安全性の中止規定は治験実施計画書に記載のとおり評価した。ステージ 2 の安全性の解析では、HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 4 のデータを統合した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

ステージ 1

48 例が以下の群にランダム化された。

- ・ アスナプレビル群 (200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 2 回又は 600 mg 1 日 1 回) 各 12 例
- ・ プラセボ群 12 例

ランダム化された 48 例のうち、プラセボ群の 1 例が妊娠のため治験薬を投与されなかった。ステージ 1 における治験薬投与例の被験者の内訳を表 2.7.6.24-1 に示す。

表 2.7.6.24-1 被験者の内訳、ステージ 1ー治験薬投与例

	被験者数(%)				
	ASV 200 mg BID	ASV 600 mg BID	ASV 600 mg QD	プラセボ	合計
登録例数	12	12	12	12	48
ランダム化後に治験薬を投与された被験者	12	12	12	11	47
投与期間を完了した被験者	10 (83.3)	9 (75.0)	10 (83.3)	6 (54.5)	35 (74.5)
投与期間を完了できなかった被験者	2 (16.7)	3 (25.0)	2 (16.7)	5 (45.5)	12 (25.5)
投与期間を完了できなかった理由:					
効果不十分	0	0	0	2 (18.2)	2 (4.3)
有害事象	0	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (9.1)	4 (8.5)
追跡不能	0	1 (8.3)	0	1 (9.1)	2 (4.3)
コンプライアンス不良	0	0	0	1 (9.1)	1 (2.1)
被験者による投与中止の申し出	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	3 (6.4)
追跡期間へ移行した被験者	11 (91.7)	10 (83.3)	12 (100.0)	9 (81.8)	42 (89.4)
追跡期間へ移行できなかった被験者	1 (8.3)	2 (16.7)	0	2 (18.2)	5 (10.6)
追跡期間へ移行できなかった理由:					
有害事象	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.1)
追跡不能	0	1 (8.3)	0	1 (9.1)	2 (4.3)
コンプライアンス不良	0	0	0	1 (9.1)	1 (2.1)
被験者による投与中止の申し出	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.1)

略語: ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、QD = 1 日 1 回

表 2.7.6.24-2 に要約するとおり、治験薬投与例の人口統計学的特性はアスナプレビル群とプラセボ群で同様であった。ベースラインの HCV 疾患特性もアスナプレビル群とプラセボ群で同様であった。HCV RNA 量の平均値は、Roche 社のアッセイで 6.4~6.8 log₁₀ IU/mL、Abbott 社のアッセイで 6.0~6.3 log₁₀ IU/mL であった。被験者全体での HCV RNA 量の平均値は 6.6 log₁₀ IU/mL であり、79%の被験者が HCV RNA ジェノタイプ 1a に感染していた。

表 2.7.6.24-2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、ステージ 1ー治験薬投与例

	ASV 200 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg QD (N = 12)	プラセボ (N = 11)	合計 (N = 47)
年齢 (歳)					
平均値	43.8	45.8	50.3	42.7	45.7
標準偏差	11.90	9.97	9.18	10.34	10.48
最小値, 最大値	21, 56	27, 55	31, 69	23, 54	21, 69
年齢分類 (n, %)					
21 歳以上 65 歳未満	12 (100)	12 (100)	11 (91.7)	11 (100)	46 (97.9)
65 歳以上	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.1)
性別 (n, %)					
男性	8 (66.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	9 (81.8)	35 (74.5)
女性	4 (33.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (18.2)	12 (25.5)
人種 (n, %)					
白人	11 (91.7)	8 (66.7)	9 (75.0)	10 (90.9)	38 (80.9)
黒人／アフリカ系米国人	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (9.1)	8 (17.0)
アメリカインディアン／アラスカ先住民	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.1)
民族性 (n, %)					
ヒスパニック系／ラテン系	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (9.1)	3 (6.4)
非ヒスパニック系／ラテン系	5 (41.7)	7 (58.3)	3 (25.0)	5 (45.5)	20 (42.6)
不明	7 (58.3)	4 (33.3)	8 (66.7)	5 (45.5)	24 (51.1)
HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) (Roche 社のアッセイ)					
平均値	6.7	6.4	6.8	6.4	6.6
HCV RNA の分類 (n, %) (Roche 社のアッセイ)					
800000 IU/mL 未満	2 (16.7)	3 (25.0)	0	2 (18.2)	7 (14.9)
800000 IU/mL 以上	10 (83.3)	9 (75.0)	12 (100.0)	9 (81.8)	40 (85.1)
IL28B の遺伝子型 (n, %) (RS12979860)					
CC	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (41.7)	2 (18.2)	13 (27.7)
CT	6 (50.0)	8 (66.7)	4 (33.3)	6 (54.5)	24 (51.1)
TT	1 (8.3)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (27.3)	10 (21.3)

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、HCV = C 型肝炎ウイルス、QD = 1 日 1 回、RNA = リボ核酸

ステージ 2

登録した被験者 318 例のうち、238 例がランダム化され治験薬の投与を受けた。

- ・ アスナプレビル 200 mg 群 177 例 (ジェノタイプ 1 が 159 例及びジェノタイプ 4 が 18 例)
- ・ プラセボ群 61 例 (ジェノタイプ 1 が 54 例及びジェノタイプ 4 が 7 例)

ステージ 2 における治験薬投与例の被験者の内訳を表 2.7.6.24-3 に示す。

表 2.7.6.24-3 被験者の内訳、ステージ 2ー治験薬投与例

	被験者数(%)	
	ASV 200 mg BID	プラセボ
ランダム化後に治験薬を投与された被験者	177	61
投与期間を完了した被験者	153 (86.4)	41 (67.2)
解析から除外した被験者	0	0
投与期間を完了できなかった被験者	24 (13.6)	20 (32.8)
投与期間を完了できなかった理由：		
効果不十分	7 (4.0)	11 (18.0)
有害事象	10 (5.7)	3 (4.9)
同意撤回	2 (1.1)	1 (1.6)
死亡	1 (0.6)	0
追跡不能	1 (0.6)	1 (1.6)
組み入れ基準を満たさなくなった	1 (0.6)	0
被験者による投与中止の申し出	1 (0.6)	1 (1.6)
その他	1 (0.6)	1 (1.6)
24 週間の投与期間のみ完了	0	2 (3.3)
追跡期間へ移行した被験者	172 (97.2)	57 (93.4)
追跡期間を完了した被験者	160 (93.0)	51 (89.5)
追跡期間を完了できなかった理由：		
同意撤回	2 (1.2)	2 (3.5)
死亡	1 (0.6)	0
追跡不能	6 (3.5)	3 (5.3)
その他	3 (1.7)	1 (1.8)

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回

本試験のステージ 2 において、ベースラインの人口統計学的特性及び HCV の疾患特性は、各群で同様であった（表 2.7.6.24-4）。全体としてアスナプレビル 200 mg 群及びプラセボ群では、ほとんどの被験者（79.4%）のベースラインのウイルス量が 800000 IU/mL 以上と高かった。10.5% のジェノタイプ 4 の被験者全体のうち、44.0% がジェノタイプ 4a/c/d に、32.0% がジェノタイプ 4 に感染しており、残りの被験者がジェノタイプ 4e（8.0%）、4f（8.0%）又は 4h（8.0%）に感染していた。プラセボ群にランダム化された被験者 1 例は、ジェノタイプの結果が得られなかった。

表 2.7.6.24-4 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、ステージ 2ー治験薬投与例

	ASV 200 mg BID (N = 177)	プラセボ (N = 61)	合計 (N = 238)
年齢（歳）			
平均値	47.6	48.0	47.7
最小値、最大値	18, 70	24, 66	18, 70
年齢分類（n、%）			
21 歳未満	2 (1.1)	0	2 (0.8)
21 歳以上 65 歳未満	168 (94.9)	60 (98.4)	228 (95.8)
65 歳以上	7 (4.0)	1 (1.6)	8 (3.4)
性別（n、%）			
男性	111 (62.7)	42 (68.9)	153 (64.3)
女性	66 (37.3)	19 (31.1)	85 (35.7)

	ASV 200 mg BID (N = 177)	プラセボ (N = 61)	合計 (N = 238)
人種 (n, %)			
白人	152 (85.9)	47 (77.0)	199 (83.6)
黒人／アフリカ系米国人	13 (7.3)	7 (11.5)	20 (8.4)
アメリカインディアン／ アラスカ先住民	0	2 (3.3)	2 (0.8)
アジア人	3 (1.7)	0	3 (1.3)
その他	9 (5.1)	5 (8.2)	14 (5.9)
HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL)			
平均値	6.4	6.4	6.4
HCV RNA の分類 (n, %)			
800000 IU/mL 未満	41 (23.2)	8 (13.1)	49 (20.6)
800000 IU/mL 以上	136 (76.8)	53 (86.9)	189 (79.4)
HCV ジェノタイプ (n, %)			
1	159 (89.8)	53 (86.9)	212 (89.1)
1	1 (0.6)	0	1 (0.4)
1a	94 (53.1)	28 (45.9)	122 (51.3)
1b	63 (35.6)	25 (41.0)	88 (37.0)
1a/b	1 (0.6)	0	1 (0.4)
4	18 (10.2)	7 (11.5)	25 (10.5)
IL28B の遺伝子型 (n, %) (RS12979860)			
CC	46 (26.0)	20 (32.8)	66 (27.7)
CT	99 (55.9)	29 (47.5)	128 (53.8)
TT	26 (14.7)	10 (16.4)	36 (15.1)
報告なし	6 (3.4)	2 (3.3)	8 (3.4)

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、HCV = C 型肝炎ウイルス、RNA = リボ核酸

服薬遵守

ステージ 2 では、割り付けられたすべての治験薬について、予定された投与期間の 90%以上、かつ目標とする 1 日／1 週間の用量の 90%以上の投与を受けた被験者の割合は、アスナプレビル 200 mg 群 (64.4%) の方が、プラセボ群 (54.1%) より高かった。割り付けられたすべての治験薬について、予定された投与期間の 80%未満、かつ目標とする 1 日／1 週間の用量の 80%未満しか投与を受けなかった被験者の割合は、アスナプレビル 200 mg 群 (20.9%) の方が、プラセボ群 (27.9%) より低かった。

有効性

ステージ 1 及びステージ 2 について、modified ITT アプローチに基づく有効性の結果を以下に要約する。

ステージ 1

ジェノタイプ 1 の被験者において、投与中のウイルス学的効果の達成割合及び追跡期間中の SVR の達成割合は、アスナプレビル各用量群 (アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群) の方が、プラセボ群より高かった (表 2.7.6.24-5)。

- Extended RVR (eRVR) の達成割合は、アスナプレビル群 (75.0%～91.7%) の方がプラ

セボ群（0%）より高かった。

- SVR24 の達成割合についても、アスナプレビル 200 mg 群（83.3%～91.7%）の方がプラセボ群（45.5%）より高く、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群（83.3%）、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群（83.3%）及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群（91.7%）において同程度であった。

ジェノタイプ 1 の被験者では、SVR12 と SVR24 が一致した割合（SVR12 及び SVR24 を共に達成した被験者数及び SVR12 及び SVR24 が共に未達成であった被験者数を両時点で欠測データのない被験者数の合計で除した値と定義）は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群でそれぞれ 100.0%、100.0%、90.9%及び 83.3%であった。

投与中のウイルス学的無効は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群 [それぞれ 1 例（8.3%）] よりもプラセボ群 [5 例（45.5%）] で多くみられた（表 2.7.6.24-5）。投与中のウイルス学的無効はいずれも投与終了時に HCV RNA が検出可能であった。

SVR24 を達成しなかった被験者は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 2 例（16.7%）、2 例（16.7%）、1 例（8.3%）及び 6 例（54.5%）であった。リラプスの割合は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群、アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群で、それぞれ 9.1%（11 例中 1 例）、0%（11 例中 0 例）、0%（11 例中 0 例）及び 16.7%（6 例中 1 例）であった。ステージ 1 では、各群の被験者にウイルス学的ブレイクスルーは認められなかった。

ステージ 1 の抗ウイルス活性及び有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目並びにウイルス学的無効に関する副次評価項目について、Roche 社のアッセイを用いて表 2.7.6.24-5 に要約する。

表 2.7.6.24-5 有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目の要約、ステージ 1-Modified Intent to Treat 解析、Roche 社のアッセイジェノタイプ 1 の治験薬投与例

	被験者数(%)			
	ASV 200 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg QD (N = 12)	プラセボ (N = 11)
抗ウイルス活性に関する主 要評価項目 eRVR				
達成例 (%)	9/12 (75.0)	9/12 (75.0)	11/12 (91.7)	0/11
80% CI	(52.5, 90.4)	(52.5, 90.4)	(71.3, 99.1)	(0.0, 18.9)
抗ウイルス活性に関する副 次評価項目 RVR				
達成例 (%)	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)	11/12 (91.7)	0/11
80% CI	(61.4, 95.5)	(61.4, 95.5)	(71.3, 99.1)	(0.0, 18.9)
EVR				
達成例 (%)	12/12 (100.0)	11/12 (91.7)	12/12 (100.0)	11/11 (100.0)
80% CI	(82.5, 100.0)	(71.3, 99.1)	(82.5, 100.0)	(81.1, 100.0)
cEVR				
達成例 (%)	11/12 (91.7)	10/12 (83.3)	12/12 (100.0)	7/11 (63.6)
80% CI	(71.3, 99.1)	(61.4, 95.5)	(82.5, 100.0)	(40.1, 83.1)
EOTR				
達成例 (%)	11/12 (91.7)	11/12 (91.7)	11/12 (91.7)	6/11 (54.5)
80% CI	(71.3, 99.1)	(71.3, 99.1)	(71.3, 99.1)	(31.8, 75.9)
SVR				
SVR4				
達成例 (%)	11/12 (91.7)	9/12 (75.0)	10/12 (83.3)	5/11 (45.5)
80% CI	(71.3, 99.1)	(52.5, 90.4)	(61.4, 95.5)	(24.1, 68.2)
SVR12 ^a				
達成例 (%)	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)	12/12 (100.0)	5/11 (45.5)
80% CI	(61.4, 95.5)	(61.4, 95.5)	(82.5, 100.0)	(24.1, 68.2)
SVR24 ^b				
達成例 (%)	10/12 (83.3)	10/12 (83.3)	11/12 (91.7)	5/11 (45.5)
80% CI	(61.4, 95.5)	(61.4, 95.5)	(71.3, 99.1)	(24.1, 68.2)
ウイルス学的無効 ^c (治験薬 投与例)	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (25.0)	7 (63.6)
投与中のウイルス学的無効	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (45.5)
リラプス	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (18.2)

略語: ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、cEVR = complete early virologic response (投与 12 週後に HCV RNA が陰性)、CI = 信頼区間、EOTR = end of treatment response (投与終了時に HCV RNA が陰性)、EVR = early virologic response (投与 12 週後に HCV RNA 量がベースラインから 2 log₁₀ 以上減少又は定量限界未満)、eRVR = extended rapid virologic response (投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に陰性)、HCV = C 型肝炎ウイルス、QD = 1 日 1 回、RNA = リボ核酸、RVR = rapid virologic response (投与 4 週後に HCV RNA が陰性)、SVR = sustained virologic response、SVR12 = 12 week sustained virologic response (投与終了 12 週後に HCV RNA が陰性)、SVR24 = 24 week sustained virologic response (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性)、SVR4 = 4 week sustained virologic response (投与終了 4 週後に HCV RNA が陰性)

- ^a 有効性判定基準 (投与終了 12 週後に HCV RNA が陰性) を満たす被験者を分子とし、すべての治験薬投与例を分母とした。
- ^b 有効性判定基準 (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性) を満たす被験者を分子とし、すべての治験薬投与例を分母とした。
- ^c ウイルス学的無効は、1) ウイルス学的ブレイクスルー、2) 投与 4 週後に HCV RNA 量がベースラインから 1 log₁₀ 未満の減少、3) EVR を達成しなかった場合、4) 投与 12 週後に HCV RNA が検出可能で、かつ 24 週後に HCV

RNA が定量限界以上の場合、5) 投与終了時（早期投与中止を含む）に HCV RNA が検出可能、又は 6) リラプスと定義し、本試験において最初に該当したウイルス学的無効の定義により分類した。

ステージ 2

ジェノタイプ 1（表 2.7.6.24-6）及びジェノタイプ 4（表 2.7.6.24-7）の被験者における、抗ウイルス活性及び有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目、並びにウイルス学的無効に関する副次評価項目について要約する。

ジェノタイプ 1 の被験者

ジェノタイプ 1 の被験者において、投与中のウイルス学的効果の達成割合及び追跡期間中の SVR の達成割合は、アスナプレビル 200 mg 群の方がプラセボ群より高かった（表 2.7.6.24-6）。

- ・ アスナプレビルの投与を受けたジェノタイプ 1 の被験者は、プラセボ群に比べ、早期のウイルス学的効果を示し、eRVR を達成した。eRVR の達成割合は、アスナプレビル群（66.7%）の方がプラセボ群（5.6%）より高かった。
- ・ SVR24 の達成割合についても、アスナプレビル 200 mg 群（63.5%）の方がプラセボ群（44.4%）より高かった。

アスナプレビル投与群（24 週間アスナプレビル群又は 12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群）の PDR 達成例では、SVR24 の達成割合が 66.7%～73.1%であった。SVR24 の達成割合は、24 週間アスナプレビル群（66.7%）よりも 12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群（73.1%）でわずかに高かった。12 週間アスナプレビル + 36 週間プラセボ群では、SVR24 の達成割合が低かった（PDR 未達成割合：30.8%）。

ジェノタイプ 1 の被験者では、SVR12 と SVR24 が一致した割合 [HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）の基準による] は、アスナプレビル 200 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 97.1% 及び 97.6%であった。

投与中のウイルス学的無効は、アスナプレビル 200 mg 群 [16 例（10.1%）] よりもプラセボ群 [12 例（22.2%）] で多くみられた（表 2.7.6.24-6）。アスナプレビル 200 mg 群における投与中のウイルス学的無効は、ウイルス学的ブレイクスルー（6.3%）又は投与終了時に HCV RNA が検出可能（3.8%）であり、プラセボ群におけるウイルス学的無効は、投与 4 週後に HCV RNA 量がベースラインから 1 log₁₀ 未満の減少（11.1%）、EVR を達成しなかった（5.6%）又は投与 12 週後に HCV RNA が検出可能及び投与 24 週後に HCV RNA が定量限界以上（5.6%）によるものであった。ウイルス学的無効は、24 週間アスナプレビル群 [17 例（25.8%）] 及び 12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群 [17 例（25.4%）] よりも、12 週間アスナプレビル + 36 週間プラセボ群の被験者 [14 例（53.8%）] で多くみられた。

SVR24 を達成しなかった被験者は、アスナプレビル 200 mg 群で 58 例（36.5%）及びプラセボ群で 30 例（55.6%）であった。リラプスの割合は、アスナプレビル 200 mg 群で 18.4%（141 例中 26 例）及びプラセボ群 30.2%（43 例中 13 例）であった。ステージ 2 では、アスナプレビル 200 mg 群の被験者 6.3%（159 例中 10 例）にウイルス学的ブレイクスルーが認められたが、プラセボ群

では認められなかった。

ジェノタイプ 1 の被験者では、すべての患者集団でアスナプレビルの有効性が認められた。

- SVR24 の達成割合は、ベースラインにて肝硬変を有しない被験者で 64.8% (92/142 例)、有する被験者で 50% (8/16 例) であり、肝硬変を有しない被験者方が高かった。
- SVR24 の達成割合は、ジェノタイプ 1b の被験者の方がジェノタイプ 1a の被験者より高かった。

表 2.7.6.24-6 有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目の要約、ステージ 2－Modified Intent to Treat 解析－ジェノタイプ 1 の治験薬投与例

	被験者数 (%)					
	ジェノタイプ 1		ジェノタイプ 1a		ジェノタイプ 1b	
	ASV 200 mg BID (N = 159)	プラセボ (N = 54)	ASV 200 mg BID (N = 94)	プラセボ ^a (N = 28)	ASV 200 mg BID (N = 63)	プラセボ (N = 25)
抗ウイルス活性に関する主要 評価項目 eRVR						
達成例 (%)	106/159 (66.7)	3/54 (5.6)	56/94 (59.6)	1/28 (3.6)	48/63 (76.2)	2/25 (8.0)
80% CI	(61.9, 71.5)	(1.6, 9.6)	(53.1, 66.1)	(0.0, 8.1)	(69.3, 83.1)	(1.0, 15.0)
抗ウイルス活性に関する副次 評価項目 RVR						
達成例 (%)	118/159 (74.2) ^b	3/54 (5.6)	65/94 (69.1)	1/28 (3.6)	51/63 (81.0) ^b	2/25 (8.0)
80% CI	(69.8, 78.7)	(1.6, 9.6)	(63.0, 75.3)	(0.0, 8.1)	(74.6, 87.3)	(1.0, 15.0)
cEVR						
達成例 (%)	135/159 (84.9) ^b	28/54 (51.9)	76/94 (80.9)	14/28 (50.0)	57/63 (90.5) ^b	14/25 (56.0)
80% CI	(81.3, 88.5)	(43.1, 60.6)	(75.7, 86.1)	(37.9, 62.1)	(85.7, 95.2)	(43.3, 68.7)
PDR						
達成例 (%)	139/159 (87.4) ^b	8/54 (14.8)	80/94 (85.1)	4/28 (14.3)	57/63 (90.5) ^b	4/25 (16.0)
80% CI	(84.1, 90.8)	(8.6, 21.0)	(80.4, 89.8)	(5.8, 22.8)	(85.7, 95.2)	(6.6, 25.4)
EOTR						
達成例 (%)	141/159 (88.7) ^b	43/54 (79.6)	81/94 (86.2)	22/28 (78.6)	58/63 (92.1) ^b	20/25 (80.0)
80% CI	(85.5, 91.9)	(72.6, 86.7)	(81.6, 90.7)	(68.6, 88.5)	(87.7, 96.4)	(69.7, 90.3)
SVR						
SVR4						
達成例 (%)	120/159 (75.5) ^{b,c}	30/54 (55.6)	66/94 (70.2) ^c	14/28 (50.0)	52/63 (82.5) ^b	16/25 (64.0)
80% CI	(71.1, 79.8)	(46.9, 64.2)	(64.2, 76.3)	(37.9, 62.1)	(76.4, 88.7)	(51.7, 76.3)
SVR12 ^d						
達成例 (%)	114/159 (71.7) ^{b,c}	28/54 (51.9)	66/94 (70.2) ^c	14/28 (50.0)	46/63 (73.0) ^b	14/25 (56.0)
80% CI	(67.1, 76.3)	(43.1, 60.6)	(64.2, 76.3)	(37.9, 62.1)	(65.8, 80.2)	(43.3, 68.7)
SVR24 ^e						
達成例 (%)	101/159 (63.5) ^{b,c}	24/54 (44.4)	55/94 (58.5)	10/28 (35.7)	45/63 (71.4) ^b	14/25 (56.0)
80% CI	(58.6, 68.4)	(35.8, 53.1)	(52.0, 65.0)	(24.1, 47.3)	(64.1, 78.7)	(43.3, 68.7)

	被験者数 (%)					
	ジェノタイプ 1		ジェノタイプ 1a		ジェノタイプ 1b	
	ASV 200 mg BID (N = 159)	プラセボ (N = 54)	ASV 200 mg BID (N = 94)	プラセボ ^a (N = 28)	ASV 200 mg BID (N = 63)	プラセボ (N = 25)
ウイルス学的無効 ^f (治験薬投与例)	48 (30.2)	27 (50.0)	30 (31.9)	16 (57.1)	17 (27.0)	10 (40.0)
投与中のウイルス学的無効	16 (10.1)	12 (22.0)	13 (13.8)	6 (21.4)	3 (4.8)	6 (24.0)
VBT	10 (6.3)	0	8 (8.5)	0	2 (3.2)	0
リラプス ^g	32 (20.1)	15 (27.8)	17 (18.1)	10 (35.7)	14 (22.2)	4 (16.0)
リラプスの割合 ^h	32/141 (22.7)	15/43 (34.9)	17/81 (21.0)	10/22 (45.5)	14/58 (24.1)	4/20 (20.0)

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、cEVR = complete early virologic response (投与 12 週後に HCV RNA が陰性)、CI = 信頼区間、EOTR = end of treatment response (投与終了時に HCV RNA が陰性)、EVR = early virologic response (投与 12 週後に HCV RNA 量がベースラインから 2 log₁₀ 以上減少又は定量限界未満)、eRVR = extended rapid virologic response (投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に陰性)、HCV = C 型肝炎ウイルス、PDR = protocol defined response (投与 4 週後に HCV RNA が定量限界未満かつ投与 10 週後に HCV RNA が陰性)、RNA = リボ核酸、RVR = rapid virologic response (投与 4 週後に HCV RNA が陰性)、SVR = sustained virologic response、SVR12 = 12 week sustained virologic response (投与終了 12 週後に HCV RNA が陰性)、SVR24 = 24 week sustained virologic response (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性)、SVR4 = 4 week sustained virologic response (投与終了 4 週後に HCV RNA が陰性)、VBT = ウイルス学的ブレイクスルー

^a 1 例のジェノタイプの結果が得られなかった。

^b データベースロック後に、被験者 1 例が eRVR、RVR、cEVR、PDR、EOTR、SVR4、SVR12 及び SVR24 の達成例である可能性が判明した。

^c データベースロック後に、被験者 1 例が SVR4、SVR12 及び SVR24 の達成例である可能性が判明した。

^d 有効性判定基準 (投与終了 12 週後に HCV RNA が陰性) を満たす被験者を分子とし、すべての治験薬投与例を分母とした。

^e 有効性判定基準 (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性) を満たす被験者を分子とし、すべての治験薬投与例を分母とした。

^f ウイルス学的無効は、1) ウイルス学的ブレイクスルー、2) 投与 4 週後に HCV RNA 量がベースラインから 1 log₁₀ 未満の減少、3) EVR を達成しなかった場合、4) 投与 12 週後に HCV RNA が検出可能で、かつ 24 週後に HCV RNA が定量限界以上の場合、5) 投与終了時 (早期投与中止を含む) に HCV RNA が検出可能、又は 6) リラプスと定義し、本試験において最初に該当したウイルス学的無効の定義により分類した。

^g すべての治験薬投与例を分母とした (Modified ITT アプローチ)。

^h 投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず) となった被験者数を分母とした。

ジェノタイプ 4 の被験者

ジェノタイプ 4 の被験者において、投与中のウイルス学的効果の達成割合及び追跡期間中の SVR の達成割合は、アスナプレビル 200 mg 群の方がプラセボ群より高かった（表 2.7.6.24-7）。

- アスナプレビルの投与を受けたジェノタイプ 4 の被験者は、プラセボ群に比べ、早期のウイルス学的効果を示し、eRVR を達成した。eRVR の達成割合は、アスナプレビル群（88.9%）の方がプラセボ群（0%）より高かった。
- SVR24 の達成割合についても、アスナプレビル 200 mg 群（88.9%）の方がプラセボ群（42.9%）よりも高かった。

ジェノタイプ 4 の被験者では、SVR12 と SVR24 が一致した割合〔HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）の基準による〕は、アスナプレビル 200 mg 群及びプラセボ群共に 100.0%であった。

投与中のウイルス学的無効は、アスナプレビル 200 mg 群 [2 例 (11.1%)] よりもプラセボ群 [4 例 (57.1%)] で多くみられた（表 2.7.6.24-7）。アスナプレビル 200 mg 群における投与中のウイルス学的無効は 2 例とも、投与終了時に HCV RNA が検出可能であった。プラセボ群におけるウイルス学的無効は、ウイルス学的ブレイクスルー（14.3%）、投与 4 週後に HCV RNA 量がベースラインから 1 log₁₀ 未満の減少（28.6%）又は投与 12 週後に HCV RNA が検出可能かつ投与 24 週後に HCV RNA が定量限界以上（14.3%）であった。

表 2.7.6.24-7 有効性に関する主要評価項目及び副次評価項目の要約、ステージ 2 : Modified Intent to Treat 解析—ジェノタイプ 4 の治験薬投与例

	被験者数 (%)	
	ASV 200 mg BID (N = 18)	プラセボ (N = 7)
抗ウイルス活性に関する主要評価項目		
eRVR		
達成例 (%)	16/18 (88.9)	0/7
80% CI	(79.4, 98.4)	(0.0, 0.0)
抗ウイルス活性に関する副次評価項目		
RVR		
達成例 (%)	17/18 (94.4)	1/7 (14.3)
80% CI	(87.5, 100.0)	(0.0, 31.2)
cEVR		
達成例 (%)	17/18 (94.4)	1/7 (14.3)
80% CI	(87.5, 100.0)	(0.0, 31.2)
PDR		
達成例 (%)	15/18 (83.3)	1/7 (14.3)
80% CI	(72.1, 94.6)	(0.0, 31.2)
EOTR		
達成例 (%)	16/18 (88.9)	4/7 (57.1)
80% CI	(79.4, 98.4)	(33.2, 81.1)

	被験者数 (%)	
	ASV 200 mg BID (N = 18)	プラセボ (N = 7)
SVR SVR4 達成例 (%) 80% CI SVR12 ^a	15/18 (83.3) (72.1, 94.6)	3/7 (42.9) (18.9, 66.8)
達成例 (%) 80% CI SVR24 ^b 達成例 (%) 80% CI	14/18 (77.8) (65.2, 90.3) 16/18 (88.9) (79.4, 98.4)	2/7 (28.6) (6.7, 50.5) 3/7 (42.9) (18.9, 66.8)
ウイルス学的無効 ^c (治験薬投与例) 投与中のウイルス学的無効 VBT リラプス ^d リラプスの割合 ^e	3 (16.7) 2 (11.1) 0 1 (5.6) 1/16 (6.3)	5 (71.4) 4 (57.1) 1 (14.3) 1 (14.3) 1/4 (25.0)

略語: ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、cEVR = complete early virologic response (投与 12 週後に HCV RNA が陰性)、CI = 信頼区間、EOTR = end of treatment response (投与終了時に HCV RNA が陰性)、EVR = early virologic response (投与 12 週後に HCV RNA 量がベースラインから 2 log₁₀ 以上減少又は定量限界未満)、eRVR = extended rapid virologic response (投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に陰性)、HCV = C 型肝炎ウイルス、PDR = protocol defined response (投与 4 週後に HCV RNA が定量限界未満かつ投与 10 週後に HCV RNA が陰性)、RNA = リボ核酸、RVR = rapid virologic response (投与 4 週後に HCV RNA が陰性)、SVR = sustained virologic response、SVR12 = 12-week sustained virologic response (投与終了 12 週後に HCV RNA が陰性)、SVR24 = 24-week sustained virologic response (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性)、SVR4 = 4 week sustained virologic response (投与終了 4 週後に HCV RNA が陰性)、VBT = ウイルス学的ブレイクスルー

- ^a 有効性判定基準 (投与終了 12 週後に HCV RNA が陰性) を満たす被験者を分子とし、すべての治験薬投与例を分母とした。
- ^b 有効性判定基準 (投与終了 24 週後に HCV RNA が陰性) を満たす被験者を分子とし、すべての治験薬投与例を分母とした。
- ^c ウイルス学的無効は、1) ウイルス学的ブレイクスルー、2) 投与 4 週後に HCV RNA 量がベースラインから 1 log₁₀ 未満の減少、3) EVR を達成しなかった場合、4) 投与 12 週後に HCV RNA が検出可能で、かつ 24 週後に HCV RNA が定量限界以上の場合、5) 投与終了時 (早期投与中止を含む) に HCV RNA が検出可能、又は 6) リラプスと定義し、本試験において最初に該当したウイルス学的無効の定義により分類した。
- ^d すべての治験薬投与例を分母とした (Modified ITT アプローチ)。
- ^e 投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず) となった被験者数を分母とした。

安全性

HCV ジェノタイプ 1 (ステージ 1 及びステージ 2) 及びジェノタイプ 4 (ステージ 2) の未治療例において、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + pegIFNα/RBV 併用療法の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、プラセボ + pegIFNα/RBV 併用療法と同様であった。治験薬投与中の安全性の結果を表 2.7.6.24-8 (ステージ 1) 及び表 2.7.6.24-9 (ステージ 2) に示す。

ステージ 1

- 死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象が 5 例で認められ、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群及びアスナプレビ

ル 600 mg 1 日 1 回群でそれぞれ 2 例 (16.7%)、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群で 1 例 (8.3%) であった。

- 被験者 4 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。この内訳は、インフルエンザ様疾患 (1 例、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群)、肝酵素上昇及び第 7 脳神経麻痺 (各 1 例、アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群) 及び無力症 (1 例、プラセボ群) であった。
- すべての群で最もよくみられた有害事象 (いずれかの群で 35%以上) は、疲労、下痢、頭痛、インフルエンザ様疾患、悪心、無力症、呼吸困難、皮膚乾燥、脱毛症、不眠症、易刺激性及び関節痛であった。有害事象のほとんどは重症度が Grade 1 又は 2 であり、Grade 4 の有害事象は認められなかった。
- 最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、pegIFN α /RBV で既知の絶対好中球数減少 [アスナプレビル群で 25.0%~33.3%、プラセボ群で 18.2%) であり、各群で同程度であった。臨床検査値異常のほとんどは重症度が Grade 1 又は 2 であった。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び総ビリルビン (TBIL) の増加が認められた。
 - ALT 増加は、プラセボ群よりもアスナプレビル投与群で多く認められた。全体として、投与 12 週後までに Grade 3 又は 4 の ALT 増加が 3 例で認められ、その内訳は、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群で 1 例及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群で 2 例であった。
 - Grade 3 又は 4 の TBIL 増加は、アスナプレビルの各用量群 (200 mg 1 日 2 回、600 mg 1 日 2 回及び 600 mg 1 日 1 回) でそれぞれ 1 例に認められた。
 - 肝機能検査値異常は、治験薬の投与中止後に回復した。アスナプレビル又はプラセボの全投与期間を完了しなかった被験者で、pegIFN α /RBV の投与を継続した場合でも、肝機能検査値の増加は回復した。すべての治験薬の投与を中止した被験者においても、肝機能検査値の増加は回復した。

表 2.7.6.24-8 投与期間中の安全性に関する要約、ステージ 1-治験薬投与例

結果の要約	被験者数(%)			
	ASV 200 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg QD (N = 12)	プラセボ (N = 11)
死亡	0	0	0	0
投与期間中の重篤な有害事象	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (9.1)
投与期間中の全有害事象	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)
最もよくみられた有害事象 (いずれかの群で 35%以上)				
疲労	6 (50.0)	5 (41.7)	10 (83.3)	5 (45.5)
下痢	6 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	1 (9.1)
頭痛	5 (41.7)	3 (25.0)	5 (41.7)	6 (54.5)
インフルエンザ様疾患	4 (33.3)	3 (25.0)	7 (58.3)	5 (45.5)
悪心	3 (25.0)	6 (50.0)	4 (33.3)	2 (18.2)

結果の要約	被験者数(%)			
	ASV 200 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg BID (N = 12)	ASV 600 mg QD (N = 12)	プラセボ (N = 11)
無力症	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	4 (36.4)
皮膚乾燥	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	1 (9.1)
呼吸困難	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	3 (27.3)
不眠症	7 (58.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (9.1)
易刺激性	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (36.4)
脱毛症	5 (41.7)	2 (16.7)	0	3 (27.3)
関節痛	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (36.4)
Grade 3 又は 4 の有害事象	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (27.3)
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常				
好中球 + 桿状核球	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	2 (18.2)
白血球	0	2 (16.7)	3 (25.0)	1 (9.1)
リンパ球	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	0
ALT	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0
AST	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0
ヘモグロビン	0	0	2 (16.7)	1 (9.1)
TBIL	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0
リパーゼ	0	1 (8.3)	0	0
血小板	0	0	1 (8.3)	0

略語： ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、QD = 1 日 1 回、TBIL = 総ビリルビン

ステージ 2

- アスナプレビル 200 mg 群で 2 例が死亡した。このうち 1 例（原因不明の敗血症及び敗血症性ショック）は投与期間中、1 例（多臓器不全）は追跡期間中であった。2 例とも、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。
- 被験者 17 例で重篤な有害事象が認められ、アスナプレビル 200 mg 群で 14 例（7.9%）及びプラセボ群で 3 例（4.9%）であった。ALT 増加が認められた 2 例は、アスナプレビル 200 mg 群であった。
- 被験者 13 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。このうち 10 例（5.6%）がアスナプレビル 200 mg 群、3 例（4.9%）がプラセボ群であった。
- すべての群で最もよくみられた有害事象（いずれかの群で 35%以上）は、頭痛、疲労、無力症、食欲減退及びインフルエンザ様疾患であった。
- 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、ベースラインにて肝硬変を有する被験者（25 例）の方がベースラインにて肝硬変を有しない被験者（212 例）よりわずかに高かった。
- 最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、pegIFNα/RBV で既知の絶対好中球数減少（アスナプレビル + pegIFNα/RBV 群で 28.4%、プラセボ群で 29.5%）であり、各群で同程度であった。臨床検査値異常のほとんどは重症度が Grade 1 又は 2 であった。
- ALT 及び TBIL の増加が認められた。
 - ALT 増加は、プラセボ群よりもアスナプレビル群で多く認められた。アスナプレビル 200 mg 群の被験者 72 例はベースラインの ALT は正常値であったが、このうち

21 例が試験中に Grade 1 又は 2 の ALT、8 例が Grade 3 又は 4 の ALT を発現した。プラセボ群の被験者 29 例はベースラインの ALT は正常値であったが、このうち 8 例が試験中に Grade 1 又は 2 の ALT を発現した。全体として、投与期間中に Grade 3 又は 4 の ALT 異常が 18 例で認められ、このうち 17 例がアスナプレビル 200 mg 群、1 例がプラセボ群であった。

- Grade 3 又は 4 の TBIL が、アスナプレビル 200 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例に認められた。
- 肝機能検査値異常は治験薬の投与中止後に回復した。アスナプレビル又はプラセボの全投与期間を完了しなかった被験者で、pegIFN α /RBV の投与を継続した場合でも肝機能検査値の上昇が回復した。すべての治験薬を中止した被験者においても、肝機能検査値の上昇は回復した。

表 2.7.6.24-9 投与期間中の安全性に関する要約、ステージ 2ー治験薬投与例

結果の要約	被験者数(%)	
	ASV 200 mg BID (N = 177)	プラセボ (N = 61)
死亡	2	0
投与期間中の重篤な有害事象	14 (7.9)	3 (4.9)
投与中止に至った有害事象	10 (5.6)	3 (4.9)
投与期間中の全有害事象	173 (97.7)	57 (93.4)
最もよくみられた有害事象(いずれかの群で 35% 以上)		
頭痛	66 (37.3)	26 (42.6)
疲労	62 (35.0)	26 (42.6)
無力症	63 (35.6)	17 (27.9)
食欲減退	43 (24.3)	22 (36.1)
インフルエンザ様疾患	37 (20.9)	23 (37.7)
Grade 3 又は 4 の有害事象	46 (26.0)	15 (24.6)
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常		
好中球 + 桿状核球	50 (28.4)	18 (29.5)
白血球	16 (9.1)	9 (14.8)
AST	19 (10.8)	1 (1.6)
ALT	17 (9.7)	1 (1.6)
リンパ球	16 (9.1)	5 (8.2)
ヘモグロビン	8 (4.5)	3 (4.9)
血小板	6 (3.4)	3 (4.9)
リパーゼ	5 (2.8)	0
TBIL	2 (1.1)	2 (3.3)

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、TBIL = 総ビリルビン

薬物動態

薬物動態の結果について、以下に要約する。

- アスナプレビル、RBV 及び pegIFN α 濃度を測定するためのアッセイは精密かつ正確であった。

- ・ アスナプレビルを 200～600 mg の用量範囲で 1 日 2 回投与したときの Tmax の中央値は 2～4 時間で、1～8 時間の範囲であった（ステージ 1）。
- ・ 投与 12 週後の Cmax、AUC(TAU)及び Cmin については、被験者間で大きなばらつきが認められた（ステージ 1）。
- ・ ばらつきは大きいものの、アスナプレビルの Cmax 及び AUC は用量に比例して増加した（ステージ 1）。
- ・ アスナプレビルの曝露量は、概して 2 週間の反復投与後に定常状態に達した（ステージ 1 及びステージ 2）。
- ・ RBV の Tmax は 1.0～12.5 時間の範囲で、中央値は 2.0 時間であった。Cmax、AUC(TAU) 及び Cmin は、すべての群で同程度であった（ステージ 1）。
- ・ 投与 12 週後及び 24 週後の pegIFN α のトラフ濃度は、すべての群で同程度であった（ステージ 1）。

その他

耐性

耐性についての結果を以下に要約する。

ステージ 1：

ベースラインのサンプルについて耐性検査を実施し、被験者 36 例（28 例がジェノタイプ 1a、8 例がジェノタイプ 1b）から NS3 プロテアーゼ配列のデータが得られた。ジェノタイプ 1a の被験者 28 例中 12 例（アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群で 9 例中 4 例、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群で 10 例中 5 例及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群で 9 例中 3 例）でグルタミン（Q）80 リジン（K）が検出され、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群の 12 例中 1 例では Q80 ロイシン（L）/K との混合が検出された。Q80K/L が認められた被験者 12 例中 11 例は SVR24 を達成した。ジェノタイプ 1a の被験者 28 例中 1 例（アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群）及びジェノタイプ 1b の 8 例中 1 例（アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群）でセリン（S）122 アスパラギン（N）が検出されたが、いずれの被験者も SVR24 を達成した。ジェノタイプ 1b の 8 例中 1 例（アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群）でバリニン（V）55 イソロイシン（I）が検出された。この被験者は投与 16 週後に追跡不能となったが、その時点での HCV RNA は陰性であった。

SVR24 達成例は 36 例中 31 例だったが、ウイルス学的無効による耐性検査実施の定義に該当した被験者はいなかった。

ステージ 2：

ジェノタイプ 1a の被験者では、IL 28B rs12979860 の遺伝子型が非 CC の場合、ベースラインにおける NS3 変異（Q80）とウイルス学的ブレイクスルーはわずかに関連する可能性があった。HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であり、NS3 配列が得られたすべてのウイルス学的無効例では、概して NS3 耐性変異が認められ、ジェノタイプ 1a ではアルギニン（R）155 のアミノ酸置換、ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 4 ではアスパラギン酸（D）168 のアミノ酸置換が多く認められた。

ベースラインにおける NS3 の 36、54、55、80、122 及び 168 番目のアミノ酸の変異が及ぼす影響についての評価したところ、ジェノタイプ 1a の Q80 の変異は、IL-28B 遺伝子型が非 CC の場合、ベースラインで変異が認められなかった被験者と比較して、アスナプレビル投与に対するウイルス学的ブレイクスルーの発現リスクを増加させると考えられた。

データベースロック時点で、ウイルス学的無効（ウイルス学的ブレイクスルー、partial responder、投与終了時に HCV RNA が検出及びリラプスの認められた被験者）が認められ、ウイルス学的無効の時点又はその付近で耐性検査を実施した 42 例中 37 例にアスナプレビルの耐性に関連する変異が検出された。

- 27 例がジェノタイプ 1a の被験者であり、検出された NS3 の変異は、R155K、D168 アラニン（A）/グルタミン酸（E）/V などであった。
 - R155 の変異が多く認められ、無効例 27 例中 21 例で認められた（21 例中 3 例では R155/D168 の混合変異が認められた）。
 - 無効例 27 例中 1 例では、ポピュレーション・シーケンスにより変異が認められず、無効例 27 例中 2 例はウイルス量が定量下限未満（検出）であった。
- 13 例がジェノタイプ 1b の被験者であり、検出された NS3 の変異は、D168A/E/グリシン（G）/ヒスチジン（H）/T/V などであった。
 - D168 の変異が、被験者 13 例中 12 例に認められた。
- 2 例がジェノタイプ 4 の被験者であり、検出された NS3 の変異は、D168E などであった。
 - D168 の変異は被験者 2 例中 1 例で認められた。
 - 被験者 2 例中 1 例では、NS3 の変異は認められなかった。

アスナプレビルの耐性に関連する変異は、ジェノタイプ及び耐性変異の種類に関係なく、概して最終評価時点後（投与終了 48 週後）まで持続した。

- ジェノタイプ 1a の被験者 19 例を投与終了 24 週後まで追跡した結果、被験者の 21%（19 例中 4 例）で野生型配列による NS3 耐性変異の置換又は部分置換が認められた。
- ジェノタイプ 1b の被験者 13 例を投与終了 24 週後まで追跡した結果、被験者の 54%（13 例中 7 例）で野生型配列による NS3 耐性変異の置換又は部分置換が認められた。
- ジェノタイプ 4 の被験者 1 例を投与終了 48 週後まで追跡した結果、野生型配列による NS3 耐性変異の置換は認められなかった。

結論

本試験において、安全性及び抗ウイルス活性に関して、以下の結果が得られた。

ステージ 1

- ステージ 1 では、アスナプレビル + pegIFN α /RBV 群の忍容性はすべての用量でおおむね良好であり、有害事象プロファイルは、プラセボ + pegIFN α /RBV 群と同様であった。下痢は、すべてのアスナプレビル群でプラセボ群より多く認められたが、ほとんどが軽

度であり投与中止には至らなかった。

- TBIL 増加を伴う、又は伴わない ALT/AST 増加が、アスナプレビル + pegIFN α /RBV 群でプラセボ + pegIFN α /RBV 群より多く認められた。これらの増加は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群よりもアスナプレビル 600 mg 用量群（アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群及びアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群）で多く認められた。
- 最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は好中球減少症であった。これは pegIFN α /RBV 併用療法で既知であり、発現割合は各群で同程度であった。アスナプレビル + pegIFN α /RBV 群では、血液学的パラメータ（ヘモグロビン値、好中球数、血小板数又はリンパ球数）に臨床的に重要な変化は認められなかった。これらの臨床検査値の変化は、プラセボ群と同程度であり、投与中止には至らなかった。
- eRVR を達成した被験者の割合で評価したアスナプレビルの抗ウイルス活性は、いずれのアスナプレビル群でも同程度であり、プラセボ群よりも高かった。
- アスナプレビル 600 mg 1 日 1 回群の SVR24 の達成割合は、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回群及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回群よりも高く、プラセボ群よりも高かった。
- 投与 4 週後の初回の薬物動態用サンプル採取までにアスナプレビルは定常状態に達し、ばらつきは大きいものの、アスナプレビルの C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。

ステージ 2

- ステージ 2 では、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + pegIFN α /RBV 群の忍容性はおおむね良好であり、有害事象プロファイルは、プラセボ + pegIFN α /RBV 群と同様であった。
- 下痢は、すべてのアスナプレビル群でプラセボ群よりもわずかに多く認められたが、ほとんどが軽度であり投与中止には至らなかった。
- アスナプレビルと pegIFN α /RBV の併用により、心臓血管系リスク又は汎血球減少症及び好中球減少症などの血液学的事象、肛門直腸障害、胃腸障害又は発疹の発現割合は増加しなかった。最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、pegIFN α /RBV 併用療法で既知の好中球減少症であり、発現割合は各群で同程度であった。アスナプレビル群では、血液学的パラメータ（ヘモグロビン値、好中球数、血小板数又はリンパ球数）に臨床的に重要な変化は認められなかった。これらの臨床検査値の変化は、プラセボ群と同程度であり、投与中止には至らなかった。
- TBIL の増加を伴う、又は伴わない ALT/AST 増加が、アスナプレビル + pegIFN α /RBV 群でプラセボ + pegIFN α /RBV 群より多く認められた。Grade 3 又は 4 の ALT/AST 増加が認められた被験者に肝臓の代償不全の徴候又は症状はみられなかった。トランスアミナーゼ上昇（ALT 増加／AST 増加）の有害事象により投与中止に至った被験者は、アスナプレビル群の 2 例のみであった。すべての事象について、短期間に著しい改善が認められた。投与中に Grade 3 又は 4 の ALT 増加を発現したアスナプレビル群の 17 例のうち、11 例が全投与期間を完了し、17 例中 14 例が SVR24 を達成

した。

- 重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、ベースラインにて肝硬変を有する被験者の方がベースラインにて肝硬変を有しない被験者よりわずかに高かった。
- HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 4 の被験者の治療において、アスナプレビルと pegIFNα/RBV の併用は有意な改善を示した。ジェノタイプ 1 の被験者では、アスナプレビル投与を受けた全被験者の SVR24 の達成割合は 63.5%に達した。さらに、アスナプレビルを併用することにより、PDR を達成した被験者の投与期間がほぼ半分に短縮され、HCV 治療において大きなベネフィットをもたらした。SVR24 を達成したジェノタイプ 1 の被験者の約 67%は、24 週間のアスナプレビル投与を受けた PDR 達成例であった。
- eRVR を達成した被験者の割合で評価したアスナプレビルの抗ウイルス活性は、アスナプレビルの各投与群で同程度であり、プラセボ群よりも高かった。
- SVR12 及び SVR24 の達成割合は、24 週間アスナプレビル群及び 12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群の方が 12 週間アスナプレビル + 36 週間プラセボ群より高く、ウイルス学的無効例が少なかった。12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群は、24 週間アスナプレビル群よりも SVR24 時点での効果が高かった。これらの差が認められた理由には、24 週間アスナプレビル群では追加の被験者 3 例が non-responder として分類され（2 例は追跡不能、1 例は同意撤回による）、12 週間アスナプレビル + 12 週間プラセボ群では 1 例が死亡したことが挙げられる。なお、両群で少数の被験者（3 例）の投与終了 24 週後の HCV RNA が欠測値であった。
- 過去のデータと同様に、ジェノタイプ 1a の被験者、肝硬変を有する被験者及びベースラインの HCV RNA が高値の被験者ではアスナプレビル群とプラセボ群の SVR24 達成割合に差が認められた。
- ジェノタイプ 4 の被験者では、プラセボ群に対してアスナプレビル群で eRVR、RVR 及び cEVR の達成による抗ウイルス活性が認められた。また、ジェノタイプ 4 の被験者では、プラセボ群よりもアスナプレビル群で SVR24 の達成割合が高かった。
- アスナプレビルは、投与 2 週後の初回の薬物動態用サンプル採取までに定常状態に達した。
- アスナプレビル群におけるウイルス学的無効は、アスナプレビルの耐性変異の出現と関連していた。ジェノタイプ 1a の被験者では R155K のアミノ酸置換が多く認められ、ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 4 の被験者では D168 のアミノ酸置換が多く認められた。ジェノタイプ 1a の被験者における投与中のウイルス学的無効は、投与前から存在する Q80K 及び IL28B の遺伝子型と関連している可能性がある。

付録 2.7.6.24-1 死亡に至った有害事象の一覧

ステージ 2

投与群	被験者番号	人種	発現時投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続期 間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
ASV 200 mg BID 群	AI447016-46-20145	白人	ASV 0 mg	女性	3	敗血症	173 日目	5 日間	関連なし	非常に 重度	重篤	中断	死亡
						敗血症性ショック	174 日目	4 日間	関連なし	非常に 重度	重篤	中断	死亡
ASV 200 mg BID 群	AI447016-47-20043	白人	投与終了	男性	4	感染 ^a	241 日目	14 日間	関連なし	非常に 重度	重篤	なし	死亡

^a 医師報告用語は感染の疑い（Suspected Infection）、死因は多臓器不全（Multiorgan Failure）と報告された。

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回

MedDRA version: 15.1

出典：5.3.5.1.1（表 S 6.1-S2）

付録 2.7.6.24-2 他の重篤な有害事象の一覧：登録例（AI447016 試験）

ステージ 1

投与群	被験者番号	人種	発現時投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続期 間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
投与前	AI447016-1-10050	黒人／ アフリ カ系米 国人	投与前	男性	4■	胸水	投与前	42 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-15-10021	白人	ASV 400 mg	男性	5■	腺癌	230 日目	266 日 間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-34-10011	白人	ASV 400 mg	男性	5■	腹痛	7 日目	8 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
ASV 600 mg BID 群	AI447016-13-10029	黒人／ アフリ カ系米 国人	ASV 400 mg	女性	5■	甲状腺腫	325 日目	56 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
			投与終了			HIV 検査陽性	380 日目	継続	関連なし	重度	重篤	なし	未回復
ASV 600 mg QD 群	AI447016-16-10043	白人	ASV 600 mg	男性	6■	肝細胞損傷	43 日目	42 日間	関連あり	重度	重篤	なし	回復
ASV 600 mg QD 群	AI447016-19-10042	黒人／ アフリ カ系米 国人	ASV 600 mg	男性	3■	虫垂炎	157 日目	6 日間	関連なし	重度	重篤	中断	回復

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、QD = 1 日 1 回

MedDRA version: 15.1

出典：5.3.5.1.1（表 S.6.2C）

ステージ 2

投与群	被験者番号	人種	発現時投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続期 間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
ASV 200 mg BID 群	AI447016-2-20235	白人	ASV 400 mg	男性	5	吐血	66 日目	38 時 間	関連なし	非常に 重度	重篤	中断	回復
			ASV 400 mg			メレナ	66 日目	38 時 間	関連なし	非常に 重度	重篤	中断	回復
			ASV 400 mg			上部消化管出血	66 日目	5 日間	関連なし	非常に 重度	重篤	中断	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-3-20150	白人	投与終了	女性	3	急性ストレス反応	205 日目	14 日 間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-12-20229	白人	ASV 400 mg	男性	2	アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	72 日目	70 日 間	関連あり	非常に 重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-12-20248	白人	ASV 0 mg	男性	2	好中球数減少	120 日目	継続	関連あり	非常に 重度	重篤	中断	未回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-13-20070	黒人／ アフリ カ系米 国人	ASV 400 mg	女性	4	上腹部痛	42 日目	14 日 間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
			ASV 400 mg			無力症	42 日目	継続	関連なし	重度	重篤	なし	未回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-15-20256	白人	ASV 400 mg	女性	4	急性精神病	20 日目	継続	関連あり	中等度	重篤	中止	未回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-24-20128	白人	ASV 400 mg	女性	5	鼻出血	59 日目	48 時 間	関連なし	重度	重篤	中断	回復
			ASV 400 mg			鼻出血	60 日目	5 日間	関連なし	重度	重篤	中断	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-24-20227	白人	投与終了	男性	4	脳血管発作	305 日目	10 日 間	関連なし	非常に 重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-26-20077	白人	ASV 400 mg	男性	4	胸痛	99 日目	3 日間	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
			ASV 400 mg			失神	99 日目	3 日間	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-28-20014	白人	投与終了	男性	4	ブドウ球菌感染	350 日目	継続	関連なし	重度	重篤	なし	未回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-32-20316	白人	ASV 0 mg	女性	5	菌血症	109 日目	6 日間	関連あり	重度	重篤	なし	回復
			ASV 0 mg			腎盂腎炎	109 日目	6 日間	関連あり	重度	重篤	なし	回復
			ASV 0 mg			腎結石症	109 日目	6 日間	関連あり	重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-33-20038	白人	ASV 0 mg	男性	5	尿路感染	219 日目	48 時 間	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-38-20055	その他	ASV 400 mg	男性	2	自殺企図	26 日目	6 日間	関連あり	非常に	重篤	中止	回復

投与群	被験者番号	人種	発現時投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続期 間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
										重度			
ASV 200 mg BID 群	AI447016-39-20037	白人	投与終了	女性	4	甲状腺機能亢進症	193 日目	47.2 時間	関連あり	重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-41-20286	白人	ASV 400 mg	男性	6	浮動性めまい	54 日目	4 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-44-20127	白人	投与終了	男性	4	組織球症	302 日目	79 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-45-20237	白人	ASV 0 mg	女性	5	胃炎	118 日目	18.7 時間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-46-20051	白人	投与終了	男性	5	肝の悪性新生物	248 日目	311 日間	関連なし	非常に 重度	重篤	なし	回復
ASV 200 mg BID 群	AI447016-47-20108	白人	ASV 200 mg	女性	5	高ビリルビン血症	64 日目	4 日間	関連あり	重度	重篤	中止	回復
			ASV 200 mg			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	64 日目	4 日間	関連あり	重度	重篤	中止	回復
			ASV 200 mg			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	64 日目	4 日間	関連あり	非常に 重度	重篤	中止	回復
プラセボ群	AI447016-4-20185	白人	ASV 0 mg	男性	5	胆管閉塞	128 日目	13 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
プラセボ群	AI447016-28-20019	白人	ASV 0 mg	男性	4	椎間板突出	339 日目	82 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
プラセボ群	AI447016-28-20026	白人	投与終了	男性	5	小腸閉塞	380 日目	4 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
			投与終了			憩室	382 日目	継続	関連なし	軽度	重篤	なし	未回復
プラセボ群	AI447016-47-20187	白人	ASV 0 mg	女性	5	腹痛	113 日目	2 日間	関連なし	中等度	重篤	中断	回復
			ASV 0 mg			嘔吐	113 日目	2 日間	関連なし	中等度	重篤	中断	回復
			ASV 0 mg			筋骨格痛	113 日目	2 日間	関連なし	中等度	重篤	中断	回復

略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回

MedDRA version: 15.1

出典：5.3.5.1.1（表 S.6.2C-S2）

2.7.6.25 AI447026 試験（評価資料、5.3.5.2.1）

試験の標題： インターフェロンとリバビリン併用療法の non-responder 及びインターフェロン治療不適格の未治療例／不耐容例であるジェノタイプ 1b C 型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル塩酸塩とアスナプレビルの併用投与による第 3 相国内試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： 24 施設（日本）

公表文献： なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：2012 年 1 月 ■ 日

試験終了日：2013 年 ■ 月 ■ 日

試験の相： 第 3 相

目的

主要目的

- ペグインターフェロンアルファ／リバビリン (pegIFN α /RBV) 又はインターフェロンベータ／リバビリン (IFN β /RBV) の non-responder (null responder 及び partial responder を含む) 及びインターフェロン (IFN) 治療不適格の未治療例／不耐容例の各集団における投与終了 24 週後の sustained virologic response (SVR24) 達成割合により、抗ウイルス活性を評価する。
SVR24 は、投与終了 24 週後の HCV RNA が定量下限 (15 IU/mL) 未満（検出又は検出せず）と定義する。

副次目的

- 重篤な有害事象、有害事象による投与中止、有害事象及び臨床検査値異常の発現割合により安全性を評価する。
- 各集団の抗ウイルス活性を以下の項目により評価する。
 - 投与 1、2、4、6、8、10 及び 12 週後、投与 4 週後かつ 12 週後、投与終了時又は投与終了 12 週後に、HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）の被験者の割合
 - 投与 1、2、4、6、8、10 及び 12 週後、投与 4 週後かつ 12 週後、投与終了時又は投与終了 12 及び 24 週後に、HCV RNA が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合
- 有効性とインターロイキン 28B (IL-28) 遺伝子の rs12979860 一塩基多型 (SNP) の関係性を評価する。

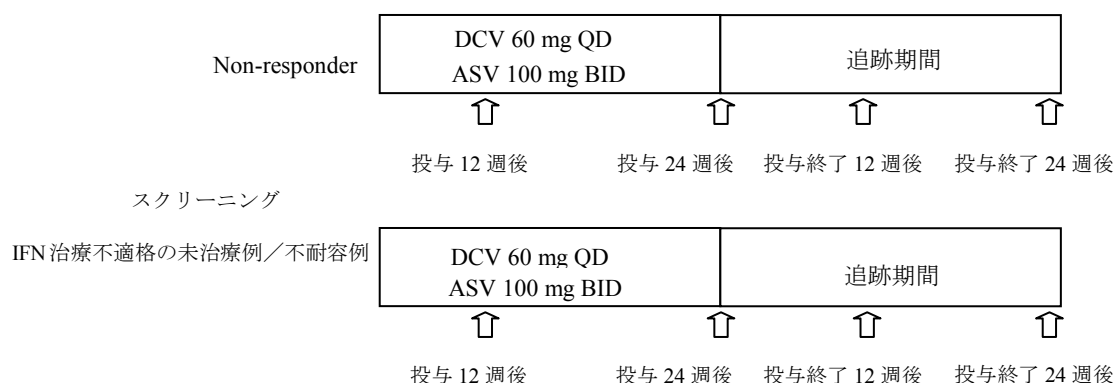
試験デザイン

本試験は、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者を対象とした第 3 相オープンラベル試験であった。2 つの患者集団として、non-responder (null responder 及び partial responder を含む) 及び IFN

治療不適格の未治療例／不耐容例を登録した。

合計約 200 例にダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）60 mg 1 日 1 回とアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回を 24 週間併用投与し、投与終了時の HCV RNA 量にかかわらずその後 24 週間追跡した。ウイルス学的リラプスが認められた被験者についても、抗ウイルス治療を行わずに 24 週間追跡した。試験期間は最長で 48 週間であった。

図 2.7.6.25-1 試験デザイン



略語：ASV = アスナプレビル、BID = 1 日 2 回、DCV = ダクラタスビル、IFN = インターフェロン、QD = 1 日 1 回

被験者数（計画時及び解析時）

試験計画時の予定被験者数は 200 例であった（non-responder 約 80 例、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例最大 120 例）。259 例が登録され、そのうち 222 例が治験薬の投与を受けた。その内訳は non-responder が 87 例、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例が 135 例であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

対象となる患者は、年齢 20～75 歳でジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者の男性及び女性とした。本試験では以下の 2 つの患者集団を設けた。

- PegIFN α /RBV 又は IFN β /RBV の non-responder (null responder 及び partial responder を含む、以下 non-responder とする)。Non-responder は、pegIFN α /RBV 又は IFN β /RBV を 12 週以上投与しても HCV RNA が陰性（HCV RNA が検出されない）にならなかった被験者と定義する。
- IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例
 - IFN 治療不適格の未治療例とは、IFN による HCV 治療を受けたことがなく、貧血、好中球減少症、血小板減少症、うつ病、その他の合併症又は高齢のいずれかの条件に該当するため、IFN 治療を受けることができず、かつ今後 12 ヶ月間 IFN 治療を受ける予定のない患者と定義する。

- IFN 治療不耐容例とは、IFN を含む治療を受けたが、IFN 及び／又は RBV の毒性のため、12 週間未満で治療を中止した患者と定義する。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

被験者にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回とアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回を 24 週間併用投与し、治験薬の最終投与から 24 週間追跡した。治験薬の情報を表 2.7.6.25-1 に示す。

表 2.7.6.25-1 治験薬識別番号

治験薬	剤形	製品ロット番号
ダクラタスビル 60 mg	フィルムコーティング錠（フリー体）	6006, 6009
アスナプレビル 100 mg	軟カプセル	7208, 7208A

評価項目

有効性

主要有効性評価

各集団の SVR24 達成割合による抗ウイルス活性の評価

副次有効性評価

- 以下の時点における HCV RNA が定量下限（15 IU/mL）未満（検出又は検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4、6、8、10 及び 12 週後、投与 4 週後かつ 12 週後、投与終了時もしくは投与終了 12 週後（SVR12）
- 以下の時点における HCV RNA が定量下限未満（検出せず）の被験者の割合：投与 1、2、4 週後 [rapid virologic response (RVR)]、投与 6、8、10 及び 12 週後 [complete virologic response (cEVR)]、投与 4 週後かつ 12 週後 [extended rapid virologic response (eRVR)]、投与終了時、投与終了 12 週後、投与終了 24 週後
- IL-28B の遺伝子型（IL-28B rs12979860 の遺伝子型が CC、CT 又は TT）別の SVR24 達成割合

ウイルス学的無効

本試験ではウイルス学的無効を以下のとおり定義する。

- ウイルス学的ブレイクスルー（VBT）：投与中に、2 回連続して最低値から 1 log₁₀ 超の HCV RNA 量の増加又は HCV RNA 陰性が 2 回連続して判定された後、定量下限以上の HCV RNA が 2 回連続して認められた場合
- リラプス：投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）となった後、追跡期間中に HCV RNA が定量下限以上になった場合

- Null response：投与4週後に HCV RNA 量がベースラインから $1 \log_{10}$ 未満の減少
- 投与終了時に HCV RNA が定量下限以上又は定量下限未満（検出）の場合

安全性

安全性評価項目は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常とした。

その他

臨床的無効に関連する耐性変異について検査を実施した。すべての被験者のベースラインのサンプル及び、ウイルス学的無効が認められ、HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上となった被験者のサンプルを対象に検査を実施した。

統計手法

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に、要約統計量及び探索的解析により評価した。抗ウイルス活性の評価項目の二値データは、modified intent-to-treat (ITT) アプローチ及び観測されたデータのみを用いたアプローチで評価した。いずれの解析でも、有効性判定基準を満たす被験者を分子とした。Modified ITT アプローチでは、治験薬投与例を分母とした。観測されたデータを用いたアプローチでは、解析を行う評価週ごとに分母を定めた。その分母は、評価可能な測定値を有する被験者数と定義した。達成割合は、二項分布の正確な両側 95%信頼区間と共に示した。コホートの安全性の中止規定は治験実施計画書に記載のとおり評価した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

登録された 259 例中 222 例 (non-responder 87 例、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 135 例) が治験薬の投与を受けた。

ほとんどの被験者 (non-responder 83.9%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 89.6%) が 24 週間の投与期間を完了した (表 2.7.6.25-2)。効果不十分及び有害事象のためにダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の中止に至った被験者は、non-responder でそれぞれ 12.6%及び 2.3%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例でそれぞれ 3.0%及び 6.7%であった。

Non-responder 78 例、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 135 例の合計 213 例がダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法後の追跡期間に移行した。(表 2.7.6.25-2)。追跡期間に移行しなかった non-responder 9 例は、レスキュー療法としてダクラタスビル + アスナプレビル + pegIFN α /RBV 併用投与を受けた。追跡期間に移行した 213 例のうち、212 例が 24 週間の追跡期間を完了し、non-responder 1 例が同意撤回により試験を完了しなかった。

表 2.7.6.25-2 被験者の内訳：治験薬投与例

	被験者数 (%)		
	Non-responder	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例	合計
治験薬を投与された被験者	87	135	222
投与期間を完了した被験者	73 (83.9)	121 (89.6)	194 (87.4)
投与期間を完了できなかった被験者	14 (16.1)	14 (10.4)	28 (12.6)
効果不十分	11 (12.6)	4 (3.0)	15 (6.8)
有害事象	2 (2.3)	9 (6.7)	11 (5.0)
被験者からの投与中止の申し出	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
追跡期間へ移行した被験者	78	135	213
追跡期間を完了した被験者	77 (98.7)	135 (100.0)	212 (99.5)
追跡期間へ完了できなかった被験者	1 (1.3)	0	1 (0.5)
被験者の同意撤回	1 (1.3)	0	1 (0.5)

略語：IFN = インターフェロン

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.25-3 に示す。治験薬投与例の性別は男性が 34.7%、女性が 65.3%であった。年齢の中央値は 62.5 歳、65 歳以上の被験者は 40.1%であった。すべての被験者は日本人であった。平均 BMI は 22.56 kg/m² であった。

ほとんど (85.1%) の被験者 (non-responder の 92%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例の 80.7%) はベースラインのウイルス量が高値であった (800,000 IU/mL 以上)。ベースラインで肝硬変を有する被験者の割合は約 10%であった。本試験のすべての被験者は HCV ジェノタイプ 1b に感染していた。全体として、被験者の 49.5%で IL-28B rs12979860 の遺伝子型が CC であり、50.4%が非 CC であった (表 2.7.6.25-3)。予想されたとおり、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では遺伝子型が CC の被験者が多く、non-responder では遺伝子型が非 CC の被験者が多かった。このことは、母集団分布を反映していた。

表 2.7.6.25-3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

	Non-responder (N = 87)	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
年齢 (歳)			
平均値	59.7	61.2	60.6
最小値, 最大値	42, 74	24, 75	24, 75
年齢分類 (n, %)			
65 歳未満	60 (69.0)	73 (54.1)	133 (59.9)
65 歳以上	27 (31.0)	62 (45.9)	89 (40.1)
性別 (n, %)			
男性	39 (44.8)	38 (28.1)	77 (34.7)
女性	48 (55.2)	97 (71.9)	145 (65.3)

	Non-responder (N = 87)	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
人種 (n, %) 日本人	87 (100.0)	135 (100.0)	222 (100.0)
HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) 平均値	6.8	6.6	6.6
HCV RNA 量の分類 (n, %) 800000 IU/mL 未満 800000 IU/mL 以上	7 (8.0) 80 (92.0)	26 (19.3) 109 (80.7)	33 (14.9) 189 (85.1)
HCV ジェノタイプ (n, %) 1b	87 (100.0)	135 (100.0)	222 (100.0)
前治療での効果 (n, %) Null responder Partial responder その他 ^a 報告なし ^b	48 (55.2) 36 (41.4) 3 (3.4) 0	0 0 35 (25.9) 100 (74.1)	48 (21.6) 36 (16.2) 38 (17.1) 100 (45.0)
肝硬変 (n, %) なし あり	76 (87.4) 11 (12.6)	124 (91.9) 11 (8.1)	200 (90.1) 22 (9.9)
IL-28B の遺伝子型 (n, %) rs12979860 CC CT TT rs8099917 GG GT TT 報告なし	16 (18.4) 66 (75.9) 5 (5.7) 5 (5.7) 63 (72.4) 19 (21.8) 0	94 (69.6) 40 (29.6) 1 (0.7) 1 (0.7) 39 (28.9) 93 (68.9) 2 (1.5)	110 (49.5) 106 (47.7) 6 (2.7) 6 (2.7) 102 (45.9) 112 (50.5) 2 (0.9)

^a 前治療での効果が確認できなかった non-responder 3 例、IFN 治療不耐容例 35 例は「その他」に分類した。

^b 治療不適格の未治療例は「報告なし」に分類した。

略語：HCV = C 型肝炎ウイルス、IFN = インターフェロン、IL = インターロイキン、RNA = リボ核酸

服薬遵守

全体で、ダクラタスビル及びアスナプレビルの服薬遵守率（予定された用量及び投与期間）が 95%以上であった被験者の割合は 93.7%であった（non-responder では 96.6%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では 91.9%）。

有効性

Modified ITT アプローチに基づく有効性の結果を以下に要約する（表 2.7.6.25-4）。

- 主要評価項目である SVR24: ダクラタスビル (60 mg 1 日 1 回) とアスナプレビル (100 mg 1 日 2 回) の 24 週間併用投与は高い効果を示した。Non-responder では 80.5%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例では 87.4%が SVR24 を達成した。
- 投与中及び投与後の抗ウイルス活性：

- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法は、RVR、cEVR 及び eRVR の高い達成割合に示されるとおり、迅速かつ早期の抗ウイルス活性を示した。EOTR 達成割合は高く、抗ウイルス活性は投与終了時まで持続した。
- SVR12 と SVR24 が一致した割合は高かった (99.3%~100.0%)。
- SVR24 の positive predictive value が最も高かったのは cEVR であった。
- PegIFNα/RBV の治療効果に影響を及ぼすことが知られているベースライン因子（性別、年齢、ベースラインの HCV RNA 量、ベースラインでの肝硬変、患者集団及び SNP）は、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の効果には影響を及ぼさないことが示唆された。SVR の達成割合は、各サブグループを通じて高かった。
- 服薬遵守率が 95%以上の被験者は、95%未満の被験者よりも SVR24 の達成割合が高くなることが示唆された [それぞれ 179/193 例 (92.7%) 及び 9/29 例 (31.0%)]。
- 両集団共にウイルス学的無効は少なかった。
 - VBT : non-responder 10 例 (11.5%) 及び IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 4 例 (3.0%) に VBT が認められた。
 - 投与終了時に HCV RNA が検出：ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の投与終了時に、non-responder 1 例 (1.1%) 及び IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 2 例 (1.5%) で HCV RNA が検出された。
 - リラプス：追跡期間中に、non-responder 6 例 (7.9%) 及び IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 11 例 (8.5%) にリラプスが認められた。

表 2.7.6.25-4 有効性：治験薬投与例

Modified ITT	Non-responder (N = 87)	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
ウイルス学的評価項目 [達成例 (%)]			
主要評価項目			
SVR24	70 (80.5)	118 (87.4)	188 (84.7)
95% CI	(72.1, 88.8)	(81.8, 93.0)	(79.9, 89.4)
副次及びその他の有効性評価項目			
RVR	53 (60.9)	114 (84.4)	167 (75.2)
95% CI	(50.7, 71.2)	(78.3, 90.6)	(69.5, 80.9)
cEVR	77 (88.5)	125 (92.6)	202 (91.0)
95% CI	(81.8, 95.2)	(88.2, 97.0)	(87.2, 94.8)
eRVR	48 (55.2)	106 (78.5)	154 (69.4)
95% CI	(44.7, 65.6)	(71.6, 85.4)	(63.3, 75.4)
EOTR	76 (87.4)	129 (95.6)	205 (92.3)
95% CI	(80.4, 94.3)	(92.1, 99.0)	(88.8, 95.8)
SVR12	70 (80.5)	119 (88.1)	189 (85.1)
95% CI	(72.1, 88.8)	(82.7, 93.6)	(80.5, 89.8)

Modified ITT	Non-responder (N = 87)	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
ウイルス学的無効例の合計	17 (19.5)	17 (12.6)	34 (15.3)
投与中のウイルス学的無効	11 (12.6)	6 (4.4)	17 (7.7)
ウイルス学的ブレイクスルー	10 (11.5)	4 (3.0)	14 (6.3)
投与終了時に HCV RNA が検出	1 (1.1)	2 (1.5)	3 (1.4)
リラプス [投与終了時に HCV RNA が定 量下限未満 (検出せず) の被験者]	6/76 (7.9)	11/129 (8.5)	17/205 (8.3)

略語：cEVR = complete early virologic response [投与 12 週後の HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)]、CI = 信頼区間、EOTR = 投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)、eRVR = extended rapid virologic response [投与 4 週間及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満 (検出せず)]、HCV = C 型肝炎ウイルス、IFN = インターフェロン、ITT = intent-to-treat、RNA = リボ核酸、RVR = rapid virologic response [投与 4 週後の HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)]、SVR12/SVR24 = それぞれ投与終了 12 週間及び 24 週後の sustained virologic response [HCV RNA が定量下限 (15 IU/mL) 未満 (検出又は検出せず)]

安全性

本試験において、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の忍容性は、non-responder 及び IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例のいずれにおいてもおおむね良好であった(表 2.7.6.25-5)。

- ・ 本試験期間中に、死亡は報告されなかった。
- ・ 治験薬との因果関係を問わない投与中の重篤な有害事象が被験者全体の 5.9%において報告された。
- ・ 全体として、投与中の Grade 3 又は 4 の有害事象 (16.7%) 及び投与中止に至った有害事象 (5.0%) の発現割合は低かった。
- ・ 投与中止に至った有害事象として最もよくみられた有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及び／又は血中ビリルビン増加であった。10 例が ALT/AST 増加により投与を中止し、そのうち 3 例では血中ビリルビン増加も投与中止に至った有害事象として報告された。この 10 例のうち 8 例が SVR24 を達成した。
- ・ 投与中に最もよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、ALT 増加、AST 増加、発熱及び下痢であった。
- ・ 投与中に最もよくみられた臨床検査値異常は ALT/AST 上昇であった。
- ・ Grade 3 又は 4 の ALT 上昇 (7.2%)、AST 上昇 (5.4%) 及び総ビリルビン上昇 (0.9%) の発現割合は低かった。ALT/AST 上昇は約 10 週間までに認められ、約 2.5 週間で速やかに改善した (「ALT/AST の上昇及び改善の動態」参照)。
- ・ 薬物性肝障害が疑われる症例が 2 例確認された。1 例は non-responder、1 例は IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例であった。
- ・ 安全性プロファイルには、ベースラインにおける肝硬変の有無による臨床的に重要な差は認められなかった (表 2.7.6.25-6)。

表 2.7.6.25-5 投与中の安全性データの要約：治験薬投与例

	被験者数 (%)		
	Non-responder (N = 87)	IFN 治療不適格の 未治療例／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
有害事象			
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	4 (4.6)	9 (6.7)	13 (5.9)
投与中止に至った有害事象	2 (2.3)	9 (6.7)	11 (5.0) ^a
Grade 3 又は 4 の有害事象	9 (10.3)	28 (20.7)	37 (16.7)
最もよくみられた有害事象 (いずれかの群で 10%超)			
鼻咽頭炎	27 (31.0)	40 (29.6)	67 (30.2)
頭痛	17 (19.5)	18 (13.3)	35 (15.8)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	11 (12.6)	24 (17.8)	35 (15.8)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	10 (11.5)	18 (13.3)	28 (12.6)
発熱	15 (17.2)	12 (8.9)	27 (12.2)
下痢	10 (11.5)	12 (8.9)	22 (9.9) ^b
Grade 3 又は 4 の臨床検査値 異常			
ヘモグロビン	1 (1.1)	6 (4.4)	7 (3.2)
好中球数	1 (1.1)	0	1 (0.5)
リンパ球数	1 (1.1)	5 (3.7)	6 (2.7)
血小板	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
ALT	4 (4.6)	12 (8.9)	16 (7.2)
AST	2 (2.3)	10 (7.4)	12 (5.4)
総ビリルビン	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
クレアチニン	0	1 (0.7)	1 (0.5)
リパーゼ	0	1 (0.7)	1 (0.5)

^a 投与中止に至った有害事象 11 件のうち 10 件は肝機能検査値上昇であった。

^b 投与中止に至った下痢、頭痛、鼻咽頭炎及び発熱はなかった。

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、IFN = インターフェロン

表 2.7.6.25-6 投与中の安全性データの要約：肝硬変を有する被験者及び有さない被験者

	肝硬変あり N = 22	肝硬変なし N = 200	合計 N = 222
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2 (9.1)	11 (5.5)	13 (5.9)
投与中止に至った有害事象	2 (9.1)	9 (4.5)	11 (5.0)
いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象 鼻咽頭炎	7 (31.8)	60 (30.0)	67 (30.2)

	肝硬変あり N = 22	肝硬変なし N = 200	合計 N = 222
下痢	1 (4.5)	21 (10.5)	22 (9.9)
頭痛	1 (4.5)	34 (17.0)	35 (15.8)
発熱	3 (13.6)	24 (12.0)	27 (12.2)
Grade 3 又は 4 の ALT/AST 上昇			
ALT	1 (4.5)	15 (7.5)	16 (7.2)
AST	1 (4.5)	11 (5.5)	12 (5.4)

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ASV = アスナプレビル、DCV = ダクラタスビル

ALT/AST の上昇及び改善の動態

試験中の ALT/AST 上昇について詳細に検討するため、ALT/AST の上昇から改善又は回復までの期間を評価した。ベースラインの ALT/AST が Grade 3 又は 4 の被験者は試験に組み入れられないため、ALT/AST 上昇までの期間の定義は、ALT/AST が Grade 3 以上となるまでの期間又は ALT/AST が Grade 4 となるまでの期間の 2 通りとした。ALT/AST 上昇からの改善は Grade 1 段階の改善と定義し、ALT/AST 上昇からの回復は ALT/AST 上昇前の最も低かった Grade への回復と定義した。

- 投与中に Grade 3 又は 4 の ALT 上昇がみられた 16 例では、最初の ALT 上昇までの期間の中央値は 70.0 日（10 週、範囲：27.0～142.0 日）、ALT 改善までの期間の中央値は 18.5 日（約 2.5 週、範囲：3.0～43.0 日）であった。ALT 上昇から最低値又はベースラインに回復するまでの期間の中央値は、29.5 日（約 4 週、範囲：8.0～78.0 日）であった。
- 投与中に Grade 3 又は 4 の AST 上昇がみられた 12 例では、最初の AST 上昇までの期間の中央値は 70.0 日（10 週、範囲：27.0～155.0 日）、AST 改善までの期間の中央値は 13.0 日（約 2 週、範囲：3.0～30.0 日）であった。AST 上昇から最低値又はベースラインに回復するまでの期間の中央値は 21.0 日（3 週、範囲：6.0～78.0 日）であった。

過敏症

本試験期間中に、発熱、好酸球増加症及び肝機能検査値異常など、過敏症反応とみられる一連の臨床症状が 1 例で認められた。当該被験者は、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の開始から約 4 週後、発熱（38.4℃）、Grade 4 の ALT/AST 増加、Grade 3 の血中ビリルビン増加及び Grade 2 の C 反応性蛋白（CRP）増加を発現した。臨床検査では、好酸球増加、サイトメガロウイルス IgG 増加（13.9、基準値：0.00～1.99）、エプスタイン・バーウイルス抗 EBNA IgG／（酵素免疫法）増加（1.9、基準値：0.00～0.49）が認められた。当該被験者にはステロイド（プレドニゾロン）による治療が行われた。投与中止から約 20 日後、AST、ビリルビン、CRP 及び好酸球は基準値内に回復した。皮膚病変及びリンパ節腫脹が認められなかったことから、薬剤誘発性過敏症症候群は否定された。

薬物動態

薬物動態に関する主な所見を以下に要約する。

- Intensive PK を評価した被験者では、ダクラタスビル曝露量の幾何平均値は non-responder よりも IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例の方が高かった。しかし、曝露量はダクラタスビルの 60 mg 1 日 1 回投与で想定される範囲内であった。
- Intensive PK を評価した被験者では、アスナプレビルの曝露量は軟カプセルの 100 mg 1 日 2 回投与で想定される範囲内であり、non-responder と IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例の間で明らかな差は認められなかった。定常状態におけるアスナプレビルの C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} には大きなばらつきがみられた。
- トラフ濃度の幾何平均値より、ダクラタスビル及びアスナプレビルの濃度は、投与 2 週後の初回採血時点までには安定していた。

薬力学

SVR 未達成例の少数例を除き、ダクラタスビル及びアスナプレビルのトラフ値の個体内幾何平均値は、SVR 達成例よりも SVR 未達成例の方が低かった。Intensive PK 評価を行った被験者では、試験期間全体の曝露量についてより頑健な評価が得られた。ダクラタスビル及びアスナプレビルのトラフ濃度が共に低かった被験者のほとんどが SVR を達成したため、これらの値はウイルス学的無効の独立した予測因子にはならなかった。しかし、ウイルス学的無効が認められた被験者では、アスナプレビル及びダクラタスビルの両方またはどちらか一方のトラフ濃度が中央値未満であることが多く、ベースラインでウイルス耐性に関連する遺伝子変異が確認されていた。

その他

HCV薬剤耐性

耐性検査の基準に該当するウイルス学的無効例 34 例（non-responder 17 例、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例 17 例）の結果を以下に示す。

- ダクラタスビル及びアスナプレビル共に、耐性変異を示す特性は概してウイルス学的無効の時点又はその付近で認められた [ウイルス学的無効例の 82% (28/34 例)]。
- ベースラインでの被験者の HCV 非構造蛋白 (NS) 5A の配列において、最もよく認められたジェノタイプ 1b の耐性変異は、NS5A-Y93H であった [被験者の 14.0% (30/214 例)]。この変異を有する被験者の 57% (17/30 例) で治療が無効となった。
- ウイルス学的無効と、ベースラインでのダクラタスビル耐性変異 NS5A-L31M/V 及び Y93H との間に関連が認められた。
- ベースラインで NS3 及び NS5A 変異が認められても、投与中の RVR 達成割合に影響はなかった。
- ウイルス学的効果 (SVR12 を含む) の達成割合はすべての rs12979860 遺伝子型で同程度であり、IL-28B の遺伝子型はウイルス学的無効の予測因子にはならなかった。

結論

日本人の non-responder 及び IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例におけるダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法の安全性及び抗ウイルス活性に関する結論を以下に示す。

- SVR24 の達成割合は、non-responder で 80.5%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 87.4%、全体で 84.7%であり、IFN による治療が困難な患者集団において高い有効性を示した。
- SVR12 と SVR24 が一致した割合は、non-responder で 100%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 99.3%であった。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法は、迅速かつ早期の抗ウイルス活性を示した。RVR は全体で 75.2% (non-responder で 60.9%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 84.4%)、cEVR は全体で 91.0% (non-responder で 88.5%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 92.6%) であった。
- 投与中の早期の抗ウイルス活性の指標は SVR の良好な予測因子であり、SVR24 の positive predictive value が最も高かったのは cEVR であった (cEVR を達成した non-responder で 90.9%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 92.0%)。
- EOTR の達成割合は全体で 92.3%と高く、non-responder で 87.4%、IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例で 95.6%と両集団で同程度であった。
- IL-28B の遺伝子型は SVR の達成割合に影響を及ぼさなかった。本試験において、CC と非 CC の間で SVR 達成割合は同程度であった。
- 服薬遵守率が 95%以上であった被験者では、95%未満であった被験者よりも SVR24 達成割合が高く、それぞれ 92.7%及び 31.0%であった。
- ウイルス学的転帰は、いくつかの被験者固有のリスク因子に関連している可能性があったが、薬物曝露量、ベースラインでの耐性及び服薬遵守を含め、いずれも治療無効の独立した予測因子にはならなかった。
- Non-responder 及び IFN 治療不適格の未治療例／不耐容例において、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法は、24 週間の投与を通じて安全で忍容性もおおむね良好であった。
- 投与中止に至った有害事象として最もよくみられた事象は、AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加であった。10 例が ALT/AST 増加により投与を中止し、そのうち 3 例では血中ビリルビン増加も投与中止に至った有害事象として報告された。この 10 例のうち 8 例が SVR24 を達成した。
- 投与中に最もよくみられた臨床検査値異常は、ALT/AST 上昇であった。
- Grade 3 又は 4 の ALT 上昇 (7.2%)、AST 上昇 (5.4%) 及び総ビリルビン上昇 (0.9%) の発現割合は低かった。ALT/AST 上昇までの期間は約 10 週であり、約 2.5 週で速やかに改善した。
- ベースラインにて肝硬変を有する被験者の安全性プロファイルでは、肝硬変を有さない

被験者の安全性プロファイルと比較して、臨床的に重要な差は認められなかった。

- 全体で、ダクラタスビル及びアスナプレビルの服薬遵守率（予定された用量及び投与期間）が95%以上であった被験者の割合は93.7%であった（non-responderでは96.6%、IFN治療不適格の未治療例／不耐容例では91.9%）。

付録 2.7.6.25-1 すべての有害事象：ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法（AI447026 試験：投与期間）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（％）		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
発現例数	74 (85.1)	118 (87.4)	192 (86.5)
感染症および寄生虫症	33 (37.9)	59 (43.7)	92 (41.4)
鼻咽頭炎	27 (31.0)	40 (29.6)	67 (30.2)
気管支炎	2 (2.3)	4 (3.0)	6 (2.7)
膀胱炎	0	4 (3.0)	4 (1.8)
歯周炎	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
胃腸炎	1 (1.1)	2 (1.5)	3 (1.4)
帯状疱疹	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
咽頭炎	1 (1.1)	2 (1.5)	3 (1.4)
爪真菌症	0	2 (1.5)	2 (0.9)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
外耳炎	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
足部白癬	0	2 (1.5)	2 (0.9)
急性扁桃炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
虫垂炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気管支肺炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
蜂巣炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染性皮膚炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
歯肉炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.1)	0	1 (0.5)
ヘルペス性角膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
喉頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
マイコバクテリア感染	1 (1.1)	0	1 (0.5)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肺炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
腎盂腎炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
扁桃炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
上気道感染	1 (1.1)	0	1 (0.5)
ウイルス性下痢	0	1 (0.7)	1 (0.5)
創傷感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃腸障害	29 (33.3)	35 (25.9)	64 (28.8)
下痢	10 (11.5)	12 (8.9)	22 (9.9)
悪心	6 (6.9)	6 (4.4)	12 (5.4)
便秘	3 (3.4)	6 (4.4)	9 (4.1)
腹部不快感	2 (2.3)	5 (3.7)	7 (3.2)
腹部膨満	4 (4.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
上腹部痛	2 (2.3)	4 (3.0)	6 (2.7)
口内炎	4 (4.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
嘔吐	1 (1.1)	4 (3.0)	5 (2.3)
齲歯	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
腸炎	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
下腹部痛	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
腹痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腹水	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口唇炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
十二指腸潰瘍	1 (1.1)	0	1 (0.5)
胃炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
舌炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
過敏性腸症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
食道静脈瘤出血	1 (1.1)	0	1 (0.5)
歯痛	1 (1.1)	0	1 (0.5)
臨床検査	19 (21.8)	41 (30.4)	60 (27.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	11 (12.6)	24 (17.8)	35 (15.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	10 (11.5)	18 (13.3)	28 (12.6)
血中ビリルビン増加	5 (5.7)	5 (3.7)	10 (4.5)
好酸球数増加	0	6 (4.4)	6 (2.7)
血中アルブミン減少	0	3 (2.2)	3 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増 加	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
リパーゼ増加	0	3 (2.2)	3 (1.4)
血小板数減少	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.5)	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.5)	2 (0.9)
単球数増加	0	2 (1.5)	2 (0.9)
プロトロンビン時間延長	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
体重減少	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
アミラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中リン減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血圧上昇	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.1)	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
リンパ球数減少	1 (1.1)	0	1 (0.5)
好中球数減少	1 (1.1)	0	1 (0.5)
プロトロンビン時間短縮	1 (1.1)	0	1 (0.5)
体重増加	1 (1.1)	0	1 (0.5)
神経系障害	22 (25.3)	25 (18.5)	47 (21.2)
頭痛	17 (19.5)	18 (13.3)	35 (15.8)
感覚鈍麻	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
傾眠	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
浮動性めまい	0	2 (1.5)	2 (0.9)
頭部不快感	2 (2.3)	0	2 (0.9)
味覚異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
意識消失	0	1 (0.7)	1 (0.5)
片頭痛	1 (1.1)	0	1 (0.5)
重症筋無力症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
錯感覚	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ヘルペス後神経痛	1 (1.1)	0	1 (0.5)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (24.1)	24 (17.8)	45 (20.3)
発熱	15 (17.2)	12 (8.9)	27 (12.2)
疲労	2 (2.3)	8 (5.9)	10 (4.5)
倦怠感	5 (5.7)	5 (3.7)	10 (4.5)
悪寒	3 (3.4)	0	3 (1.4)
インフルエンザ様疾患	0	2 (1.5)	2 (0.9)
口渇	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
無力症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
皮膚および皮下組織障害	20 (23.0)	20 (14.8)	40 (18.0)
発疹	4 (4.6)	6 (4.4)	10 (4.5)
そう痒症	7 (8.0)	2 (1.5)	9 (4.1)
湿疹	2 (2.3)	4 (3.0)	6 (2.7)
脱毛症	3 (3.4)	0	3 (1.4)
皮膚囊腫	0	2 (1.5)	2 (0.9)
皮膚乾燥	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
皮下出血	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
円形脱毛症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血性水疱	1 (1.1)	0	1 (0.5)
異汗性湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
紅斑	1 (1.1)	0	1 (0.5)
乾癬	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚亀裂	1 (1.1)	0	1 (0.5)
中毒性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	15 (17.2)	19 (14.1)	34 (15.3)
関節痛	7 (8.0)	6 (4.4)	13 (5.9)
背部痛	3 (3.4)	5 (3.7)	8 (3.6)
筋骨格硬直	3 (3.4)	2 (1.5)	5 (2.3)
筋痙縮	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
四肢痛	1 (1.1)	2 (1.5)	3 (1.4)
頸部痛	0	2 (1.5)	2 (0.9)
変形性関節症	2 (2.3)	0	2 (0.9)
腱鞘炎	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
関節炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
側腹部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
関節周囲炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
滑液嚢腫	1 (1.1)	0	1 (0.5)
腱痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
弾発指	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	8 (9.2)	20 (14.8)	28 (12.6)
好酸球増加症	3 (3.4)	8 (5.9)	11 (5.0)
血小板減少症	3 (3.4)	3 (2.2)	6 (2.7)
貧血	2 (2.3)	3 (2.2)	5 (2.3)
リンパ球減少症	0	3 (2.2)	3 (1.4)
鉄欠乏性貧血	0	2 (1.5)	2 (0.9)
リンパ節症	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (11.5)	13 (9.6)	23 (10.4)
上気道の炎症	3 (3.4)	3 (2.2)	6 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (3.4)	1 (0.7)	4 (1.8)
咳嗽	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
鼻出血	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
アレルギー性鼻炎	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
鼻漏	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
痰貯留	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
発声障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
喀血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胸水	0	1 (0.7)	1 (0.5)
湿性咳嗽	1 (1.1)	0	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
眼障害	4 (4.6)	9 (6.7)	13 (5.9)
アレルギー性結膜炎	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
眼精疲労	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
結膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼乾燥	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼脂	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼そう痒症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼充血	1 (1.1)	0	1 (0.5)
ブドウ膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (2.3)	11 (8.1)	13 (5.9)
食欲減退	2 (2.3)	4 (3.0)	6 (2.7)
糖尿病	0	2 (1.5)	2 (0.9)
脱水	1 (1.1)	0	1 (0.5)
水分過負荷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高カリウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高尿酸血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
低アルブミン血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
低血糖症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
精神障害	2 (2.3)	11 (8.1)	13 (5.9)
不眠症	2 (2.3)	8 (5.9)	10 (4.5)
不安	0	1 (0.7)	1 (0.5)
うつ病	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気分変調性障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
統合失調感情障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
自殺念慮	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
血管障害	7 (8.0)	6 (4.4)	13 (5.9)
高血圧	5 (5.7)	5 (3.7)	10 (4.5)
血腫	1 (1.1)	0	1 (0.5)
ほてり	1 (1.1)	0	1 (0.5)
充血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.4)	7 (5.2)	10 (4.5)
節足動物咬傷	2 (2.3)	0	2 (0.9)
節足動物刺傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
第2度熱傷	1 (1.1)	0	1 (0.5)
転倒	0	1 (0.7)	1 (0.5)
足骨折	1 (1.1)	0	1 (0.5)
手骨折	0	1 (0.7)	1 (0.5)
熱中症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
靱帯捻挫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
処置後合併症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
熱傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
創合併症	1 (1.1)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	4 (4.6)	3 (2.2)	7 (3.2)
耳鳴	0	2 (1.5)	2 (0.9)
回転性めまい	2 (2.3)	0	2 (0.9)
耳不快感	1 (1.1)	0	1 (0.5)
耳痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
突発難聴	1 (1.1)	0	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
心臓障害	2 (2.3)	3 (2.2)	5 (2.3)
動悸	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
心筋梗塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
洞性頻脈	0	1 (0.7)	1 (0.5)
上室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊 胞およびポリープを含む）	2 (2.3)	3 (2.2)	5 (2.3)
肝臓血管腫	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
基底細胞癌	0	1 (0.7)	1 (0.5)
線維腫	1 (1.1)	0	1 (0.5)
肝細胞癌	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	4 (3.0)	4 (1.8)
頻尿	0	2 (1.5)	2 (0.9)
多尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎血管障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	2 (1.5)	2 (0.9)
肝機能異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
免疫系障害	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
季節性アレルギー	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
月経困難症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
膺分泌物	1 (1.1)	0	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例／ 不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
内分泌障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

MedDRA version: 16.0

出典 : 5.3.5.2.1 (付録 6.5 A)

付録 2.7.6.25-2 治験薬と関連のある有害事象：ダクラタスビル及びアスナプレビル併用療法（AI447026 試験：投与期間）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
発現例数	51 (58.6)	77 (57.0)	128 (57.7)
臨床検査	14 (16.1)	38 (28.1)	52 (23.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (12.6)	24 (17.8)	35 (15.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (11.5)	18 (13.3)	28 (12.6)
血中ビリルビン増加	4 (4.6)	5 (3.7)	9 (4.1)
好酸球数増加	0	6 (4.4)	6 (2.7)
血中アルブミン減少	0	3 (2.2)	3 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
リパーゼ増加	0	3 (2.2)	3 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.5)	2 (0.9)
単球数増加	0	2 (1.5)	2 (0.9)
血小板数減少	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
プロトロンビン時間延長	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
アミラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中リン減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.1)	0	1 (0.5)
プロトロンビン時間短縮	1 (1.1)	0	1 (0.5)
体重減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃腸障害	18 (20.7)	21 (15.6)	39 (17.6)
下痢	7 (8.0)	7 (5.2)	14 (6.3)
悪心	6 (6.9)	3 (2.2)	9 (4.1)
腹部不快感	1 (1.1)	4 (3.0)	5 (2.3)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
便秘	2 (2.3)	3 (2.2)	5 (2.3)
腹部膨満	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
上腹部痛	1 (1.1)	2 (1.5)	3 (1.4)
口内炎	2 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.4)
嘔吐	0	2 (1.5)	2 (0.9)
下腹部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口唇炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (17.2)	20 (14.8)	35 (15.8)
発熱	13 (14.9)	11 (8.1)	24 (10.8)
疲労	1 (1.1)	7 (5.2)	8 (3.6)
倦怠感	3 (3.4)	4 (3.0)	7 (3.2)
悪寒	3 (3.4)	0	3 (1.4)
末梢性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
神経系障害	15 (17.2)	13 (9.6)	28 (12.6)
頭痛	12 (13.8)	10 (7.4)	22 (9.9)
頭部不快感	2 (2.3)	0	2 (0.9)
傾眠	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
味覚異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感覚鈍麻	1 (1.1)	0	1 (0.5)
片頭痛	1 (1.1)	0	1 (0.5)
重症筋無力症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
血液およびリンパ系障害	7 (8.0)	15 (11.1)	22 (9.9)
好酸球増加症	3 (3.4)	8 (5.9)	11 (5.0)
血小板減少症	3 (3.4)	3 (2.2)	6 (2.7)
貧血	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
リンパ球減少症	0	2 (1.5)	2 (0.9)
リンパ節症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	11 (12.6)	11 (8.1)	22 (9.9)
発疹	3 (3.4)	6 (4.4)	9 (4.1)
そう痒症	6 (6.9)	2 (1.5)	8 (3.6)
脱毛症	2 (2.3)	0	2 (0.9)
皮膚囊腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚乾燥	0	1 (0.7)	1 (0.5)
中毒性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	6 (6.9)	4 (3.0)	10 (4.5)
鼻咽頭炎	3 (3.4)	3 (2.2)	6 (2.7)
気管支炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃腸炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
歯肉炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
マイコバクテリア感染	1 (1.1)	0	1 (0.5)
肺炎	1 (1.1)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	7 (8.0)	3 (2.2)	10 (4.5)
関節痛	5 (5.7)	1 (0.7)	6 (2.7)
筋骨格硬直	2 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
背部痛	1 (1.1)	0	1 (0.5)
筋痙縮	1 (1.1)	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
代謝および栄養障害	2 (2.3)	6 (4.4)	8 (3.6)
食欲減退	2 (2.3)	3 (2.2)	5 (2.3)
脱水	1 (1.1)	0	1 (0.5)
糖尿病	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高カリウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高尿酸血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.3)	3 (2.2)	5 (2.3)
鼻出血	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
上気道の炎症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血管障害	1 (1.1)	3 (2.2)	4 (1.8)
高血圧	0	3 (2.2)	3 (1.4)
血腫	1 (1.1)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
動悸	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
耳および迷路障害	2 (2.3)	0	2 (0.9)
耳不快感	1 (1.1)	0	1 (0.5)
突発難聴	1 (1.1)	0	1 (0.5)
眼障害	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (0.9)
眼精疲労	1 (1.1)	0	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	2 (1.5)	2 (0.9)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	Non-Responder (N = 87)	IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 135)	合計 (N = 222)
肝機能異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
免疫系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
季節性アレルギー	0	1 (0.7)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
線維腫	1 (1.1)	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
不眠症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頻尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)

MedDRA version: 16.0

出典 : 5.3.5.2.1 (付録 6.5 B1)

付録 2.7.6.25-3 他の重篤な有害事象の一覧：登録例（AI447026 試験）

投与群	被験者番号	人種	発現時投与量	性別	年齢(歳)	有害事象	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
Non-Responder	AI447026-1-10059	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	男性	4■	第2度熱傷	29日目	5日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
Non-Responder	AI447026-2-10122	日本人	投与終了	男性	5■	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29日目	46日間	関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復
			投与終了			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29日目	46日間	関連あり	非常に重度	重篤	中止	回復
			投与終了			血中ビリルビン増加	29日目	46日間	関連あり	重度	重篤	中止	回復
			投与終了			C-反応性蛋白増加	29日目	46日間	関連あり	中等度	重篤	中止	回復
Non-Responder	AI447026-18-10058	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	6■	食道静脈瘤出血	32日目	18日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
Non-Responder	AI447026-18-10103	日本人	投与終了	男性	6■	黄斑円孔	213日目	11日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
Non-Responder	AI447026-24-10140	日本人	投与終了	男性	5■	変形性脊椎症	245日目	継続	関連なし	中等度	重篤	なし	未回復
Non-Responder (レスキュー療法投与例)	AI447026-4-10090	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	6■	帯状疱疹	33日目	4日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
Non-Responder (レスキュー療法投与例)	AI447026-18-10044	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg + RBV 200 mg + PEG 0 mcg	女性	4■	腎盂腎炎	225日目	7日間	関連あり	中等度	重篤	中断	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-1-20017	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	男性	6■	関節周囲炎	88日目	30日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-5-20182	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	5■	統合失調感情障害	75日目	33日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-7-20104	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	6■	重症筋無力症	71日目	75日間	関連あり	重度	重篤	中止	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-7-20236	日本人	投与終了	男性	6■	心筋梗塞	169日目	70日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-8-20120	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	6■	発熱	15日目	7日間	関連あり	中等度	重篤	なし	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-14-20233	日本人	投与終了	男性	6■	背部痛	183日目	4日間	関連なし	非常に重度	重篤	なし	回復

投与群	被験者番号	人種	発現時投与量	性別	年齢(歳)	有害事象	発現日	持続期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
IIFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-16-20267	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	6	虫垂炎	60 日目	9 日間	関連なし	重度	重篤	中断	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-18-20262	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	7	腎盂腎炎	16 日目	9 日間	関連なし	中等度	重篤	中断	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-19-20198	日本人	DCV 60 mg + ASV 200 mg	女性	6	基底細胞癌	121 日目	62 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-19-20273	日本人	投与終了	女性	6	白内障	204 日目	11 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
			投与終了			黄斑円孔	204 日目	11 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
IFN 治療不適格の未治療例 ／不耐容例	AI447026-23-20073	日本人	投与終了	女性	7	肝細胞癌	170 日目	96 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
投与前	AI447026-11-20275	日本人	投与前	男性	5	小腸閉塞	投与前	12 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復

略語：ASV = アスナプレビル、DCV = ダクラタスビル、IFN = インターフェロン、PEG = ペグインターフェロン、RBV = リバビリン

MedDRA version: 16.0

出典：5.3.5.2.1（表 S.6.2B）

付録 2.7.6.25-4 死亡又は重篤な有害事象の個別症例の詳細 (AI447026 試験)

被験者番号：AI447026-2-10122			
有害事象名：その他の重要な有害事象：ALT：609 U/L (20 年 月 日、ベースライン値：94 U/L、基準値上限：40 U/L)、総ビリルビン：49.6 μ mol/L (20 年 月 日、基準値上限：20.5 μ mol/L)、その他の重要な有害事象：ALT (Grade 4、20 年 月 日～20 年 月 日)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (重症度：非常に重度/Grade 4、因果関係：関連あり、発現日：29 日目)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (重症度：非常に重度/Grade 4、因果関係：関連あり、発現日：29 日目)、血中ビリルビン増加 (重症度：重度/Grade 3、因果関係：関連あり、発現日：29 日目)、C-反応性蛋白増加 (重症度：中等度/Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：29 日目)、好酸球増加症 (重症度：中等度/Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：29 日目)			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象 (投与との因果関係を問わない)		X
	中止に至った有害事象 (投与との因果関係を問わない)		X
	その他の重要な有害事象		X
治験薬/投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：消化器系：虫垂炎、アルコール摂取：付き合い程度の飲酒、一度に日本酒 200 mL を 3 年間、タバコ使用：19 年～20 年は 1 日 15 本のタバコを喫煙、20 年 月 から禁煙、ベースライン (1 日目) 肝機能検査値上昇：ALT = 94 U/L、AST = 74 U/L			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ-2b (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、リバビリン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、プレドニゾロン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、ファモチジン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、プレドニゾロン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、ファモチジン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、プレドニゾロン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、ファモチジン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、プレドニゾロン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)			

臨床概要：

被験者 AI447026-2-10122 は 5 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、pegインターフェロンアルファ-2b/リバビリン治療に対する partial responder であった。ベースラインの AST/ALT 増加が基準値上限の約 2 倍であり、関連する既往歴にはアルコール摂取があった。

被験者は 1 日目 (20 年 月 日) にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。関連するベースラインの臨床検査結果として、HCV RNA が 7.1 log IU/mL、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が 74 U/L (基準値：10～37 U/L)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が 94 U/L (基準値：5～40 U/L)、乳酸脱水素酵素が 213 U/L (基準値：107～220 U/L)、アルカリホスファターゼ (ALP) が 208 U/L (基準値：96～284 U/L)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼが 88 U/L (基準値：0.00～73.00 U/L)、総ビリルビンが 20.5 μ mol/L (基準値：NA～20.5 μ mol/L)、直接ビリルビンが 6.8 μ mol/L (基準値：0.00～6.8 μ mol/L)、C-反応性蛋白 (CRP) が 1 mg/L (基準値：0.00～2.5 mg/L)、白血球数が

3.620×10^9 c/ μ L（基準値： $3.39 \sim 9.55 \times 10^9$ c/ μ L）、好酸球の白血球分画が 0.03（基準値：0.00～0.078）であった。AST/ALT 値は 8 日目（20 年 月 日）までに基準値上限未満に減少した。

25 日目（20 年 月 日）、発熱（Grade 1 の発熱）が発現した。発熱は 29 日目（20 年 月 日）まで持続し、最高体温は 38.4°C であった。

29 日目（20 年 月 日）、臨床検査結果が肝機能検査値上昇を示し、AST が 379 U/L、ALT が 558 U/L、総ビリルビンが 56.4 μ mol/L、直接ビリルビンが 35.9 μ mol/L であった（下表の臨床検査データを参照）。同日、CRP も 41.4 mg/L に増加し、好酸球の白血球分画は 0.34 に増加した。腹部超音波検査を実施したところ（20 年 月 日）、軽度の肝損傷が認められたが、腹水は認められなかった。診察時には、被験者に皮膚反応はなく、リンパ節腫脹は認められなかった。被験者に薬物過敏症反応の既往歴はなかった。治験責任医師は Grade 4 の AST 増加及び Grade 4 の ALT 増加、Grade 3 の血中ビリルビン増加、Grade 2 の C-反応性蛋白増加を重篤な有害事象として報告し、Grade 2 の好酸球増加症を非重篤な有害事象として報告した。29 日目の来院の前日に行った投与を最終投与として治験薬投与を中止した。当該事象の発現時点で HCV RNA は検出不能であった。

発熱の事象は 34 日目（20 年 月 日）に消失した。

ウイルス検査及び血清検査に関しては、32 日目（20 年 月 日）に、サイトメガロウイルス（CMV）IgG が 13.9（基準値：0.00～1.99）、エプスタイン・バーウイルス（EB ウイルス）抗 EBNA IgG が 1.9（基準値：0.00～0.49）、EB ウイルス VCA/IgG（FA 法）が 40（基準値：0.00～9.99）であった。

36 日目（20 年 月 日）、被験者は肝生検、精密検査及び臨床検査のため入院した。肝生検の結果、好酸球浸潤を伴う肝損傷が認められた。治験責任医師によると、これは薬物アレルギー性肝障害の典型的な組織像とのことであった。皮膚反応及びリンパ節腫脹がないことから、治験責任医師により、「特殊な例」と考えられた。37 日目（20 年 月 日）、プレドニゾロン 30 mg/日の経口投与を開始した。37 日目のウイルス検査結果は、ヒトヘルペスウイルス 6、7 及び 8 型が陽性、EB ウイルスが陽性、単純ヘルペスウイルス-CF が 16（基準値：0～3.99）、A 型、B 型及び E 型肝炎ウイルスが陰性、パルボウイルス B19 が陰性、水痘帯状疱疹ウイルスが陰性、ヘルペスウイルスが陰性、CMV が陰性であった。39 日目（20 年 月 日）、被験者は退院した。

プレドニゾロンによる約 1 週間の治療後、肝機能検査値及び好酸球数は回復傾向を示し、AST は 51 U/L、ALT は 198 U/L、好酸球の白血球分画は 0 となった。プレドニゾロンを 41 日目（20 年 月 日）には 20 mg、46 日目（20 年 月 日）には 10 mg、50 日目（20 年 月 日）には 5 mg と漸減し、60 日目（20 年 月 日）まで継続した。ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、C-反応性蛋白増加及び好酸球増加症はすべて 74 日目（20 年 月 日）までに回復した。

治験責任医師は、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、C-反応性蛋白増加及び好酸球増加症は治験薬投与と関連ありと判断した。

薬物の血漿中濃度を測定したところ、投与 4 週後の来院時にアスナプレビル及びダクラタス

ビルの両方のトラフ濃度が著しく増加していた。アスナプレビルの濃度が 2950 ng/mL（通常のアスナプレビルのトラフ濃度の平均値は 30～50 ng/mL）、ダクラタスビルの濃度が 2090 ng/mL（通常のだクラタスビルのトラフ濃度の平均値は 150～250 ng/mL）であった。その後、被験者の報告により、投与 2 週後に服用を誤ったことが確認された（ダクラタスビル 60 mg のところ 120 mg を服用）。

当該被験者における高い薬物曝露量の原因は不明である。皮膚反応及びリンパ節腫脹は認められなかったが、薬剤誘発性過敏症候群を否定することはできなかった。

ウイルス反応に関しては、当該事象が発現した投与 4 週後には HCV RNA は陰性となっていた。投与 4 週後に治験薬の投与を中止し、中止から約 30 日後の投与終了 4 週後にリラプスが認められた。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT	ALP
単位	U/L	μmol/L	U/L	U/L
基準値	- 37	- 20.5	- 40	- 284
18 日前	83	17.1	101	197
1 日目	74	20.5	94	208
8 日目	25	10.3	39	181
15 日目	17	27.4	21	237
29 日目	379, 408	56.4, 54.7	558, 609	341, 320
30 日目	456	49.6	623	344
31 日目	523	49.6	697	350
32 日目	480	46.2	674	346
34 日目	409	32.5	607	379
36 日目	339	25.7	514	382
37 日目	280	25.7	439	346
41 日目	51	22.2	198	304
46 日目	20	17.1	65	248
50 日目	20	17.1	38	234
60 日目	44	18.8	69	184
74 日目	67	17.1	92	207

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.11
18 日前	1.06
1 日目	1.05
8 日目	0.99
15 日目	1.17
29 日目	1.36, 1.29
30 日目	1.37
31 日目	1.31

	INR
単位	—
基準値	- 1.11
32 日目	1.3
34 日目	1.21
36 日目	1.19
37 日目	1.14
41 日目	1.09
46 日目	1.04
50 日目	1.01
60 日目	0.98
74 日目	1.01

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	39 - 49
18 日前	41
1 日目	44
8 日目	39
15 日目	36
29 日目	31, 34
32 日目	28
36 日目	31
60 日目	41

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	129 - 329	132 - 172	-	-	-
18 日前	132	167	0.081	1.549	1.291
1 日目	143	176	0.109	1.741	1.412
8 日目	140	156	0.130	1.888	1.803
15 日目	123	164	0.467	1.063	3.802
29 日目	131, 136	155, 161	3.100, 2.547	1.464, 1.498	3.186, 2.607
30 日目	NA	NA	3.093	2.257	2.09
31 日目	NA	NA	3.751	1.639	1.86
32 日目	122	149	4.352, 4.143	1.531, 1.612	1.612, 1.765
34 日目	NA	NA	4.129	1.826	1.191
36 日目	152	143	2.696	1.818	1.191
37 日目	NA	NA	1.116	1.698	1.698
41 日目	NA	NA	0	2.478	3.009
46 日目	NA	NA	0	2.664	3.996
50 日目	NA	NA	0.058	2.358	2.76

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	129 - 329	132 - 172	-	-	-
60 日目	114	152	0.17	1.931	1.94
74 日目	NA	NA	0.069	1.863	1.242

被験者番号：AI447026-8-20120			
有害事象名：その他の重要な有害事象：ALT（Grade 3、20 年 月 日～20 年 月 日）、ALT（Grade 4、20 年 月 日～20 年 月 日）、発熱（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：15 日目）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連あり、発現日：29 日目）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連あり、発現日：35 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	その他の重要な有害事象		X
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：肝胆道系：脂肪肝、肝血管腫、腎系：腎結石、血液 - リンパ系：好中球減少症、血小板減少症、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 104 U/L、AST = 98 U/L			
関連する併用療法：セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テブレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-8-20120 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療の不適格例であった。ベースラインの AST/ALT 増加が基準値上限の約 3 倍であった。関連する既往歴として脂肪肝、肝血管腫、好中球減少症及び血小板減少症があった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 7.1 log IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

7 日目（20 年 月 日）、AST/ALT 値がベースラインと比べて減少した。即ち、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 44 U/L（ベースライン値：104 U/L、基準値：NA～27 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 35 U/L（ベースライン値：98 U/L、基準値：NA～33 U/L）であった。

11 日目（20 年 月 日）、Grade 1 の発熱が認められた（体温未報告）。14 日目（20 年 月 日）、当該被験者は薬物動態測定用のサンプル採取のため入院した。同日（14 日目）の体温は、38.2℃であった。15 日目（20 年 月 日）、発熱の重症度が Grade 2 に悪化し（体温は 38.8℃）、治験責任医師はこの発熱を重篤な有害事象として報告した。

Grade 2 の発熱と同日（15 日目）、臨床検査の結果、AST/ALT がベースライン値と比べて基準値上限内に継続的に改善していた。即ち、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が 29 U/L（ベースライン値：104 U/L、基準値：NA～27 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラー

ゼ（AST）が 24 U/L（ベースライン値：98 U/L、基準値：NA～33 U/L）であった。同日のその他の関連する臨床検査として、アルカリホスファターゼ（ALP）が 277 U/L（ベースライン値：434 U/L、基準値：NA～350 U/L）、総ビリルビンが 22.2 $\mu\text{mol/L}$ （ベースライン値：10.3 $\mu\text{mol/L}$ 、基準値：NA～18.8 $\mu\text{mol/L}$ ）、乳酸脱水素酵素が 208 U/L（ベースライン値：267 U/L、基準値：NA～229 U/L）、C-反応性蛋白（CRP）が 35 mg/L（ベースライン値：0 mg/L、基準値：0～3 mg/L）、INR が 1.28（ベースライン値：1.02、基準値：NA～1.15）、白血球数が $5.2 \times 10^9/\text{c/L}$ （ベースライン値： $2.5 \times 10^9/\text{c/L}$ 、基準値： $3.2 \sim 7.9 \times 10^9/\text{c/L}$ ）、血小板数が $80 \times 10^9/\text{c/L}$ （ベースライン値： $111 \times 10^9/\text{c/L}$ 、基準値： $155 \sim 350 \times 10^9/\text{c/L}$ ）であった。A 型及び B 型インフルエンザ抗原は陰性であった。15 日目（20 年 月 日）から 28 日目（20 年 月 日）までセフォチアム及びテブレノンが投与された。治験薬に関する処置は講じなかった。

16 日目（20 年 月 日）、体温は 38.7°C であった。17 日目（20 年 月 日）、氷枕による治療を行い、体温は 38.1°C に低下した。18 日目（20 年 月 日）、体温は平熱であった。臨床検査の結果、CRP は 19 日目（20 年 月 日）に 15 mg/L、21 日目（20 年 月 日）に 6 mg/L であった。発熱の事象は 21 日目（20 年 月 日）に Grade 1 に改善し、被験者は退院した。

29 日目（20 年 月 日）、被験者の臨床検査値は ALT が 154 U/L、AST が 166 U/L、ALP が 502 U/L、総ビリルビンが 10.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。治験責任医師は Grade 3 の ALT 増加及び Grade 3 の AST 増加を非重篤な有害事象として報告した。同日（29 日目）、Grade 1 の好酸球増加症が認められ、好酸球の白血球分画は 0.135（ベースライン値：0.016、基準値：0.005～0.072）であった。29 日目（20 年 月 日）、発熱の事象は消失したと判断された。

35 日目（20 年 月 日）、臨床検査結果は ALT が 323 U/L、AST が 306 U/L、ALP が 435 U/L、総ビリルビンが 17.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。治験責任医師は Grade 4 の ALT 増加を非重篤な有害事象として報告した。同日（35 日目）、腹部超音波検査を実施して ALT 及び AST の増加を評価した。超音波検査の結果、慢性肝炎、脂肪肝、肝嚢胞、肝血管腫が認められた。ALT 増加及び AST 増加のため、34 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を中止した。64 日目（20 年 月 日）、ALT 増加及び AST 増加は消失し、ALT は 17 U/L、AST は 28 U/L であった。これらの減少は、AST/ALT が基準値上限の 3 倍を超えていたベースライン値から改善したことを示していた。同日（64 日目）、被験者の ALP は 413 U/L、総ビリルビンは 10.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

好酸球増加症は 49 日目（20 年 月 日）に消失した（49 日目の好酸球値は得られていない）。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、発熱、ALT 増加及び AST 増加の事象は治験薬投与と関連ありと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT	ALP
単位	U/L	μmol/L	U/L	U/L
基準値	- 33	- 18.8	- 27	- 350
35 日前	100	10.3	110	473
1 日目	98	10.3	104	434
7 日目	35	10.3	44	505
15 日目	24	22.2	29	277
16 日目	22	18.8	32	241
19 日目	30	12	44	339
21 日目	32	12	38	326
29 日目	166	10.3	154	502
35 日目	301, 306	17.1, 17.1	313, 323	435, 466
49 日目	42	8.6	41	463
64 日目	28	10.3	17	413

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.15
35 日前	1.02
1 日目	1.02
7 日目	1.09
15 日目	1.28
19 日目	1.18
21 日目	1.14
29 日目	1.1
35 日目	1.13
64 日目	1.07

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	39 - 52
35 日前	36
1 日目	39
7 日目	38
15 日目	35
16 日目	30
19 日目	33
21 日目	32
29 日目	35
35 日目	36, 36
49 日目	32
64 日目	35

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	155 - 350	113 - 150	-	-	-
35 日前	106	127	0.050	1.649	0.902
1 日目	111	139	0.040	1.505	0.805
7 日目	115	131	0.041	2.186	1.000
15 日目	80	135	0.182	0.650	3.900
16 日目	79	124	0.170	0.727	3.238
19 日目	111	131	1.457	1.128	1.927
21 日目	128	120	1.496	1.254	1.408
29 日目	138	123	0.500	1.576	1.332
35 日目	90	127	0.782	1.394	0.969
64 日目	109	121	0.109	1.571	1.350

[illegible]

臨床概要：

被験者 AI447026-7-20104 は 61 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変があり、インターフェロン治療の不適格例であった。1 日目 (2010 年 11 月 1 日) のベ-

スラインの HCV RNA 量は 6.3 log IU/mL であった。

関連する既往歴として不眠症 [20 年 86 日目 (20 年 月 日) までエチゾラムにより治療] 及び複視があった。-33 日目 (20 年 月 日) に採取した保存血清を用いて抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体検査を実施したところ、結果は 21 nmol/L であり、基準値上限 (基準値 : NA ~ 0.2 nmol/L) より高かった。このことは、当該被験者が試験開始前に無症候性の重症筋無力症を有していたことを示していた。

被験者は 1 日目 (20 年 月 日) にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

61 日目 (20 年 月 日)、被験者は鼻声、嚥下困難、頸部と上肢の脱力及び複視を訴えた。65 日目 (20 年 月 日)、構語障害が発現した。

本試験の 71 日目 (20 年 月 日)、Grade 3 の重症筋無力症が疑われ、精査のため被験者は入院した。同日 (71 日目)、頭部コンピュータ断層撮影法 (CT) 及び頭部核磁気共鳴画像法 (MRI) を実施したところ、結果は正常であった。71 日目 (20 年 月 日) に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を中止した。同日 (71 日目)、AChR 抗体検査を実施したところ、18 nmol/L であった。72 日目 (20 年 月 日)、被験者の神経学的所見には、鼻声、眼運動障害、嚥下障害、上/下肢近位筋力低下及び深部腱反射亢進が含まれ、全身性重症筋無力症と判断された。同日 (72 日目)、筋電図及びテンシロン試験の陽性結果に基づき、重症筋無力症の診断が確認された。73 日目 (20 年 月 日)、Grade 2 の不眠症が認められた (医師報告用語 : 不眠症の悪化)。73 日目 (20 年 月 日)、ピリドスチグミン 60 mg/日の投与を開始した。76 日目 (20 年 月 日)、ピリドスチグミンの用量を 120 mg/日に増量し、77 日目 (20 年 月 日)、180 mg に増量した。79 日目 (20 年 月 日)、プレドニゾロンの投与を 5 mg/日で開始し、用量を漸増した。

90 日目 (20 年 月 日)、Grade 2 の胸痛が認められたが、これは同日に消失した。90 日目 (20 年 月 日)、胸腔鏡下拡大胸腺摘出術が実施された。病理検査で胸腺腫の所見は認められなかった。90 日目 (20 年 月 日)、被験者はヒドロコルチゾン及びヒドロキシゾンによる投与を受けた。

99 日目 (20 年 月 日)、被験者はタクロリムス 3 mg/日の投与を受け、プレドニゾロンの用量は漸減された。100 日目 (20 年 月 日)、ピリドスチグミンが 120 mg/日に減量された。101 日目 (20 年 月 日) から 103 日目 (20 年 月 日) まで、被験者はマルチビタミン剤及びミネラルの投与を受けた。101 日目 (20 年 月 日)、プレドニゾロンの用量が 50 mg/日に増量された。104 日目 (20 年 月 日)、タクロリムスが開始された。116 日目 (20 年 月 日)、被験者は退院した。139 日目 (20 年 月 日)、AChR 抗体検査を実施したところ、3.9 nmol/L であった。147 日目 (20 年 月 日)、重症筋無力症は Grade 1 に改善し、その後、239 日目 (20 年 月 日) に消失した。本試験における最終来院時点で、タクロリムス及びプレドニゾロンの投与は継続中であった。

投与終了 8 週後、当該被験者にリラプスが認められた。

治験責任医師は、重症筋無力症は治験薬投与と関連ありと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 18.8	- 27
28 日前	61	10.3	57
1 日目	69	10.3	59
8 日目	32	13.7	31
16 日目	29	17.1	19
29 日目	29	12	19
43 日目	31	13.7	21
57 日目	33	15.4	25
71 日目	32	15.4	25
73 日目	32	15.4	23
100 日目	28	8.6	43

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
28 日前	1.18
1 日目	1.19
8 日目	1.17
16 日目	1.3
29 日目	1.24
43 日目	1.22
57 日目	1.28
71 日目	1.27
73 日目	1.25
100 日目	1.18

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	39 - 52
28 日前	36
1 日目	36
8 日目	38
16 日目	36
29 日目	38
43 日目	38
57 日目	38
71 日目	40

アルブミン	
単位	g/L
基準値	39 - 52
73 日目	39
100 日目	34

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	155 - 350	113 - 150	-	-	-
28 日前	80	122	0.13	1.347	2.002
1 日目	71	119	0.129	1.319	1.71
8 日目	73	120	0.152	1.158	2.128
16 日目	72	114	0.128	1.043	1.143
29 日目	80	122	0.182	1.309	1.427
43 日目	73	119	0.089	1.031	1.409
57 日目	73	118	0.1	0.98	1.461
71 日目	75	119	0.07	0.994	1.453
73 日目	84	119	0.069	0.973	1.102
90 日目	NA	108	NA	NA	NA
100 日目	98	111	0.022	1.927	2.231
104 日目	NA	113	NA	NA	NA

被験者番号：AI447026-23-20073			
有害事象名：その他の重要な有害事象：ALT（Grade 3、20 年 月 日～20 年 月 日）、肝細胞癌（重症度：重度/Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：170 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		X
治験薬/投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例/治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：7 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：眼底出血、肝胆道系：腹腔内リンパ節腫脹、泌尿生殖器系：子宮摘出、内分泌 - 代謝系：糖尿病、血液 - リンパ系：白血球減少症、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 83 U/L、AST = 86 U/L			
関連する併用療法：ミネラル配合マルチビタミン剤（20 年 - ）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、感冒及びインフルエンザ治療薬（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - ）、バラシクロビル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プレドニゾロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レバミピド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、シアノコバラミン（20 年 月 日 - ）、プレドニゾロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プレドニゾロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-23-20073 は 7 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、ペグインターフェロンアルファ-2b/リバビリン治療に対する不耐容例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 7 log IU/mL であった。

関連する既往歴として、基準値上限の 2 倍を超えるベースラインの AST/ALT 増加、腹腔内リンパ節腫脹、糖尿病及び白血球減少症があった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。AST/ALT 値は 16 日目までに基準値上限未満に減少した。

43 日目（20 年 月 日）、臨床検査の結果は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加を示し、ALT は 41 U/L（ベースライン値：83 U/L、基準値：NA～30 U/L）、AST は 53 U/L（ベースライン値：86 U/L、基準値：NA～33 U/L）であった。同日のその他の臨床検査結果は、アルカリホスファターゼ（ALP）が 359 U/L（ベースライン値：354 U/L、基準値：NA～359 U/L）、総ビリルビンが 12 μmol/L（ベースライン値：13.7 μmol/L、基準値：NA～20.5 μmol/L）であった。治験責任医師は ALT 増加及び AST 増加（いずれも Grade 1 として報告）を非重篤な有害事象として報告した。肝機能検査値上昇に関する臨床症状は認められなかった。

57 日目（20 年 月 日）、ALT は 170 U/L となり、ALT 増加の重症度が Grade 3 に悪化した。また、AST は 151 U/L となり、AST 増加の重症度が Grade 2 に悪化した。同日（57 日目）、ALP 増加（506 U/L）及び γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）増加 [121 U/L（ベース

ライン値：21 U/L、基準値：NA～47 U/L) が報告された (いずれも Grade 1)。85 日目 (20 年 月 日)、ALP は 348 U/L、GGT は 45 U/L であり、ALP 増加及び GGT 増加は消失したと判断された。

141 日目 (20 年 月 日)、規定の腹部超音波検査を実施したところ、慢性肝炎、肝腫瘍 (約 7.3 mm) 及び腹腔内リンパ節腫脹が認められた。腫瘍の報告は、肝細胞癌 (HCC) を診断するには不明瞭であった。

被験者は、168 日目 (20 年 月 日) に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

169 日目 (20 年 月 日)、腹部核磁気共鳴画像 (MRI) スキャンで HCC の可能性が認められた。同日 (169 日目)、ビタミン K 依存性凝固因子前駆体 (PIVKA-II) 値は 15 mAU/mL、α フェトプロテイン (AFP) 値は 5.1 ng/mL (ベースライン値及び基準値：未入手) であった。170 日目 (20 年 月 日)、治験薬の最終投与の 2 日後に、治験責任医師は Grade 3 の HCC を重篤な有害事象として報告した。AFP 及び PIVKA-II の関連する臨床検査の報告を以下に示す。

197 日目 (20 年 月 日)、腹部造影コンピュータ断層撮影 (CT) スキャンで直径約 1 cm の低吸収域が S6a に認められ、HCC と一致した。197 日目、ALT は 28 U/L であり、ALT 増加は消失したと判断された。225 日目 (20 年 月 日)、AST は 28 U/L であり、AST 増加は消失したと判断された。244 日目 (20 年 月 日)、被験者は精査及び HCC の治療のため入院した。248 日目 (20 年 月 日)、腹部血管造影を実施したところ、肝臓の S6 に門脈血流の欠損が確認された。門脈血流の欠損は経動脈性門脈造影下 CT (CTAP) で以前に確認されていた (CTAP の日付は未入手)。251 日目 (20 年 月 日)、被験者は HCC のため高周波アブレーションによる治療を受けた。255 日目 (20 年 月 日)、再度造影 CT スキャンを実施して高周波アブレーション後の HCC を評価したところ、肝臓の S6 に直径約 30 mm の低吸収域が認められた。治験責任医師は、安全マージンをとった HCC の完全なアブレーションと判断した。256 日目 (20 年 月 日)、被験者は退院した。265 日目 (20 年 月 日)、HCC は消失したと判断された。

	PIVKA-II	AFP	AFP-L3
単位	mAU/mL	ng/mL	%
基準値	NA	NA	NA
169 日目	15	5.1	NA
197 日目	14	4.7	NA
244 日目	15, 17	5.2, 3.3	< 0.5

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、ALT 増加は治験薬投与と関連あり、肝細胞癌は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT	ALP
単位	U/L	μmol/L	U/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 30	- 359

	AST	総ビリルビン	ALT	ALP
単位	U/L	μmol/L	U/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 30	- 359
14 日前	88	13.7	89	322
1 日目	86	13.7	83	354
8 日目	39	13.7	41	314
16 日目	27	12	20	324
29 日目	25	10.3	18	310
43 日目	53	12	41	359
57 日目	151	15.4	170	506
64 日目	106	12	120	401
71 日目	84	12	92	407
85 日目	45	12	42	348
99 日目	44	17.1	39	343
113 日目	44	12	40	340
141 日目	50	15.4	46	361
169 日目	41	10.3	35	356
197 日目	36	13.7	28	291
225 日目	28	12	19	324

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.1
14 日前	0.89
1 日目	1.01
8 日目	1
16 日目	1.01
29 日目	1.02
43 日目	1.04
57 日目	1.05
64 日目	1.07
71 日目	1.05
85 日目	1.03
99 日目	1.03
113 日目	1.05
141 日目	1.07
169 日目	0.99
197 日目	1.03
225 日目	1

血液生化学検査

アルブミン	
単位	g/L
基準値	40 - 50
14 日前	43
1 日目	43
8 日目	43
16 日目	43
29 日目	44
43 日目	44
57 日目	45
64 日目	42
71 日目	44
85 日目	44
99 日目	45
113 日目	42
141 日目	45
169 日目	44
197 日目	44
225 日目	43

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	130 - 320	120 - 160	-	-	-
14 日前	144	134	0.153	0.661	1.381
1 日目	183	137	0.08	0.851	2.07
8 日目	192	132	0.079	0.871	1.43
16 日目	174	130	0.069	0.671	1.65
29 日目	150	135	0.061	0.64	1.609
43 日目	161	133	0.18	0.629	1.611
57 日目	168	132	0.131	0.729	1.573
64 日目	NA	131	0.11	0.77	1.44
71 日目	171	129	0.047	0.782	1.339
85 日目	148	133	0.06	0.87	1.569
99 日目	155	134	0.051	0.971	1.506
113 日目	150	130	0.08	0.88	1.489
141 日目	141	133	0.012	0.693	1.389
169 日目	140	132	0.041	1.09	1.771
197 日目	108	138	0.05	1.101	1.408
225 日目	149	130	NA	NA	NA

被験者番号：AI447026-1-10059			
有害事象名：第2度熱傷（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：29日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：4 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：心血管系：高血圧、消化器系：食道裂孔ヘルニア、逆流性食道炎、肝胆道系：脂肪肝、胆嚢ポリープ、胆嚢結石、内分泌・代謝系：高トリグリセリド血症、高尿酸血症、筋骨格系：変形性膝関節症、半月板損傷、筋痙攣、皮膚系：そう痒症、アルコール摂取：15年間、500 mLの焼酎を週5回飲酒、タバコ使用：19 年までの10年間、1日10本のタバコを喫煙、ベースライン（1日目）肝機能検査値上昇：ALT = 142 U/L、AST = 130 U/L、ALP = 1044			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェキソフェナジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ハーブ類（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ハーブ類（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゲンタマイシン外用剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ポビドンヨード（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、スルファジアジン銀（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミノサイクリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アルプロスタジル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、バシトラシン／フラジオマイシン硫酸塩（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベタメタゾン外用剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-1-10059 は 4 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、ペグインターフェロンアルファ-2b/リバビリン治療に対する partial responder であった。1日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 6.8 log IU/mL であった。

被験者は1日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 100 mg 1日2回の投与を開始した。

28日目（20 年 月 日）、職場で発生した事故の際に Grade 2 の第2度熱傷が生じた。28日目（20 年 月 日）、被験者はゲンタマイシン軟膏の投与を受けた。29日目（20 年 月 日）、被験者は左腋窩から左背部にかけての Grade 2 の第2度熱傷で入院した。また、Grade

2 の創部痛及び体温 37.9°C の Grade 1 の発熱が認められた。被験者は、29 日目（20 年 月 日）から 31 日目（20 年 月 日）までポビドンの投与を受け、29 日目（20 年 月 日）から 58 日目（20 年 月 日）までスルファジアジン銀、29 日目（20 年 月 日）から 93 日目（20 年 月 日）までロキソプロフェン、31 日目（20 年 月 日）から 33 日目（20 年 月 日）までミノサイクリンの投与を受けた。発熱の事象は 33 日目（20 年 月 日）に消失し、同日（33 日目）、被験者は退院した。

被験者は、59 日目（20 年 月 日）から 123 日目（20 年 月 日）までバシトラシン／フラジオマイシン硫酸塩、78 日目（20 年 月 日）にベタメタゾン、83 日目（20 年 月 日）から 84 日目（20 年 月 日）までクロベタゾールの投与を受けた。93 日目（20 年 月 日）、創部痛は消失した。被験者は、136 日目（20 年 月 日）から 138 日目（20 年 月 日）まで再びクロベタゾールの投与を受けた。139 日目（20 年 月 日）、第 2 度熱傷は消失した。治験薬に関する処置は講じなかった。

入院中に記録された被験者の体温を以下の表に示す。

	体温
単位	°C
29 日目	37.9
30 日目	38.1
31 日目	38.5
32 日目	38.6
33 日目	36.8

被験者は、166 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、第 2 度熱傷は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 38	- 20.5	- 44
30 日前	105	18.8	84
1 日目	130	15.4	142
8 日目	70	12	98
13 日目	55	13.7	65
27 日目	97	12	122
41 日目	83	8.6	134
59 日目	65	13.7	87
69 日目	69	12	94
83 日目	49	10.3	69
111 日目	53	10.3	81
136 日目	44	15.4	57
167 日目	32	17.1	42

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 38	- 20.5	- 44
199 日目	39	15.4	39

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.15
30 日前	1.07
1 日目	1
8 日目	1.01
13 日目	1.04
27 日目	1.05
41 日目	1.06
59 日目	1.04
69 日目	1.07
83 日目	0.99
111 日目	1.06
136 日目	0.98
167 日目	0.95
199 日目	1.01

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 52
30 日前	39
1 日目	37
8 日目	38
13 日目	38
27 日目	39
41 日目	39
59 日目	41
69 日目	43
83 日目	45
111 日目	44
136 日目	45
167 日目	44
199 日目	42

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	138 - 309	126 - 165	-	-	-
30 日前	72	145	0.205	1.435	1.763
1 日目	57	141	0.08	1.6	1.96
8 日目	69	144	0.092	2.07	1.702
13 日目	74	145	0.123	1.804	1.64
27 日目	70	144	0.41	1.763	1.476
41 日目	100	146	0.048	2.016	2.448
59 日目	62	138	0.126	2.1	1.596
69 日目	71	149	0.23	1.794	2.254
83 日目	77	155	0.312	2.288	2.08
111 日目	78	151	0.212	2.332	2.385
136 日目	76	155	0.44	1.705	2.695
167 日目	65	151	0.098	1.715	2.646
199 日目	71	162	0.204	2.091	2.448

被験者番号：AI447026-1-20017			
有害事象名：関節周囲炎（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：88 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：結膜下出血（左眼）、左角膜ヘルペス、咽頭乳頭腫、肥厚性鼻炎（鼻甲介切除）、消化器系：虫垂炎（虫垂切除）、萎縮性胃炎、大腸ポリープ（管状腺腫）、孤立性食道静脈瘤、腎系：腎嚢胞（良性）、泌尿生殖器系：前立腺肥大症（経尿道的前立腺摘除）、内分泌・代謝系：糖尿病、筋骨格系：肩関節周囲炎、肩回旋筋腱板損傷、皮膚系：爪白癬、尋常性乾癬、精神系：不眠症、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 108 U/L、AST = 80 U/L			
関連する併用療法：フルオロメトロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グアイアズレン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ルリコナゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グリメピリド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レバミピド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、コレカルシフェロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ラニチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テブレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アトロピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解質溶液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エピネフリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェンタニル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エピネフリン／リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロポフォール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セボフルラン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エフェドリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フルマゼニル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ピペラシリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レバミピド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グリメピリド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レバミピド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベタメタゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、コレカルシフェロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アシクロビル外用（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-1-20017 は 6 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、ペグインターフェロンアルファ-2b/リバビリン治療に対する不耐容例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 5.8 log IU/mL であった。関連する既往歴として、肩甲周囲関節炎及び肩回旋筋腱板損傷があった。

被験者は1日目（20■■年■■月■■日）にダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 100 mg 1日2回の投与を開始した。

88日目（20■■年■■月■■日）、Grade 2の重篤な有害事象として関節周囲炎（医師報告用語：肩関節周囲炎）の発現が治験責任医師により報告され、被験者は入院した。89日目（20■■年■■月■■日）、被験者は右肩回旋筋腱板断裂の手術を受けた。本処置のため治験薬投与は89日目（20■■年■■月■■日）に中断され、90日目（20■■年■■月■■日）に規定用量（ダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 100 mg 1日2回投与）で再開された。116日目（20■■年■■月■■日）、被験者は退院し、術後リハビリテーションへ移行した。関節周囲炎は117日目（20■■年■■月■■日）に消失したと判断された。

被験者は、168日目（20■■年■■月■■日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

被験者はSVR24を達成した。

治験責任医師は、関節周囲炎は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 38	- 20.5	- 44
28 日前	38	12	36
1 日目	80	12	108
8 日目	29	15.4	37
15 日目	26	12	21
29 日目	23	13.7	15
43 日目	21	10.3	17
57 日目	26	13.7	19
71 日目	22	6.8	19
83 日目	25	13.7	20
117 日目	32	13.7	39
141 日目	31	10.3	34
169 日目	24	10.3	37
197 日目	22	12	14

血液凝固検査

	INR
単位	-
基準値	- 1.15
28 日前	0.9
1 日目	0.9
8 日目	0.92
15 日目	0.94
29 日目	0.92
43 日目	0.93

	INR
単位	—
基準値	- 1.15
57 日目	0.93
71 日目	0.92
83 日目	0.91
117 日目	0.98
141 日目	0.87
169 日目	0.88
197 日目	0.88

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 52
28 日前	44
1 日目	48
8 日目	47
15 日目	45
29 日目	44
43 日目	44
57 日目	46
71 日目	46
83 日目	47
117 日目	46
141 日目	43
169 日目	43
197 日目	44

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	138 - 309	126 - 165	-	-	-
28 日前	130	144	0.177	2.655	2.478
1 日目	142	161	0.053	2.385	2.597
8 日目	137	155	0.116	2.61	2.668
15 日目	138	157	0.256	2.432	3.328
29 日目	121	148	0.3	2.05	2.35
43 日目	125	149	0.054	2.592	2.376
57 日目	139	159	0.195	2.795	3.12
71 日目	126	145	0.062	2.728	3.038
83 日目	137	149	0.114	2.223	2.964
117 日目	117	144	0.295	2.655	2.773
141 日目	135	142	0.063	3.15	2.898

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	138 - 309	126 - 165	-	-	-
169 日目	136	136	0.136	3.264	2.924
197 日目	133	142	0.28	2.632	2.352

被験者番号：AI447026-4-10090			
有害事象名：带状疱疹（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：33日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 100 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：白内障、眼乾燥、頭痛、筋骨格系：肩こり			
関連する併用療法：ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 プレノキシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、胃炎・消化性潰瘍治療剤（ビオダスターゼ／ソウジュツ乾燥エキス／リパーゼ／メチルメチオニンスルホニウムクロリド／炭酸水素ナトリウム）（20 年 - 20 年 月 日）、 タンパク・アミノ酸主薬製剤（パントテン酸カルシウム／L-システイン／アスコルビン酸）（20 年 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 リバビリリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウルソデオキシコール酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、シアノコバラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ファムシクロビル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イブプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ジクロフェナク外用剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、コデイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 バラシクロビル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テブレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 マグネシウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフカペンピボキシル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 オフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テルビナフィン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 セチリジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジフェンヒドラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ラフチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イトプリド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベタメタゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 マグネシウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベポタスチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 オフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、酸化亜鉛（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ベタメタゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボセチリジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ゲンタマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクアホソル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 A1447026-4-10090 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、ペグインターフェロンアルファ (pegIFN α) -2b/リバビリン (RBV) 治療に対する partial responder であった。1 日目 (20 年 月 日) のベースラインの HCV RNA 量は 7.1 log IU/mL であった。

被験者は1日目(20██年██月██日)にダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 100 mg 1日2回の投与を開始した。

29 日目 (20 年 月 日)、背部痛が発現し、Grade 1 の帯状疱疹が疑われた。32 日目 (20 年 月 日)、被験者は背部に発疹を認め、帯状疱疹と診断された。32 日目 (20 年 月 日) から 36 日目 (20 年 月 日) までファムシクロビル及びシアノコバラミン、32 日目 (20

年■月■日) から 51 日目 (20■年■月■日) までイブuproフェン、32 日目 (20■年■月■日) から 72 日目 (20■年■月■日) までロキソプロフェンが投与された。

33 日目 (20■年■月■日)、帯状疱疹の重症度が Grade 2 に悪化し、更なる治療のため被験者は入院した。34 日目 (20■年■月■日) にジクロフェナク、34 日目 (20■年■月■日) から 43 日目 (20■年■月■日) までコデイン、36 日目 (20■年■月■日) から 40 日目 (20■年■月■日) までバラシクロビルが投与された。37 日目 (20■年■月■日)、帯状疱疹は消失し、被験者は同日 (37 日目) 退院した。同日 (37 日目)、Grade 1 のヘルペス後神経痛が発現し 72 日目 (20■年■月■日) に消失した。治験薬に関する処置は講じなかった。

被験者は pegIFN/RBV 追加治療の基準に該当した。101 日目 (20■年■月■日)、pegIFN 180 µg 週 1 回 + RBV 1 日投与量 800 mg がダクラタスビル + アスナプレビル併用療法に追加された。

被験者は治験実施計画書に従い、レスキュー療法を完了した。PegIFN の最終投与日は 262 日目 (20■年■月■日) であり、RBV、ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与日は 268 日目 (20■年■月■日) であった。

治験責任医師は、帯状疱疹は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	µmol/L	U/L
基準値	- 38	- 20.5	- 43
14 日前	33	8.6	24
1 日目	37	6.8	31
8 日目	27	6.8	20
15 日目	25	8.6	15
29 日目	26	6.8	15
43 日目	24	8.6	14
59 日目	21	6.8	14
73 日目	25	10.3	18
85 日目	34	6.8	29
101 日目	36	10.3	33
108 日目	36	12	29
115 日目	34	10.3	24
129 日目	31	12	15
157 日目	25	12	11
185 日目	25	10.3	11
213 日目	26	10.3	12
241 日目	30	8.6	14
248 日目	29	8.6	13
269 日目	29	12	12
297 日目	33	5.1	17

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.1
14 日前	1.01
1 日目	1
8 日目	0.98
15 日目	1
29 日目	0.99
43 日目	1.03
59 日目	0.95
73 日目	0.98
85 日目	1
101 日目	0.96
108 日目	0.99
115 日目	0.99
129 日目	0.98
157 日目	0.98
185 日目	0.98
213 日目	1.02
241 日目	0.99
269 日目	0.99
297 日目	0.98

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	38 - 51
14 日前	43
1 日目	40
8 日目	42
15 日目	42
29 日目	42
43 日目	42
59 日目	40
73 日目	40
85 日目	44
101 日目	41
108 日目	35
115 日目	37
129 日目	37
157 日目	37
185 日目	37
213 日目	36
241 日目	36
248 日目	38

アルブミン	
単位	g/L
基準値	38 - 51
269 日目	38
297 日目	39

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	160 - 410	110 - 160	-	-	-
14 日前	174	131	0.118	1.321	2.806
1 日目	166	129	0.18	1.545	2.735
8 日目	182	131	0.142	1.462	2.348
15 日目	164	126	0.122	1.26	2.47
29 日目	183	134	0.172	1.622	2.933
43 日目	163	129	0.129	1.67	2.433
59 日目	164	123	0.129	1.373	2.075
73 日目	175	128	0.09	1.561	2.326
85 日目	161	127	0.099	1.626	2.698
101 日目	165	130	0.121	1.416	1.954
103 日目	124	131	0.044	1.056	3.08
106 日目	120	126	0.041	1.046	3.657
108 日目	125	124	0.034	1.19	1.666
115 日目	135	117	0.02	0.957	2.043
122 日目	133	109	0.02	0.931	2.006
129 日目	139	98	0	0.809	1.815
136 日目	144	98	0.012	0.852	2.844
143 日目	151	93	NA	0.609	1.74
150 日目	131	92	0.011	0.726	2.709
157 日目	144	91	0.031	0.683	1.77
171 日目	129	88	NA	0.594	1.32
185 日目	112	86	0.03	0.665	2.785
199 日目	107	80	0.028	0.308	2.352
206 日目	146	86	0.036	0.468	2.664
213 日目	138	87	0.031	0.62	2.046
227 日目	117	90	0.031	0.588	2.407
241 日目	81	83	0.031	0.653	2.366
248 日目	118	86	0.052	0.768	2.808
269 日目	100	88	0.021	0.652	3.096
297 日目	172	107	0.112	1.48	1.912

被験者番号：AI447026-5-20182			
有害事象名：統合失調感情障害（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：75 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ 1b、肝硬変：なし			
既往歴：消化器系：便秘、筋骨格系：膝痛、皮膚系：円形脱毛症、精神系：双極性障害、不眠症、統合失調感情障害（19 年～、投薬中、安定状態）、新生物：子宮頸部癌、子宮全摘、アルコール摂取：蒸留酒 2 L／日を 5 年間、タバコ使用：タバコ 30 本／日（1～5 歳）、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 89 U/L、AST = 85 U/L			
関連する併用療法：メトトリメプラジン（19 年 月 - 20 年 月 日）、フルニトラゼパム（19 年 月 - 20 年 月 日）、センナ（19 年 月 - 年 月 日）、クロルプロマジン／フェノバルビタール／プロメタジン（20 年 月 - 20 年 月 日）、ブロチゾラム（20 年 月 - 20 年 月 日）、ヒアルロン酸（20 年 - 20 年 月 日）、センナ（20 年 月 - 年 月 日）、ゾピクロン（20 年 月 - 20 年 月 日）、レバミピド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トレチノイントコフェリル（20 年 月 - 年 月 日）、メトトリメプラジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、炭酸リチウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クエチアピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、炭酸リチウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クエチアピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、炭酸リチウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クエチアピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フルニトラゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾピクロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クエチアピン（20 年 月 日 - 年 月 日）、ゾピクロン（20 年 月 日 - 年 月 日）、炭酸リチウム（20 年 月 日 - 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-5-20182 は 5 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 6.8 log IU/mL であった。

関連する既往歴として、双極性障害、不眠症及び統合失調感情障害があった。19 年 月 から 16 日目（20 年 月 日）までメトトリメプラジン、19 年 月 から 82 日目（20 年 月 日）までフルニトラゼパム、20 年 月 から 75 日目（20 年 月 日）までクロルプロマジン／プロメタジン／フェノバルビタール、20 年 月 から 77 日目（20 年 月 日）までブロチゾラム、20 年 月 から 92 日目（20 年 月 日）までゾピクロンが投与されていた。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

17 日目（20 年 月 日）、Grade 2 の不眠症（医師報告用語：不眠症の悪化）が発現した。不眠症の治療のため、17 日目（20 年 月 日）から 75 日目（20 年 月 日）までメト

トリメプラジンを 25 mg から 50 mg に増量した。

43 日目 (20 年 月 日)、被験者は睡眠不足、消耗感、興奮の発現を訴え、夫婦喧嘩のため家を離れたと感じた。45 日目 (20 年 月 日)、Grade 2 の統合失調感情障害 (医師報告用語：統合失調感情障害の悪化) が発現し、炭酸リチウム 400 mg 及びクエチアピン 100 mg が開始された。75 日目 (20 年 月 日)、統合失調感情障害の重症度は Grade 3 に悪化し、被験者は入院した。炭酸リチウムは、76 日目 (20 年 月 日) に 600 mg に、77 日目 (20 年 月 日) に 800 mg に増量された。クエチアピンは、77 日目 (20 年 月 日) に 200 mg に、82 日目 (20 年 月 日) に更に 300 mg に増量された。83 日目 (20 年 月 日)、フルニトラゼパムは 2 mg から 1 mg に減量され、89 日目 (20 年 月 日) まで継続された。93 日目 (20 年 月 日)、クエチアピンは 200 mg に漸減され、ゾピクロンの用量は変更された (用量変更の詳細は未入手)。106 日目 (20 年 月 日)、炭酸リチウムは 600 mg に漸減された。107 日目 (20 年 月 日)、被験者の睡眠及び躁状態は正常となり、同日 (107 日目) 被験者は退院した。108 日目 (20 年 月 日)、統合失調感情障害の重症度は Grade 2 に改善した。最終来院時点で、不眠症及び統合失調感情障害は継続し、炭酸リチウム、クエチアピン及びゾピクロンによる治療は継続していた。治験薬に関する処置は講じなかった。

被験者は、168 日目 (20 年 月 日) に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了した。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、統合失調感情障害は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 38	- 22.2	- 36
35 日前	60	12	73
1 日目	85	10.3	89
8 日目	25	12	34
15 日目	20	10.3	21
29 日目	22	8.6	22
43 日目	39	10.3	34
57 日目	60	10.3	82
71 日目	62	10.3	66
85 日目	71	15.4	97
90 日目	100	18.8	148
92 日目	96	15.4	147
96 日目	84	12	142
104 日目	49	17.1	90
113 日目	42	10.3	67
120 日目	41	10.3	54
141 日目	29	12	32
169 日目	18	8.6	17

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 38	- 22.2	- 36
197 日目	17	5.1	15

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.15
35 日前	0.97
1 日目	0.94
8 日目	0.94
15 日目	0.99
29 日目	0.96
43 日目	1.09
57 日目	1.02
71 日目	1.06
85 日目	1.11
90 日目	1.13
92 日目	1.15
96 日目	1.12
113 日目	1.03
120 日目	1.01
141 日目	1.05
169 日目	1.02
197 日目	1.06

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	39 - 49
35 日前	40
1 日目	39
8 日目	38
15 日目	40
29 日目	39
43 日目	37
57 日目	36
71 日目	37
85 日目	36
90 日目	37
92 日目	35
96 日目	34
104 日目	32
113 日目	36

アルブミン	
単位	g/L
基準値	39 - 49
120 日目	38
141 日目	41
169 日目	40
197 日目	39

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	155 - 365	113 - 155	-	-	-
35 日前	94	135	0.096	1.056	1.952
1 日目	108	140	0.072	0.696	1.44
8 日目	124	148	0.058	1.214	3.763
15 日目	118	150	0.19	0.79	3.71
29 日目	122	146	0.334	0.906	2.878
43 日目	116	132	0.352	0.867	1.757
57 日目	115	132	0.233	1.047	2.098
71 日目	107	135	0.208	0.911	1.693
85 日目	93	129	0.182	0.602	1.792
90 日目	110	134	0.28	1.092	1.869
92 日目	95	125	0.286	0.624	1.456
96 日目	99	121	0.28	0.672	1.68
104 日目	100	117	0.13	0.78	1.482
113 日目	86	118	0.115	0.552	1.449
120 日目	99	130	0.087	0.87	1.74
141 日目	97	130	0.108	1.152	2.052
169 日目	95	128	0.14	0.756	1.736
197 日目	95	129	0.364	0.616	1.596

被験者番号：AI447026-7-20236			
有害事象名：心筋梗塞（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：169日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：心血管系：高血圧（4 歳～、投薬中）、消化器系：虫垂炎（手術）、内分泌・代謝系：血中アマラーゼ増加、精神系：アルコール依存症、不眠症（19 年～、投薬中）、アルコール摂取：2 ～ 7 歳、ビール 500 mL×3/日、タバコ使用：2 ～ 2 歳、24 本／日、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 50 U/L、AST = 41 U/L			
関連する併用療法：ベニジピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラゾドン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リルマザホン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロメタジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロルプロマジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロルプロマジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロメタジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、感冒薬（無水カフェイン／クロルフェニラミンマレイン酸塩／ジヒドロコデインリン酸塩／イブプロフェン／dl-メチルエフェドリン塩酸塩／チアミン硝化物／アスコルビン酸）（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、一硝酸イソソルビド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アセチルサリチル酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルベジロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、センナ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アトルバスタチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クエチアピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルベジロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ピコスルファート（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エナラプリル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルベジロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、一硝酸イソソルビド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジピリダモール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルベジロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジルチアゼム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、一硝酸イソソルビド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アセチルサリチル酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、マグネシウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-7-20236 は 6 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 6.6 log IU/mL であった。

関連する既往歴として、高血圧、タバコ使用などの心リスク因子があった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

1 日目（20 年 月 日）、被験者は規定の心電図検査を受け、下壁誘導により左心房の異常及び非特異的 T 波異常を認めた。29 日目（20 年 月 日）、規定の心電図検査にて、広範囲の誘導により心室性期外収縮、洞性頻脈、虚血の可能性のある T 波異常が示された。85 日目（20 年 月 日）、12 週目の心電図検査にて洞性頻脈及び下壁梗塞の可能性が示された。

被験者は、168 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与

を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

治験薬最終投与から 1 日後の 169 日目（20 年 月 日）、被験者は、試験手順に従い、投与終了 24 週後の検査のために来院した。心電図検査にて、洞性頻脈、V1～V3 に異常 Q 波、V2～V5 に陰性 T 波を認め、前壁梗塞の可能性が示された。同日（169 日目）、超音波検査が行われ、陳旧性心筋梗塞が示された。治験責任医師は Grade 3 の心筋梗塞（医師報告用語：陳旧性心筋梗塞）を重篤な有害事象として報告した。同日（169 日目）、臨床検査の結果、MB 型クレアチンキナーゼ値は 2.8 ng/mL（ベースライン値：未入手、基準値：3.7 ng/mL 以下）であった。169 日目（20 年 月 日）から 212 日目（20 年 月 日）までイソソルビド及びアセチルサリチル酸が投与された。

176 日目（20 年 月 日）、再び行った超音波検査及び心電図検査では陳旧性心筋梗塞が示された。177 日目（20 年 月 日）、心臓カテーテル検査が行われ、左冠動脈前下行枝、右冠動脈、左冠動脈回旋枝の 99%狭窄、冠動脈の著しい粥状硬化が示された。177 日目（20 年 月 日）からカルベジロール、179 日目（20 年 月 日）からアトルバスタチンが投与された。183 日目（20 年 月 日）から 211 日目（20 年 月 日）までエナラプリルが投与された。212 日目（20 年 月 日）、被験者は心臓バイパス術を受けた。214 日目（20 年 月 日）にアセチルサリチル酸、ジルチアゼム、ジピリダモール、イソソルビドの投与が開始された。226 日目（20 年 月 日）、心臓カテーテル再検査では被験者の冠血流の改善が示された。

239 日目（20 年 月 日）に心筋梗塞は Grade 2 に改善し、最終来院時点で継続していた。また、最終来院時点で、アセチルサリチル酸、カルベジロール、ジルチアゼム、ジピリダモール、イソソルビド及びアトルバスタチン投与は継続していた。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、心筋梗塞は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 18.8	- 42
14 日前	35	12	45
1 日目	41	10.3	50
8 日目	17	10.3	20
15 日目	23	10.3	17
29 日目	13	10.3	12
43 日目	16	8.6	13
57 日目	19	8.6	17
71 日目	16	6.8	21
85 日目	18	8.6	24
113 日目	17	8.6	21
141 日目	22	10.3	16
169 日目	12, 13 (単位：NA)	8.6 (単位：NA)	13, 11 (単位：NA)

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 18.8	- 42
176 日目	16 (単位 : NA)	NA	14 (単位 : NA)
179 日目	22 (単位 : NA)	NA	13 (単位 : NA)
182 日目	18 (単位 : NA)	NA	18 (単位 : NA)
205 日目	22	10.3	23
221 日目	15	NA	15
224 日目	15	NA	12
226 日目	15	NA	12
228 日目	15	NA	10
231 日目	14	NA	10
233 日目	15	NA	11
235 日目	15	NA	11
238 日目	17	NA	12

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
14 日前	0.91
1 日目	1.02
8 日目	0.98
15 日目	0.99
29 日目	0.97
43 日目	1.01
57 日目	0.99
71 日目	1.06
85 日目	1.03
113 日目	1.05
141 日目	1
169 日目	1.02
205 日目	0.98

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	39 - 52
14 日前	42
1 日目	42
8 日目	43
15 日目	43
29 日目	41
43 日目	42
57 日目	44

アルブミン	
単位	g/L
基準値	39 - 52
71 日目	41
85 日目	42
113 日目	41
141 日目	43
169 日目	43
205 日目	41

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	141 - 327	130 - 170	-	-	-
14 日前	130	142	0.15	0.816	4.644
1 日目	127	146	0.171	0.798	4.338
8 日目	143	145	0.182	0.756	5.621
15 日目	135	148	0.203	0.93	5.91
29 日目	136	140	0.201	0.836	4.636
43 日目	135	141	0.14	0.799	4.782
57 日目	110	139	0	0.405	7.371
71 日目	180	133	0.127	0.884	5.42
85 日目	134	140	0.214	1.008	4.656
113 日目	127	135	0.213	0.997	4.077
141 日目	120	140	0.224	0.863	3.702
169 日目	146	140	0.184	1.01	3.545
205 日目	118	129	0.217	0.946	4.201

被験者番号：AI447026-14-20233			
有害事象名：背部痛（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連なし、発現日：183 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：肝胆道系：胆嚢ポリープ、筋骨格系：頸椎症、腰椎症、精神系：不安障害、アルコール摂取：ビール 1 本／日、禁酒、タバコ使用：タバコ 20 本／日、禁煙、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 80 U/L、AST = 52 U/L			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トロキシピド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-14-20233 は 6 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、pegインターフェロンアルファ-2b/リバビリン治療に対する不耐容例であった。

1 日目（20 年 月 3 日）のベースラインの HCV RNA 量は 7 log IU/mL であった。

関連する既往歴として、頸椎症及び腰椎症があった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

被験者は、168 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

追跡期間中の 183 日目（20 年 月 日、治験薬最終投与から 15 日後）、被験者は Grade 4 の背部痛（医師報告用語：急性腰痛）のため入院した。187 日目（20 年 月 日）から 194 日目（20 年 月 日）までロキソプロフェン及びトロキシピドが投与された。186 日目（20 年 月 日）、被験者は退院した。187 日目（20 年 月 日）に背部痛は Grade 1 に改善し、246 日目（20 年 月 日）に消失したと判断された。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は背部痛を治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 40	- 20.5	- 40
32 日前	61	6.8	113
1 日目	52	12	80
8 日目	20	5.1	30

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 40	- 20.5	- 40
15 日目	19	10.3	21
29 日目	16	10.3	13
43 日目	23	5.1	25
60 日目	28	13.7	40
71 日目	37	12	65
85 日目	27	10.3	47
113 日目	25	5.1	37
141 日目	29	12	39
169 日目	30	8.6	46
197 日目	19	6.8	17

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.15
32 日前	0.97
1 日目	1.01
8 日目	0.94
15 日目	0.99
29 日目	0.98
43 日目	0.96
60 日目	1.04
71 日目	1.04
85 日目	1.03
113 日目	1.03
141 日目	0.97
169 日目	0.96
197 日目	1.02

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	36 - 47
32 日前	44
1 日目	39
8 日目	40
15 日目	44
29 日目	44
43 日目	45
60 日目	43
71 日目	43
85 日目	43

アルブミン	
単位	g/L
基準値	36 - 47
113 日目	42
141 日目	45
169 日目	47
197 日目	44

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	130 - 320	138 - 170	-	-	-
32 日前	218	153	0.217	1.376	1.448
1 日目	246	135	0.102	1.119	1.831
8 日目	235	137	0.242	1.411	1.975
15 日目	228	145	0.161	1.652	1.975
29 日目	202	139	0.254	1.067	3.353
43 日目	233	142	0.259	1.642	2.16
60 日目	232	142	0.342	1.464	2.489
71 日目	199	140	0.158	1.103	2.561
85 日目	196	133	0.529	1.18	1.832
113 日目	183	137	0.378	1.135	2.98
141 日目	193	145	0.141	1.178	3.062
169 日目	211	146	0.142	1.466	2.885
197 日目	289	143	0.182	1.882	3.521

被験者番号：AI447026-16-20267			
有害事象名：虫垂炎（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：60 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：心血管系：高血圧、発作性心房細動、呼吸系：過換気症候群、消化器系：便秘、血液 - リンパ系：鉄欠乏性貧血、好中球減少症、筋骨格系：腰痛、皮膚系：右前腕そう痒症、精神系：不眠症、アルコール摂取：ビール 350 mL を週 1 回、タバコ使用：タバコ 10 本／日、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 104 U/L、AST = 115 U/L、ALP = 351 U/L			
関連する併用療法：オルメサルタン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アムロジピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、センナ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、鉄剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プレドニゾロン外用剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クラリスロマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、برانルカスト（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ツロブテロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、感冒及びインフルエンザ治療薬（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ハーブ類（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解質溶液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、重炭酸塩（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解質溶液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エチレフリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ポビドンヨード（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロクロニウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェンタニル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フルルビプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レミフェンタニル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロポフォール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セボフルラン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、チオ硫酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、スガマデクス（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アミノ酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、栄養サプリメント（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フルルビプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフメタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、栄養サプリメント（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アスコルビン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、シアノコバラミン／ピリドキシン／チアミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、栄養サプリメント（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テプレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、鉄剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、センナ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、オルメサルタン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アムロジピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヘパリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-16-20267 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 5.3 log IU/mL であった。

関連する既往歴として便秘があった。

被験者は1日目（20■■年■■月■■日）にダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 100 mg 1日2回の投与を開始した。

60日目（20■■年■■月■■日）、被験者は腹痛により病院を受診した。同日（60日目）の腹部造影コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより虫垂炎が疑われた。治験責任医師は Grade 3 の虫垂炎を重篤な有害事象として報告し、被験者は同日（60日目）入院した。60日目（20■■年■■月■■日）から62日目（20■■年■■月■■日）まで電解質溶液が投与された。61日目（20■■年■■月■■日）、虫垂炎手術のため経口摂取が禁止されたため治験薬投与は中断された。61日目に虫垂切除が行われた。61日目（20■■年■■月■■日）から62日目（20■■年■■月■■日）までフルルビプロフェン、61日目（20■■年■■月■■日）から64日目（20■■年■■月■■日）までセフメタゾール、61日目（20■■年■■月■■日）から67日目（20■■年■■月■■日）まで栄養サプリメント、62日目（20■■年■■月■■日）から67日目（20■■年■■月■■日）までアスコルビン酸及びシアノコバラミン／ピリドキシン／チアミンが投与された。

63日目（20■■年■■月■■日）、ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + アスナプレビル 100 mg 1日2回の治験薬投与が再開された。69日目（20■■年■■月■■日）、虫垂炎は消失したと判断され、被験者は69日目に退院した。

被験者は、166日目（20■■年■■月■■日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、虫垂炎は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 35	- 20.5	- 30
14 日前	147	12	134
1 日目	115	10.3	104
8 日目	71	10.3	59
13 日目	77	10.3	58
29 日目	73	12	55
43 日目	74	12	48
57 日目	60	10.3	44
60 日目	60	NA	NA
61 日目	NA	12	32
63 日目	NA	NA	27
71 日目	74	13.7	47
85 日目	52	10.3	33
111 日目	42	10.3	25
139 日目	42	8.6	27
167 日目	41	12	25
195 日目	47	13.7	31

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.17
14 日前	1.09
1 日目	1.07
8 日目	1.04
13 日目	0.99
29 日目	0.99
43 日目	1.08
57 日目	1.06
60 日目	1.09 (単位 : NA)
71 日目	1.06
85 日目	1.06
111 日目	1.05
139 日目	1.02
167 日目	1.03
195 日目	1.01

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	32 - 50
14 日前	42
1 日目	38
8 日目	42
13 日目	39
29 日目	41
43 日目	44
57 日目	44
71 日目	42
85 日目	44
111 日目	45
139 日目	43
167 日目	46
195 日目	49

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 350	115 - 150	-	-	-
14 日前	126	111	0.111	2.25	0.892
1 日目	125	108	0.097	2.499	1.188

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	150 - 350	115 - 150	-	-	-
8 日目	136	107	0.115	2.73	1.57
13 日目	145	106	0.184	1.928	1.436
29 日目	129	111	0.305	2.073	1.316
43 日目	151	116	0.21	2.062	1.205
57 日目	147	113	0.151	2.276	1.273
60 日目	145	113	NA	NA	NA
61 日目	120	101	NA	NA	NA
63 日目	115	93	NA	NA	NA
71 日目	180	104	0.21	2.129	1.31
85 日目	161	108	0.175	1.923	1.25
111 日目	145	111	0.129	2.2	1.076
139 日目	140	112	0.16	2.327	1.218
167 日目	160	114	0.131	2.292	1.21
195 日目	152	117	0.132	2.783	1.426

被験者番号：AI447026-18-10044			
有害事象名：腎盂腎炎（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：225 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：4 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：心血管系：僧帽弁不全、消化器系：虫垂炎、慢性胃炎、便秘、精神系：うつ病、ベースライン（1 日目）の肝機能検査値上昇：ALT = 55 U/L、AST = 54 U/L			
関連する併用療法：アルプラゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロミプラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジアゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンベータ-1b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウルソデオキシコール酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロナゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、センナ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミルナシプラン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ブロチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラネキサム酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフカペンピボキシル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミルタザピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミルタザピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クエチアピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、コレカルシフェロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミルタザピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テプレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジフェンヒドラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフメタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフメタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ラベプラゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペントキシベリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インフルエンザワクチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジフェンヒドラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロチアゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-18-10044 は 4 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロンベータ（IFNβ）-1b/リバビリン（RBV）治療に対する partial responder であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 7 log IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

被験者は pegIFN + RBV 治療の基準に該当し、148 日目（20 年 月 日）に pegIFN 100 μg 週 1 回 + RBV 1 日投与量 800 mg がダクラタスビル + アスナプレビル併用療法に追加された。

148 日目 (20 年 月 日)、Grade 1 の関節痛、Grade 1 の悪寒及び Grade 2 の発熱 (体温未報告) が発現した。148 日目 (20 年 月 日) から 224 日目 (20 年 月 日) までロキソプロフェンが投与された。169 日目 (20 年 月 日)、ヘモグロビン (Hb) 値 93 g/L (ベースライン値: 119 g/L、基準値: 115~150 g/L) の Grade 2 のヘモグロビン減少が発現し、リバビリンが 1 日投与量 600 mg に減量された。190 日目 (20 年 月 日)、貧血は Grade 3 に悪化し、Hb 値は 86 g/L であった。

220 日目 (20 年 月 日)、38~39℃ の発熱及び排尿時「違和感」が発現した。同日 (220 日目)、被験者は Grade 2 の腎盂腎炎と診断された。発熱に対し解熱剤は無効で、223 日目 (20 年 月 日)、体温は 40.1℃ に達した。224 日目 (20 年 月 日)、被験者は体温 39.7℃ で病院を受診した。同日 (224 日目) 実施の腹部超音波検査、腹部造影コンピュータ断層撮影 (CT) 及び胸部 CT では腎盂腎炎が示唆された。224 日目 (20 年 月 日) の臨床検査では、白血球数 10.5×10^9 c/L (ベースライン値: 3.43×10^9 c/L、基準値: $4 \sim 9 \times 10^9$ c/L)、C 反応性蛋白 (CRP) 68.7 mg/L (ベースライン値: 0.2 mg/L、基準値: 0~2 mg/L) であり、検尿では白血球反応及び細菌が陽性であった。224 日目 (20 年 月 日) にレボフロキサシン、224 日目 (20 年 月 日) から 230 日目 (20 年 月 日) までセフメタゾール、224 日目 (20 年 月 日) から 229 日目 (20 年 月 日) までジクロフェナクが投与された。225 日目 (20 年 月 日)、臨床検査では白血球数 13.57×10^9 c/L、CRP 12.70 mg/dL (127 mg/L) であり、被験者は入院した。入院時の体温は 38.5℃ であった。同日 (225 日目) 実施された血液培養及び尿培養の結果は陰性であった。治験責任医師は腎盂腎炎 (医師報告用語: 左腎盂腎炎) を重篤な有害事象として報告した。ヘモグロビン減少のため PegIFN 投与は 225 日目 (20 年 月 日) に中断され、ヘモグロビン減少及び腎盂腎炎のため RBV は 226 日目 (20 年 月 日) に中断された。232 日目 (20 年 月 日)、ヘモグロビン減少 (232 日目の Hb 値 83 g/L) のため、pegIFN 投与が中断された。232 日目 (20 年 月 日)、臨床検査では白血球数 4.37×10^9 c/L、CRP 4.6 mg/L であった。232 日目 (20 年 月 日)、腎盂腎炎は消失したと判断され、被験者は退院した。239 日目 (20 年 月 日)、pegIFN/RBV はそれぞれ 100 µg 週 1 回、1 日投与量 600 mg で再開された。治験実施計画書に従って、309 日目 (20 年 月 日) に pegIFN、315 日目 (20 年 月 日) に RBV、ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与を受けた。344 日目 (20 年 月 日)、関節痛、悪寒及び発熱は消失した。最終来院時点で、ヘモグロビン減少は継続していた。

治験責任医師は、腎盂腎炎はダクラタスビル及びアスナプレビルと関連なし、pegIFN 及び RBV と関連ありと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	µmol/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 42
21 日前	42	13.7	47
1 日目	54	12	55

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 42
8 日目	18	20.5	23
15 日目	15	15.4	12
28 日目	16	15.4	12
43 日目	14	17.1	13
57 日目	15	17.1	12
71 日目	15	17.1	12
85 日目	16	8.6	13
113 日目	17	10.3	14
141 日目	17	8.6	17
148 日目	16	10.3	15
162 日目	20	10.3	18
176 日目	20	12	21
204 日目	47	8.6	56
211 日目	57	8.6	76
224 日目	55	20.5	67
232 日目	25	8.6	31
260 日目	29	10.3	33
288 日目	42	8.6	38
316 日目	39	10.3	37
344 日目	20	10.3	19

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
21 日前	1.05
1 日目	1.02
8 日目	1.03
15 日目	1.04
28 日目	1.06
43 日目	1.07
57 日目	1.11
71 日目	1.05
85 日目	0.97
113 日目	1
141 日目	0.94
148 日目	0.98
162 日目	0.97
176 日目	0.94
204 日目	0.95
232 日目	1.06
260 日目	1.02
288 日目	0.98

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
316 日目	1.02
344 日目	1.02

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 50
21 日前	45
1 日目	41
8 日目	45
15 日目	44
28 日目	46
43 日目	45
57 日目	46
71 日目	44
85 日目	43
113 日目	45
141 日目	47
148 日目	45
162 日目	44
176 日目	44
204 日目	43
224 日目	40
232 日目	38
260 日目	41
288 日目	40
316 日目	40
344 日目	45

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	130 - 350	115 - 150	-	-	-
21 日前	193	126	0.03	1.392	2.986
1 日目	172	119	0.021	0.919	2.168
8 日目	172	117	0.009	1.09	3.262
15 日目	178	115	0.028	1.092	3.993
28 日目	175	116	0.02	0.82	2.758
43 日目	166	114	0.061	1.21	3.012
57 日目	193	117	0.031	1.05	2.977
71 日目	166	106	0.05	1.02	2.402

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	130 - 350	115 - 150	-	-	-
85 日目	213	107	0.091	1.202	3.159
113 日目	232	105	0.142	1.657	3.162
141 日目	241	107	0.14	1.822	3.294
148 日目	266	104	0.181	2.473	3.991
162 日目	159	100	0.03	1.362	1.856
169 日目	166	93	0.02	1.369	1.212
176 日目	162	96	0	1.099	1.84
190 日目	144	86	0	0.98	1.02
204 日目	179	93	0.009	0.991	1.531
227 日目	148	72	0.03	1.058	2.576
232 日目	296	83	0.039	1.11	2.81
239 日目	360	94	0.021	1.769	2.956
260 日目	159	85	0.02	0.99	1.441
288 日目	163	87	0	0.891	1.051
316 日目	147	86	0.011	1.011	1.098
344 日目	265	88	0.11	1.718	2.694

被験者番号：AI447026-18-10058			
有害事象名：食道静脈瘤出血（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：32 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg +アスナプレビル 200 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：あり			
既往歴：消化器系：食道静脈瘤、胆嚢腺筋腫症、内分泌・代謝系：糖尿病、甲状腺機能亢進症、免疫系／アレルギー：薬物アレルギー（リン酸オセルタミビル）、ベースライン（1 日目）肝機能検査値上昇：ALT = 63 U/L, AST = 94 U/L			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リ バビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アミノ酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミチグリニド （20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロルフェニラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒ ドロコルチゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グリチルリチン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プレドニゾ ロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アルギン酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ラベプラゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エカベト（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アルギン酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ラベプラゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、鉄剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グルコース（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メトクロプラミド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アトロピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルバゾ クロム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラネキサム酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解質溶液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、乳酸リンゲル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファゾリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペンタゾシ ン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミダゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 ハプトグロビン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トロンビン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ランソプラゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アルギン酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 8 日）、栄養サプリメント（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 鉄剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グルコース（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 アトロピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルバゾクロム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラネキサム酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解質溶液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、乳酸リンゲル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファ ズリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペンタゾシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ミダゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ハプトグロビン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トロンビン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、栄養サプリメント（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メトクロプラミド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、 アトロピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルバゾクロム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラネキサム酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解質溶液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、乳酸リンゲル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファ ズリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペンタゾシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-18-10058 は 61 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変があり、ペグインターフェロンアルファ-2b 治療に対する non-responder であった。1 日目 (2018 年 1 月 1 日) のベースラインの HCV RNA 量は 6.9 log IU/mL であった。

関連する既往歴として、食道静脈瘤、糖尿病及び胆嚢腺筋腫症があった。

被験者は 1 日目 (2018 年 1 月 1 日) にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

23 日目 (2018 年 1 月 23 日)、治験責任医師は、悪心、Grade 1 の胃炎及び Grade 1 の黒色の血液と思われる塊を伴った嘔吐が発現したと報告した。同日 (23 日目) 胃内視鏡検査が実施されたが、原因は不明であった。23 日目 (2018 年 1 月 23 日) から 32 日目 (2018 年 1 月 32 日) までラベプラゾール、アルギン酸ナトリウム及びエカベトが投与された。嘔吐は同日 (23 日目) 消失した。

25 日目 (2018 年 1 月 25 日)、胃内視鏡の再検査が実施され、大きな食道静脈瘤を認めた。28 日目 (2018 年 1 月 28 日)、臨床検査では 76 g/L のヘモグロビン (Hb) 減少 (ベースライン値：112 g/L、基準値：120~160 g/L) を認め、Grade 2 の貧血が発現したと報告された。32 日目 (2018 年 1 月 32 日)、Hb 値は 74 g/L であった。治験責任医師は、Grade 2 の食道静脈瘤出血 (医師報告用語：食道静脈瘤出血) を重篤な有害事象として報告し、32 日目 (2018 年 1 月 32 日) に貧血の重症度が Grade 3 に悪化した。同日 (32 日目)、食道静脈瘤出血の治療のため被験者は入院した。32 日目 (2018 年 1 月 32 日) から 33 日目 (2018 年 1 月 33 日) まで鉄剤及びグルコースが投与された。

33 日目 (2018 年 1 月 33 日)、食道静脈瘤出血に対して内視鏡的硬化療法 (EIS) が実施された。33 日目 (2018 年 1 月 33 日)、アトロピン、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム、カルバゾクロム、セファゾリン、ハプトグロビン、乳酸リンゲル、メトクロプラミド、ペントジン、電解質溶液及びトラネキサム酸が投与され、33 日目 (2018 年 1 月 33 日) から 35 日目 (2018 年 1 月 35 日) までトロンビン、33 日目 (2018 年 1 月 33 日) から 45 日目 (2018 年 1 月 45 日) までアルギン酸ナトリウム及びランソプラゾールが投与された。36 日目 (2018 年 1 月 36 日)、Hb 値は 72 g/L であった。36 日目 (2018 年 1 月 36 日) から 37 日目 (2018 年 1 月 37 日) まで鉄剤及びグルコースが投与された。

39 日目 (2018 年 1 月 39 日)、食道静脈瘤出血に対して 2 回目の EIS が実施された。同日 (39 日目)、濃厚赤血球 4 単位の輸血、アトロピン、カルバゾクロム、セファゾリン、ハプトグロビン、乳酸リンゲル、ペントジン、トラネキサム酸及び電解質溶液が投与され、39 日目 (2018 年 1 月 39 日) から 42 日目 (2018 年 1 月 42 日) までトロンビン、40 日目 (2018 年 1 月 40 日) から 42 日目 (2018 年 1 月 42 日) まで栄養サプリメントが投与された。40 日目 (2018 年 1 月 40 日)、Hb 値は 99 g/L に増加した。42 日目 (2018 年 1 月 42 日)、被験者は退院した。43 日目 (2018 年 1 月 43 日)、Hb 値は 110 g/L であった。

46 日目 (2018 年 1 月 46 日)、EIS のため被験者は再入院した。47 日目 (2018 年 1 月 47 日)、食道静脈瘤出血に対して 3 回目の EIS が実施された。同日 (47 日目) アトロピン、水酸化アル

ミニウム／水酸化マグネシウム、カルバゾクロム、セファゾリン、ハプトグロビン、ペントキシシン、メトクロプラミド、電解質溶液、トラネキサム酸、乳酸リンゲルが投与され、47 日目（20 年 月 日）から 49 日目（20 年 月 日）までトロンビン、47 日目（20 年 月 日）から 53 日目（20 年 月 日）までランソプラゾール及びアルギン酸ナトリウムが投与された。50 日目（20 年 月 日）に食道静脈瘤出血は消失したと判断され、同日（50 日目）、被験者は退院した。62 日目（20 年 月 日）から 106 日目（20 年 月 日）までラベプラゾールが投与された。74 日目（20 年 月 日）、Hb 値は 117 g/L で貧血は消失したと判断された。最終来院時点で、胃炎は継続していた。治験薬に関する処置は講じなかった。

被験者は、168 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、食道静脈瘤出血は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 42
28 日前	61	20.5	44
1 日目	94	17.1	63
8 日目	30	17.1	25
15 日目	25	15.4	16
29 日目	24	15.4	15
43 日目	24	15.4	13
57 日目	24	18.8	16
74 日目	25	17.1	17
85 日目	25	18.8	18
113 日目	40	30.8	33
127 日目	74	29.1	67
141 日目	85	23.9	81
153 日目	120	25.7	117
169 日目	87	23.9	87
197 日目	27	27.4	18

血液凝固検査

	INR
単位	-
基準値	- 1.2
28 日前	1.26
1 日目	1.25
8 日目	1.2
15 日目	1.18
29 日目	1.2

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
43 日目	1.26
57 日目	1.25
74 日目	1.17
85 日目	1.16
113 日目	1.21
141 日目	1.25
153 日目	1.26
169 日目	1.24
197 日目	1.21

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 50
28 日前	39
1 日目	33
8 日目	35
15 日目	36
29 日目	38
43 日目	44
57 日目	42
74 日目	44
85 日目	42
113 日目	42
127 日目	41
141 日目	40
153 日目	41
169 日目	39
197 日目	43

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	130 - 350	120 - 160	-	-	-
28 日前	63	117	0.101	0.93	1.479
1 日目	74	112	0.08	0.72	0.77
8 日目	72	95	0.069	0.859	1.352
15 日目	69	99	0.111	0.91	1.057
28 日目	NA	76	NA	NA	NA
29 日目	75	76	0.08	0.91	1.28
32 日目	NA	74	NA	NA	NA

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	130 - 350	120 - 160	-	-	-
36 日目	NA	72	NA	NA	NA
40 日目	NA	99	NA	NA	NA
43 日目	60	110	0.121	0.901	1.438
57 日目	44	108	0.101	0.82	0.959
74 日目	52	117	0.121	0.931	1.997
85 日目	46	110	0.131	0.881	1.129
113 日目	53	103	0.069	0.991	1.381
141 日目	49	106	0.101	0.969	1.28
153 日目	64	112	0.151	0.9	1.588
169 日目	50	86	0.129	1.02	1.323
179 日目	NA	78	NA	NA	NA
197 日目	55	114	0.131	1.24	1.459

被験者番号：AI447026-18-10103			
有害事象名：黄斑円孔（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：213 日目			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：心血管系：高血圧、ベースライン（1 日目）の肝機能検査値上昇：ALT = 65 U/L、AST = 77 U/L			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ 2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イルベサルタン（20 年 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ 2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウルソデオキシコール酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アムロジピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アムロジピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-18-10103 は 6 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、ペグインターフェロンアルファ（pegIFN α ）-2b／リバビリン（RBV）治療に対する null responder であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 6.9 log IU/mL であった。

関連する既往歴として、高血圧があった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

被験者は、168 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

治験薬最終投与から 16 日後の 184 日目（20 年 月 日）、右眼の変視症及び視力低下が発現した。被験者は Grade 2 の黄斑円孔と診断された。194 日目（20 年 月 日）、黄斑円孔の評価のため眼底検査が実施された。213 日目（20 年 月 日）、予定の眼手術のため被験者は入院し、治験責任医師は黄斑円孔を重篤な有害事象として報告した。214 日目（20 年 月 日）、経毛様体扁平部硝子体切除、水晶体乳化・吸引及び眼内レンズ挿入が実施された。術後合併症なく被験者の視力は改善した。223 日目（20 年 月 日）、黄斑円孔は消失したと判断され、被験者は退院した。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、黄斑円孔は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 42
12 日前	55	15.4	34
1 日目	77	10.3	65
8 日目	23	12	28
15 日目	22	13.7	17
29 日目	20	10.3	14
43 日目	20	12	15
57 日目	18	10.3	15
73 日目	17	12	14
85 日目	17	13.7	14
113 日目	19	12	14
141 日目	19	12	14
169 日目	17	13.7	13
197 日目	18	17.1	15

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.1
12 日前	1.08
1 日目	1.07
8 日目	1.13
15 日目	1.11
29 日目	1.1
43 日目	1.09
57 日目	1.09
73 日目	1.07
85 日目	1.06
113 日目	1.01
141 日目	1.06
169 日目	1.01
197 日目	1.02

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 50
12 日前	45
1 日目	47
8 日目	45
15 日目	46
29 日目	44

アルブミン	
単位	g/L
基準値	40 - 50
43 日目	47
57 日目	43
73 日目	43
85 日目	46
113 日目	44
141 日目	45
169 日目	44
197 日目	47

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	140 - 360	136 - 170	-	-	-
12 日前	110	153	0.088	1.832	3.229
1 日目	113	151	0.107	1.692	3.168
8 日目	115	144	0.111	1.811	2.857
15 日目	126	146	0.09	2.169	2.99
29 日目	110	138	0.319	1.49	4.019
43 日目	135	149	0.21	1.719	3.003
57 日目	112	137	0.097	1.771	3.449
73 日目	117	137	0.252	1.72	2.817
85 日目	110	144	0.55	1.882	2.858
113 日目	110	138	0.442	1.977	3.346
141 日目	109	139	0.128	2.031	4.494
169 日目	110	131	0.139	2.133	3.185
197 日目	108	140	0.101	2.029	3.17

被験者番号：AI447026-18-20262			
有害事象名：腎盂腎炎（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：16日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：7 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：角膜乾燥症、呼吸系：リウマチ性間質性肺炎、消化器系：便秘、肝胆道系：胆石症、脂肪肝、泌尿生殖器系：尿路結石、子宮筋腫、筋骨格系：関節リウマチ（19 年～、投薬中、Stage 4、Class 2）、膝関節全置換術（右及び左）、皮膚系：足部白癬、神経系：自律神経失調症、アルコール摂取：機会があれば飲む程度、ベースライン（1日目）の肝機能検査値上昇：ALT = 75 U/L、AST = 65 U/L			
関連する併用療法：シメチジン（20 年 - 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 - 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 - 月 日）、エトドラク（20 年 - 月 日）、ケトプロフェン（20 年 - 月 日）、フラビンアデニンジヌクレオチド（20 年 月 日 - 月 日）、マグネシウム（20 年 月 日 - 月 日）、ブシラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウルソデオキシコール酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グリチルリチン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベタメタゾン吉草酸エステル／ゲンタマイシン硫酸塩（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アジスロマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ガベキサート（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウリナスタチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メロペネム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ガベキサート（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウリナスタチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メロペネム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ガベキサート（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ウリナスタチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ビタミン K（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メロペネム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、乳酸菌（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エチゾラム（20 年 月 日 - 月 日）、ラノコナゾール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、センナ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-18-20262 は 7 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療不適格の未治療例であった。1日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 7 log IU/mL であった。

関連する既往歴は、胆石症、関節リウマチ（19 年～、投薬中、Stage 4、Class 2）、リウマチ性間質性肺炎、子宮筋腫及び尿路結石であった。

被験者は1日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 100 mg 1日2回の投与を開始した。

13日目（20 年 月 日）、倦怠感及び食欲不振を伴う体温 39℃ の発熱が発現し、自己判断でロキソプロフェンを服用した。同日（13日目）、Grade 1 の腎盂腎炎と診断された。14日目（20 年 月 日）、アジスロマイシンが投与された。

15 日目 (20 年 月 日)、排尿困難及び右背部痛が発現し、右腎臓部上に叩打痛が認められた。臨床検査では、白血球数 $12.95 \times 10^9/\text{c/L}$ (ベースライン値: $8.37 \times 10^9/\text{c/L}$ 、基準値: $4 \sim 9 \times 10^9/\text{c/L}$)、C-反応性蛋白 47.4 mg/L (ベースライン値: 0.8 mg/L 、基準値: $0 \sim 2 \text{ mg/L}$)、尿蛋白 1+、尿中白血球 2+であった。同日 (15 日目)、尿細菌培養検査では *Staphylococcus* 属及び *Enterococcus* 属が陽性であった。15 日目 (20 年 月 日)、レボフロキサシンが投与された。同日 (15 日目)、Grade 1 の肝障害と診断された。治験期間中の関連する臨床検査値を下表に示す。

16 日目 (20 年 月 日)、乏尿が発現し、被験者は病院を受診した。同日 (16 日目) 実施した胸部・腹部造影コンピュータ断層撮影 (CT) スキャンでは、腎盂腎炎、腹水及び結腸右側腔から骨盤内部にわたる腹腔内脂肪陰影の増強を認めた。その他の所見として、急性膵炎の可能性、右胸水、続発性受動性無気肺及び胆石などが挙げられた。同日 (16 日目)、治験責任医師は腎盂腎炎を重篤な有害事象として報告した。同日 (16 日目)、Grade 1 の腹水、Grade 1 の胸水及び Grade 2 の好酸球増加症 (好酸球数 $1.323 \times 10^9/\text{c/L}$ 、ベースライン値: $0.377 \times 10^9/\text{c/L}$ 、基準値: 該当せず) と診断された。16 日目 (20 年 月 日) から 18 日目 (20 年 月 日) までガベキサート及びウリナスタチン、16 日目 (20 年 月 日) から 20 日目 (20 年 月 日) までメロペネム、並びに乳酸リンゲルが投与された。

17 日目 (20 年 月 日) に再び実施した胸部・腹部 CT スキャンでは、腎盂腎炎、肝障害、腹水及び胸水が認められた。急性膵炎は特定されなかった。肝障害及び腎盂腎炎のため 17 日目 (20 年 月 日) に治験薬投与は中断された。急性膵炎疑いのため 17 日目 (20 年 月 日) に経口摂取が制限された。また、17 日目 (20 年 月 日) から 18 日目 (20 年 月 日) までファモチジンが投与され、腎盂腎炎による発熱のため 17 日目 (20 年 月 日) から 19 日目 (20 年 月 日) まで氷嚢によるクーリングが実施された。

19 日目 (20 年 月 日)、Grade 1 の頻尿が発現した。19 日目 (20 年 月 日) から 21 日目 (20 年 月 日) まで乳酸菌が投与された。21 日目 (20 年 月 日)、尿細菌培養再検査ではカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) が陽性で、腹部超音波により腎盂腎炎、肝障害、腹水及び胸水が診断された。21 日目 (20 年 月 日)、肝障害は消失したと判断された。

22 日目 (20 年 月 日) に再び実施した胸部・腹部 CT スキャンで、肝障害の消失及び胸水減少が認められ、腹水は認められなかった。23 日目 (20 年 月 日)、治験実施計画書で規定された用量 (ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回) で治験薬投与が再開された。24 日目 (20 年 月 日)、ロキソプロフェンが投与された。同日 (24 日目)、胸部 X 線の結果は正常であった。25 日目 (20 年 月 日) 腎盂腎炎は消失し、被験者は退院した (日付の報告なし)。

28 日目 (20 年 月 日)、腹部超音波診断の結果は正常で、腹水、胸水及び頻尿は同日 (28 日目) に消失したと判断された。

被験者は、168 日目 (20 年 月 日) に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。253 日目

(20 年 月 日)、好酸球増加症は消失した (253 日目の好酸球数は未入手)。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、腎盂腎炎は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 33	- 20.5	- 42
14 日前	53	8.6	62
1 日目	65	8.6	75, 78
8 日目	24	8.6	27
15 日目	48	25.7	73
16 日目	56	32.5	103
17 日目	53	35.9	128
18 日目	29	22.2	105
19 日目	18	17.1	75
20 日目	14	12	50
21 日目	16	15.4	40
22 日目	18	12	30
23 日目	11	12	24
29 日目	14	13.7	18
43 日目	21	12	14
57 日目	21	8.6	16
71 日目	26	10.3	21
85 日目	25	8.6	20
113 日目	22	10.3	16
141 日目	21	10.3	15
169 日目	23	6.8	17
197 日目	21	10.3	14

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
14 日前	1.03
1 日目	1.05
8 日目	1.03
15 日目	1.3
16 日目	1.61
17 日目	1.52
29 日目	1.06
43 日目	1.02
57 日目	1.04
71 日目	1.01

	INR
単位	—
基準値	- 1.2
85 日目	0.93
113 日目	0.96
141 日目	0.94
169 日目	0.96
197 日目	0.98

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 50
14 日前	40
1 日目	42
8 日目	43
15 日目	33
16 日目	28
17 日目	27
18 日目	27
19 日目	21
20 日目	30
21 日目	32
22 日目	30
23 日目	29
29 日目	32
43 日目	41
57 日目	39
71 日目	41
85 日目	42
113 日目	43
141 日目	43
169 日目	44
197 日目	41

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	130 - 350	115 - 150	-	-	-
14 日前	260	140	0.407	1.253	6.125
1 日目	256	142	0.377	1.297	6.052
8 日目	258	136	0.496	2.218	7.139
15 日目	190	147	0.596	0.453	10.749
16 日目	149	138	1.323	0.648	9.936

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	130 - 350	115 - 150	-	-	-
17 日目	177	140	1.575	1.094	7.188
18 日目	100	102	NA	NA	NA
18 日目	220	120	NA	NA	NA
20 日目	208	122	NA	NA	NA
21 日目	234	123	NA	NA	NA
29 日目	317	115	3.812	1.851	4.465
43 日目	275	130	1.425	1.878	5.623
57 日目	240	131	0.716	1.572	5.399
71 日目	277	127	0.619	1.949	6.949
85 日目	257	128	0.744	2.093	5.783
113 日目	251	128	0.705	2.448	5.982
141 日目	250	131	0.61	2.178	6
169 日目	237	130	0.653	1.89	5.607
197 日目	215	128	0.506	1.829	5.471

被験者番号：AI447026-19-20198			
有害事象名：基底細胞癌（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：121 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：消化器系：胆石症、胃潰瘍、血液 - リンパ系：血小板減少症、アルコール摂取：梅酒 50 mL/日を週 2 回、ベースライン（1 日目）の肝機能検査値上昇：ALT = 63 U/L、AST = 53 U/L			
関連する併用療法：ポラプレジンク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゲンタマイシン外用（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベンザルコニウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファクロル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゲンタマイシン外用（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベンザルコニウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファゾリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペンタゾシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒドロキシジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフカペンピボキシル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-19-20198 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 6.6 log IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

被験者には 3 歳時から右眼瞼に母斑があった。103 日目（20 年 月 日）、母斑の一部が表皮から剥がれていることに気付いた。114 日目（20 年 月 日）、皮膚生検が実施された。121 日目（20 年 月 日）、病理検査の結果、基底細胞癌が報告された。同日（121 日目）、治験責任医師は Grade 2 の基底細胞癌を重篤な有害事象として報告した。128 日目（20 年 月 日）、癌切除及び人工皮膚植皮が実施された。切除生検の病理検査の結果、断端に基底細胞癌は認められなかった。142 日目（20 年 月 日）、被験者は入院し、デブリードマン及びはめこみ（島状皮弁）による皮膚手術を受けた。144 日目（20 年 月 日）、被験者は退院した。本事象時、追加の有害事象はなく、本事象に伴う併用薬の変更はなかった。147 日目（20 年 月 日）、半抜糸が実施された。眼瞼腫脹があったが手術創に感染はなかった。150 日目（20 年 月 日）、残りの抜糸が実施された。

被験者は、170 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

182 日目（20 年 月 日）、被験者は疼痛及び術部感染なく眼瞼腫脹から回復し、基底細胞癌は消失したと判断された。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、基底細胞癌は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 31	- 20.5	- 44
35 日前	46	6.8	50
1 日目	53	5.1	63
8 日目	20	8.6	19
17 日目	21	10.3	14
29 日目	22	12	15
45 日目	21	10.3	14
59 日目	20	6.8	15
73 日目	18	10.3	14
87 日目	20	10.3	15
113 日目	22	8.6	16
143 日目	19	13.7	14
171 日目	23	10.3	15
199 日目	22	10.3	15

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.05
35 日前	1.08
1 日目	1.07
8 日目	1.08
17 日目	1.06
29 日目	1.06
45 日目	1.08
59 日目	1.03
73 日目	1.09
87 日目	1.04
113 日目	1.05
143 日目	1.08
171 日目	1.03
199 日目	1.04

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	40 - 51
35 日前	40

アルブミン	
単位	g/L
基準値	40 - 51
1 日目	38
8 日目	36
17 日目	37
29 日目	41
45 日目	39
59 日目	41
73 日目	41
87 日目	40
113 日目	42
143 日目	35
171 日目	42
199 日目	40

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	140 - 380	112 - 152	-	-	-
35 日前	81	126	0.04	0.653	1.695
1 日目	76	122	0.06	0.72	1.612
8 日目	81	117	0.062	0.826	1.698
17 日目	79	122	0.081	0.688	1.364
29 日目	89	126	0.078	0.789	1.935
45 日目	78	123	0.112	0.776	1.753
59 日目	87	125	0.093	0.745	1.49
73 日目	84	129	0.099	0.848	1.435
87 日目	77	120	0.102	0.696	2.29
113 日目	69	120	0.07	0.919	1.731
143 日目	75	117	0.07	0.775	1.725
171 日目	81	127	0.122	0.821	1.807
199 日目	93	125	0.109	1.025	1.504

被験者番号：AI447026-19-20273			
有害事象名：白内障（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：204 日目）、黄斑円孔（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：204 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：未治療例／治療不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ 1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：白内障、心血管系：高血圧（20 年～、投薬中）、肝胆道系：脂肪肝、胆石症、皮膚系：湿疹、アルコール摂取：元飲酒者（ビール 350 mL／日を 20 年間）、ベースライン（1 日目）の肝機能検査値上昇：ALT = 76 U/L、AST = 49 U/L、ALP = 416 U/L			
関連する併用療法：フェキソフェナジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アムロジピン／カンデサルタン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、臭化カルシウム／ジブカイン塩酸塩／サリチル酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、シアノコバラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラニラスト（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、オロパタジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トリアムシノロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フロモキシド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アトロピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ベタメタゾン外用剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、オフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク点眼剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-19-20273 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、インターフェロン治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 5.7 log IU/mL であった。

関連する既往歴としては高血圧及び白内障があった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

47 日目（20 年 月 日）、Grade 1 のアレルギー性結膜炎が発現した。47 日目（20 年 月 日）から 69 日目（20 年 月 日）までシアノコバラミンが投与された。20 年 月初旬、被験者は右眼だけで凝視すると「ゆがんで」見えると報告した。70 日目（20 年 月 日）から 140 日目（20 年 月 日）までトラニラストが投与され、70 日目（20 年 月 日）からオロパタジンが開始された。

被験者は、167 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

168 日目（20 年 月 日）、アレルギー性結膜炎は消失した。182 日目（20 年 月 日）、Grade 1 の黄斑円孔が発現した。201 日目（20 年 月 日）から 282 日目（20 年 月 日）までレボフロキサシンが投与された。

治験薬の最終投与から 37 日後の 204 日目（20 年 月 日）、黄斑円孔の重症度は Grade 2

に悪化し、Grade 2 の白内障が発現した。治験責任医師は白内障と黄斑円孔の両事象を重篤な有害事象として報告した。同日（204 日目）、黄斑円孔と白内障に対する手術が実施された。214 日目（20 年 月 日）に白内障は消失したと判断された。215 日目（20 年 月 日）に黄斑円孔の重症度は Grade 1 に改善し、最終来院時点で、黄斑円孔は継続していた。最終来院時点で、オロパタジンが継続されていた。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、黄斑円孔及び白内障は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 31	- 20.5	- 44
19 日前	45	8.6	72
1 日目	49	8.6	76
7 日目	26	12	39
14 日目	18	6.8	22
28 日目	17	8.6	18
42 日目	14	6.8	15
56 日目	14	8.6	15
70 日目	15	10.3	17
84 日目	20	6.8	24
112 日目	19	8.6	26
140 日目	18	8.6	22
168 日目	16	8.6	21
196 日目	14	6.8	14

血液凝固検査

	INR
単位	—
基準値	- 1.05
19 日前	1.02
1 日目	1.01
7 日目	1
14 日目	1.01
28 日目	0.98
42 日目	0.98
56 日目	1.02
70 日目	1
84 日目	1
112 日目	0.99
140 日目	1.01
168 日目	1.01
196 日目	1.01

血液生化学検査

アルブミン	
単位	g/L
基準値	40 - 51
19 日前	44
1 日目	42
7 日目	44
14 日目	46
28 日目	45
42 日目	44
56 日目	43
70 日目	44
84 日目	43
112 日目	43
140 日目	44
168 日目	44
196 日目	45

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	140 - 380	112 - 152	-	-	-
19 日前	177	134	0.131	1.301	2.75
1 日目	188	129	0.12	1.21	3.395
7 日目	214	133	0.16	1.887	3.146
14 日目	210	131	0.152	1.313	3.224
28 日目	204	126	0.132	1.232	3.823
42 日目	198	127	0.173	1.426	3.51
56 日目	179	127	0.445	1.26	2.925
70 日目	177	126	0.816	1.309	2.931
84 日目	175	121	0.541	1.184	2.707
112 日目	171	124	0.304	1.382	2.881
140 日目	180	121	0.179	1.141	3.041
168 日目	181	125	0.208	1.222	3.5
196 日目	172	123	0.099	1.114	2.86

被験者番号：AI447026-24-10140			
有害事象名：変形性脊椎症（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：245 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg + アスナプレビル 200 mg			
投与群：Non-Responder		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：アルコール摂取：グラス 1 杯を月 2 回、ただしスクリーニング来院時点で摂取なし、タバコ使用：1 日 20 本、2 ～ 5 歳、ベースライン（1 日目）の肝機能検査値上昇：ALT = 49 U/L、AST = 37 U/L			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ 2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ 2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ケトプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メチルプレドニゾロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メチルプレドニゾロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447026-24-10140 は 5 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であった。肝硬変はなく、ペグインターフェロンアルファ-2a/2b／リバビリン治療に対する partial responder であった。1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 6.7 log IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

被験者は、168 日目（20 年 月 日）に行ったダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を最終投与として治験薬投与を完了し、治験実施計画書に従い追跡期間に移行した。

治験薬最終投与から 77 日後の 245 日目（20 年 月 日）、左脚及び右腕のしびれ感が発現した。同日（245 日目）、被験者は入院した。腰椎及び脳核磁気共鳴画像（MRI）スキャンが実施され、脳核磁気共鳴血管造影では異常はなかった。245 日目（20 年 月 日）に治験責任医師は、Grade 2 の変形性脊椎症（医師報告用語：急性頸椎症）を重篤な有害事象として報告した。246 日目（20 年 月 日）に脳 MRI スキャン、247 日目（20 年 月 日）に頸髄及び脳 MRI スキャン、252 日目（20 年 月 日）及び 261 日目（20 年 月 日）に頸髄 MRI スキャンが実施され、陽電子放射断層撮影スキャンでは異常はなかった。261 日目（20 年 月 日）にケトプロフェン、264 日目（20 年 月 日）から 272 日目（20 年 月 日）までメチルプレドニゾロンが投与された。最終来院時点で、変形性脊椎症は継続しており、ケトプロフェン投与は継続されていた。

被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、変形性脊椎症は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	- 38	- 20.5	- 43
12 日前	47	20.5	62
1 日目	37	17.1	49
7 日目	25	17.1	28
15 日目	19	15.4	17
29 日目	21	15.4	19
43 日目	18	13.7	16
57 日目	17	13.7	15
71 日目	18	13.7	15
85 日目	20	8.6	22
113 日目	20	8.6	24
141 日目	20	12	24
169 日目	18	13.7	17
196 日目	18	12	14

血液凝固検査

	INR
単位	-
基準値	- 1.15
12 日前	1.02
1 日目	0.97
7 日目	0.97
15 日目	1.06
29 日目	1.05
43 日目	1.07
57 日目	1.05
71 日目	1.11
85 日目	1.07
113 日目	1.05
141 日目	1.09
169 日目	1.08
196 日目	1.11

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	42 - 53
12 日前	45
1 日目	45
7 日目	43
15 日目	42

アルブミン	
単位	g/L
基準値	42 - 53
29 日目	47
43 日目	43
57 日目	44
71 日目	41
85 日目	44
113 日目	43
141 日目	43
169 日目	44
196 日目	45

全血球計算

	血小板	ヘモグロビン	好酸球絶対数	リンパ球 絶対数	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	155 - 350	140 - 180	-	-	-
12 日前	171	155	0.098	2.597	1.862
1 日目	158	152	0.098	1.96	2.646
7 日目	161	151	0.104	2.392	2.392
15 日目	163	152	0.102	2.04	2.601
29 日目	149	152	0.094	2.256	2.021
43 日目	137	147	0.1	2.15	2.35
57 日目	143	143	0.104	2.08	2.6
71 日目	159	145	0.141	2.021	2.162
85 日目	141	145	0.058	2.378	2.9
113 日目	130	145	0.104	2.236	2.548
141 日目	135	142	0.047	2.115	2.162
169 日目	136	143	0.057	2.508	2.736
196 日目	124	146	0.104	2.236	2.652

出典：5.3.5.2.1（表 S.6）

2.7.6.26 AI447017 試験（評価資料、5.3.5.2.2）

試験の標題：日本人のジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル塩酸塩とアスナプレビルの併用投与による前期第 2 相試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：4 施設（日本）

公表文献：Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. in press J Hepatology. (CSR 作成時)

Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. in press. J Hepatology. (CSR 作成時)

試験期間：試験開始日：2010 年 4 月 ■ 日

試験終了日：2012 年 5 月 ■ 日

試験の相：前期第 2 相

目的

主要目的

- パート 1： null responder で構成される先行コホートにおいて、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び治験薬と関連のある有害事象による中止を指標とした 4 週間の安全性データに基づいて、2 剤 [ダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）及びアスナプレビル] 併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
- パート 2：投与終了 12 週後に sustained virologic response [SVR12：投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。

副次目的

- 重篤な有害事象、有害事象による中止及び Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常の発現頻度によりダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の安全性を評価する。
- Rapid virologic response [RVR：投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。
- Extended rapid virologic response [eRVR：投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満（検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。
- SVR24 [投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。
- ウイルス学的無効に関連する耐性変異について検討する。

試験デザイン

AI447017 試験は、非肝硬変でありペグインターフェロンアルファ (pegIFN α) / リバビリン (RBV) による null responder (コホート 1 及び 2) 又は IFN (ペグ化及び非ペグ化製剤を含む) / RBV 治療不適格の未治療例 / 不耐容例 (コホート 3 及び 4) と治験責任医師に判断された患者を対象とした前期第 2 相オープンラベル試験であった。本試験は、パート 1 及びパート 2 の 2 部に分けて実施した。すべての被験者がダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与を 24 週間受けた。

2 剤併用投与の安全性を評価するため、本試験は、null responder 10 例から成る先行コホート (パート 1 : コホート 1) から開始した。コホート 1 の被験者は、初めにダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の投与を受けた。しかし、アスナプレビルの用量設定試験 (AI447016 試験) のデータを検討し、アスナプレビルの用量を 200 mg 1 日 2 回に減量した。AI447016 試験では、トランスアミナーゼ上昇が主に高用量のアスナプレビル (600 mg 1 日 1 回及び 600 mg 1 日 2 回) の投与を受けた被験者に認められた。結果として、コホート 1 のすべての被験者でアスナプレビルの用量を 200 mg 1 日 2 回に減量した (12~20 週間の投与実施後)。

外部の安全性評価委員会がコホート 1 のすべての被験者に関する投与 4 週後の安全性データを検討し、その結果に基づき、パート 2 (コホート 2~4) の追加を決定した。コホート 2 (null responder の追加)、並びにコホート 3 及び 4 (IFN/RBV 治療不適格の未治療例 / 不耐容例) への投与はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回で開始した。Intensive PK 評価用のサンプルの採取はコホート 1 及び 3 のみとした。

被験者は 2 剤併用投与を 24 週間受けた。コホート 1 及び 2 の null responder のうち無効となった被験者は、ダクラタスビル及びアスナプレビル及び pegIFN α /RBV (4 剤併用療法) の「Rescue Therapy」をさらに 48 週間受けた。投与期間にかかわらず、投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず) を達成した被験者は、その後は投与を行わずに 24 週間追跡を実施した。ウイルス学的ブレイクスルー (VBT) 又はリラプスが認められた被験者全員について、投与後 48 週間にわたる追跡を実施した。

被験者数 (計画時及び解析時)

登録された被験者 49 例のうち、6 例は投与前に試験の基準を満たさなかったため、投与を受けなかった。Null responder 21 例及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例 / 不耐容例 22 例が登録され、投与を受けた。

対象集団 (選択基準及び除外基準の概要)

対象となる患者は、ジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者であり、20~75 歳の男女で、null responder 又は IFN/RBV 治療不適格の未治療例 / 不耐容例とした。

PegIFN α /RBV による null responder とは、pegIFN α /RBV の投与を 12 週間以上受けた後、HCV RNA 量が 2 log₁₀ 以上減少しなかった患者と定義する。

IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例とは、IFN を含む HCV 治療を受けたことがなく、医学的理由（高齢、うつ病又は貧血の既往歴又は合併症など）により(peg)IFN α ± RBV 投与を受けることができず、(peg)IFN α ± RBV を今後 12 ヶ月間使用する予定のない患者、又は(peg)IFN α ± RBV の投与を不耐容のため投与を 12 週間未満で中止した患者と定義する。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Null responder で構成される先行コホートの全被験者がダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（錠剤）及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回（錠剤）の投与を 24 週間受けた。上述したとおり、アスナプレビルの用量は、12～20 週間の投与後、200 mg 1 日 2 回に減量した。コホート 2 及びコホート 3 及び 4 のすべての被験者がダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（錠剤）及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回（錠剤）の投与を 24 週間受けた。

PegIFN α /RBV 追加投与の基準を満たした被験者は、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及び pegIFN α /RBV の併用投与をさらに 48 週間受けた。治験薬の情報を表 2.7.6.26-1 に示す。

表 2.7.6.26-1 治験薬識別番号

治験薬	剤形	ロット番号
ダクラタスビル 30 mg アスナプレビル 200 mg	フィルムコーティング錠 フィルムコーティング錠	5376、1832 2569

評価項目

有効性

抗ウイルス活性の主要評価項目は、SVR12 [投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）と定義] を達成した被験者の割合であった。有効性の副次評価項目は、RVR [投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）と定義]、eRVR [投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満（検出せず）と定義]、SVR24 [投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）と定義]、及びウイルス学的無効に関連する耐性変異について検討することであった。探索的評価項目は、EOT response [投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）と定義] を達成した被験者の割合、及び抗ウイルス活性と、IFN λ ファミリーの蛋白質をコードする遺伝子（IL-28B）の一塩基多型（SNP）との関連を探索することであった。治験実施計画書には IL-28A 及び IL-29 の SNP も探索的評価項目として記載していたが、それらの測定は実施しなかった。

本試験の目的において、ウイルス学的無効とは HCV RNA が以下であることと定義する。

- (1) ウイルス学的ブレイクスルー：投与中に、2 回連続して最低値から 1 log₁₀ IU/mL 超の増加又は 2 回連続して定量下限未満（検出せず）が確認された後、2 回連続して定量下限以上

- (2) 投与 4 週後に定量下限以上（投与 4 週後の不応の基準）
- (3) リラプス（投与終了時に定量下限未満（検出せず）に達した後、時期を問わず、追跡期間中に定量下限以上）

安全性

安全性の主要評価項目は、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、並びに Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常であった。

その他

HCV 耐性検査

ベースラインのすべてのサンプル及び投与 1 週後にウイルス学的効果の遅延がみられた被験者又は HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上のウイルス学的無効例のサンプルについて検査を実施した。

統計手法

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に、要約統計量を用いて評価した。死亡は、登録した被験者について試験期間に関係なく一覧表を作成した。安全性は、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、有害事象（治験薬と関連する、治験薬との因果関係を問わない）、毒性グレード別の臨床検査値異常について、試験期間（投与期間及び追跡期間）別に、治験薬を投与した被験者を対象にコホートごとに要約して評価した。抗ウイルス活性の評価項目の二値データは、modified intent-to-treat (ITT) アプローチ及び観測されたデータのみを用いたアプローチで評価した。いずれの解析でも、分子は有効性判定基準を満たす被験者に基づいた。Modified ITT アプローチでは、分母は治験薬投与例を対象とした。達成割合は、二項分布の正確な両側 80%信頼区間 (CI) と共に示した。ベースラインの HCV 遺伝子変異及び投与中又は追跡期間中に新たに出現した HCV 遺伝子変異について要約した。

結果

本試験は以下の 2 つの異なる集団を対象に実施した。

- Null responder：コホート 1 及び 2
- IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例：コホート 3 及び 4

コホート 1 及び 2 のデータは、次の 2 つの理由により個別に提示する。

- (1) アスナプレビルの開始用量はコホート 1 とコホート 2 で異なるため（600 mg 1 日 2 回対 200 mg 1 日 2 回）
- (2) コホート 1 はコホート 2 より前に登録・投与されたため

しかし、コホート 3 及び 4 のデータについては、アスナプレビルの初回用量が同じであり（200 mg 1 日 2 回）、被験者は同時に登録・投与されたため、データ表及び一覧表を統合して示した。

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

コホート 1（先行／null responder）

先行コホートで投与を受けた null responder 10 例のうち、9 例（90.0%）が 24 週間の投与期間を完了した。1 例は有害事象（血中ビリルビン増加）のため 2 週後に治験薬の投与を中止し、治験実施計画書に規定される 4 週間の追跡期間を完了した。当該被験者については、投与終了時（投与 2 週間後）に HCV RNA が検出され、妊娠可能な女性ではなかったため、4 週間の追跡期間のみが必要であった。コホート 1 のその他の 9 例は、規定された 24 週間の追跡期間を完了した。

コホート 2（追加／null responder）

コホート 2 で投与を受けた null responder 11 例のうち、9 例（81.8%）が 24 週間の投与期間を完了した。1 例は効果不十分（投与 4 週後の不応の基準に該当）のため投与 6 週後にダクラタスビル及びアスナプレビルに加えて、pegIFN α /RBV が投与された。他の 1 例は有害事象 [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加] のため治験薬の投与を中止した。コホート 2 の被験者 11 例のすべてが規定された追跡期間を完了した。

コホート 3 及び 4（追加／IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例）

コホート 3 及び 4 で投与を受けた、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例の被験者 22 例のうち、18 例（81.8%）が 24 週間の投与期間を完了した。4 例は、被験者の要望（2 例）、効果不十分（1 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加の有害事象（1 例）により、投与期間を完了しなかった。コホート 3 及び 4 の被験者 1 例が追跡不能となり、追跡期間を完了しなかった。その他の 21 例は追跡期間を完了した。

ベースライン、人口統計学的及び疾患の特性

被験者全員が日本人であった。各コホートの被験者は女性が多かった（60%～73%）（表 2.7.6.26-2）。平均年齢は 56.1～64.4 歳であった。コホート 2 の null responder は、その他のコホートと比較してやや年齢が若かった。Null responder の大半（70.0%～72.7%）は 65 歳未満であったのに対し、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例の半数以上（54.5%）は 65 歳超であった。

Null responder から成る 2 つのコホートは、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例と比較して、長身（159.0～161.8 cm 対 154.6 cm）、高体重（58.3～58.9 kg 対 51.9 kg）である傾向があった。本試験のほとんどの被験者（全体の 86%）は BMI が 25 kg/m² 未満であった。

ベースラインの HCV 疾患の特性は、null responder と IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で類似していた。HCV RNA 量の平均値は、null responder（コホート 1 及び 2）で 6.7～6.8 log₁₀ IU/mL、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例（コホート 3 及び 4）で 6.6 log₁₀ IU/mL であった。ほとんどの被験者はベースラインのウイルス量が多かった（800000 IU/mL 超）。すべての被験者が HCV RNA ジェノタイプ 1b に感染していた。

IL-28B の遺伝子型が CC である被験者は、コホート 1 及び 2 よりもコホート 3 及び 4 で多く、CT である被験者は、逆にコホート 3 及び 4 よりもコホート 1 及び 2 で多かった（表 2.7.6.26-2）。

表 2.7.6.26-2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患の特性：治験薬投与例

	コホート 1 (先行) Null Responder (N = 10)	コホート 2 (追加) Null Responder (N = 11)	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 治療不適格の未 治療例／不耐容例 (N = 22)
年齢（歳） 平均値 最小値, 最大値	62.2 52, 70	56.1 31, 70	64.4 47, 75
年齢分類 (n, %) 65 歳未満 65 歳以上	7 (70.0) 3 (30.0)	8 (72.7) 3 (27.3)	10 (45.5) 12 (54.5)
性別 (n, %) 男性 女性	4 (40.0) 6 (60.0)	4 (36.4) 7 (63.6)	6 (27.3) 16 (72.7)
HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) 平均値	6.8	6.7	6.6
HCV RNA の分類(n, %) 800000 IU/mL 未満 800000 IU/mL 以上	1 (10.0) 9 (90.0)	0 11 (100.0)	3 (13.6) 19 (86.4)
IL-28B の遺伝子型 (n, %) CC CT	2 (20.0) 8 (80.0)	1 (9.1) 10 (90.9)	16 (72.7) 6 (27.3)

略語：HCV = C 型肝炎ウイルス、IFN/RBV = インターフェロン+リバビリン

コホート 3 及び 4 に登録された被験者で IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例に分類された最も多い理由は、年齢又は性別による完了困難（治療不適格の未治療例）及び血球減少症（不耐容例）であった（表 2.7.6.26-3）。年齢又は性別による完了困難に分類された被験者の内訳は、70 歳以上の女性 6 例及び男性 1 例であった。年齢又は性別による完了困難を IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例に含めた理由は、日本で高齢の女性は貧血により、IFN/RBV の投与を完了することが困難であると考えられているためである。日本での通常診療と同様に年齢又は性別による完了困難の患者を IFN/RBV 療法の対象外とした。

表 2.7.6.26-3 IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例の分類：コホート 3 及び 4 のすべての被験者

	被験者数(%)	
	不適格の未治療例 (N = 18)	不耐容例 (N = 4)
年齢又は性別による完了困難 ^a	7 (38.9)	0
その他	6 (33.3) ^b	1 (25.0) ^c
血球減少症	2 (11.1)	2 (50.0)
うつ病	2 (11.1)	1 (25.0)
高血圧	1 (5.6)	0

^a 70 歳以上の被験者（女性 6 例及び男性 1 例）

^b 心房性期外収縮による発作性心房頻脈、結節性多発動脈炎、気管支喘息、非定型抗酸菌症、心気症及びシェーグレン症候群の既往歴のある被験者が各 1 例

^c 食欲不振のみられた被験者 1 例

曝露状況

全コホートにおける 2 剤（ダクラタスビル及びアスナプレビル）併用投与の期間の中央値は 24 週間であった。コホート 2 の null responder 1 例が pegIFNα/RBV の投与（ダクラタスビル及びアスナプレビルに追加し、4 剤併用投与）を 46 週間受けた。

服薬遵守

用法・用量の遵守（予定された投与期間の 80%以上、かつ 1 日／1 週間の目標用量の 80%以上の投与を受けることと定義）率は、コホート 1（先行／null responder）で 90%、コホート 2（追加／null responder）で 91%、コホート 3 及び 4（追加／IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例）で 82%であった。投与期間の遵守（1 日／1 週間の目標用量の 80%以上と定義）率は、すべてのコホートで 100%であった。

有効性

ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与は、null responder（コホート 1 及び 2）及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例（コホート 3 及び 4）のいずれにおいても有効であった（表 2.7.6.26-4）。

有効性の主要評価項目

- SVR12 [投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）] の達成割合は、全体で 77%、null responder で 90%及び 91%、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で 64%であった。

有効性の副次評価項目及びその他の評価項目

- RVR [投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)] の達成割合は、null responder で 40%及び 64%、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で 86%であった。
- eRVR [投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満 (検出せず)] の達成割合は、null responder で 40%及び 64%、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で 77%であった。
- SVR24 [投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満 (検出又は検出せず)] の達成割合は、上記の SVR12 と同じであった。
- EOTR は null responder と IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例とのおおむね同程度であった。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与は各サブグループで有効性を示した。
- 抗ウイルス活性／有効性の評価項目 (RVR、cEVR、EOTR、SVR12 及び SVR24) は、IL-28B の遺伝子型により全体に差が認められなかった。しかし、初期のウイルス量の減少 (投与 2 及び 3 週後) については、IL-28B rs12979860 の遺伝子型が CC (コホート全体) の被験者の方が IL-28B rs12979860 CT の被験者よりも早く認められた。
- ウイルス学的無効は、null responder では 2 例 (投与終了時に HCV RNA が定量下限超が 1 例、投与 4 週後の不応の基準に該当した例が 1 例) であったのに対し、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例では 7 例 (VBT が 3 例、ウイルス学的リラプスが 4 例) で認められた。また、コホート 3 及び 4 の被験者 1 例が投与終了 12 週後以前に中止し、投与後に追跡不能となった。
 - 耐性検査の基準を満たす、ウイルス学的無効が認められた被験者 7 例 (すべてコホート 3 及び 4) において：
 - ウイルス学的無効の時点又はそれに近い時点ですべての被験者にダクラタスビル及びアスナプレビルに対する耐性変異が認められた。
 - 最もよくみられたベースラインでの耐性変異は NS5A-Y93H であり、被験者全体の 23% (10/43 例) に認められた。この変異がみられた被験者の 50% (5/10 例) は、その後、投与に対して無効であった。
 - ウイルス学的無効がみられた被験者 1 例 (服薬遵守の問題あり) を除くすべての被験者において、ダクラタスビル及びアスナプレビルのいずれの曝露量も試験期間中のトラフ濃度により算出された曝露量の中央値を下回った。

表 2.7.6.26-4 2 剤併用投与の有効性：治験薬投与例

HCV RNA	達成割合 (Responder/評価可能例)		
	コホート 1 (先行) Null Responder- (N = 10)	コホート 2 (追加) Null Responder- (N = 11)	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 治療不適格の未治療例/不耐容例 (N = 22)
定量下限未満 (検出せず)			
RVR (投与 4 週後)	40.0 (4/10) ^a	63.6 (7/11) ^c	86.4 (19/22) ^e
eRVR (投与 4 週後及び 12 週後)	40.0 (4/10) ^a	63.6 (7/11) ^c	77.3 (17/22) ^f
EOTR	90.0 (9/10) ^b	90.9 (10/11) ^d	86.4 (19/22) ^g
定量下限未満 (検出又は検出せず)			
SVR12 (投与終了 12 週後)	90.0 (9/10) ^b	90.9 (10/11) ^d	63.6 (14/22) ^h
SVR24 (投与終了 24 週後)	90.0 (9/10) ^b	90.9 (10/11) ^d	63.6 (14/22) ^h

略語：EOTR = 投与終了時に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)、eRVR = extended rapid virologic response [投与 4 週後及び 12 週後に HCV RNA が共に定量下限未満 (検出せず)]、HCV = C 型肝炎ウイルス、IFN/RBV = インターフェロン+リバビリン、RVR = rapid virologic response [投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)]、SVR12、SVR24 = sustained virologic response [投与終了 12 週後又は 24 週後に HCV RNA が定量下限未満 (検出又は検出せず)]

達成割合は modified ITT アプローチを用いて評価した。分子は有効性判定基準を満たす被験者、分母はすべての治験薬を投与した被験者とした。

- ^a 治験責任医師から提供された重篤な有害事象の追跡報告によると、投与 2 週後に治験薬の投与を中止した 1 例 (投与終了時点で HCV RNA が定量下限超) は、SVR24 を達成したが、臨床データベースには、投与終了 24 週後の HCV RNA 値が記録されていなかった。その他に HCV RNA のデータのある 5 例が RVR 及び eRVR の基準に満たなかった。
- ^b 1 例にウイルス学的無効が認められた。
- ^c 1 例は投与 4 週後に定量下限未満 (検出又は検出せず) 達しなかったため、投与 6 週後に pegIFNα/RBV を追加した。投与 6 週以降のすべての評価項目を無効とした (投与 4 週後の不応)。その他の 3 例では HCV RNA データ [定量下限未満 (検出)] が RVR 及び eRVR の基準を満たさなかった。
- ^d 1 例にウイルス学的無効が認められた。
- ^e 3 例が RVR の基準を満たさなかった。
- ^f 3 例が RVR の基準を満たさなかった。1 例に投与 10 週後に VBT が認められた。1 例では投与 8 週後に投与が中止され [HCV RNA が定量下限未満 (検出せず)]、投与 12 週後の HCV RNA の測定は行われなかった。
- ^g 3 例に VBT が認められた。
- ^h 8 例が SVR12 及び SVR24 を達成しなかった。その内訳は、3 例に VBT が認められ、1 例は投与 8 週後に投与を中止し (被験者の要望)、投与中止後に追跡不能となった。3 例は投与終了 4 週後に、1 例は投与終了 12 週後にリラプスが認められた。

安全性

Null responder 及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例/不耐容例を対象とした本試験において、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の忍容性はおおむね良好であった。

安全性の中間解析は、安全性を観察するためにコホート 1 (先行コホート/null responder) のす

すべての被験者が4週間の投与を完了した後に行い、外部の安全性評価委員会により評価された。治験薬と関連のある重篤な有害事象（発熱及び血中ビリルビン増加を含む）が被験者2例（20%）に認められ（付録 2.7.6.26-3、付録 2.7.6.26-4）、血中ビリルビン増加〔1例（10%）〕は投与中止に至る事象であった（表 2.7.6.26-5）。安全性の中間解析結果に基づき、外部の安全性評価委員会は追加で null responder（コホート 2）及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例（コホート 3 及び 4）の登録の追加を決定した。

投与期間中の安全性データを解析したところ、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の忍容性は、null responder 及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例のいずれにおいてもおおむね良好であることが示された（表 2.7.6.26-5）。死亡例はなかった。有害事象のほとんどは重症度が軽度から中等度であった（Grade 1 又は 2）。全体として、被験者の 21%（9/43）に Grade 3 又は 4 の有害事象が認められたが、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は 12%未満であった。最もよくみられた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は、肝機能検査（ALT 増加、AST 増加及び総ビリルビン増加を含む）であった（5/43 例、全体の 11.6%、2 例で Grade 3 又は 4 の ALT 値及び AST 値がいずれも認められた）。43 例中 3 例（全体の 7.0%）に、治験薬投与中止に至った肝機能検査関連の有害事象／重篤な有害事象が認められた。コホート 2、3 及び 4（アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回）のみを統合した結果、これらの傾向も類似していた。

全体として、null responder 及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例におけるダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の安全性プロファイルは同様であった。ただし「胃腸障害」は、null responder（特に、最初にアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の投与を受け、12～20 週間後にアスナプレビル用量が 200 mg 1 日 2 回に減量された先行コホートの被験者）において、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例（アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回の投与を受けた）よりも多くみられる傾向があった。一方「血液およびリンパ系障害」は、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例において、null responder よりも多くみられる傾向があった。

表 2.7.6.26-5 投与期間中の安全性：治験薬投与例

	発現例数(%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder (N = 10)	コホート 2 (追加) Null Responder (N = 11)	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 治療不 適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 22)	合計 (N = 43)
先行コホートのみの投与 4 週後の中間解析				
治験薬と関連のある重篤な有害事象 ^a	2 (20.0)	NA	NA	NA
投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象 ^b	1 (10.0)	NA	NA	NA

	発現例数(%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder (N = 10)	コホート 2 (追加) Null Responder (N = 11)	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 治療不 適格の未治療例 ／不耐容例 (N = 22)	合計 (N = 43)
投与期間中の安全性				
有害事象	10 (100.0)	11 (100.0)	19 (86.4)	40 (93.0)
重篤な有害事象 ^a	2 (20.0)	0	3 (13.6)	5 (11.6)
治験薬投与中止に至った有害事象 ^b	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (4.5)	4 (9.3)
Grade 3 又は 4 の有害事象 ^c	2 (20.0)	3 (27.3)	4 (18.2)	9 (20.9)
最もよくみられた有害事象 (合計 が 25%超)				
頭痛	3 (30.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	14 (32.6)
鼻咽頭炎	2 (20.0)	4 (36.4)	8 (36.4)	14 (32.6)
アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	2 (20.0)	4 (36.4)	6 (27.3)	12 (27.9)
下痢	7 (70.0)	2 (18.2)	2 (9.1)	11 (25.6)
治験薬と関連のある有害事象	10 (100.0)	11 (100.0)	19 (86.4)	40 (93.0)
治験薬と関連のある重篤な有害 事象	2 (20.0)	0	3 (13.6)	5 (11.6)
投与中止に至った治験薬と関連 のある有害事象	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (4.5)	4 (9.3)
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常				
ALT	0	2 (18.2)	2 (9.1)	4 (9.3)
AST	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
総ビリルビン	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
リンパ球	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	3 (7.0)
白血球	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
リン (低値)	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、NA = 該当せず

^a コホート 1：1 例に発熱（関連あり）、1 例に胃腸炎（関連なし）及び血中ビリルビン増加（関連あり）、コホート 3 及び 4：2 例に発熱（関連あり）、1 例に心気症（関連あり）が認められた。

^b コホート 1：1 例に血中ビリルビン増加（関連あり）、コホート 2：1 例に AST 増加（関連あり）、DCV + ASV + pegIFN/RBV 投与中の 1 例にリンパ球減少症（関連あり）、コホート 3 及び 4：1 例に ALT 増加（関連あり）が認められた。

^c コホート 1：1 例に発熱、1 例に抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中リン減少及びリンパ球減少症、コホート 2：1 例に ALT 増加、1 例に ALT 及び AST 増加、1 例にリンパ球減少症及び白血球減少症がいずれも DCV + ASV + pegIFN/RBV の投与中に認められた。コホート 3 及び 4：2 例に ALT 及び AST 増加、1 例にリンパ球減少症、1 例に血中リン減少が認められた。

薬物動態

- ダクラタスビル及びアスナプレビル濃度を測定するためのアッセイは精密かつ正確であった。

- ・ ダクラタスビルの薬物動態は、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回投与中の 1 日目及び 14 日目のいずれにおいてもコホート 1 及び 3 でおおむね同様であった。
- ・ 定常状態におけるアスナプレビルの最高血漿中濃度 (C_{max})、1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC(TAU)) 及び投与 12 時間後の血漿中濃度 (C_{min}) については、大きなばらつきが認められた。
- ・ 600 mg 1 日 2 回では、14 日目のアスナプレビルの曝露量は 1 日目よりも少なかった。200 mg 1 日 2 回では、C_{max} 及び AUC(TAU) は 14 日目に増加し、C_{min} は 1 日目とおおむね同程度であった。
- ・ トラフ濃度の幾何平均値から、ダクラタスビル及びアスナプレビルの濃度は 28 日目まで安定していた。

薬力学

初期のウイルス学的効果は、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与を受けたいずれの集団においても頑健であった。しかし、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回の投与を 1 日目から受けた以下の被験者 9 例にウイルス学的無効(コホート 3 及び 4 の被験者 1 例が投与 12 週後より前に中止し、投与後の追跡が不能となった)が認められた。

- ・ コホート 2 の被験者 1 例 (追加／null responder)
- ・ コホート 3 及び 4 の被験者 8 例 (IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例)

さらに、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の投与を 2 週間受けた (有害事象による治験薬投与中止前) コホート 1 の被験者 1 例は、投与 2 週後 (投与終了時) に HCV RNA が定量下限超であったため、ウイルス学的無効と判断された。重篤な有害事象の追跡調査として治験責任医師から報告されているように、同被験者は投与を中止したにもかかわらず、SVR24 を達成したものの、固定済みのデータベースには同被験者の投与終了 24 週後の HCV RNA 値が記録されていなかった。

SVR を達成しなかった被験者は、SVR を達成した被験者と比較して、アスナプレビル及びダクラタスビルのいずれについてもトラフ濃度が低値 (中央値未満) であることが多かった。本試験では、服薬遵守に関する大きな問題は生じなかった。服薬遵守の問題が認められたのは 1 例のみで、ダクラタスビル及びアスナプレビル曝露量が中央値よりも低かった。SVR を達成せず、ダクラタスビル及びアスナプレビル曝露量が少なかったその他の被験者では、薬物動態の測定値がおおむね同程度であり、それらの被験者が十分に服薬を遵守していたことが示唆された。SVR を達成した被験者においても低いトラフ濃度が認められ、トラフ濃度が低いことがウイルス学的無効の独立した予測因子とはならなかった。しかし、ウイルス学的無効であった被験者では、トラフ濃度が低く、ベースラインで耐性に関連する変異が認められていた。

治験薬投与例で認められた注目すべき有害事象は、ALT 増加及び AST 増加、血中ビリルビン増加及び発熱であった。被験者 43 例のうち、コホート 1 (先行／null responder) の被験者を除く 33 例すべてが本試験期間中に 1 用量のみのアスナプレビル (200 mg 1 日 2 回) 及びダクラタスビル (60 mg 1 日 1 回) の投与を受けた。そのため、コホート間の曝露量に差があるため、用量との関連性を確実に評価することはできなかった。しかし「胃腸障害」(下痢及び腹部不快感) は、コ

ホート 2 とコホート 3 及び 4（アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回投与を 1 日目から受けた）と比較して、コホート 1（アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回投与を、200 mg 1 日 2 回への減量前に 12～20 週間受けた）で多くみられた。

その他

HCV 薬剤耐性

被験者 9 例がダクラタスビル及びアスナプレビルの併用投与に対する無効例と判断された（コホート 1 の 1 例、コホート 2 の 1 例及びコホート 3 及び 4 の 7 例）。これらの無効例 9 例のうち、7 例のみが耐性検査の要件（投与 1 週間後から投与終了 48 週間までに HCV RNA が 1000 IU/mL 以上）に該当した。要件に該当しなかった被験者 2 例については、HCV RNA 値は投与中又は投与後の無効のウイルス学的定義を満たさなかった。

- AI447017-3-3001（コホート 1、先行／null responder）は、重篤な有害事象のため 16 日間投与した後に投与を中止したが、その後、SVR24 を達成した。
- AI447017-2-2004（コホート 2、追加／null responder）は、投与 6 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）で、pegIFN α /RBV が追加された。当該被験者はその後、SVR24 を達成した。

耐性検査の要件に該当した無効例 7 例の耐性解析から、ウイルス学的無効の時点又はそれに近い時点で両治療薬に対する耐性変異が認められた。主要な NS5A アミノ酸置換は L31M/V-Y93H（無効例 7/7 例）であり、NS3 プロテアーゼのアミノ酸置換は NS3-D168A（無効例 2/7 例）及び D168V（無効例 5/7 例）であった。治療薬投与中のすべての無効例で IL-28B rs12979860 の遺伝子型は非 CC であったが（VBT が認められた被験者 3/3 例）、リラプスの認められた被験者のほとんど（3/4 例）で IL-28B rs12979860 の遺伝子型は CC であった。NS5A-Y93H の耐性に関連する遺伝子変異は、被験者の 23%（10/43 例）で投与開始前から存在し、この変異を有する被験者の 50%（5/10 例）でその後の治療薬投与に対し無効であった。効果が認められた被験者に対して無効であった被験者の薬物曝露量では、服薬遵守の問題があった被験者 1 例を除くすべての被験者でダクラタスビル及びアスナプレビルの曝露量が中央値を下回っていた。したがって、薬物曝露量が少ない場合は、既存の NS5A-Y93H 変異とウイルス学的転帰の関連性は低かった。

結論

日本人の、pegIFN α /RBV による null responder 及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例におけるダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の安全性及び抗ウイルス活性に関する結論は以下のとおりである。

- 先行コホートの最後の被験者（null responder）が 4 週間の 2 剤併用投与を終了した後に安全性の解析を実施した。この解析では、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与は忍容性がおおむね良好で試験でのコホート追加の基準を満たした。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の忍容性は 24 週間の投与期間を通してお

おおむね良好であり、null responder と IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で安全性プロファイルは類似していた。

- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与による SVR12 の達成割合は、これらの治療困難例において高かった（null responder で 90%及び 91%、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で 64%）。SVR12 と SVR24 が一致する割合は 100%であり、本試験で SVR12 を達成した全被験者が SVR24 も達成した。
- ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与は、null responder（40%及び 64%）及び IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例（77%及び 86%）において早期の抗ウイルス活性（RVR、eRVR）を示した。
- EOTR の達成割合は、null responder で 90%及び 91%、IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例で 86%であり、両集団で同程度であった。
- ウイルス学的無効とベースラインのダクラタスビルに対する耐性、並びにダクラタスビル及びアスナプレビル両剤の曝露量の低さとの関連性は低かった。
- 抗ウイルス活性の評価項目（RVR、cEVR、EOTR、SVR12 及び SVR24）に、遺伝子型 IL-28B による差は認められなかったが、初期のウイルス量減少（2 及び 3 週後）は、IL-28B rs12979860 の遺伝子型が CC の被験者の方が CT の被験者よりも早く認められた。
- 60 mg 1 日 1 回では、ダクラタスビルの薬物動態は投与 1 日目及び 14 日目のいずれにおいても null responder と IFN/RBV 治療不適格の未治療例／不耐容例でおおむね同様であった。アスナプレビルの 2 用量（200 mg 1 日 2 回及び 600 mg 1 日 2 回）を投与する試験が実施され、定常状態での薬物動態には大きなばらつきが認められたが、曝露量は用量比例性を上回ると考えられた。

付録 2.7.6.26-1 すべての有害事象：治験薬投与例（AI447017 試験：投与期間）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）			
	コホート 1 （先行） Null Responder N = 10	コホート 2 （追加） Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 （追加） IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
発現例数	10 (100.0)	11 (100.0)	19 (86.4)	40 (93.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
好酸球増加症	1 (10.0)	0	4 (18.2)	5 (11.6)
白血球減少症	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
リンパ球減少症	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	3 (7.0)
耳および迷路障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
聴覚障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
眼障害	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.3)
眼精疲労	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
白内障	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
眼乾燥	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
視力障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
胃腸障害	9 (90.0)	7 (63.6)	10 (45.5)	26 (60.5)
腹部不快感	2 (20.0)	1 (9.1)	2 (9.1)	5 (11.6)
腹痛	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
上腹部痛	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
便秘	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.6)
下痢	7 (70.0)	2 (18.2)	2 (9.1)	11 (25.6)
消化不良	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	3 (7.0)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
腸炎	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
悪心	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
口の錯感覚	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
歯周炎	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
歯痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
嘔吐	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50.0)	2 (18.2)	8 (36.4)	15 (34.9)
胸部不快感	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
悪寒	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
倦怠感	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.6)
浮腫	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
末梢性浮腫	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
発熱	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (22.7)	8 (18.6)
血管穿刺部位出血	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	4 (36.4)	12 (54.5)	20 (46.5)
気管支炎	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
膀胱炎	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
ウイルス性腸炎	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
胃腸炎	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
細菌性胃腸炎	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
インフルエンザ	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
鼻咽頭炎	2 (20.0)	4 (36.4)	8 (36.4)	14 (32.6)
口腔ヘルペス	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
創傷感染	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
挫傷	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
頭部損傷	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
裂傷	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
臨床検査	4 (40.0)	6 (54.5)	8 (36.4)	18 (41.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	4 (36.4)	6 (27.3)	12 (27.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	4 (36.4)	4 (18.2)	10 (23.3)
抱合ビリルビン増加	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
血中アルブミン減少	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (9.1)	2 (4.7)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
血中リン減少	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
血圧低下	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
血圧上昇	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
リパーゼ増加	1 (10.0)	1 (9.1)	0	2 (4.7)
白血球数増加	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
代謝および栄養障害	0	0	3 (13.6)	3 (7.0)
食欲減退	0	0	3 (13.6)	3 (7.0)
高尿酸血症	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	3 (27.3)	5 (22.7)	10 (23.3)
背部痛	1 (10.0)	2 (18.2)	1 (4.5)	4 (9.3)
筋骨格痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
筋骨格硬直	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
筋肉痛	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
頸部痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
変形性関節症	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
シェーグレン症候群	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
神経系障害	3 (30.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	14 (32.6)
浮動性めまい	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
頭痛	3 (30.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	14 (32.6)
精神障害	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
心気症	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
不眠症	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
腎および尿路障害	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
尿失禁	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
外陰腔痛	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.6)
咳嗽	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
呼吸困難	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
口腔咽頭痛	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
上気道の炎症	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (36.4)	5 (22.7)	9 (20.9)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
脱毛症	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
薬疹	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
紅斑	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
爪の障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
そう痒症	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
発疹	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
皮膚亀裂	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
血管障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
高血圧	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)

MedDRA version : 15.0

出典 : 5.3.5.2.2 (表 S.6.4A)

付録 2.7.6.26-2 治験薬と関連のある有害事象：治験薬投与例（AI447017 試験：投与期間）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）			
	コホート 1 （先行） Null Responder N = 10	コホート 2 （追加） Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 （追加） IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
発現例数	10 (100.0)	11 (100.0)	19 (86.4)	40 (93.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	1 (9.1)	5 (22.7)	7 (16.3)
貧血	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
好酸球増加症	1 (10.0)	0	4 (18.2)	5 (11.6)
白血球減少症	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
リンパ球減少症	1 (10.0)	1 (9.1)	0	2 (4.7)
耳および迷路障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
聴覚障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
眼障害	0	0	2 (9.1)	2 (4.7)
眼精疲労	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
眼乾燥	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
視力障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
胃腸障害	9 (90.0)	5 (45.5)	8 (36.4)	22 (51.2)
腹部不快感	2 (20.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	4 (9.3)
腹痛	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
上腹部痛	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
便秘	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (4.5)	3 (7.0)
下痢	7 (70.0)	1 (9.1)	2 (9.1)	10 (23.3)
消化不良	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
腸炎	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
悪心	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
口の錯感覚	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
歯周炎	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
歯痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
嘔吐	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (40.0)	2 (18.2)	7 (31.8)	13 (30.2)
胸部不快感	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
悪寒	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
倦怠感	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.6)
末梢性浮腫	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
発熱	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (22.7)	8 (18.6)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (22.7)	8 (18.6)
気管支炎	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
インフルエンザ	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
鼻咽頭炎	1 (10.0)	2 (18.2)	5 (22.7)	8 (18.6)
口腔ヘルペス	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
臨床検査	4 (40.0)	6 (54.5)	8 (36.4)	18 (41.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	4 (36.4)	6 (27.3)	12 (27.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	4 (36.4)	4 (18.2)	10 (23.3)
抱合ビリルビン増加	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (9.1)	2 (4.7)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
血中リン減少	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
血圧上昇	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
リパーゼ増加	1 (10.0)	1 (9.1)	0	2 (4.7)
白血球数増加	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
代謝および栄養障害	0	0	3 (13.6)	3 (7.0)
食欲減退	0	0	3 (13.6)	3 (7.0)
高尿酸血症	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	1 (9.1)	4 (18.2)	6 (14.0)
背部痛	1 (10.0)	0	1 (4.5)	2 (4.7)
筋骨格痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
筋肉痛	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
頸部痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
シェーグレン症候群	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
神経系障害	2 (20.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	13 (30.2)
浮動性めまい	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
頭痛	2 (20.0)	5 (45.5)	6 (27.3)	13 (30.2)
精神障害	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
心気症	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
不眠症	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
腎および尿路障害	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
尿失禁	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)			
	コホート 1 (先行) Null Responder N = 10	コホート 2 (追加) Null Responder N = 11	コホート 3 及び 4 (追加) IFN/RBV 未治療例 ／不耐容例 N = 22	合計 N = 43
基本語 (PT)				
生殖系および乳房障害	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
外陰腔痛	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	0	3 (13.6)	4 (9.3)
咳嗽	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
呼吸困難	1 (10.0)	0	0	1 (2.3)
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
上気道の炎症	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	0	4 (36.4)	5 (22.7)	9 (20.9)
脱毛症	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
薬疹	0	1 (9.1)	0	1 (2.3)
紅斑	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
爪の障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
そう痒症	0	1 (9.1)	1 (4.5)	2 (4.7)
発疹	0	1 (9.1)	2 (9.1)	3 (7.0)
皮膚亀裂	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
血管障害	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)
高血圧	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)

MedDRA version : 15.0

出典 : 5.3.5.2.2 (表 S.6.4C)

付録 2.7.6.26-3 他の重篤な有害事象の一覧：登録例（AI447017 試験）

投与群	被験者番号	人種	発現時 投与量	性別	年齢 (歳)	有害事象	発現日	持続 期間	因果関 係	重症 度	重篤 性	処置	転帰
-	AI447017-1-1002	日本人	未投与	男性	61	肝の悪性新生物	投与前	継続	関連なし	軽度	重篤	なし	未回復
IFN/RBV 未治療例／ 不耐容例	AI447017-1-1008	日本人	DCV 60 mg + ASV 400 mg	女性	61	発熱	15 日目	8 日間	関連あり	中等 度	重篤	なし	回復
Null Responder 先行	AI447017-2-2002	日本人	DCV 60 mg + ASV 1200 mg	男性	51	発熱	15 日目	4 日間	関連あり	重度	重篤	なし	回復
Null Responder 先行	AI447017-3-3001	日本人	DCV 60 mg + ASV 1200 mg	女性	61	胃腸炎	14 日目	17 日間	関連なし	中等 度	重篤	なし	回復
			DCV 60 mg + ASV 600 mg			血中ビリルビン増加	16 日目	27 日間	関連あり	非常に重 度	重篤	中止	回復
			投与終了			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 日目	13 日間	関連あり	非常に重 度	重篤	なし	回復
			投与終了			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 日目	13 日間	関連あり	非常に重 度	重篤	なし	回復
IFN/RBV 未治療例／ 不耐容例	AI447017-3-3005	日本人	DCV 60 mg + ASV 400 mg	男性	41	発熱	13 日目	10 日間	関連あり	中等 度	重篤	なし	回復
IFN/RBV 未治療例／ 不耐容例	AI447017-3-3018	日本人	投与終了	女性	51	心気症	60 日目	186 日間	関連あり	中等 度	重篤	なし	回復

略語：DCV=ダクラタスビル、ASV=アスナプレビル

MedDRA version: 15.0

出典：5.3.5.2.2（表 S.6.1B）

付録 2.7.6.26-4 死亡又は重篤な有害事象の個別症例の詳細 (AI447017 試験)

被験者番号：AI447017-3-3001			
有害事象名：胃腸炎（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：14 日目）、血中ビリルビン増加（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連あり、発現日：16 日目）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連あり、発現日：30 日目）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連あり、発現日：30 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回			
投与群：Null Responder／先行		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：消化器系：潰瘍性大腸炎、内痔核、筋骨格系：左橈骨骨折、アルコール摂取：付き合い程度の飲酒			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ-2b (20 年 月 - 20 年 月)、リバビリン (20 年 月 - 20 年 月)、リバビリン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、インターフェロンアルファ 2b (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、リバビリン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、リバビリン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、ポビドンヨード (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、ジクロフェナク (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、セフォチアム (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、乳酸菌 (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、セフォチアム (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、セフォチアム (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、ジクロフェナク (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、レバミピド (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、フロセミド (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、アルブミン (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、メロペネム (20 年 月 日 - 20 年 月 日)、グリチルリチン酸 (20 年 月 日 -)			

臨床概要：

被験者 AI447017-3-3001 は 6 歳の日本人女性で、前治療の IFN/RBV の partial-responder、pegIFN/RBV の null-responder であった。1 日目 (20 年 月 日) の試験前の HCV RNA 量は 5.3 log IU/mL 及び 199526.23 IU/mL であった。

被験者は 1 日目 (20 年 月 日) にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

関連する既往歴は潰瘍性大腸炎であった。

1 日目 (20 年 月 日)、Grade 1 の下痢が発現し、無治療で 9 日目 (20 年 月 日) に消失した。10 日目 (20 年 月 日)、被験者は Grade 2 の胃腸炎及び 38.5°C の発熱と診断された。体温は 11 日目 (20 年 月 日) 及び 12 日目 (20 年 月 日) にそれぞれ 38.8°C 及び 39.9°C となるまで上昇し続けた。14 日目 (20 年 月 日)、体温は 39.8°C、下痢に対

して20■■年■■月■■日に投与が開始されたセフォチアムの投与中に嘔吐及び顔面腫脹が認められたため、精査及び治療のため被験者は入院した。同日（14日目）、治験責任医師はGrade 2の胃腸炎（医師報告用語：感染性胃腸炎）を重篤な有害事象として報告した。胃腸炎に対して乳酸菌、グルコース、塩化ナトリウム、カリウム、乳酸ナトリウム、ジクロフェナク、レバミピド、セフォチアム及びメロペネムが投与された。同日（14日目）、被験者はGrade 2の血中ビリルビン増加及びGrade 3の直接ビリルビン増加と診断され、総ビリルビンは2.8 mg/dL（ベースライン値：0.7 mg/dL、基準値：0.3～1.1 mg/dL）であった。血液及び便培養が行われ、結果は陰性であった。14日目、Grade 4のリンパ球減少症が報告された。

16日目（20■■年■■月■■日）、治験責任医師は重篤な有害事象であるGrade 4の血中ビリルビン（7.7 mg/dL、医師報告用語：総ビリルビン増加）を報告した。同日（16日目）、腹部超音波検査を実施したところ、胆石の存在は否定され、慢性肝炎及び肝内に高エコー域が認められた。16日目、Grade 2の好酸球増加症が報告された。17日目（20■■年■■月■■日）、ダクラタスビル及びアスナプレビルの投与は重篤な有害事象である血中ビリルビン増加のため中止され、治験薬の最終投与日は16日目（20■■年■■月■■日）であった。17日目のHCV RNAは定量下限を超えており（1.8 log IU/mL）、ウイルス学的無効と判断された。追跡期間中の総ビリルビンは21日目（投与終了1週間後）が2.2 mg/dL（Grade 2）、28日目（投与終了4週間後）がGrade 1であった。

21日目（20■■年■■月■■日）、ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与から5日後にGrade 2の貧血が報告され、ヘモグロビン（Hb）値は9.4 g/dL（ベースライン値：12.3 g/dL、基準値：11.3～15 g/dL）であった。24日目（20■■年■■月■■日）、ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与から8日後に血中ビリルビン増加の原因を調査するため腹部コンピュータ断層撮影法（CT）が実施され、脾腫、肝内胆管の拡張、並びに軽度の胆嚢壁及び胆嚢床肥厚を伴う肝硬変が認められた（急性胆嚢炎が示唆された）。治験責任医師は、被験者は寄生虫感染の検査、大腸内視鏡検査及び胆嚢炎精査のための内視鏡的逆行性胆道膵管造影は不要であると考えた。

25日目（20■■年■■月■■日）、被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加と診断され、いずれもGrade 2であり、ALT 85 U/L（ベースライン値：54 U/L、基準値：6～27 U/L）、AST 124 U/L（ベースライン値：48 U/L、基準値：13～33 U/L）であった。28日目（20■■年■■月■■日）、ALT増加及びAST増加の重症度がGrade 3に悪化し、ALT 222 U/L及びAST 326 U/Lであった。30日目（20■■年■■月■■日）、ダクラタスビル及びアスナプレビルの投与中止から13日後にALT及びASTの値はさらに増加し、それぞれ315 U/L及び432 U/Lであった。治験責任医師は重篤な有害事象であるGrade 4のアラニンアミノトランスフェラーゼ（医師報告用語：ALT増加）及びGrade 4のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（医師報告用語：AST増加）を報告した。同日（30日目）、貧血がGrade 3に悪化し、Hb値は8.8 g/dL、また、胃腸炎は消失した。ALT及びAST増加に対して治療（グリチルリチン／グリシン／L-システイン塩酸塩）が行われ、貧血に対して無治療であった。治験責任医師は血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加（総ビリルビン1.2 mg/dL）、ALT増加（58 U/L）及びAST増加（45 U/L）は42日目（20■■年■■月■■日）に消失したと判断

した。43 日目（20 年 月 日）、被験者は退院した。貧血は 109 日目（20 年 月 日）に消失し、Hb 値は 11.9 g/dL であった。Grade 3 のリンパ球減少症及びリパーゼ上昇が 35 日目に報告された。60 日目（20 年 月 日）、リンパ球減少症は消失した。リパーゼ上昇は 28 日目に Grade 2 として報告されており、35 日目に Grade 3 になった。さらに、リパーゼ上昇は治験責任医師により投与後 45 週目時点（20 年 月 日）で安定していると判断された。

施設での臨床検査評価により判定され、有害事象報告書に記載されているとおり（ただし、臨床データベースには記録なし）、投与後 13 週目（20 年 月 日）及び投与後 24 週目（20 年 月 日）の HCV RNA は検出不能であった。

治験責任医師は、血中ビリルビン増加、ALT 増加及び AST 増加はダクラタスビル及びアスナプレビルと関連あり、胃腸炎はダクラタスビル及びアスナプレビルの治験薬投与とは関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	mg/dL	U/L
基準値	13 - 33	0.3 - 1.1	6 - 27
20 日前	113	0.9	114
1 日目	48	0.7	54
7 日目	21	0.6	20
12 日目	34	1.3	27
14 日目	20	2.8	23
16 日目	14	7.7	21
17 日目	14	8	19
18 日目	15	6.9	19
21 日目	34	2.2	26
23 日目	79	1.9	54
25 日目	124	1.7	85
28 日目	326	1.6	222
30 日目	432	1.5	315
35 日目	132	1.3	152
42 日目	45	1.2	58
60 日目	25	0.9	15
88 日目	20	0.7	10

全血球計算

	多形核 白血球	血小板	ヘモグロビ ン	リンパ球 (絶対値)	好酸球 (絶対値)	好中球 (絶対値)
単位	%	× 10 ⁹ c/L	g/dL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL
基準値	45.3 - 75	155 - 350	11.3 - 15	NA	NA	NA
20 日前	49	138	13	0.925	0.313	1.421
1 日目	50	102	12.3	0.527	0.405	1.35
7 日目	45.8	129	11.7	0.718	0.23	1.053
12 日目	NULL	102	12.5	NA	NA	NA
14 日目	74.5	108	11.5	0.264	0.48	3.576
16 日目	82	137	11.5	0.392	1.176	8.036
17 日目	66	137	10.4	0.546	2.184	6.006
18 日目	43.5	169	11.1	0.385	3.003	3.35
21 日目	41.5	175	9.4	1.188	2.86	3.652
23 日目	34	172	10.3	2.068	3.196	3.196
25 日目	39.5	163	9.1	0.819	2.205	2.489
28 日目	29	157	9.1	1.02	1.632	1.479
30 日目	35.5	137	8.8	0.72	1.896	1.704
35 日目	27	120	8.3	0.476	1.768	0.918
42 日目	34	130	9.8	0.76	0.93	1.054
60 日目	42.6	108	11.2	1.117	0.599	1.491
88 日目	52.9	93	11.1	0.781	0.274	1.481
109 日目	56.4	106	11.9	0.843	0.299	1.918

被験者番号：AI447017-1-1008			
有害事象名：発熱（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：15日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + アスナプレビル 200 mg 1日2回			
投与群：IFN/RBV 未治療例／不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：咽喉痛、消化器系：慢性胃炎、便秘、胃腸炎、逆流性食道炎、内分泌 - 代謝系：更年期障害、皮膚系：蕁麻疹、タバコ：20 年までの22年間、1日5本			
関連する併用療法：結合型エストロゲン（20 年 - ）、メドロキシプロゲステロン（20 年 - ）、ジメチコン（20 年 月 日 - ）、消化酵素（20 年 月 日 - ）、ビフィズス菌（20 年 - 20 年 月 日）、モサプリド（20 年 - 20 年 月 日）、マグネシウム（20 年 - ）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エバスタチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェキソフェナジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ファモチジン（20 年 月 日 - ）、インフルエンザワクチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェルビナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロルフェニラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、デキサメタゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イオメプロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、デカリニウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ビフィズス菌（20 年 月 日 - ）			

臨床概要：

被験者 AI447017-1-1008 は 6 歳の日本人女性で、pegIFN/RBV 前治療に対する不耐容例であった。1日目（20 年 月 日）の試験前の HCV RNA 量は 7.1 log IU/mL 及び 12589254.12 IU/mL であった。

被験者は1日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1日1回及びアスナプレビル 200 mg 1日2回の投与を開始した。

10日目（20 年 月 日）、Grade 2 の発熱が発現し（体温：38.6℃）、被験者は入院した。発熱に対してロキソプロフェンが投与された。11日目（20 年 月 日）、体温はさらに 38.9℃まで上昇した。臨床検査の結果、リンパ球数は $0.103 \times 10^3 \text{ c}/\mu\text{L}$ （ベースライン値： $1.375 \times 10^3 \text{ c}/\mu\text{L}$ 、基準値：入手不可）で減少が認められた。被験者は Grade 4 のリンパ球減少症と診断された。血液及び尿培養の結果は陰性であった。14日目（20 年 月 日）、被験者はアルカリホスファターゼ（ALP）増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（いずれも Grade 2）と診断された。14日目、Grade 1 の好酸球増加症の有害事象が発現したと報告された。同日（14日目）、リンパ球数は正常化し、リンパ球減少症は消失したと判断された。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。また、14日目に CT を実施したところ、閉塞性黄疸は

認められなかったが胆嚢壁及び胆管壁の肥厚が認められた。15 日目（20 年 月 日）、体温は 37.1°C まで低下し、治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 2 の発熱（医師報告用語：発熱）として報告した。被験者は退院したが、発熱の継続により入院期間が延長した。ビフィズス菌及びデカリニウムが投与された。21 日目（20 年 月 日）、発熱は 36.2°C まで低下した。治験責任医師は、発熱が 22 日目（20 年 月 日）に消失したと判断し（同日の体温は未報告）、被験者は退院した。被験者はダクラタスビル及びアスナプレビルの投与を継続していた。ALP 増加及び GGT 増加はそれぞれ 30 日目（20 年 月 日）及び 58 日目（20 年 月 日）に消失した。治験責任医師は、発熱はダクラタスビル及びアスナプレビルと関連ありと判断した。

試験日	体温 (°C)
10 日目	38.6
11 日目	38.9
12 日目	38.5
13 日目	38.3
14 日目	37.6
15 日目	37.1
16 日目	36.9
17 日目	36.6
18～20 日目	36.7～36.8
21 日目	36.2

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT	ALP	GGT
単位	U/L	mg/dL	U/L	U/L	U/L
基準値	8 - 38	0.2 - 1.2	4 - 44	104 - 338	5 - 37
27 日前	25	0.7	20	159	16
1 日目	30	0.6	21	148	18
7 日目	20	0.8	13	158	14
11 日目	33	0.6	20	171	25
14 日目	51	1.5	68	1096	303
16 日目	26	1	58	885	304
18 日目	21	0.7	41	734	264
21 日目	16	0.6	22	471	179
30 日目	19	0.5	17	303	106
44 日目	20	0.4	15	196	53
58 日目	20	0.5	16	165	28
72 日目	23	0.5	17	156	17
86 日目	28	0.5	22	147	13
112 日目	32	0.5	25	151	12
142 日目	35	0.5	38	147	13
170 日目	29	0.5	32	140	14
198 日目	26	0.5	14	137	14

	AST	総ビリルビン	ALT	ALP	GGT
単位	U/L	mg/dL	U/L	U/L	U/L
基準値	8 - 38	0.2 - 1.2	4 - 44	104 - 338	5 - 37
226 日目	26	0.4	15	151	14
254 日目	25	0.6	13	141	13
338 日目	21	0.7	11	138	11

全血球計算

	多形核 白血球	血小板	ヘモグロビ ン	リンパ球	好酸球	好中球
単位	%	× 10 ⁹ c/L	g/dL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL
基準値	40 - 69	138 - 309	10.6 - 14.4	NA	NA	NA
27 日前	40.2	171	12.2	1.44	0.168	1.206
1 日目	41.5	152	11.7	1.375	0.142	1.204
7 日目	61.2	181	12.2	1.387	0.169	2.876
11 日目	95	136	13.1	0.103	0.049	4.655
14 日目	67.3	107	11.9	0.783	0.54	3.634
16 日目	59.6	141	11.2	1.68	0.9	4.47
18 日目	38.6	250	11.5	1.804	0.978	2.007
21 日目	36.3	261	10.5	1.273	1.019	1.561
30 日目	36.6	224	11.5	1.047	1.029	1.354
44 日目	48.6	203	11.7	1.201	0.314	1.604
58 日目	53.7	206	11.8	1.224	0.293	2.041
72 日目	50.2	193	11.6	1.544	0.34	2.159
86 日目	43	186	11.7	1.414	0.262	1.462
112 日目	44.1	178	11.9	2.03	0.142	1.896
142 日目	45	179	11.9	1.763	0.129	1.71
170 日目	43.3	171	11.5	1.377	0.111	1.299
198 日目	39	181	11.7	1.339	0.088	1.014
226 日目	48.1	182	11.9	1.418	0.173	1.635
254 日目	47.8	173	12	1.802	0.151	2.008
338 日目	NULL	164	11.8	1.29	0.23	1.488

被験者番号： AI447017-2-2002			
有害事象名：発熱（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連あり、発現日：15 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回			
投与群： Null Responder／先行		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：消化器系：痔核（手術）、肝胆道系：胆嚢ポリープ、腎系：腎結石、皮膚系：湿疹、アルコール摂取：付き合い程度の飲酒			
関連する併用療法：インターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ビフィズス菌（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アセトアミノフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インフルエンザワクチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447017-2-2002 は 5 歳の日本人男性で、pegIFN/RBV 前治療に対する null-responder であった。1 日目（20 年 月 日）の試験前の HCV RNA 量は 7.0 log IU/mL 及び 10000000.00 IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

4 日目（20 年 月 日）、Grade 1 の下痢が発現し、ビフィズス菌が投与された。10 日目（20 年 月 日）、Grade 2 の頭痛を伴う Grade 2 の発熱（体温：37.5°C）が発現した。12 日目（20 年 月 日）、発熱（体温：39.5°C）の重症度が Grade 3 に悪化した。13 日目（20 年 月 日）、A 型及び B 型インフルエンザの検査結果は陰性であった。14 日目（20 年 月 日）、尿検査を実施したところ、潜血及び蛋白（1+）陽性であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。肝機能検査及び全血算の結果も正常であった。関連する臨床検査の報告を以下の表に示す。頭痛は 14 日目（20 年 月 日）に回復消失し、38.4°C の発熱が依然認められた。15 日目（20 年 月 日）、薬物動態用の血液サンプルを採取する目的で被験者は治験の一環として入院し、入院期間は発熱により延長した。治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 3 の発熱（医師報告用語：発熱）を 15 日目（20 年 月 日）に報告した。頭痛及び発熱に対してアセトアミノフェン及びロキソプロフェンが投与された。発熱は 18 日目（20 年 月 日）に消失し（同日の体温は未報告）、被験者は同日（18 日目）退院した。発熱の持続期間は 4 日であった。ダクラタスビル及びアスナプレビルに関する処置は取られなかった。下痢は 183 日目（20 年 月 日）に消失した。治験責任医師は、発熱はダクラタスビル及びアスナプレビルの治験薬投与と関連ありと判断した。

試験日	体温 (°C)
10 日目	37.5
12 日目	39.5
14 日目	38.4

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	mg/dL	U/L
基準値	13 - 33	0.3 - 1.1	8 - 42
14 日前	30	0.8	36
1 日目	27	1	31
7 日目	18	0.9	18
14 日目	19	1.2	29
22 日目	13	0.5	16
29 日目	13	0.5	12
43 日目	16	0.5	16
57 日目	21	0.6	35
71 日目	28	0.7	40
85 日目	27	0.8	40
113 日目	26	0.7	42
146 日目	25	0.6	42
174 日目	22	0.8	25
202 日目	23	0.7	19
237 日目	22	0.7	18
258 日目	22	0.5	17
349 日目	21	0.7	18

全血球計算

	多形核 白血球	血小板	ヘモグロビ ン	リンパ球	好酸球	好中球
単位	%	× 10 ⁹ c/L	g/dL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL
基準値	45.6 - 73.2	141 - 327	13 - 17	NA	NA	NA
-14 日前	55	187	15	1.668	0.11	2.42
1 日目	54.9	166	14.9	1.468	0.119	2.251
7 日目	47.6	180	14.5	1.853	0.138	2.047
14 日目	76.6	155	14	0.965	0.319	5.822
22 日目	53.7	260	13	1.706	0.513	2.9
29 日目	60.1	201	13.1	1.367	0.36	3.185
43 日目	53	173	14.1	1.556	0.343	2.491
57 日目	59.4	163	13.4	1.421	0.101	2.614
71 日目	59.7	158	13.4	1.275	0.119	2.448
85 日目	57.9	149	14	1.276	0.128	2.316
113 日目	56.5	153	14.7	1.396	0.112	2.26

	多形核 白血球	血小板	ヘモグロビ ン	リンパ球	好酸球	好中球
単位	%	× 10 ⁹ c/L	g/dL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL
基準値	45.6 - 73.2	141 - 327	13 - 17	NA	NA	NA
146 日目	58.2	152	13.9	1.466	0.12	2.503
174 日目	62.6	159	14.2	1.489	0.117	3.193
202 日目	58.8	167	14.5	1.348	0.1	2.352
237 日目	56.4	166	15.1	1.655	0.14	2.82
258 日目	61	174	15.2	1.817	0.142	3.599
349 日目	54.5	145	14.5	1.487	0.151	2.289

被験者番号：AI447017-3-3005			
有害事象名：発熱（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：13 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回			
投与群：IFN/RBV 未治療例／不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：4 歳	性別：男性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：消化器系：慢性胃炎、裂孔ヘルニア、肝胆道系：胆石症（胆石摘出）、腎系：腎結石症、右腎盂拡張、泌尿生殖器系：右尿管結石、血液 - リンパ系：高尿酸血症、精神系：うつ病、不眠、タバコ：1 日 20 本のタバコ、その他：手足口病、リウマチ熱			
関連する併用療法：ブロチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロラゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、スルピリド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アモキサピン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、抗菌薬の治験薬（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、白色ワセリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テブレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メロペネム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カンフル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テブレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アロプリノール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロキソプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、L-カルボシステイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アロプリノール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447017-3-3005 は 4 歳の日本人男性で、pegIFN/RBV 治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）の試験前の HCV RNA 量は 5.3 log IU/mL 及び 199526.23 IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

-3 日目（20 年 月 日）、薬物動態用の血液サンプルを採取する目的で被験者は治験の一環として入院した。入院中の 10 日目（20 年 月 日）、頭痛及び倦怠感（いずれも Grade 1）を伴う Grade 2 の発熱（体温：38.4℃）が報告された。11 日目（20 年 月 日）、Grade 1 の上腹部痛が報告され、体温は 38.9℃まで上昇した。12 日目（20 年 月 日）、悪寒を伴う発熱 38.3℃が認められた。13 日目（20 年 月 日）、臨床検査の結果、白血球数が $17.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ （ベースライン値： $8.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、基準値： $3.4 \sim 9.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）であることが判明し、体温は 38.3℃であった。入院期間は発熱のため延長した。治験責任医師は重篤な有害事象として

Grade 2 の発熱（医師報告用語：発熱）を報告した。同日（13 日目）、腹部超音波検査が実施したところ、慢性肝炎が認められた。発熱、頭痛及び腹痛に対してセフォチアム、ロキソプロフェン、テプレノン、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム、ジクロフェナク及びメロペネムが投与された。15 日目（20 年 月 日）、被験者は血中ビリルビン増加及び好酸球増加症（いずれも Grade 2）、並びに Grade 1 の γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加と診断された。16 日目（20 年 月 日）、被験者は Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加と診断された。関連する臨床検査値を以下の表に示す。17 日目（20 年 月 日）、上腹部痛は消失した。18 日目（20 年 月 日）、血中ビリルビン増加が消失した。19 日目（20 年 月 日）、ウイルス検査の結果は、抗 A 型肝炎ウイルス抗体（IgM）陰性、サイトメガロウイルス（CMV）（IgG）陽性（15.10）、CMV（IgM）陰性（0.73）、エプスタイン・バーウイルス（EBV）ウイルスキャプシド抗原（VCA）（IgA）陰性（10 未満）、EBV VCA（IgM）陰性（10 未満）であった。20 日目（20 年 月 日）、頭痛が消失した。22 日目（20 年 月 日）、発熱が消失した。同日（22 日目）、白血球数は $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。倦怠感及び GGT 増加はそれぞれ 25 日目（20 年 月 日）及び 28 日目（20 年 月 日）に消失した。31 日目（20 年 月 日）、被験者は退院した。ALT 増加及び好酸球増加症はそれぞれ 34 日目（20 年 月 日）及び 55 日目（20 年 月 日）に消失した。ダクラタスビル及びアスナプレビルに関する処置は取られなかった。治験責任医師は、発熱はダクラタスビル及びアスナプレビルの治験薬投与と関連ありと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	mg/dL	U/L
基準値	13 - 33	0.3 - 1.1	8 - 42
38 日前	45	0.5	66
1 日目	40	0.5	60
7 日目	23	0.7	31
13 日目	18	1	41
14 日目	26	1.4	56
15 日目	41	1.9	90
16 日目	59	1.5	126
18 日目	58	1	143
22 日目	46	0.6	101
25 日目	27	0.6	61
28 日目	26	0.5	43
34 日目	23	0.7	28
41 日目	30	1.1	27
55 日目	27	0.6	33
69 日目	28	0.8	36
83 日目	33	0.6	40
111 日目	34	0.6	53
126 日目	40	0.8	63

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	mg/dL	U/L
基準値	13 - 33	0.3 - 1.1	8 - 42
139 日目	32	0.6	49
168 日目	34	0.8	46
195 日目	23	0.6	24
223 日目	23	0.7	23
251 日目	24	0.6	21
336 日目	28	0.6	27

全血球計算

	多形核 白血球	血小板	ヘモグロビ ン	リンパ球 (絶対値)	好酸球 (絶対値)	好中球 (絶対値)
単位	%	× 10 ⁹ c/L	g/dL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL
基準値	45.6 - 73.2	141 - 327	13 - 17	NA	NA	NA
38 日前	56.3	164	13.6	2.282	0.209	4.054
1 日目	53.7	208	14.5	3.089	0.282	4.726
7 日目	50.8	198	14	4.382	0.392	5.537
13 日目	75	144	12.2	2.64	0.176	13.2
14 日目	69	140	12.1	1.794	0.552	9.522
15 日目	57	152	11.7	2.255	1.595	6.27
16 日目	54	188	12.1	2.783	1.694	6.534
18 日目	52	248	12.3	1.845	3.444	6.396
22 日目	35.7	305	14.2	2.508	3.894	3.927
28 日目	46	299	14.5	3.744	1.989	5.382
34 日目	50.5	225	13.4	2.503	1.547	4.596
41 日目	48.6	208	13.6	2.494	1.393	4.18
55 日目	58	218	14.5	2.288	0.41	4.408
69 日目	83	204	14.4	1.638	0.546	15.106
83 日目	65.7	239	15.2	2.362	0.48	6.439
111 日目	60	186	15.1	2.184	0.374	4.68
139 日目	69.5	171	14.5	1.7	0.34	5.908
168 日目	61.6	187	14.2	2.812	0.173	5.606
195 日目	62	176	14.5	2.552	0.22	5.456
223 日目	62.3	196	15	2.161	0.2	4.61
251 日目	66.1	195	15.3	2.421	0.2	6.015
336 日目	60.9	186	15.3	2.348	0.179	4.75

被験者番号：AI447017-3-3018			
有害事象名：心気症（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連あり、発現日：60 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回			
投与群：IFN/RBV 未治療例／不耐容例		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：女性	人種：日本人	民族：該当なし
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b、肝硬変：なし			
既往歴：頭、眼及び耳鼻咽喉頭部：頭痛、心血管系：心室性期外収縮、消化器系：良性虫垂腫瘍（回盲部切除）、肝胆道系：脂肪肝、精神系：心気症、不眠症、免疫系／アレルギー：食物アレルギー			
関連する併用療法：プロチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジアゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジクロフェナク（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、テブレノン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イブプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、L-カルボシステイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セフォチアム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、モサプリド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、消化酵素（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アスコルビン酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リボフラビン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、チアミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、電解液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、乳酸リンゲル液（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロチゾラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロナゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447017-3-3018 は 5 歳の日本人女性で、pegIFN/RBV 治療不適格の未治療例であった。1 日目（20 年 月 日）の試験前の HCV RNA 量は 6.8 log IU/mL 及び 6309573.44 IU/mL であった。

被験者は 1 日目（20 年 月 日）にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回の投与を開始した。

既往歴は頭痛（ジクロフェナクにより治療）、心気症（20 年 月 月～）及び不眠症（プロチゾラム、エチゾラム及びジアゼパムにより治療）であった。登録時に新たな薬を開始することに対する恐怖及び不安の症状が認められ、Grade 2 の心気症と判定された。

50 日目（20 年 月 日）、悪心及び食欲減退（いずれも Grade 2）が発現したと報告された。被験者はこれらの有害事象が治験薬投与によるものであるという懸念を抱いており、ダクラタスビル及びアスナプレビルの投与中止を申し出た。ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与日は 55 日目（20 年 月 日）であった。4 日後の 59 日目（20 年 月 日）、Grade 2 の倦怠感及び Grade 1 の発熱（37.4℃）が発現した。モサプリド、消化酵素、アスコルビン酸、リボフラビン、チアミン及び電解液が投与された。

60 日目（20 年 月 日）、ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与から 5 日後に被験者は心気症増悪のため入院した。治験責任医師は重篤な有害事象として Grade 2 の心気症（医

師報告用語：心気症増悪）を報告した。同日（60日目）、Grade 2の不眠症が認められた。検査では、血圧 127/68 mmHg（ベースライン値：106/67 mmHg）、心拍数 152 bpm、体温 37°C であった。プロチゾラム、乳酸リンゲル液及びグルコース／塩化ナトリウム／カリウム／乳酸ナトリウムが投与された。61日目（20 年 月 日）、被験者は Grade 1 の頭痛を訴えた。バイタルサインは改善し、血圧 111/68 mmHg 及び心拍数 68 bpm であった。62日目（20 年 月 日）、発熱が消失した。64日目（20 年 月 日）、クロナゼパムも投与された。65日目（20 年 月 日）、上腹部痛、口渇及び胸部不快感（いずれも Grade 1）が発現したと報告され、同日、無治療で消失した。被験者の状態は改善し、70日目（20 年 月 日）に被験者は退院した。245日目（20 年 月 日）、心気症が消失した。悪心、食欲減退、倦怠感、不眠症及び頭痛は 85日目（20 年 月 日）時点で継続しており、これらの事象は 245日目（20 年 月 日）時点で悪化していないことが確認された。

治験責任医師は、心気症はダクラタスビル及びアスナプレビルの治験薬投与と関連ありと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	mg/dL	U/L
基準値	13 - 33	0.3 - 1.1	6 - 27
14 日前	37	1.1	40
1 日目	28	0.9	28
8 日目	23	0.9	18
14 日目	22	0.9	15
22 日目	23	0.8	15
29 日目	23	0.7	15
43 日目	19	1.1	13
57 日目	26	0.7	17

全血球計算

	多形核 白血球	血小板	ヘモグロビ ン	リンパ球 (絶対値)	好酸球 (絶対値)	好中球 (絶対値)
単位	%	× 10 ⁹ c/L	g/dL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL	× 10 ³ c/μL
基準値	45.3 - 75	155 - 350	11.3 - 15	NA	NA	NA
14 日前	56.8	182	14.1	1.634	0.072	2.556
1 日目	59.3	179	13.9	1.357	0.103	2.431
8 日目	51.5	183	13.5	1.428	0.081	1.803
14 日目	40	179	13.4	1.764	0.144	1.44
22 日目	78.4	142	14.2	0.686	0.12	4.077
29 日目	58.4	188	13.3	1.345	0.139	2.394
43 日目	51.9	184	13.7	1.343	0.092	1.765
57 日目	57.7	148	13.9	0.816	0.042	1.5

2.7.6.27 AI447011 試験（評価資料、5.3.5.2.3）

試験の標題：ペグインターフェロンアルファ／リバビリンの null responder であったジェノタイプ 1 C 型慢性肝炎患者を対象としたダクラタスビル塩酸塩とアスナプレビルの併用投与の安全性、薬物動態及び薬力学を評価する並行群間、オープンラベル、ランダム化、反復投与試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域：20 施設（米国 11 施設、フランス 8 施設、プエルトリコ 1 施設）

公表文献：Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med. Jan 2012; 366:216-224.（CSR 作成時）

試験期間： 治験開始日：2009 年 12 月 ■ 日
治験終了日：継続中
（データベースロック日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）

試験の相：前期第 2 相

目的

主要目的

- 先行コホートにおいて、投与 2 週後に successful response を達成し、かつ投与 4 週後に rapid virologic response（RVR）を達成した被験者の割合を算出する。
- Successful response とは、投与 2 週後に C 型肝炎ウイルス（HCV）リボ核酸（RNA）が定量下限（10 IU/mL）未満（検出せず）であるか、血漿中 HCV RNA 量がベースラインから $2 \log_{10}$ IU/mL 以上減少してリバウンドが認められないことと定義する。また、RVR とは、投与 4 週後に HCV RNA が定量下限（10 IU/mL）未満（検出せず）と定義する。
- 投与終了 12 週後での sustained virologic response（SVR12）を達成した被験者の割合をコホートごとに算出する。
- SVR12 とは、投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）と定義する。

副次目的

- 重篤な有害事象及び有害事象、投与中止に至った有害事象、バイタルサイン異常、心電図異常、身体所見異常、臨床検査値異常の発現割合を基に、ペグインターフェロンアルファ-2a／リバビルン（pegIFN α /RBV）又は RBV の併用又は非併用時のアスナプレビルとダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）併用投与の安全性を評価する。
- ベースラインから投与 4、7 及び 14 日後までの HCV RNA 量 ($\log_{10}$) の減少を評価する。

- pegIFNα/RBV 又は RBV の併用又は非併用時におけるアスナプレビルとダクラタスビル併用投与の薬物動態プロファイルを評価する。
- RVR を達成した被験者の割合を評価する。
- Extended rapid virologic response [eRVR : 投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満（検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。
- Complete early virologic response [cEVR : 投与 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。
- 投与終了 24 週後での sustained virologic response [SVR24 : 投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）と定義] を達成した被験者の割合を評価する。
- ウイルス学的無効に関連する耐性変異を検討する。

試験デザイン

本試験は、並行群間比較法を用いたランダム化、オープンラベル、外来治療、反復投与試験であり、2 つのパートに分けて実施した（図 2.7.6.27-1 及び図 2.7.6.27-2）。

パート 1

先行コホートに以下の処置を最長 72 週間実施した。

- A 群 : ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回（ジェノタイプ 1a 及び 1b）
- B 群 : ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回及び pegIFNα/RBV（ジェノタイプ 1a 及び 1b）

アスナプレビルと pegIFNα/RBV 併用投与による第 2 相試験（AI447016 試験）において、トランスアミナーゼ上昇が（主に高用量のアスナプレビル 600 mg 1 日 1 回及び 600 mg 1 日 2 回投与時に）認められたため、アスナプレビルの用量を 600 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回に減量した。アスナプレビルの用量変更時点で、AI447011 試験の先行コホートでは、ウイルス学的ブレイクスルー（VBT : 以下の定義を参照）が認められ、レスキュー療法（ダクラタスビルとアスナプレビル併用投与に pegIFNα/RBV を追加投与）を受けていた被験者を除くすべての被験者が投与を終了していた。

本試験では、ウイルス学的無効（VBT 及びウイルス学的リラプス）を以下のとおり定義した。

ウイルス学的ブレイクスルーの定義

A 群（先行コホート）

- 最低値から 1 log 以上の HCV RNA 量の増加
- 投与 4 週以降に HCV RNA が定量下限以上
- 投与 4 週以降に HCV RNA 定量下限未満（検出）が 2 回連続して判定された場合

A1、A2 及び B3 群（追加コホート）

- 最低値から 1 log 以上の HCV RNA 量の増加

- ・ 投与 8 週以降に HCV RNA 定量下限未満（検出）が 2 回連続して判定された場合
- ・ 投与 8 週以降に HCV RNA が定量下限以上（2 回連続しての判定は不要）

B1 群及び B2 群（追加コホート）

- ・ 最低値から 1 log 以上の HCV RNA 量の増加
- ・ HCV RNA 定量下限未満（検出せず）が 2 回連続して判定された後、定量下限以上の HCV RNA が 2 回連続して認められた場合

ウイルス学的リラプスの定義

ウイルス学的リラプスは、投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出又は検出せず）となった後、追跡期間中に定量下限以上の HCV RNA が 2 回連続して認められた場合と定義した（パート 1、パート 2 とも）。

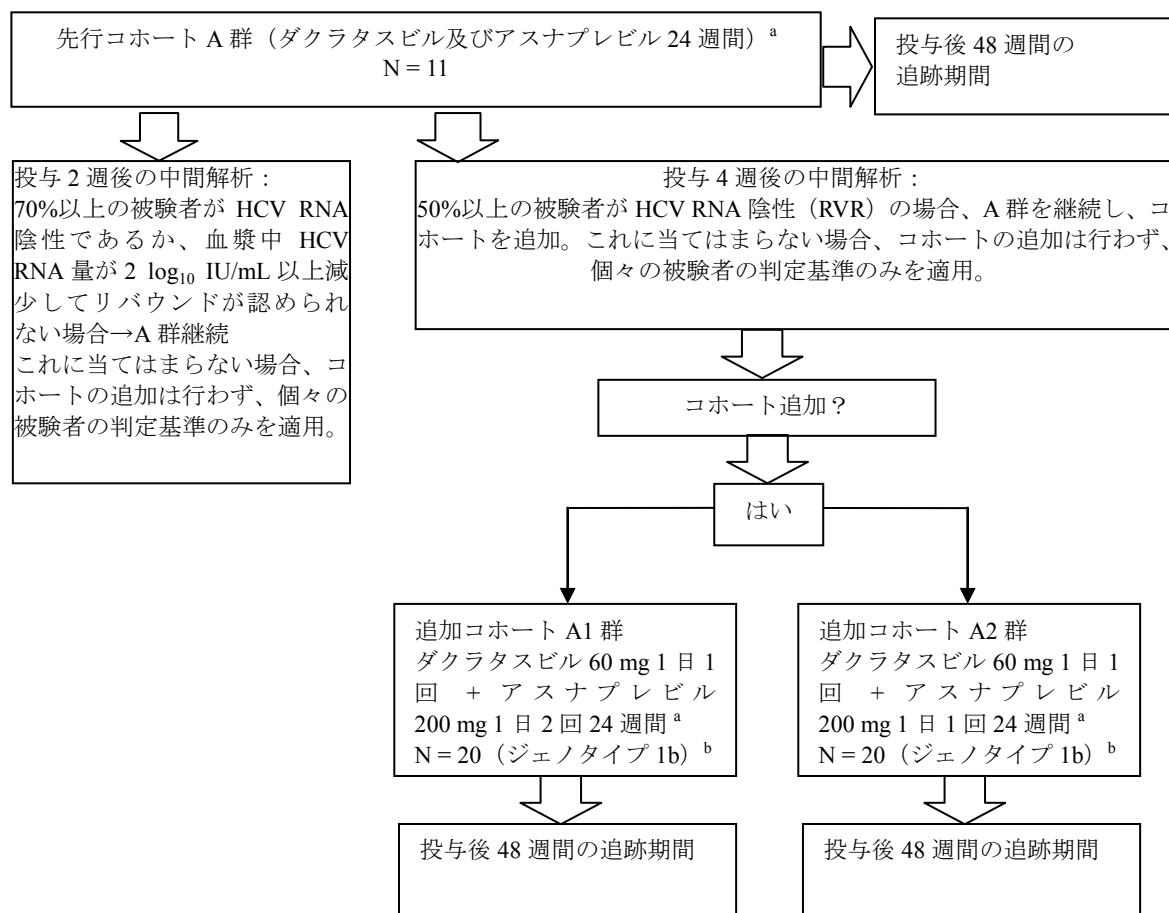
パート 2

先行コホート A 群及び B 群にて、事前に投与 2 週間後及び 4 週間後の判定基準を設定し、その結果に基づき、以下のとおりコホートを追加した。

- ・ A1 群：アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及びダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 1b のみ）
- ・ A2 群：アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回及びダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 1b のみ）
- ・ B1 群：アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及び pegIFN α /RBV（ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b：ジェノタイプ 1b は 20%未満とした）
- ・ B2 群：アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及び pegIFN α /RBV（ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b：ジェノタイプ 1b は 20%未満とした）

試験期間は、28 日間のスクリーニング期、最長 72 週間の投与期間及び最終投与後 48 週間の追跡期間を含む、最長 124 週間であった。

図 2.7.6.27-1 A、A1 及び A2 群の試験デザイン

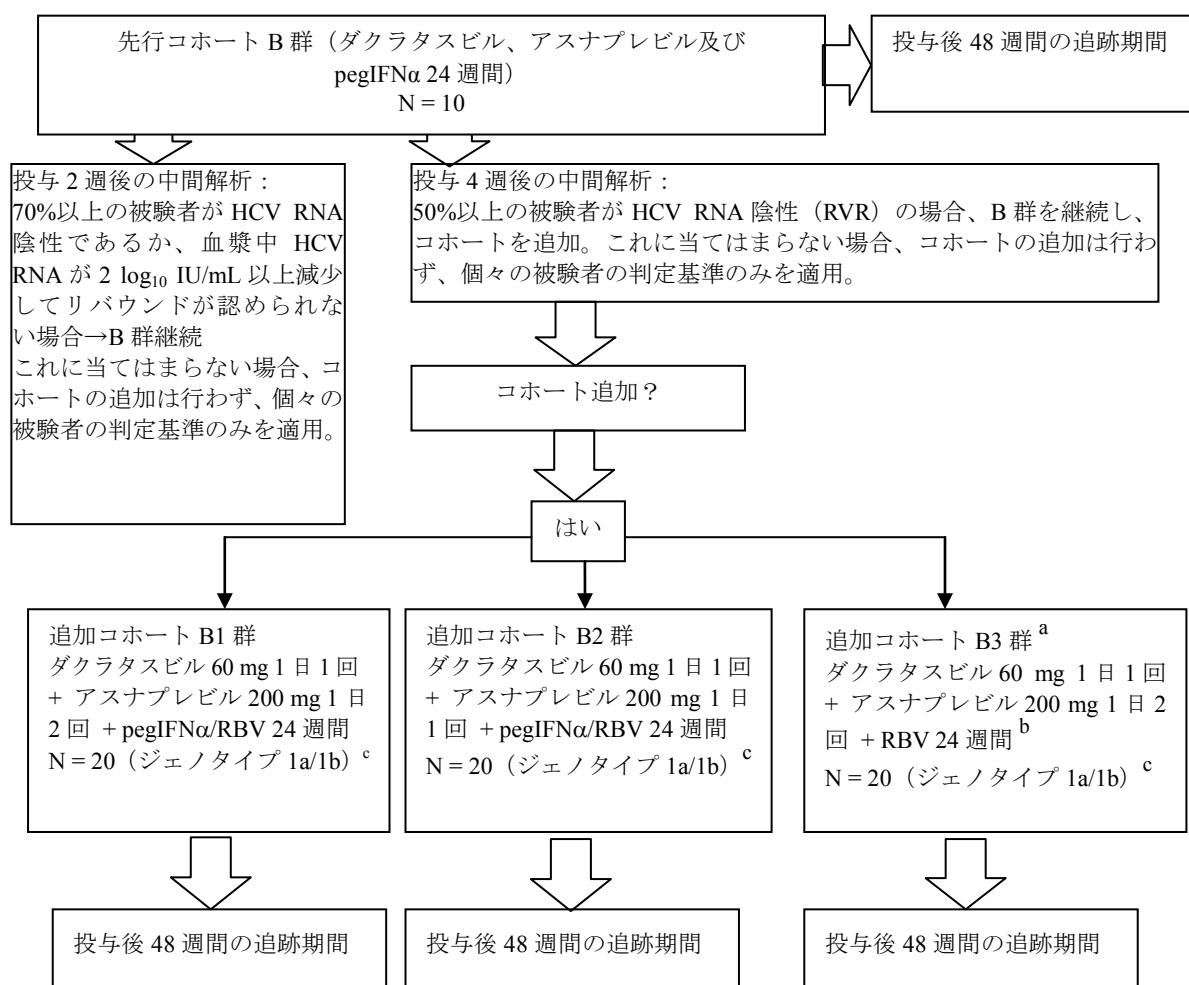


^a 「個々の被験者の判定基準」にて、レスキュー療法の基準に該当した被験者は、pegIFNα/RBV を追加して、さらに最長 48 週間の投与を受けることができた。

^b 先行コホート A 群の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者においてウイルス学的ブレイクスルーが認められたため、追加コホートはジェノタイプ 1b の被験者に限定することとした。

注：2011年11月に、試験継続中のすべての被験者に対してアスナプレビルの用量を 600 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回に減量した（治験実施計画書改訂第 6 版）。この時点で、pegIFNα/RBV によるレスキュー療法を受けていなかった A 群の 11 例中 5 例及び B 群の全 10 例が投与を完了していたが、A 群の 6 例は、VBT となり、治療期間を延長して pegIFNα/RBV の追加投与を受けていたため、用量変更の影響を受けた。

図 2.7.6.27-2 B、B1、B2 及び B3 群の試験デザイン



^a 追加コホート B1 群で十分な抗ウイルス活性が認められた場合に、追加コホート B3 群を追加することとした。

^b 「個々の被験者の判定基準」にて、レスキュー療法の基準に該当した被験者は、pegIFNαを追加して、さらに最長 48 週間の投与を受けることができた。

^c ランダム化にあたり、被験者をサブタイプ 1a 及び 1b で層別化し、ジェノタイプ 1b の割合が各群の総登録例数の上限 20%になるようにした。

注：2011 年 12 月に、試験継続中のすべての被験者に対してアスナプレビルの用量を 600 mg 1 日 2 回から 200 mg 1 日 2 回に減量した（治験実施計画書改訂第 6 版）。この時点で、pegIFNα/RBV によるレスキュー療法を受けていなかった A 群の 11 例中 5 例及び B 群の全 10 例が投与を完了していたが、A 群の 6 例は、VBT となり、治療期間を延長して pegIFNα/RBV の追加投与を受けていたため、用量変更の影響を受けた。B3 群の結果は、治験総括報告書に含まれていない。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時のランダム化例数は、先行コホートで各群 10 例、追加コホートで各群 20 例であった。ランダム化の後、治験薬を投与された被験者数は、先行コホートで A 群 11 例、B 群 10 例であり、追加コホートで A1 群 18 例、A2 群 20 例、B1 群 20 例、B2 群 21 例であった。B3 群では 22 例がランダム化の後、治験薬を投与された。B3 群のデータは治験総括報告書に含まれていない。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

対象患者は、年齢 18～70 歳のジェノタイプ 1 の C 型慢性肝炎患者のうち、null responder（pegIFN α /RBV の投与を 12 週間以上受けた後、HCV RNA 量が 2 log₁₀ 以上減少しなかった患者と定義）であり、慢性肝疾患のない成人男性及び女性とした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

被験者は、以下のとおりダクラタスビルとアスナプレビルの併用投与を 24 週間受けた。

- A 群（2 剤併用療法）：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回
- B 群（4 剤併用療法）：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回及び pegIFN α /RBV
- A1 群（2 剤併用療法）：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回
- A2 群（2 剤併用療法）：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 1 回
- B1 群（4 剤併用療法）：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及び pegIFN α /RBV
- B2 群（4 剤併用療法）：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回及び pegIFN α /RBV
- B3 群：ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及び RBV

pegIFN α は 180 μ g/0.5 mL を週 1 回自己投与（皮下注）し、RBV は 400 mg（体重 75 kg 未満の被験者：2 錠）又は 600 mg（体重 75 kg 以上の被験者：3 錠）を朝食後、600 mg（3 錠）を夕食後に投与した。

VBT が認められた 2 剤併用療法の被験者は、レスキュー療法として pegIFN α /RBV を追加し、さらに 48 週間の投与を受けることができた。

投与期間は、レスキュー療法不要の被験者では 24 週間、レスキュー療法を受けた被験者では最長 72 週間となり、投与終了後、すべての被験者に 48 週間の追跡調査を実施した。

治験薬に関する情報を表 2.7.6.27-1 に示す。

表 2.7.6.27-1 治験薬識別番号

治験薬	剤形	製品ロット番号			
ダクラタスビル 30 mg	フィルムコーティング錠	9710,	9132,	9299,	1221
アスナプレビル 200 mg	フィルムコーティング錠	7356,	9706,	8293,	7850

Roche Laboratories, Inc.により製造された市販製剤の pegIFN α -2a（ペガシス[®]、0.5 mL バイアルあたり 180 μ g のプレフィルドシリンジ製剤）（ロット番号：■■■■49、■■■■51、■■■■66、■■■■91）及び RBV（コペガス[®]）錠（ロット番号：■■■■4506、■■■■0391、■■■■9345、■■■■9532）が BMS 社から供給された。

評価項目

有効性

主要評価項目は、1) 投与 2 週後に successful response が認められ、投与 4 週後に RVR を達成した被験者の割合（先行コホートのみ）及び 2) SVR12 を達成した被験者の割合（全コホート）であった。副次評価項目（全コホート）は、1) ベースラインから投与 4、7 及び 14 日後までの HCV RNA 量 ($\log_{10}$) の減少、2) pegIFN α /RBV 又は RBV の併用又は非併用時のアスナプレビルとダクラタスビル併用投与の薬物動態プロファイル、3) RVR、eRVR、cEVR 及び SVR24 を達成した被験者の割合及び 4) ウイルス学的無効に関連する耐性変異の検討であった。

安全性

安全性の主な評価項目は、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常であった。

薬物動態

以下に示すダクラタスビル及びアスナプレビルの薬物動態パラメータを測定した。

- C_{max} : 最高血漿中濃度
- C_{min} : 血漿中トラフ濃度
- T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間
- AUC(TAU) : 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積

薬力学

pegIFN α /RBV 併用又は非併用時のダクラタスビルとアスナプレビル併用投与の曝露量と安全性／抗ウイルス活性評価項目との関連性を薬力学的に解析した。

その他

臨床的無効と関連する耐性変異の検討を副次評価項目とした。ベースラインで採取したサンプルのすべて及びウイルス学的無効（HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上）が認められたすべての被験者のサンプルを対象に検査した。

統計手法

安全性及び抗ウイルス活性は、治験薬投与例を対象に、要約統計量を用いて探索的に評価した。抗ウイルス活性の評価項目の二値データは、modified intent-to-treat (ITT) アプローチ及び観測されたデータのみを用いたアプローチで評価した。いずれの解析でも、有効性判定基準を満たす被験者を分子とした。Modified ITT アプローチでは、治験薬投与例を分母とした。観測されたデータのみを用いたアプローチの解析では、解析を行う評価週ごとに分母を定めた。その分母は、評価可能な測定値を有する被験者数と定義した。達成割合は、二項分布の正確な両側 80%信頼区間と共に示した。

結果

以下の被験者における安全性及び有効性の最終結果を示す。

- 先行コホート（A 群及び B 群）のすべての被験者
- A1 群及び A2 群のうち、治療無効によりレスキュー療法（アスナプレビルとダクラタスビル併用投与に 48 週間の pegIFN α /RBV を追加）を受けなかった被験者
- A1 群及び A2 群のうち、レスキュー療法を受けた被験者（これらの被験者については、レスキュー療法を追加するまでのすべての結果を記載した。）
- B1 群及び B2 群のすべての被験者

各コホート（先行コホート、2 剤併用追加コホート及び 4 剤併用追加コホート）の結果は別々に示す。ただし、薬物動態、薬力学及び HCV 耐性の結果はこの限りではない。

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

先行コホート

21 例の被験者が先行コホートにランダム化され、このうち 11 例は 2 剤併用療法（A 群）、10 例は 4 剤併用療法（B 群）に割り付けられた。

A 群

- 11 例中 5 例が、VBT とならずに、規定された 24 週間の 2 剤併用療法を完了した。
- 11 例中 6 例が、VBT となり、レスキュー療法として 2 剤併用療法に pegIFN α /RBV を追加した。

なお、A 群の投与期間は、レスキュー療法を受けた被験者では最長 72 週間、その他の被験者ではすべて 24 週間であった。

A 群では、被験者の 72.7% (8/11 例) が規定された 24 週間の投与期間又は 48 週間のレスキュー

療法を完了した。残り 3 例は VBT を示し、レスキュー療法として pegIFN α /RBV を最長 48 週間追加投与していたが、レスキュー療法を中止した。この 3 例は追跡期間に移行した。

A 群の全 11 例が追跡期間に移行して試験を完了した。

B 群

B 群のすべての被験者（10/10 例、100%）が 24 週間の投与期間を完了し、10 例全員が追跡期間に移行して試験を完了した。

ベースラインの人口統計学的特性は、性別を除き、両群でおおむね類似していた（表 2.7.6.27-2）。A 群では、男性の割合が B 群より高かった（それぞれ 81.8%、40.0%）。A 群と B 群を併合した平均年齢は 51.3 歳であり、すべての被験者が 65 歳未満であった（表 2.7.6.27-2）。被験者の大半は白人（76.2%）であり、残り（23.8%）は黒人／アフリカ系米国人であった。

ベースラインの HCV の疾患特性は両群で類似していた（表 2.7.6.27-2）。HCV RNA 量の平均値は全体で 6.65 log₁₀ IU/mL であった。B 群の 2 例を除き、いずれの被験者もベースラインのウイルス量が 800000 IU/mL 以上であり、7 例ではベースラインのウイルス量が 10000000 IU/mL を超えていた。被験者全員がジェノタイプ 1a（18/21 例）又はジェノタイプ 1b（3/21 例）の HCV に感染していた。Fibrotest スコアの平均値は全体で 0.492 であり、被験者の大部分（76.2%、16/21 例）では、METAVIR スコア（製造会社のウェブサイトに従って、Fibrotest スコアから算出）が F2 又は F3 であった。1 例は F3（Fibrotest : 0.82）より高い METAVIR スコアに相当した。ベースラインの Fibrotest スコアが 0.72 を超えた被験者については、Fibrotest を再度実施して、スコアが 0.72 未満であることを確認するか、生検で肝硬変がないことを確認することとした。全体として、IL-28B rs12979860 の遺伝子型が CC の被験者は 9.5%（2/21 例）、非 CC の被験者は 90.5%（19/21 例）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースライン中央値は全体で 45.0 U/L であった。

表 2.7.6.27-2 A 群及び B 群のベースライン特性：治験薬投与例

	A 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 (N = 11)	B 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + pegIFN α /RBV (N = 10)
年齢（歳） 平均値	50.5	52.1
年齢分類（n、%） 65 歳未満	11 (100.0)	10 (100.0)
性別（n、%） 男性 女性	9 (81.1) 2 (18.2)	4 (40.0) 6 (60.0)

	A 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 (N = 11)	B 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + pegIFN α /RBV (N = 10)
人種 (n, %)		
白人	9 (81.1)	7 (70.0)
黒人／アフリカ系米国人	2 (18.2)	3 (30.0)
HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) 平均値	6.76	6.54
HCV RNA の分類 (n, %)		
800000 IU/mL 未満	0	2 (20.0)
800000 IU/mL 以上	11 (100.0)	8 (80.0)
HCV ジェノタイプ (n, %)		
1a	9 (81.1)	9 (90.0)
1b	2 (18.2)	1 (10.0)
Fibrotest スコア 平均値	0.560	0.418
IL-28B の遺伝子型 (n, %)		
CC	1 (9.1)	1 (10.0)
CT	7 (63.6)	7 (70.0)
TT	3 (27.3)	2 (20.0)

略語：HCV = C 型肝炎ウイルス、pegIFN α /RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリルン、RNA = リボ核酸

2 剤併用追加コホート

HCV ジェノタイプ 1b の被験者 38 例が 2 剤併用追加コホートにランダム化され、このうち 18 例はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回投与（A1 群）、20 例はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 1 回投与（A2 群）に割り付けられた。

A1 群

- 18 例中 17 例が投与期間を完了した（1 例が VBT となり、レスキュー療法として pegIFN α /RBV を追加し、投与期間を完了した）。
- 18 例中 1 例が VBT となり、投与 66 日後にレスキュー療法として pegIFN α /RBV を追加し、投与期間を完了しなかった。当該被験者は、投与 150 日後に効果不十分のためレスキュー療法を中止した。

なお、A1 群及び A2 群の投与期間は、レスキュー療法を受けた被験者では最長 72 週間、その他のすべての被験者では 24 週間であった。

全 18 例が追跡期間に移行し、10 例が試験を完了した。残りの 8 例は、データベースロック時点で試験を継続中であった。

A2 群

- 20 例中 18 例が投与期間を完了した。このうち 5 例は VBT となり、レスキュー療法として pegIFN α /RBV を追加した。
- 20 例中 2 例が VBT となったため、投与 64 日後にレスキュー療法として pegIFN α /RBV を追加し、投与期間を完了しなかった。このうち 1 例は、投与 309 日後に効果不十分のためレスキュー療法を中止した。もう 1 例は、データベースロック時点でレスキュー療法を継続中であった。

追跡期間に移行した 19 例中 9 例が試験を完了した。残り 10 例はデータベースロック時点で試験を継続中であった。

ベースラインの人口統計学的特性は、65 歳以上の被験者の割合を除き、両群でおおむね類似していた（表 2.7.6.27-3）。A2 群では、65 歳以上の被験者の割合が A1 群より高かった（それぞれ 15.0%、5.6%）。A1 群と A2 群を併合した平均年齢は 53.4 歳であった。被験者の大半は白人（63.2%）であり、次いで黒人／アフリカ系米国人（23.7%）、アジア人（7.9%）であった。

ベースラインの HCV の疾患特性は両群で類似していた（表 2.7.6.27-3）。HCV RNA 量の平均値は全体で 6.69 log₁₀ IU/mL であった。各群 2 例を除き、いずれの被験者もベースラインのウイルス量が 800000 IU/mL 以上であった。計画したとおり、全被験者が HCV ジェノタイプ 1b の感染者であった。Fibrotest スコアの平均値は全体で 0.552 であり、被験者の大部分（60.5%、23/38 例）では、METAVIR スコア（製造会社のウェブサイトに従って、Fibrotest スコアから算出）が F2 又は F3 であった。IL-28B rs12979860 の遺伝子型は、1 例を除き、すべて非 CC の遺伝子型であった。ALT のベースライン中央値は全体で 50.5 U/L であった。

表 2.7.6.27-3 A1 群及び A2 群のベースライン特性：治験薬投与例

	A1 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 (N = 18)	A2 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 (N = 20)
年齢（歳） 平均値	52.7	54.0
年齢分類（n、%）		
65 歳未満	17 (94.4)	17 (85.0)
65 歳以上	1 (5.6)	3 (15.0)
性別(n、%)		
男性	11 (61.1)	13 (65.0)
女性	7 (38.9)	7 (35.0)

	A1 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 (N = 18)	A2 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 (N = 20)
人種 (n, %)		
白人	11 (61.1)	13 (65.0)
黒人／アフリカ系米国人	5 (27.8)	4 (20.0)
アジア人	2 (11.1)	1 (5.0)
その他	0	2 (10.0)
HCV RNA 量 (log ₁₀ IU/mL) 平均値	6.73	6.65
HCV RNA の分類(n, %)		
800000 IU/mL 未満	2 (11.1)	2 (10.0)
800000 IU/mL 以上	16 (88.9)	18 (90.0)
HCV ジェノタイプ(n, %)		
1b	18 (100.0)	20 (100.0)
Fibrotest スコア 平均値	0.540	0.564
IL-28B の遺伝子型(n, %)		
CC	1 (5.6)	0
CT	14 (77.8)	18 (90.0)
TT	3 (16.7)	2 (10.0)

略語：HCV = C 型肝炎ウイルス、pegIFN α /RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリルン、RNA = リボ核酸

4 剤併用追加コホート

B1 群及び B2 群

41 例の被験者が 4 剤併用追加コホートにランダム化され、このうち 20 例はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及び pegIFN α /RBV 併用投与 (B1 群)、21 例はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 1 回及び pegIFN α /RBV 併用投与 (B2 群) に割り付けられた。

ランダム化され、治験薬の投与を受けた B1 群及び B2 群の 41 例全員が 24 週間の投与期間を完了し、追跡期間に移行した。2 例を除き、すべての被験者が試験を完了した。試験を完了しなかった 2 例 (B1 群及び B2 群各 1 例) はデータベースロック時点で追跡期間を継続中であった。ベースラインの人口統計学的特性は両群で類似していた (表 2.7.6.27-4)。B1 群と B2 群を併合した平均年齢は 52.8 歳であり、95.1% の被験者が 65 歳未満であった。被験者の大部分は白人 (87.8%) であり、残りは黒人／アフリカ系米国人 (9.8%) 又はその他の人種 (2.4%) であった (表 2.7.6.27-4)。ベースラインの HCV の疾患特性は両群で類似していた (表 2.7.6.27-4)。HCV RNA 量の平均値は全体で 6.68 log₁₀ IU/mL であった。B2 群の 3 例を除き、いずれの被験者もベースラインのウイルス量が 800,000 IU/mL 以上であり、12 例ではベースラインのウイルス量が 10,000,000 IU/mL を超えていた。被験者の大部分 (87.8%) はジェノタイプ 1a であり、残り (12.2%) はジェノタイプ

1b であった。Fibrotest スコアの平均値は全体で 0.613 であり、被験者の大部分 (95.1%、39/41 例) では、METAVIR スコア (製造会社のウェブサイトに従って、Fibrotest スコアから算出) が F2 または F3 であった。10 例は F3 (Fibrotest : 0.82) より高い METAVIR スコアに相当した。ベースラインの Fibrotest スコアが 0.72 を超えた被験者については、Fibrotest を再度実施して、スコアが 0.72 未満であることを確認するか、生検で肝硬変がないことを確認することとした。IL-28B rs12979860 の遺伝子型は、すべての被験者で非 CC の遺伝子型であった。ALT のベースライン中央値は全体で 78.5 U/L であった。

表 2.7.6.27-4 B1 群及び B2 群のベースライン特性：治験薬投与例

	B1 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + pegIFN α /RBV (N = 20)	B2 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + pegIFN α /RBV (N = 21)
年齢 (歳) 平均値	54.2	51.4
年齢分類 (n, %)		
65 歳未満	19 (95.0)	20 (95.2)
65 歳以上	1 (5.0)	1 (4.8)
性別 (n, %)		
男性	10 (50.0)	12 (57.1)
女性	10 (50.0)	9 (42.9)
人種 (n, %)		
白人	18 (90.0)	18 (85.7)
黒人／アフリカ系米国人	1 (5.0)	3 (14.3)
その他	1 (5.0)	0
HCV RNA 量(log ₁₀ IU/mL) 平均値	6.84	6.53
HCV RNA の分類(n, %)		
800000 IU/mL 未満	0	3 (14.3)
800000 IU/mL 以上	20 (100.0)	18 (85.7)
HCV ジェノタイプ(n, %)		
1a	17 (85.0)	19 (90.5)
1b	3 (15.0)	2 (9.5)
Fibrotest スコア 平均値	0.594	0.630
IL-28B の遺伝子型(n, %)		
CT	13 (65.0)	17 (81.0)
TT	7 (35.0)	4 (19.0)

略語：HCV = C 型肝炎ウイルス、pegIFN α /RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリン、RNA = リボ核酸

服薬遵守

先行コホート

A 群及び B 群

A 群では、90.9% (10/11 例) の被験者が服薬遵守率 95% (割り付けられたすべての治験薬について、予定された投与期間の 95%以上、かつ 1 日/1 週間の目標用量の 95%以上の投与を受けた) を達成した。A 群の 1 例 (AI447011-3-6) は、2~14 日目の投与に関する服薬日誌を記録していなかったため、ダクラタスビルとアスナプレビルの両剤の投与期間が予定期間の 80%未満又は投与量が 80%未満とされた。

B 群では、60% (6/10 例) の被験者が服薬遵守率 95% (ダクラタスビル、アスナプレビル及び pegIFNα 及び RBV について、予定された投与期間の 95%以上、かつ 1 日/1 週間の目標用量の 95%以上の投与を受けた) を達成した。残り 4 例の服薬遵守率は、2 例 (20.0%) が 90%、2 例 (20.0%) が 80%未満であり、4 例とも血液学的毒性により pegIFNα/RBV 又は pegIFNα のみを減量していた。

2 剤併用追加コホート

A1 群及び A2 群

A1 群では、94.4% (17/18 例) の被験者が服薬遵守率 95%以上 (割り付けられたすべての治験薬について、予定された投与期間の 95%以上、かつ 1 日/1 週間の目標用量の 95%以上の投与を受けた) を達成した。A1 群の 1 例については、投薬過誤 (被験者による服薬忘れ) により、アスナプレビルの投与期間が予定期間の 80%以上 90%未満、又は投与量が 80%以上 90%未満であり、ダクラタスビルの投与期間が予定期間の 90%以上 95%未満、又は投与量が 90%以上 95%未満であった。

A2 群では、すべての被験者において、ダクラタスビルとアスナプレビルの両剤の投与期間が予定期間の 90%以上かつ投与量が 90%以上であった。

4 剤併用追加コホート

B1 群及び B2 群

B1 群では、75% (15/20 例) の被験者が服薬遵守率 95%以上 (ダクラタスビル、アスナプレビル及び pegIFNα 及び RBV について、予定された投与期間の 95%以上、かつ 1 日/1 週間の目標用量の 95%以上の投与を受けた) を達成した。残り 5 例は、有害事象 (血液学的毒性又は発疹) により pegIFNα 及び/又は RBV を減量したため、服薬遵守率が 95%未満となった。この 5 例はすべて投与期間及び追跡期間を完了した。

B2 群では、81% (17/21 例) の被験者が服薬遵守率 95%以上 (ダクラタスビル、アスナプレビル及び pegIFNα 及び RBV について、予定された投与期間の 95%以上、かつ 1 日/1 週間の目標用量の 95%以上の投与を受けた) を達成した。残り 4 例の服薬遵守率は 90%未満であり、このうち 2 例は有害事象 (血液学的毒性) による pegIFNα の減量、2 例は服薬忘れによるものであった。この 4 例はすべて投与期間及び追跡期間を完了した。

有効性

先行コホート

A 群

ジェノタイプ 1a 及び 1b の null responder において、ダクラタスビル（60 mg 1 日 1 回）及びアスナプレビル（600 mg 1 日 2 回）による 2 剤併用療法の有効性を評価した（表 2.7.6.27-5）。

- 2 剤併用療法を受けた被験者の 81.8%（9/11 例）で、投与 2 週後に successful response が認められた。Successful response とは、投与 2 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であるか、血漿中 HCV RNA 量がベースラインから $2 \log_{10}$ IU/mL 以上減少してリバウンドが認められないことと定義した。
- 2 剤併用療法を受けた被験者の 63.6%（7/11 例）が RVR を達成し、36.4%（4/11 例）が SVR12 及び SVR24 を達成した。
 - SVR12 及び SVR24 を達成したジェノタイプ 1b の被験者は 2 例であった。
 - 投与終了 12 週後及び 24 週後の両時点で HCV RNA 量の測定値が得られた被験者において、SVR12 と SVR24 が一致した割合は 100.0%（10/10 例）であった。
- ジェノタイプ 1a の被験者の 77.8%（7/9 例）にウイルス学的無効（6 例に投与中の VBT、1 例に投与終了 4 週後のウイルス学的リラプス）が認められた。

B 群

ダクラタスビル（60 mg 1 日 1 回）、アスナプレビル（600 mg 1 日 2 回）及び pegIFN α /RBV による 4 剤併用療法を受けた null responder では、投与中のウイルス学的効果の達成割合が高く、追跡期間中も効果が持続した（表 2.7.6.27-5）。

- 4 剤併用療法を受けた被験者の 90.0%（9/10 例）で、投与 2 週後に successful response が認められた。
- また、4 剤併用療法を受けた被験者の 60.0%（6/10 例）が RVR を達成し、100.0%（10/10 例）が SVR12 を達成し、90.0%（9/10 例）が SVR24 を達成した。
 - SVR12 と SVR24 が一致した割合は 90.0%（9/10 例）であった。
 - SVR24 を達成しなかった 1 例は、投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）であり、35 日後の再検査で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であった。
 - B 群に登録されたジェノタイプ 1b の被験者は 1 例のみであり、当該被験者は SVR12 及び SVR24 を達成した。

表 2.7.6.27-5 レスキュー療法追加前の A 群及び B 群の有効性の要約：治験薬投与例

	被験者の割合（達成例/modified ITT）					
	A 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回			B 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + pegIFNα/RBV		
	合計	ジェノタイプ 1a	ジェノタイプ 1b	合計	ジェノタイプ 1a	ジェノタイプ 1b
投与 2 週後の successful response ^a	81.8 (9/11)	77.8(7/9)	100.0 (2/2)	90.0 (9/10)	88.9 (8/9)	100 (1/1)
RVR	63.6 (7/11)	55.6 (5/9)	100.0 (2/2)	60.0 (6/10)	66.7 (6/9)	0.0 (0/1)
投与 4 週間までの VBT	2/11	2/9	0/2	0/10	0/9	0/1
cEVR	45.5 (5/11)	33.3 (3/9)	100.0 (2/2)	90.0 (9/10)	100 (9/9)	0.0 (0/1)
投与 12 週間までの VBT	6/11	6/9	0/2	0/10	0/9	0/1
eRVR	36.4 (4/11)	22.2 (2/9)	100.0 (2/2)	60.0 (6/10)	66.7 (6/9)	0.0 (0/1)
EOTR	45.5 (5/11)	33.3 (3/9)	100.0 (2/2)	100.0 (10/10)	100 (9/9)	100 (1/1)
EOT までの VBT	6/11	6/9	0/2	0/10	0/9	0/1
SVR12	36.4 (4/11)	22.2 (2/9)	100.0 (2/2)	100.0 (10/10)	100 (9/9)	100 (1/1)
リラプス	1/11	1/9	0/2	0/10	0/9	0/1
SVR24	36.4 (4/11)	22.2 (2/9)	100.0 (2/2)	90.0 (9/10) ^b	88.9 (8/9) ^b	100 (1/1)
リラプス	1/11	1/9	0/2	0/10	0/9	0/1
SVR48	27.3 (3/11) ^d	22.2 (2/9)	50.0 (1/2) ^d	90.0 (9/10) ^c	88.9 (8/9) ^c	100 (1/1)
リラプス	1/11	1/9	0/2	0/10	0/9	0/1

略語：cEVR = complete early virologic response [投与 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、EOT = 投与終了時、EOTR = end of treatment response、eRVR = extended rapid virologic response [投与 4 週間及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満（検出せず）]、pegIFNα/RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリン、RVR = rapid virologic response [投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、SVR12、SVR24、SVR48 = 投与終了 12、24 及び 48 週後の sustained virologic response [各時点で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、VBT = ウイルス学的ブレイクスルー

- ^a 投与 2 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であるか、血漿中 HCV RNA 量がベースラインから $2 \log_{10}$ IU/mL 以上減少して投与開始後 2 週間以内にリバウンドが認められなかった被験者の割合。リバウンド：投与 2 週目までに、2 つ以上の評価時点（連続した評価時点に限らない）又は最終評価時点で HCV RNA 量が最低値から $1 \log_{10}$ IU/mL 以上増加した場合、もしくは HCV RNA が定量下限未満（検出せず）となった後、HCV RNA が定量下限以上となった場合。
- ^b ジェノタイプ 1a の被験者 1 例が SVR24 を達成しなかった。当該被験者は、投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）であったが、35 日後の再検査で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であった。
- ^c ジェノタイプ 1a の被験者 1 例が SVR48 を達成しなかった。当該被験者は、投与終了 48 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）であったが、13 日後の再検査で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であった。
- ^d ジェノタイプ 1b の被験者 1 例が SVR48 を達成しなかった。当該被験者は、投与終了 48 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）であったが、43 日後の再検査で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であった。

2 剤併用追加コホート

A1 群及び A2 群

ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回（A1 群）又はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 1 回（A2 群）による 2 剤併用療法は、ジェノタイプ 1b の null responder において、高いウイルス学的効果を示した（表 2.7.6.27-6）。

- A1 群（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回）及び A2 群（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回）の SVR12 の達成割合（有効性の主要評価項目）は、それぞれ 77.8%及び 65.0%であった。
- 投与中のウイルス学的効果（すなわち、RVR、cEVR、eRVR、EOTR）の達成割合及び追跡期間中の SVR12/SVR24 の達成割合は、A1 群（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回）の方が A2 群（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回）より高かった。
- 投与終了 12 週後及び 24 週後の両時点で HCV RNA 量の測定値が得られた被験者において、SVR12 と SVR24 [HCV RNA が定量下限未満（検出せず）] が一致した割合は、A1 群では 88.2%（15/17 例）、A2 群では 94.1%（16/17 例）であった。

表 2.7.6.27-6 レスキュー療法追加前の 2 剤併用追加コホート（A1 群及び A2 群）の有効性の要約：治験薬投与例

	被験者の割合（達成例/modified ITT）	
	A1 群 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回	A2 群 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回
RVR	66.7 (12/18)	55.0 (11/20)
投与 4 週後までの VBT	0/18	1/20
cEVR	88.9 (16/18)	65.0 (13/20)
投与 12 週後までの VBT	2/18	5/20
eRVR	61.1 (11/18)	50.0 (10/20)
EOTR	83.3 (15/18)	65.0 (13/20)
EOT までの VBT	2/18	6/20
SVR12	77.8 (14/18) ^a	65.0 (13/20) ^c
リラプス	0/18	1/20
SVR24	83.3 (15/18) ^b	60.0 (12/20) ^d
リラプス	0/18	1/20

略語：cEVR = complete early virologic response [投与 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、EOT = 投与終了時、EOTR = end of treatment response、eRVR = extended rapid virologic response [投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満（検出せず）]、RVR = rapid virologic response [投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、SVR12、SVR24 = 投与終了 12 週後及び 24 週後の sustained virologic response [各時点で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、VBT = ウイルス学的ブレイクスルー

^a SVR12 を達成しなかった 4 例のうち、2 例は VBT、1 例は投与終了 12 週後に HCV RNA が定量下限超となった後、SVR24 を達成、1 例は投与終了 12 週後の HCV RNA 量が欠測していた。

- b SVR24 を達成しなかった 3 例のうち、2 例は VBT、1 例は SVR12 を達成後、投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）となった。
- c SVR12 を達成しなかった 7 例のうち、6 例は VBT、1 例はリラプスが認められた。
- d SVR24 を達成しなかった 8 例のうち、6 例は VBT、1 例はリラプス、もう 1 例は投与終了 24 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出）となった。

4 剤併用追加コホート

B1 群及び B2 群

ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及び pegIFNα/RBV（B1 群）又はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回及び pegIFNα/RBV（B2 群）による 4 剤併用療法は、ジェノタイプ 1b 及び 1a の null responder において、高いウイルス学的効果を示した（表 2.7.6.27-7）。

- SVR12 の達成割合（有効性の主要評価項目）は B1 群で 95.0%、B2 群で 95.2%であった。
- 投与中のウイルス学的効果（すなわち、RVR、cEVR、eRVR、EOTR）の達成割合及び追跡期間中の SVR12/SVR24 の達成割合は、B1 群及び B2 群とも一貫して高かった。
- 投与終了 12 週後及び 24 週後の両時点で HCV RNA 量の測定値が得られた被験者において、SVR12 と SVR24 [HCV RNA が定量下限未満（検出せず）] が一致した割合は、B1 群及び B2 群とも 100%であった。

表 2.7.6.27-7 B1 群及び B2 群の有効性の要約：治験薬投与例

	被験者の割合（達成例/modified ITT）	
	B1 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + pegIFNα/RBV (N = 20)	B2 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回+ アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + pegIFNα/RBV (N = 21)
RVR	75.0 (15/20)	71.4 (15/21)
投与 4 週後までの VBT	0/20	0/21
cEVR	95.0 (19/20)	95.2 (20/21)
投与 12 週後までの VBT	0/20	0/21
eRVR	70.0 (14/20)	71.4 (15/21)
EOTR	90.0 (18/20)	100.0 (21/21)
EOT までの VBT	0/20	0/21
SVR12	95.0 (19/20)	95.2 (20/21)
リラプス	1/20 ^a	1/21 ^c
SVR24	90.0 (18/20) ^{a,b}	95.2 (20/21)
リラプス	1/20 ^a	1/21 ^c

略語：cEVR = complete early virologic response [投与 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、EOT = 投与終了時、EOTR = end of treatment response、eRVR = extended rapid virologic response [投与 4 週後及び 12 週後の HCV RNA が共に定量下限未満（検出せず）]、ITT = intent to treat、pegIFNα/RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリン、RVR = rapid virologic response [投与 4 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、

SVR12、SVR24= 投与終了 12 週後及び 24 週後の sustained virologic response [各時点で HCV RNA が定量下限未満（検出せず）]、VBT = ウイルス学的ブレイクスルー

- a ジェノタイプ 1a の被験者 1 例が SVR12 を達成しなかった。当該被験者は投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）となった後、投与終了 4 週後にリラプスが認められた。
- b SVR24 を達成しなかった 2 例のうち、1 例はリラプス、1 例は投与終了 24 週後の HCV RNA 量が欠測していた。当該被験者は投与終了 4 週後及び 12 週後に HCV RNA が定量下限未満（検出せず）であった。
- c ジェノタイプ 1a の被験者 1 例が SVR12 及び SVR24 を達成しなかった。当該被験者は投与終了時に HCV RNA が定量下限未満（検出）となった後、投与終了 4 週後にリラプスが認められた。

安全性

以下に安全性の結果をコホートごとに示す。また、本試験で発現したすべての有害事象を付録 2.7.6.27-1 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を付録 2.7.6.27-2 に示した。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は付録 2.7.6.27-4 に記載した。

先行コホート

A 群

Null responder からなる先行コホートにおいて、ダクラタスビル（60 mg 1 日 1 回）及びアスナプレビル（600 mg 1 日 2 回）による 2 剤併用療法（レスキュー療法追加前までの最長 24 週間）の忍容性は良好であった（表 2.7.6.27-8）。

- 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 1 例に Grade 3 の有害事象として疲労が認められたが、治験薬の投与を継続したまま処置なく改善した。
- 2 剤併用療法時に最もよくみられた（発現割合 25%以上）有害事象（全 Grade）は、下痢、疲労、頭痛、悪寒及び発熱であった。
- 1 例に ALT、リパーゼ及びアミラーゼの異常値（いずれも Grade 3）が認められたが、いずれの検査値も治験薬の投与を継続したまま処置なく改善した。その他、投与中の臨床検査値異常に関する臨床的に重要な傾向は認められなかった。

B 群

Null responder からなる先行コホートにおいて、ダクラタスビル（60 mg 1 日 1 回）、アスナプレビル（600 mg 1 日 2 回）及び pegIFN α /RBV による 4 剤併用療法（最長 24 週間）の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは pegIFN α /RBV の安全性プロファイルと類似していた（表 2.7.6.27-8）。

- 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 1 例に Grade 3 の有害事象として好中球減少症が認められ、pegIFN α を減量した。
- 4 剤併用療法時に最もよくみられた（発現割合 25%以上）有害事象（全 Grade）は、下痢、悪心、疲労、頭痛、好中球減少症、不眠症及び皮膚乾燥であった。
- 4 剤併用療法を受けた 6 例（60%）に Grade 3/4 の血液学的異常が認められた。

表 2.7.6.27-8 レスキュー療法追加前の A 群及び B 群の安全性：治験薬投与例

	被験者数 (%)	
	A 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 (N = 11)	B 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + pegIFN α /RBV (N = 10)
有害事象全体	10 (90.9)	10 (100.0)
Grade 3 の有害事象	1 (9.1)	1 (10.0)
好中球減少症	0	1 (10.0)
疲労	1 (9.1)	0
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常		
好中球	0	5 (50.0)
白血球	0	3 (30.0)
リンパ球	0	3 (30.0)
ALT	1 (9.1)	1 (10.0)
リパーゼ	1 (9.1)	0
アミラーゼ	1 (9.1)	0

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、pegIFN α /RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリン

2 剤併用追加コホート

A1 群及び A2 群

Null responder からなる 2 剤併用追加コホートにおいて、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回（A1 群）又はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 1 回（A2 群）による 2 剤併用療法（レスキュー療法追加前までの最長 24 週間）の忍容性は良好であった（表 2.7.6.27-9）。

- 死亡、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は、A1 群 1 例（パニック発作）及び A2 群 2 例（前腕骨折、前立腺癌）の計 3 例に認められた。Grade 3 の有害事象はパニック発作及び前腕骨折のみであった。
- 2 剤併用療法の安全性プロファイルは A1 群と A2 群で類似していた。
- 2 剤併用療法時（A1 群と A2 群を併合）に最もよくみられた（発現割合 25%以上）有害事象（全 Grade）は、頭痛及び下痢であった。
- A1 群の 1 例及び A2 群の 1 例に Grade 3 又は 4 の ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が認められた。その他、投与中の臨床検査値異常に関する臨床的に重要な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.27-9 レスキュー療法追加前の A1 群及び A2 群の安全性：治験薬投与例

	被験者数 (%)	
	A1 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 (N = 18)	A2 群 2 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 (N = 20)
有害事象全体	17 (94.4)	20 (100.0)
重篤な有害事象	1 (5.6)	2 (10.0)
パニック発作 ^a	1 (5.6)	0
前腕骨折 ^a	0	1 (10.0)
前立腺癌	0	1 (10.0)
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常		
ALT	1 (5.6)	1 (5.0)
AST	1 (5.6)	0

略語：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
pegIFNα/RBV = ペグインターフェロンアルファ + リバビリ

^a Grade 3 の有害事象

4 剤併用追加コホート

B1 群及び B2 群

Null responder からなる 4 剤併用追加コホートにおいて、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回及び pegIFNα/RBV (B1 群) 又はダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回及び pegIFNα/RBV (B2 群) による 4 剤併用療法 (最長 24 週間) の忍容性はおおむね良好であった (表 2.7.6.27-10)。

- 死亡、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は、B1 群の 3 例 (扁平上皮癌、ダクラタスビルの偶発的過量投与、ダクラタスビルの過量投与) に認められた。
- 4 剤併用療法の安全性プロファイルは B1 群と B2 群で類似していた。
- 4 剤併用療法時 (B1 群と B2 群を併合) に最もよくみられた (発現割合 25%以上) 有害事象 (全 Grade) は、頭痛、無力症、下痢、脱毛症、疲労、易刺激性、不眠症、インフルエンザ様疾患、そう痒症及び発疹であった。
- Grade 3 又は 4 の血液学的異常は、B1 群で 40.0%、B2 群で 42.9%の被験者に認められた。

表 2.7.6.27-10 B1 群及び B2 群の安全性：治験薬投与例

	被験者数 (%)	
	B1 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + pegIFNα/RBV (N = 20)	B2 群 4 剤併用療法 ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + pegIFNα/RBV (N = 21)
有害事象全体	20 (100.0)	21 (100.0)
重篤な有害事象	3 (15.0)	0
扁平上皮癌 ^a	1 (5.0)	0
偶発的過量投与	1 (5.0)	0
過量投与	1 (5.0)	0
Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常		
好中球	5 (25.0)	6 (28.6)
白血球	3 (15.0)	1 (4.8)
リンパ球	4 (20.0)	4 (19.0)
AST	1 (5.0)	0
リン	1 (5.0)	1 (4.8)
尿酸	0	1 (4.8)
低ナトリウム血症	1 (5.0)	0

略語：AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、pegIFNα/RBV = ペグインターフェロンアルファ + リンパ球

^a Grade 3 の有害事象

薬物動態

薬物動態の主な結果を以下に簡潔に要約する。

- ダクラタスビル及びアスナプレビル濃度を測定するためのアッセイは精密かつ正確であった。
- すべての被験者にダクラタスビル 60 mg を 1 日 1 回投与したところ、ダクラタスビルの薬物動態はすべての群でおおむね類似していた。
- 定常状態におけるアスナプレビルの C_{max}、AUC(TAU)及び C_{min} には大きなばらつきが認められた。
- ダクラタスビルとの併用でアスナプレビル 200 mg 又は 600 mg を 1 日 2 回投与したときのアスナプレビルの薬物動態は、2 剤併用療法と 4 剤併用療法でおおむね類似していた。200 mg 1 日 1 回投与時のアスナプレビルの AUC(TAU)は、200 mg 1 日 2 回投与時の約半分と考えられた。
- トラフ濃度の幾何平均値から、ダクラタスビル及びアスナプレビルの濃度は 14 日目までおおむね安定していることが明らかになった。

薬力学

2 剤併用療法（pegIFN α /RBV 非併用時のダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 600 mg 1 日 2 回の併用投与）を受けた A 群の被験者では VBT の割合が高かったが（54.5%、6/11 例）、このことは、アスナプレビル及びダクラタスビルの曝露量とほとんど関連がないと考えられた。VBT が認められた 6 例はすべてジェノタイプ 1a の HCV 感染者であり、ダクラタスビル及びアスナプレビルの両剤はジェノタイプ 1b と比較して、ジェノタイプ 1a に対する活性が低い。

2 剤併用追加コホートでは、ジェノタイプ 1b の被験者のみを登録し、A1 群（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回）又は A2 群（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 1 回）に割り付けた。集積したデータから、2 剤併用療法では、アスナプレビルの曝露量が低い（アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回）方がウイルス学的無効の可能性が高いことが示唆された。アスナプレビル 1 日 2 回投与と比較して、投与回数の少ない 1 日 1 回投与では、曝露量が低く、無効の割合も高かった。

pegIFN α /RBV 併用時にアスナプレビル及びダクラタスビルを併用投与した B、B1 及び B2 群では、VBT 及びリラプスの割合はきわめて低かった。4 剤併用療法時に、曝露量とウイルス学的転帰の間に明らかな関連性は認められなかった。

その他

薬剤耐性の結果を以下に簡潔に要約する。

- 2 剤併用療法におけるウイルス学的無効の割合は、HCV ジェノタイプ 1b の null responder の方がジェノタイプ 1a の null responder よりも低かった。
- 2 剤併用療法を受けた HCV ジェノタイプ 1b の null responder では、アスナプレビル 1 日 2 回投与時と比較して、アスナプレビル 1 日 1 回投与時にウイルス学的無効の割合が高く、アスナプレビルの用量とウイルス学的無効の割合の間に関連性が認められた。
- 4 剤併用療法 [アスナプレビルの用量（アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回、200 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 1 回）は問わない] を受けたジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b の被験者では、投与中、耐性変異の発現が十分に抑制された。
- 2 剤併用療法を受けた被験者では、ベースラインにおける非構造蛋白 5A（NS5A）耐性関連変異のうち、チロシン（Y）93 ヒスチジン（H）が HCV ジェノタイプ 1b の被験者での VBT と関連すると考えられた。
- ウイルス学的無効（VBT 又はリラプス）の時点で、NS5A 耐性変異と非構造蛋白 3（NS3）耐性変異の双方が検出された。NS5A 耐性変異はグルタミン（Q）30 変異 [Q30 グルタミン酸（E）/H/アルギニン（R）] であり、ジェノタイプ 1a ではその他の NS5A アミノ酸変異 [ロイシン（L）31 メチオニン（M）/V、Y93H] が、ジェノタイプ 1b では L31M/V-Y93H が多く認められた。NS3 耐性変異は、ジェノタイプ 1a では R155K 及びアスパラギン酸（D）168 アラニン（A）/E/バリン（V）/Y であり、ジェノタイプ 1b では D168V であった。

- NS5A 耐性変異は、ジェノタイプ 1 のサブタイプを問わず、おおむね投与終了 24 週後以降まで変化が認められなかったが、NS3 耐性変異は部分的又は完全にベースラインの配列に戻っていた。

結論

本試験において、null responder からなるコホートから得られた 2 剤（ダクラタスビル及びアスナプレビル）併用療法及び 4 剤（ダクラタスビル、アスナプレビル及び pegIFN α /RBV）併用療法の安全性及び抗ウイルス活性に関する結論を以下に示す。

- 先行コホートのすべての被験者を対象に投与 2 週後及び 4 週後の抗ウイルス活性及び安全性の解析を実施した結果、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の忍容性は 2 剤併用療法及び 4 剤併用療法ともにおおむね良好であり、コホート追加の基準を満たしていた。
- 2 剤併用療法を 24 週間実施したときの SVR12 の達成割合は、ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 200 mg 1 日 2 回の併用投与を受けたジェノタイプ 1b の null responder で最も高かった（77.8%）。
- 4 剤併用療法を 24 週間実施したときの SVR12 の達成割合は、アスナプレビルの用量を問わず高く（95%～100%）、HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプ間での差も認められなかった。
- SVR12 と SVR24 が一致した割合は、2 剤併用療法及び 4 剤併用療法ともに高かった。
- cEVR と SVR12 の間に高い相関性が認められた。
- IL-28B（rs12979860）の遺伝子型が非 CC である被験者及びベースラインのウイルス量が高かった（> 800,000 IU/mL）被験者では、2 剤併用療法及び 4 剤併用療法ともに有効性が認められた。
- 2 剤併用療法を受けた被験者では、HCV ジェノタイプ 1a の感染がウイルス学的無効の予測因子であった。また、HCV ジェノタイプ 1b の被験者では、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回投与が 2 剤併用療法に対するウイルス学的無効と最も高い相関性を示した。
 - 2 剤併用療法が無効であった一部のジェノタイプ 1b 感染被験者において、ベースラインにダクラタスビル耐性と関連する変異が認められたが、同様の所見は SVR を達成した被験者でも認められた。
 - ウイルス学的無効例では、NS3 及び NS5A 耐性変異の双方が出現した。
 - 2 剤併用療法では、投与前からのダクラタスビル耐性変異 Y93H の存在とウイルス学的転帰に相関性があると考えられる。
- 同一用量における pegIFN α /RBV 併用又は非併用時のアスナプレビル及びダクラタスビルの曝露量は、同程度であった。
- ダクラタスビル及びアスナプレビルによる 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。4 剤併用療法時も、ダクラタスビル及びアスナプレビルの併用投与は pegIFN α /RBV の安全性プロファイルに大きな影響を与えなかった。

付録 2.7.6.27-1 すべての有害事象：治験薬投与例（AI447011 試験：投与期間）

パート 1 A 群及び B 群

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
発現例数	10 (90.9)	10 (100.0)	20 (95.2)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	4 (40.0)	4 (19.0)
白血球減少症	0	2 (20.0)	2 (9.5)
好中球減少症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
好中球減少症	0	3 (30.0)	3 (14.3)
耳および迷路障害			
鼓膜充血	0	1 (10.0)	1 (4.8)
鼓膜充血	0	1 (10.0)	1 (4.8)
眼障害			
霧視	1 (9.1)	0	1 (4.8)
霧視	1 (9.1)	0	1 (4.8)
胃腸障害			
胃腸障害	7 (63.6)	10 (100.0)	17 (81.0)
腹部不快感	0	1 (10.0)	1 (4.8)
腹部膨満	1 (9.1)	0	1 (4.8)
腹痛	0	2 (20.0)	2 (9.5)
上腹部痛	0	2 (20.0)	2 (9.5)
肛門直腸不快感	0	1 (10.0)	1 (4.8)
便秘	0	2 (20.0)	2 (9.5)
下痢	7 (63.6)	7 (70.0)	14 (66.7)
口内乾燥	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
消化不良	0	2 (20.0)	2 (9.5)
変色便	0	1 (10.0)	1 (4.8)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
鼓腸	1 (9.1)	0	1 (4.8)
胃食道逆流性疾患	0	2 (20.0)	2 (9.5)
痔核	0	1 (10.0)	1 (4.8)
悪心	1 (9.1)	5 (50.0)	6 (28.6)
歯痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
嘔吐	0	2 (20.0)	2 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (45.5)	7 (70.0)	12 (57.1)
無力症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
腋窩痛	0	1 (10.0)	1 (4.8)
悪寒	3 (27.3)	1 (10.0)	4 (19.0)
疲労	5 (45.5)	7 (70.0)	12 (57.1)
インフルエンザ様疾患	0	2 (20.0)	2 (9.5)
注射部位血腫	0	1 (10.0)	1 (4.8)
注射部位反応	0	1 (10.0)	1 (4.8)
易刺激性	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
末梢性浮腫	0	1 (10.0)	1 (4.8)
疼痛	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
発熱	3 (27.3)	1 (10.0)	4 (19.0)
感染症および寄生虫症	4 (36.4)	5 (50.0)	9 (42.9)
気管支炎	0	1 (10.0)	1 (4.8)
カンジダ症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
中耳炎	0	1 (10.0)	1 (4.8)
副鼻腔炎	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)
歯膿瘍	1 (9.1)	0	1 (4.8)
上気道感染	0	1 (10.0)	1 (4.8)
尿路感染	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
膣感染	0	1 (10.0)	1 (4.8)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	0	1 (4.8)
靱帯捻挫	1 (9.1)	0	1 (4.8)
臨床検査	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (9.1)	0	1 (4.8)
体重減少	0	1 (10.0)	1 (4.8)
代謝および栄養障害	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
異常体重減少	0	1 (10.0)	1 (4.8)
食欲減退	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
低カリウム血症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3)	4 (40.0)	7 (33.3)
関節痛	0	2 (20.0)	2 (9.5)
関節硬直	0	1 (10.0)	1 (4.8)
筋力低下	0	1 (10.0)	1 (4.8)
筋肉痛	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
頸部痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
肩回旋筋腱板症候群	1 (9.1)	0	1 (4.8)
神経系障害	6 (54.5)	5 (50.0)	11 (52.4)
平衡障害	1 (9.1)	0	1 (4.8)
注意力障害	0	1 (10.0)	1 (4.8)
浮動性めまい	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
頭痛	5 (45.5)	5 (50.0)	10 (47.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
精神障害	2 (18.2)	4 (40.0)	6 (28.6)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
異常な夢	0	1 (10.0)	1 (4.8)
感情不安定	0	1 (10.0)	1 (4.8)
不安	0	1 (10.0)	1 (4.8)
歯ぎしり	1 (9.1)	0	1 (4.8)
うつ病	0	1 (10.0)	1 (4.8)
不眠症	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3)	4 (40.0)	7 (33.3)
咳嗽	2 (18.2)	2 (20.0)	4 (19.0)
発声障害	1 (9.1)	0	1 (4.8)
呼吸困難	0	2 (20.0)	2 (9.5)
鼻出血	1 (9.1)	0	1 (4.8)
鼻閉	0	1 (10.0)	1 (4.8)
口腔咽頭痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
鼻漏	1 (9.1)	0	1 (4.8)
喘鳴	0	1 (10.0)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (27.3)	6 (60.0)	9 (42.9)
脱毛症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
冷汗	0	1 (10.0)	1 (4.8)
皮膚炎	0	2 (20.0)	2 (9.5)
皮膚乾燥	0	3 (30.0)	3 (14.3)
湿疹	0	1 (10.0)	1 (4.8)
そう痒症	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
全身性そう痒症	1 (9.1)	0	1 (4.8)
皮膚刺激	1 (9.1)	0	1 (4.8)
皮膚病変	0	1 (10.0)	1 (4.8)

MedDRA version : 15.1

出典 : 5.3.5.2.3 (表 5.4.7-1)

パート 2 A1 群及び A2 群

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
基本語 (PT)			
発現例数	17 (94.4)	20 (100.0)	37 (97.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.0)	1 (2.6)
脾腫	0	1 (5.0)	1 (2.6)
耳および迷路障害	0	1 (5.0)	1 (2.6)
回転性めまい	0	1 (5.0)	1 (2.6)
眼障害	1 (5.6)	0	1 (2.6)
緑内障	1 (5.6)	0	1 (2.6)
霧視	1 (5.6)	0	1 (2.6)
胃腸障害	6 (33.3)	11 (55.0)	17 (44.7)
腹部不快感	1 (5.6)	0	1 (2.6)
腹部膨満	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)
腹痛	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)
上腹部痛	1 (5.6)	0	1 (2.6)
アフタ性口内炎	0	1 (5.0)	1 (2.6)
便通不規則	1 (5.6)	0	1 (2.6)
大腸炎	0	1 (5.0)	1 (2.6)
便秘	1 (5.6)	0	1 (2.6)
下痢	5 (27.8)	6 (30.0)	11 (28.9)
口内乾燥	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
消化不良	1 (5.6)	0	1 (2.6)
おくび	0	1 (5.0)	1 (2.6)
鼓腸	1 (5.6)	0	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	3 (16.7)	0	3 (7.9)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
基本語 (PT)			
痔核	1 (5.6)	0	1 (2.6)
悪心	3 (16.7)	3 (15.0)	6 (15.8)
口内炎	0	1 (5.0)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (61.1)	11 (55.0)	22 (57.9)
無力症	3 (16.7)	4 (20.0)	7 (18.4)
胸痛	0	1 (5.0)	1 (2.6)
悪寒	0	1 (5.0)	1 (2.6)
疲労	5 (27.8)	2 (10.0)	7 (18.4)
インフルエンザ様疾患	2 (11.1)	2 (10.0)	4 (10.5)
易刺激性	2 (11.1)	0	2 (5.3)
粘膜乾燥	0	1 (5.0)	1 (2.6)
疼痛	0	3 (15.0)	3 (7.9)
口渇	1 (5.6)	0	1 (2.6)
乾燥症	0	1 (5.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	7 (35.0)	12 (31.6)
気管支炎	0	2 (10.0)	2 (5.3)
耳感染	0	1 (5.0)	1 (2.6)
真菌感染	1 (5.6)	0	1 (2.6)
胃腸炎	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
C 型肝炎	1 (5.6)	0	1 (2.6)
インフルエンザ	0	2 (10.0)	2 (5.3)
鼻咽頭炎	0	2 (10.0)	2 (5.3)
鼻炎	1 (5.6)	0	1 (2.6)
副鼻腔炎	0	2 (10.0)	2 (5.3)
扁桃炎	0	1 (5.0)	1 (2.6)
上気道感染	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
尿路感染	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (7.9)
前腕骨折	0	1 (5.0)	1 (2.6)
外傷後疼痛	0	1 (5.0)	1 (2.6)
創傷	1 (5.6)	0	1 (2.6)
臨床検査	1 (5.6)	3 (15.0)	4 (10.5)
血圧上昇	1 (5.6)	0	1 (2.6)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (5.0)	1 (2.6)
体重増加	0	2 (10.0)	2 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
食欲減退	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	9 (50.0)	9 (45.0)	18 (47.4)
関節痛	3 (16.7)	0	3 (7.9)
背部痛	2 (11.1)	3 (15.0)	5 (13.2)
頸部脊柱管狭窄症	1 (5.6)	0	1 (2.6)
関節腫脹	0	1 (5.0)	1 (2.6)
筋痙縮	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (7.9)
筋骨格痛	0	1 (5.0)	1 (2.6)
筋肉痛	4 (22.2)	1 (5.0)	5 (13.2)
四肢痛	0	2 (10.0)	2 (5.3)
腱炎	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (7.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞 およびポリープを含む）	0	1 (5.0)	1 (2.6)
前立腺癌	0	1 (5.0)	1 (2.6)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
神経系障害	8 (44.4)	9 (45.0)	17 (44.7)
灼熱感	1 (5.6)	0	1 (2.6)
頭痛	8 (44.4)	8 (40.0)	16 (42.1)
記憶障害	1 (5.6)	0	1 (2.6)
片頭痛	0	1 (5.0)	1 (2.6)
末梢性ニューロパチー	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
精神障害	6 (33.3)	7 (35.0)	13 (34.2)
不安	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
錯乱状態	1 (5.6)	0	1 (2.6)
うつ病	0	2 (10.0)	2 (5.3)
不眠症	3 (16.7)	3 (15.0)	6 (15.8)
気分動揺	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
神経過敏	0	1 (5.0)	1 (2.6)
パニック発作	1 (5.6)	0	1 (2.6)
腎および尿路障害	2 (11.1)	2 (10.0)	4 (10.5)
腎結石症	1 (5.6)	0	1 (2.6)
頻尿	1 (5.6)	0	1 (2.6)
多尿	0	1 (5.0)	1 (2.6)
排尿躊躇	0	1 (5.0)	1 (2.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (5.0)	1 (2.6)
前立腺炎	0	1 (5.0)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (22.2)	1 (5.0)	5 (13.2)
咳嗽	3 (16.7)	0	3 (7.9)
呼吸困難	1 (5.6)	0	1 (2.6)
口腔咽頭痛	0	1 (5.0)	1 (2.6)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
鼻漏	1 (5.6)	0	1 (2.6)
くしゃみ	1 (5.6)	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (38.9)	4 (20.0)	11 (28.9)
脱毛症	0	1 (5.0)	1 (2.6)
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	3 (7.9)
紅斑	0	1 (5.0)	1 (2.6)
そう痒症	3 (16.7)	1 (5.0)	4 (10.5)
発疹	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)
乾皮症	0	1 (5.0)	1 (2.6)
血管障害	2 (11.1)	0	2 (5.3)
ほてり	1 (5.6)	0	1 (2.6)
高血圧	1 (5.6)	0	1 (2.6)

MedDRA version : 15.1

出典 : 5.3.5.2.3 (表 6.4.7-1)

パート 2 B1 群及び B2 群

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
発現例数	20 (100.0)	21 (100.0)	41 (100.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	7 (35.0)	5 (23.8)	12 (29.3)
白血球減少症	5 (25.0)	3 (14.3)	8 (19.5)
リンパ節症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
好中球減少症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
好中球減少症	3 (15.0)	2 (9.5)	5 (12.2)
耳および迷路障害			
耳痛	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
聴力低下	0	1 (4.8)	1 (2.4)
回転性めまい	0	1 (4.8)	1 (2.4)
回転性めまい	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
眼障害			
眼瞼炎	5 (25.0)	7 (33.3)	12 (29.3)
霰粒腫	0	1 (4.8)	1 (2.4)
後天性涙道狭窄	2 (10.0)	1 (4.8)	3 (7.3)
眼瞼湿疹	1 (5.0)	0	1 (2.4)
眼部腫脹	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
眼瞼浮腫	1 (5.0)	0	1 (2.4)
角膜炎	0	1 (4.8)	1 (2.4)
眼充血	0	1 (4.8)	1 (2.4)
霧視	1 (5.0)	0	1 (2.4)
視力低下	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (9.8)
視力低下	2 (10.0)	1 (4.8)	3 (7.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
胃腸障害	17 (85.0)	14 (66.7)	31 (75.6)
腹痛	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (17.1)
裂肛	2 (10.0)	0	2 (4.9)
肛門そう痒症	1 (5.0)	0	1 (2.4)
肛門直腸不快感	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
アフタ性口内炎	0	2 (9.5)	2 (4.9)
口唇炎	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
大腸炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
便秘	2 (10.0)	1 (4.8)	3 (7.3)
便意切迫	1 (5.0)	0	1 (2.4)
下痢	9 (5.0)	7 (33.3)	16 (39.0)
口内乾燥	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
消化不良	0	2 (9.5)	2 (4.9)
鼓腸	1 (5.0)	0	1 (2.4)
排便回数増加	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (4.8)	1 (2.4)
血便排泄	1 (5.0)	0	1 (2.4)
痔核	4 (20.0)	1 (4.8)	5 (12.2)
口腔内潰瘍形成	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
悪心	7 (35.0)	3 (14.3)	10 (24.4)
口腔内痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
肛門周囲痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
唾液腺痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
舌障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
歯痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
嘔吐	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (85.0)	20 (95.2)	37 (90.2)
無力症	6 (30.0)	12 (57.1)	18 (43.9)
胸部不快感	0	1 (4.8)	1 (2.4)
胸痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
悪寒	4 (20.0)	4 (19.0)	8 (19.5)
疲労	8 (40.0)	5 (23.8)	13 (31.7)
インフルエンザ様疾患	4 (20.0)	7 (33.3)	11 (26.8)
注射部位紅斑	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
注射部位血腫	0	2 (9.5)	2 (4.9)
注射部位反応	1 (5.0)	0	1 (2.4)
易刺激性	7 (35.0)	6 (28.6)	13 (31.7)
粘膜乾燥	0	1 (4.8)	1 (2.4)
疼痛	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
発熱	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (9.8)
乾燥症	0	2 (9.5)	2 (4.9)
免疫系障害	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
過敏症	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
感染症および寄生虫症	7 (35.0)	10 (47.6)	17 (41.5)
耳感染	1 (5.0)	0	1 (2.4)
胃腸炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (4.8)	1 (2.4)
麦粒腫	0	1 (4.8)	1 (2.4)
インフルエンザ	0	1 (4.8)	1 (2.4)
肺感染	1 (5.0)	0	1 (2.4)
鼻咽頭炎	0	2 (9.5)	2 (4.9)
口腔カンジダ症	0	1 (4.8)	1 (2.4)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
咽頭炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
腎盂腎炎	0	1 (4.8)	1 (2.4)
鼻炎	0	2 (9.5)	2 (4.9)
皮膚感染	0	1 (4.8)	1 (2.4)
皮下組織膿瘍	1 (5.0)	0	1 (2.4)
歯膿瘍	0	1 (4.8)	1 (2.4)
歯感染	0	1 (4.8)	1 (2.4)
上気道感染	0	1 (4.8)	1 (2.4)
尿路感染	2 (10.0)	2 (9.5)	4 (9.8)
膣感染	1 (5.0)	0	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (9.8)
偶発的過量投与	1 (5.0)	0	1 (2.4)
挫傷	1 (5.0)	0	1 (2.4)
肉離れ	0	1 (4.8)	1 (2.4)
過量投与	1 (5.0)	0	1 (2.4)
処置による疼痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
臨床検査	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (9.8)
心拍数増加	1 (5.0)	0	1 (2.4)
体重減少	0	2 (9.5)	2 (4.9)
白血球数減少	0	1 (4.8)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	4 (20.0)	4 (19.0)	8 (19.5)
食欲減退	2 (10.0)	3 (14.3)	5 (12.2)
脱水	1 (5.0)	0	1 (2.4)
低リン酸血症	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
筋骨格系および結合組織障害	9 (45.0)	14 (66.7)	23 (56.1)
関節痛	6 (30.0)	4 (19.0)	10 (24.4)
背部痛	0	2 (9.5)	2 (4.9)
筋痙縮	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (9.8)
筋骨格痛	0	1 (4.8)	1 (2.4)
筋骨格硬直	1 (5.0)	0	1 (2.4)
筋肉痛	2 (10.0)	8 (38.1)	10 (24.4)
頸部痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
顎痛	0	1 (4.8)	1 (2.4)
リウマチ性障害	0	1 (4.8)	1 (2.4)
腱炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞 およびポリープを含む)	2 (10.0)	0	2 (4.9)
良性腺腫	1 (5.0)	0	1 (2.4)
扁平上皮癌	1 (5.0)	0	1 (2.4)
神経系障害	15 (75.0)	10 (47.6)	25 (61.0)
認知障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
注意力障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
浮動性めまい	3 (15.0)	0	3 (7.3)
味覚異常	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
頭痛	12 (60.0)	9 (42.9)	21 (51.2)
記憶障害	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
神経圧迫	0	1 (4.8)	1 (2.4)
錯感覚	0	1 (4.8)	1 (2.4)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
精神障害	12 (60.0)	6 (28.6)	18 (43.9)
不安	3 (15.0)	2 (9.5)	5 (12.2)
うつ病	2 (10.0)	0	2 (4.9)
不眠症	9 (45.0)	3 (14.3)	12 (29.3)
リビド消失	0	1 (4.8)	1 (2.4)
睡眠障害	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
腎および尿路障害	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (9.8)
排尿困難	1 (5.0)	0	1 (2.4)
血尿	1 (5.0)	0	1 (2.4)
頻尿	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.8)	1 (2.4)
膣出血	0	1 (4.8)	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (30.0)	10 (47.6)	16 (39.0)
咳嗽	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (17.1)
呼吸困難	3 (15.0)	6 (28.6)	9 (22.0)
労作性呼吸困難	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
鼻出血	0	1 (4.8)	1 (2.4)
喀血	1 (5.0)	0	1 (2.4)
湿性咳嗽	0	2 (9.5)	2 (4.9)
気道うっ血	1 (5.0)	0	1 (2.4)
喘鳴	1 (5.0)	0	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	11 (55.0)	18 (85.7)	29 (70.7)
脱毛症	6 (30.0)	8 (38.1)	14 (34.1)
乾癬様皮膚炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
皮膚乾燥	5 (25.0)	5 (23.8)	10 (24.4)
湿疹	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
紅斑	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
結節性紅斑	1 (5.0)	0	1 (2.4)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
寝汗	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
皮膚疼痛	0	1 (4.8)	1 (2.4)
そう痒症	3 (15.0)	8 (38.1)	11 (26.8)
全身性そう痒症	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
乾癬	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
発疹	4 (20.0)	7 (33.3)	11 (26.8)
全身性皮疹	0	1 (4.8)	1 (2.4)
丘疹性皮疹	1 (5.0)	0	1 (2.4)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0	1 (2.4)
皮膚病変	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
血管障害	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
ほてり	0	1 (4.8)	1 (2.4)
高血圧	1 (5.0)	0	1 (2.4)

MedDRA version : 15.1

出典 : 5.3.5.2.3 (表 7.4.7-1)

付録 2.7.6.27-2 治験薬と関連のある有害事象：治験薬投与例（AI447011 試験：投与期間）

パート 1 A 群及び B 群

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数（%）		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
発現例数	9 (81.8)	9 (90.0)	18 (85.7)
血液およびリンパ系障害	0	4 (40.0)	4 (19.0)
貧血	0	2 (20.0)	2 (9.5)
白血球減少症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
好中球減少症	0	3 (30.0)	3 (14.3)
眼障害	1 (9.1)	0	1 (4.8)
霧視	1 (9.1)	0	1 (4.8)
胃腸障害	7 (63.6)	8 (80.0)	15 (71.4)
腹部膨満	1 (9.1)	0	1 (4.8)
腹痛	0	2 (20.0)	2 (9.5)
肛門直腸不快感	0	1 (10.0)	1 (4.8)
便秘	0	1 (10.0)	1 (4.8)
下痢	6 (54.5)	5 (50.0)	11 (52.4)
口内乾燥	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
消化不良	0	2 (20.0)	2 (9.5)
変色便	0	1 (10.0)	1 (4.8)
胃食道逆流性疾患	0	2 (20.0)	2 (9.5)
悪心	1 (9.1)	5 (50.0)	6 (28.6)
嘔吐	0	2 (20.0)	2 (9.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (45.5)	6 (60.0)	11 (52.4)
無力症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
悪寒	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
疲労	5 (45.5)	6 (60.0)	11 (52.4)
インフルエンザ様疾患	0	2 (20.0)	2 (9.5)
注射部位血腫	0	1 (10.0)	1 (4.8)
注射部位反応	0	1 (10.0)	1 (4.8)
易刺激性	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (14.3)
末梢性浮腫	0	1 (10.0)	1 (4.8)
疼痛	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
発熱	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)
カンジダ症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
中耳炎	0	1 (10.0)	1 (4.8)
副鼻腔炎	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
膣感染	0	1 (10.0)	1 (4.8)
臨床検査	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (9.1)	0	1 (4.8)
体重減少	0	1 (10.0)	1 (4.8)
代謝および栄養障害	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
異常体重減少	0	1 (10.0)	1 (4.8)
食欲減退	1 (9.1)	0	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (40.0)	4 (19.0)
関節痛	0	2 (20.0)	2 (9.5)
関節硬直	0	1 (10.0)	1 (4.8)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
基本語 (PT)			
筋力低下	0	1 (10.0)	1 (4.8)
筋肉痛	0	1 (10.0)	1 (4.8)
神経系障害	4 (36.4)	5 (50.0)	9 (42.9)
注意力障害	0	1 (10.0)	1 (4.8)
浮動性めまい	0	2 (20.0)	2 (9.5)
頭痛	4 (36.4)	5 (50.0)	9 (42.9)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
精神障害	1 (9.1)	4 (40.0)	5 (23.8)
異常な夢	0	1 (10.0)	1 (4.8)
感情不安定	0	1 (10.0)	1 (4.8)
不安	0	1 (10.0)	1 (4.8)
うつ病	0	1 (10.0)	1 (4.8)
不眠症	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2)	4 (40.0)	6 (28.6)
咳嗽	2 (18.2)	2 (20.0)	4 (19.0)
発声障害	1 (9.1)	0	1 (4.8)
呼吸困難	0	2 (20.0)	2 (9.5)
鼻閉	0	1 (10.0)	1 (4.8)
口腔咽頭痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
鼻漏	1 (9.1)	0	1 (4.8)
喘鳴	0	1 (10.0)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	5 (50.0)	7 (33.3)
脱毛症	0	1 (10.0)	1 (4.8)
冷汗	0	1 (10.0)	1 (4.8)
皮膚炎	0	2 (20.0)	2 (9.5)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		
	A 群 ASV + DCV N = 11	B 群 ASV + DCV + pegIFN α /RBV N = 10	合計 N = 21
皮膚乾燥	0	2 (20.0)	2 (9.5)
そう痒症	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
全身性そう痒症	1 (9.1)	0	1 (4.8)
皮膚病変	0	1 (10.0)	1 (4.8)

MedDRA version : 15.1

出典 : 5.3.5.2.3 (表 S.6.6.3.A)

パート 2 A1 群及び A2 群

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
基本語 (PT)			
発現例数	15 (83.3)	17 (85.0)	32 (84.2)
耳および迷路障害	0	1 (5.0)	1 (2.6)
回転性めまい	0	1 (5.0)	1 (2.6)
眼障害	1 (5.6)	0	1 (2.6)
霧視	1 (5.6)	0	1 (2.6)
胃腸障害	6 (33.3)	8 (40.0)	14 (36.8)
腹部膨満	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)
腹痛	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
上腹部痛	1 (5.6)	0	1 (2.6)
便秘	1 (5.6)	0	1 (2.6)
下痢	5 (27.8)	5 (25.0)	10 (26.3)
口内乾燥	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
おくび	0	1 (5.0)	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	2 (11.1)	0	2 (5.3)
痔核	1 (5.6)	0	1 (2.6)
悪心	3 (16.7)	2 (10.0)	5 (13.2)
口内炎	0	1 (5.0)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (55.6)	9 (45.0)	19 (50.0)
無力症	3 (16.7)	3 (15.0)	6 (15.8)
悪寒	0	1 (5.0)	1 (2.6)
疲労	5 (27.8)	2 (10.0)	7 (18.4)
インフルエンザ様疾患	2 (11.1)	2 (10.0)	4 (10.5)
粘膜乾燥	0	1 (5.0)	1 (2.6)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
基本語 (PT)			
疼痛	0	2 (10.0)	2 (5.3)
口渇	1 (5.6)	0	1 (2.6)
乾燥症	0	1 (5.0)	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
インフルエンザ	0	1 (5.0)	1 (2.6)
上気道感染	1 (5.6)	0	1 (2.6)
臨床検査	0	2 (10.0)	2 (5.3)
体重増加	0	2 (10.0)	2 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
食欲減退	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (27.8)	0	5 (13.2)
関節痛	3 (16.7)	0	3 (7.9)
筋痙縮	1 (5.6)	0	1 (2.6)
筋肉痛	3 (16.7)	0	3 (7.9)
神経系障害	8 (44.4)	7 (35.0)	15 (39.5)
灼熱感	1 (5.6)	0	1 (2.6)
頭痛	8 (44.4)	7 (35.0)	15 (39.5)
精神障害	4 (22.2)	5 (25.0)	9 (23.7)
不安	1 (5.6)	0	1 (2.6)
錯乱状態	1 (5.6)	0	1 (2.6)
うつ病	0	1 (5.0)	1 (2.6)
不眠症	1 (5.6)	3 (15.0)	4 (10.5)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	A1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV N = 18	A2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV N = 20	合計 N = 38
基本語 (PT)			
気分動揺	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
腎および尿路障害	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (5.3)
頻尿	1 (5.6)	0	1 (2.6)
多尿	0	1 (5.0)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (16.7)	0	3 (7.9)
咳嗽	2 (11.1)	0	2 (5.3)
呼吸困難	1 (5.6)	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (38.9)	4 (20.0)	11 (28.9)
脱毛症	0	1 (5.0)	1 (2.6)
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	3 (7.9)
紅斑	0	1 (5.0)	1 (2.6)
そう痒症	3 (16.7)	1 (5.0)	4 (10.5)
発疹	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)
乾皮症	0	1 (5.0)	1 (2.6)

MedDRA version : 15.1

出典 : 5.3.5.2.3 (表 S.6.6.3.B)

パート 2 B1 群及び B2 群

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
発現例数	20 (100.0)	21 (100.0)	41 (100.0)
血液およびリンパ系障害	6 (30.0)	5 (23.8)	11 (26.8)
貧血	4 (20.0)	3 (14.3)	7 (17.1)
白血球減少症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
リンパ節症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
好中球減少症	3 (15.0)	2 (9.5)	5 (12.2)
耳および迷路障害	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
耳痛	0	1 (4.8)	1 (2.4)
聴力低下	0	1 (4.8)	1 (2.4)
回転性めまい	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
眼障害	5 (25.0)	5 (23.8)	10 (24.4)
霰粒腫	0	1 (4.8)	1 (2.4)
後天性涙道狭窄	1 (5.0)	0	1 (2.4)
眼瞼湿疹	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
眼部腫脹	1 (5.0)	0	1 (2.4)
眼瞼浮腫	0	1 (4.8)	1 (2.4)
眼充血	1 (5.0)	0	1 (2.4)
霧視	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
視力低下	2 (10.0)	0	2 (4.9)
胃腸障害	15 (75.0)	14 (66.7)	29 (70.7)
腹痛	3 (15.0)	3 (14.3)	6 (14.6)
裂肛	1 (5.0)	0	1 (2.4)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
肛門そう痒症	1 (5.0)	0	1 (2.4)
肛門直腸不快感	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
アフタ性口内炎	0	2 (9.5)	2 (4.9)
口唇炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
大腸炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
便秘	2 (10.0)	1 (4.8)	3 (7.3)
便意切迫	1 (5.0)	0	1 (2.4)
下痢	7 (35.0)	7 (33.3)	14 (34.1)
口内乾燥	0	1 (4.8)	1 (2.4)
消化不良	0	2 (9.5)	2 (4.9)
排便回数増加	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
血便排泄	1 (5.0)	0	1 (2.4)
痔核	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
口腔内潰瘍形成	1 (5.0)	0	1 (2.4)
悪心	7 (35.0)	3 (14.3)	10 (24.4)
口腔内痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
肛門周囲痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
唾液腺痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
舌障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
歯痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
嘔吐	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (75.0)	19 (90.5)	34 (82.9)
無力症	5 (25.0)	12 (57.1)	17 (41.5)
胸部不快感	0	1 (4.8)	1 (2.4)
胸痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
悪寒	4 (20.0)	4 (19.0)	8 (19.5)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFNα/RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
疲労	6 (30.0)	4 (19.0)	10 (24.4)
インフルエンザ様疾患	4 (20.0)	7 (33.3)	11 (26.8)
注射部位紅斑	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
注射部位血腫	0	2 (9.5)	2 (4.9)
注射部位反応	1 (5.0)	0	1 (2.4)
易刺激性	7 (35.0)	5 (23.8)	12 (29.3)
粘膜乾燥	0	1 (4.8)	1 (2.4)
疼痛	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
発熱	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (9.8)
乾燥症	0	2 (9.5)	2 (4.9)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (17.1)
胃腸炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
口腔カンジダ症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
鼻炎	0	2 (9.5)	2 (4.9)
皮膚感染	0	1 (4.8)	1 (2.4)
尿路感染	2 (10.0)	0	2 (4.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0)	0	2 (4.9)
偶発的過量投与	1 (5.0)	0	1 (2.4)
処置による疼痛	1 (5.0)	0	1 (2.4)
臨床検査	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
心拍数増加	1 (5.0)	0	1 (2.4)
体重減少	0	2 (9.5)	2 (4.9)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
代謝および栄養障害	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (17.1)
食欲減退	2 (10.0)	3 (14.3)	5 (12.2)
低リン酸血症	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	9 (45.0)	11 (52.4)	20 (48.8)
関節痛	6 (30.0)	3 (14.3)	9 (22.0)
背部痛	0	2 (9.5)	2 (4.9)
筋痙縮	2 (10.0)	0	2 (4.9)
筋骨格痛	0	1 (4.8)	1 (2.4)
筋骨格硬直	1 (5.0)	0	1 (2.4)
筋肉痛	2 (10.0)	7 (33.3)	9 (22.0)
顎痛	0	1 (4.8)	1 (2.4)
リウマチ性障害	0	1 (4.8)	1 (2.4)
腱炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
神経系障害	14 (70.0)	9 (42.9)	23 (56.1)
認知障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
注意力障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
浮動性めまい	3 (15.0)	0	3 (7.3)
味覚異常	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
頭痛	11 (55.0)	9 (42.9)	20 (48.8)
記憶障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
精神障害	11 (55.0)	6 (28.6)	17 (41.5)
不安	3 (15.0)	2 (9.5)	5 (12.2)
うつ病	2 (10.0)	0	2 (4.9)
不眠症	7 (35.0)	3 (14.3)	10 (24.4)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
リビド消失	0	1 (4.8)	1 (2.4)
睡眠障害	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
腎および尿路障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
排尿困難	1 (5.0)	0	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	8 (38.1)	12 (29.3)
咳嗽	3 (15.0)	2 (9.5)	5 (12.2)
呼吸困難	2 (10.0)	6 (28.6)	8 (19.5)
労作性呼吸困難	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
鼻出血	0	1 (4.8)	1 (2.4)
湿性咳嗽	0	1 (4.8)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	10 (50.0)	18 (85.7)	28 (68.3)
脱毛症	5 (25.0)	8 (38.1)	13 (31.7)
乾癬様皮膚炎	1 (5.0)	0	1 (2.4)
皮膚乾燥	5 (25.0)	5 (23.8)	10 (24.4)
湿疹	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
紅斑	0	2 (9.5)	2 (4.9)
睫毛眉毛脱落症	0	1 (4.8)	1 (2.4)
寝汗	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
そう痒症	3 (15.0)	8 (38.1)	11 (26.8)
全身性そう痒症	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
乾癬	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (7.3)
発疹	4 (20.0)	7 (33.3)	11 (26.8)
全身性皮疹	0	1 (4.8)	1 (2.4)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0	1 (2.4)

器官別大分類 (SOC)	発現例数 (%)		
	B1 群 ASV 1 日 2 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 20	B2 群 ASV 1 日 1 回 + DCV + pegIFN α /RBV N = 21	合計 N = 41
基本語 (PT)			
皮膚病変	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (4.9)
血管障害	1 (5.0)	0	1 (2.4)
高血圧	1 (5.0)	0	1 (2.4)

MedDRA version : 15.1

出典 : 5.3.5.2.3 (表 S.6.6.3C)

付録 2.7.6.27-3 他の重篤な有害事象の一覧：登録例（AI447011 試験）

投与群	被験者番号	人種	発現時 投与量	性別	年 齢	有害事象（基本語）	発現日	持続 期間	因果関係	重症度	重篤性	処置	転帰
A 群 ASV + DCV	AI447011-9-30	白人	投与終了	男性	6■	アルコール乱用	411 日目	14 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
A1 群 ASV BID + DCV	AI447011-24-88	白人	ASV 400 mg, DCV 60 mg	男性	5■	パニック発作	51 日目	48 時間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
A2 群 ASV QD + DCV	AI447011-3-62	黒人	ASV 200 mg, DCV 60 mg	男性	5■	ウイルス性胃腸炎	330 日目	3 日間	関連なし	軽度	重篤	なし	回復
A2 群 ASV QD + DSV	AI447011-7-79	白人	ASV 200 mg, DCV 60 mg	男性	5■	前腕骨折	70 日目	48 時間	関連なし	非常に重 度	重篤	なし	回復
A2 群 ASV QD + DCV	AI447011-13-158	黒人	ASV 200 mg, DCV 60 mg	男性	5■	前立腺癌	157 日目	103 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
B1 群 ASV BID + DCV + pegINFα/RBV	AI447011-3-68	白人	ASV 400 mg, DCV 60 mg	男性	6■	扁平上皮癌	78 日目	29 日間	関連なし	重度	重篤	なし	回復
B1 群 ASV BID + DCV + pegINFα/RBV	AI447011-7-124	白人	ASV 400 mg, DCV 60 mg	女性	5■	偶発的過量投与	56 日目	17 日間	関連あり	軽度	重篤	なし	回復
B1 群 ASV BID + DCV + pegINFα/RBV	AI447011-9-113	白人	ASV 400 mg, DCV 60 mg	女性	6■	過量投与	1 日目	6 日間	関連なし	中等度	重篤	なし	回復
B2 群 ASV BID + DCV + pegINFα/RBV	AI447011-3-59	白人	投与終了	女性	6■	特発性血小板減少性 紫斑病	197 日目	6 日間	関連なし	非常に重 度	重篤	なし	回復

略語：ASV = アスナプレビル、DCV = ダクラタスビル、pegINFα/RBV = ペグインターフェロン／リバビリン、QD = 1 日 1 回、BID = 1 日 2 回

MedDRA version：15.1

出典：5.3.5.2.3（表 S.6.2）

付録 2.7.6.27-4 重篤な有害事象の個別症例の詳細 (AI447011 試験)

被験者番号：AI447011-3-59			
有害事象名：特発性血小板減少性紫斑病（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連なし、発現日：197日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1日1回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + ペグインターフェロン／リバビリン			
投与群：アスナプレビル 1日1回 + ダクラタスビル + pegIFNα/RBV（B2群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：白人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1a			
既往歴：その他：不眠症、頭・眼・耳鼻咽喉部：緊張性頭痛、嚥下障害、回転性めまい、扁桃摘出（19 年）、視力低下、白内障、耳鳴、肝胆道系：C型慢性肝炎（19 年）、泌尿生殖器系：尿路感染による断続的排尿困難、免疫系・アレルギー：ペニシリンアレルギー、季節性アレルギー性鼻炎、筋骨格系：変形性関節症、線維筋痛、右人工股関節置換、神経系：手足の錯感覚、消化器系：裂孔ヘルニア、胃炎、憩室症、痔核、下痢、便秘、過敏性腸症候群、肝嚢胞、痔核切除、胆嚢切除、精神系：不安、皮膚系：脂漏性角化症、挫傷			
関連する併用療法：tazadone（20 年 - 月 日）、プロポフォール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジサイクロミン（20 年 月 日）、アルプラゾラム（20 年 - 月 日）、イブプロフェン（19 年 - 20 年 月 日）、オオアザミ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、hydrocodone（20 年 - 20 年 月 日）、静注用免疫グロブリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ビタミンD3（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルシウム（19 年 - 20 年 月 日）、複合ビタミン（20 年 - 20 年 月 日）、コエンザイムQ10（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グアイフェネシン（20 年 月 日 - 月 日）、シプロフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クリンダマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、デキサメタゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペグインターフェロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-3-59 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 5031217 IU/mL（6.702 log IU/mL）であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

被験者にはペニシリンアレルギー及び季節性アレルギーの重要な既往歴があったが、その他の自己免疫疾患の既往歴は報告されていなかった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1日1回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + pegIFNα-2a 180 µg 週1回 + RBV 1日総投与量 1000 mg（B2群）の処置にランダム化され、1 日目（20 年 月 日）に投与を開始した。治療に対する successful response が認められ、HCV RNA は投与 6 週間までに検出不能 [HCV RNA：定量限界未満（検出せず）] となり、その状態が投与終了（24 週）まで継続した。被験者は治験薬の投与を終了した。最終投与日は pegIFN が 162 日目（20 年 月 日）、アスナプレビル、ダクラタスビル及び RBV が 168 日目（20 年 月 日）であった。

184 日目 (20 年 月 日)、Grade 2 の有害事象である「挫傷の悪化」が認められた。投与終了 1 ヶ月後の 197 日目 (20 年 月 日)、Grade 4 の特発性血小板減少性紫斑病が認められた。臨床検査の結果、血小板数は 2×10^9 c/L (ベースライン値: 148×10^9 c/L、基準値: $150 \sim 415 \times 10^9$ c/L) であった。なお、投与終了時の被験者の血小板数は 120×10^9 c/L であった。併用薬を調査したが、薬剤性血小板減少症を引き起こす傾向のある薬剤は確認できなかった。なお、pegIFN は種々の自己免疫現象と関連する。この事象と同時に (投与終了 4 週後の 20 年 月 日)、HCV RNA は検出可能となり [HCV RNA: 定量下限未満 (検出)]、同時にウイルス学的リラプスが発生した可能性が示された。臨床検査値を精査したところ、投与中に持続性貧血がみられたが pegIFN 及び RBV の使用でよくみられるものであり、血小板減少症との時間的関連はないと考えられた。

被験者は入院し、197 日目から 200 日目 (20 年 月 日) までデキサメタゾン、197 日目から 201 日 (20 年 月 日) まで免疫グロブリンの投与を受けた。202 日目 (20 年 月 日)、下部食道及び胃生検を含む食道胃十二指腸内視鏡検査が行われたが、出血の所見は認められなかった。本試験期間中に得られた関連する臨床検査の結果を下表に示す。特発性血小板減少性紫斑病は 202 日目 (20 年 月 日) に消失し、被験者は同日退院した。

「挫傷の悪化」は「非重篤」の有害事象と判断され、216 日 (20 年 月 日) に消失した。

当該被験者については、ウイルス学的リラプスが投与終了 12 週後 (20 年 月 日) に確認された。その時点の HCV RNA 量は 1082925 IU/mL であった。

治験責任医師は、特発性血小板減少性紫斑病は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	0 - 40	1.7 - 20.5	0 - 47
28 日前	163	10.3	212
1 日前	146	17.1	167
7 日目	50	20.5	50
14 日目	28	17.1	24
29 日目	30	12	20
57 日目	30	12	21
85 日目	26	12	20
113 日目	28	10.3	25
141 日目	26	12	16
169 日目	28	8.6	20
197 日目	31	6.8	17

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 55
28 日前	40
1 日前	38
7 日目	40
14 日目	39

アルブミン	
単位	g/L
基準値	37 - 55
29 日目	40
57 日目	39
85 日目	41
113 日目	40
141 日目	40
169 日目	41
197 日目	39

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9/\text{c/L}$	$\times 10^9/\text{c/L}$	$\times 10^9/\text{c/L}$	g/L	$\times 10^9/\text{c/L}$	$\times 10^9/\text{c/L}$
基準値	150 - 415	1.2 - 4	0 - 0.5	115 - 180	4 - 11.1	1.8 - 7
28 日前	161	1.66	0.13	149	5.1	2.99
1 日前	148	NA	NA	157	7	NA
7 日目	174	2.2	0.1	138	4.77	2.21
14 日目	193	1.75	0.1	107	5.36	3.22
29 日目	160	1.35	0.05	106	3.26	1.62
57 日目	114	0.96	0.03	104	2.29	1.17
85 日目	117	0.92	0.05	106	2.29	1.2
113 日目	119	0.99	0.03	106	2.3	1.14
141 日目	115	1.12	0.03	107	2.99	1.67
169 日目	120	1.05	0.05	108	3.07	1.81
197 日目	2	NA	NA	113	5.6	NA
232 日目	121	NA	NA	132	5.9	NA
239 日目	135	NA	NA	128	6.1	NA
260 日目	170	NA	NA	130	6	NA
268 日目	178	NA	NA	135	5.6	NA
281 日目	199	NA	NA	134	5.7	NA
289 日目	187	NA	NA	137	6.7	NA

被験者番号：AI447011-3-62			
有害事象名：ウイルス性胃腸炎（重症度：軽度／Grade 1、因果関係：関連なし、発現日：197日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回			
投与群：アスナプレビル 1 日 1 回 + ダクラタスビル（A2 群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：黒人／アフリカ系米国人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b			
既往歴：その他：不眠症、頭・眼・耳鼻咽喉部：視力低下、消化器系：断続的胸やけ、皮膚系：乾癬、肝胆道系：C 型肝炎（20 年 月）、神経系：緊張性頭痛、免疫系・アレルギー：季節性アレルギー性鼻炎、アルコール摂取：アルコール摂取（19 年 - 20 年）、薬物乱用：静注用薬物使用（19 年 - 19 年）、筋骨格系：膝手術			
関連する併用療法：イブプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、hydrocodone（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ラニチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、butalbital（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フラジオマイシン／ポリミキシン B（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アジスロマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フィルグラスチム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファレキシシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アジスロマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、グアイフェネシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-3-62 は 5 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であり、ベースラインの HCV RNA 量は 23579670 IU/mL (7.373 log IU/mL) であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

被験者には断続的胸やけの関連する既往歴があった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（A1 群）の処置にランダム化され、1 日目（20 年 月 日）に投与を開始した。

初期には治療効果が認められ、投与 3 週間（22 日目、20 年 月 日）の HCV RNA は定量下限未満（検出せず）であったが、その後ウイルス学的ブレイクスルーが認められ、6 週間（43 日目、20 年 月 日）の HCV RNA 量は 707531 IU/mL (5.85 log₁₀ IU/mL) であった。57 日目（8 週間、20 年 月 日）、被験者は治験実施計画書に従い、「レスキュー療法」として pegIFNα-2a 180 µg 週 1 回及び RBV 1 日総投与量 1200 mg の投与を開始した。レスキュー療法（BMS 製剤に pegIFN/RBV を上乗せ）は更に 48 週間まで継続可能とされていた。この時点での HCV RNA 量は 11152028 IU/mL (7.047 log₁₀ IU/mL) であった。レスキュー療法は 20 年 月 日まで継続された。

323 日目（20 年 月 日）、「非重篤」の有害事象である Grade 2 の下痢が認められた。330 日目（20 年 月 日）、被験者は脱水による起立性低血圧（血圧値の報告なし）のため入院し、生理食塩液の静注投与を受けた。治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 1 のウイルス性胃腸炎を報告した。なお、被験者は米国テキサス州サンアントニオの施設で投与を受けていたが、この地域特有の温暖な気候が被験者の状態にどのように影響したかは不明である。同

日の 330 日目に頭部 CT 及び胸部 X 線検査が行われた（報告書未入手）。この間に ALT、ビリルビン、アルブミン及び全血球計算の項目に異常は認められなかった（下表）。下痢及びウイルス性胃腸炎は 332 日目（20 年 月 日）に消失し、被験者は同日退院した。治験薬の投与は本事象の間も継続された。

334 日目（20 年 月 日）、被験者はセファレキシンの投与を開始した。

被験者は治験薬の投与を完了した。最終投与日は pegIFN α -2a が 386 日目（20 年 月 日）、ダクラタスビル、アスナプレビル及び RBV は 393 日目（20 年 月 日）であった。

レスキュー療法実施後に被験者は SVR 24 を達成した。

治験責任医師は、ウイルス性胃腸炎は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	$\mu\text{mol/L}$	U/L
基準値	0 - 40	1.7 - 20.5	0 - 55
54 日前	58	6.8	86
28 日前	41	6.8	59
1 日前	41	15.4	49
7 日目	24	10.3	29
14 日目	24	8.6	18
29 日目	20	12	11
57 日目	43	8.6	51
85 日目	24	15.4	22
113 日目	22	12	13
141 日目	24	10.3	16
169 日目	26	15.4	19
197 日目	31	15.4	26
225 日目	29	13.7	23
253 日目	22	15.4	17
281 日目	26	27.4	20
309 日目	30	20.5	19
337 日目	30	10.3	24
361 日目	25	10.3	21
393 日目	25	12	17

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 55
54 日前	43
28 日前	45
1 日前	42
7 日目	42
14 日目	41
29 日目	43
57 日目	44
85 日目	43

アルブミン	
単位	g/L
基準値	37 - 55
113 日目	44
141 日目	44
169 日目	43
197 日目	43
225 日目	42
253 日目	42
281 日目	42
309 日目	46
337 日目	47
361 日目	45
393 日目	45

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 415	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 170	4 - 11.1	1.8 - 7
54 日前	226	1.9	0.04	150	4.1	1.77
28 日前	267	2.16	0.04	159	5.07	2.47
1 日前	210	NA	NA	146	4.6	NA
7 日目	194	1.88	0	140	4.69	2.25
14 日目	232	1.91	0.06	142	5.13	2.76
29 日目	256	2.08	0.04	141	4	1.54
57 日目	254	1.53	0.05	145	3.93	2.02
85 日目	150	1.49	0.01	128	2.53	0.77
113 日目	161	1.3	0.01	127	2.36	0.73
127 日目	205	NA	NA	118	2.6	NA
133 日目	204	NA	NA	124	3	NA
140 日目	195	NA	NA	122	2.5	NA
141 日目	187	1.03	0.03	128	1.99	0.72
147 日目	202	NA	NA	116	3	NA
161 日目	175	NA	NA	115	2.4	NA
175 日目	197	NA	NA	111	1.7	NA
197 日目	185	0.6	0.02	121	1.92	1.23
203 日目	182	NA	NA	116	2.6	NA
225 日目	189	0.86	0.01	106	1.5	0.47
239 日目	213	NA	NA	115	2.2	NA
246 日目	247	NA	NA	114	3.8	NA
253 日目	248	1	0.03	110	2.09	0.8
277 日目	220	NA	NA	110	4.3	NA
281 日目	222	0.72	0.02	107	1.46	0.58
287 日目	263	NA	NA	112	2.2	NA
297 日目	227	NA	NA	125	2.1	NA
305 日目	217	NA	NA	133	2.2	NA

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 415	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 170	4 - 11.1	1.8 - 7
309 日目	181	0.94	0.02	147	1.85	0.63
329 日目	135	NA	NA	127	2.3	NA
330 日目	NA	NA	NA	NA	NA	0.4
331 日目	NA	NA	NA	NA	NA	8.1
332 日目	NA	NA	NA	NA	NA	12.8
337 日目	166	0.7	0.02	129	1.29	0.38
343 日目	183	NA	NA	135	2.3	NA
347 日目	190	NA	NA	125	15.7	NA
358 日目	196	NA	NA	112	1.8	NA
361 日目	200	0.96	0.02	111	12.63	10.94
368 日目	226	NA	NA	114	13.1	NA
375 日目	215	NA	NA	106	12.1	NA
393 日目	191	0.72	0.01	113	1.34	0.46

被験者番号：AI447011-3-68			
有害事象名：扁平上皮癌（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：78 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + ペグインターフェロン／リバビリン			
投与群：アスナプレビル 1 日 2 回 + ダクラタスビル + pegIFNα/RBV（B1 群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：男性	人種：白人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1a			
既往歴：頭・眼・耳鼻咽喉部：視力低下、心血管系：高血圧、消化器系：胃食道逆流性疾患、脾腫、良性前立腺肥大症、脂肪肝、肝胆道系：肝血管腫（2 回）、C 型肝炎（19 年）、その他：不眠症、腎系：両側腎結石、精神系：うつ病、免疫系・アレルギー：季節性アレルギー性鼻炎			
関連する併用療法：アルプラゾラム（20 年 - ）、パロキセチン（20 年 月 日 - ）、temazepam（20 年 - 20 年 月 日）、パロキセチン（20 年 - 20 年 月 日）、オメプラゾール（20 年 - 20 年 月 日）、複合ビタミン（20 年 - ）、テラゾシン（20 年 - 20 年 月 日）、リシノプリル（20 年 月 日 - ）、ポリエチレングリコール（20 年 月 日 - ）、イブプロフェン（20 年 月 日 - ）、ゾルピデム（20 年 月 日 - ）、ナプロキセン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、パロキセチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ラニチジン（20 年 月 日 - ）、リバビリン（20 年 月 - 20 年 月 日）、ペグイントロン（20 年 月 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペグインターフェロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-3-68 は 6 歳の男性で、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 5440503 IU/mL（6.736 log IU/mL）であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1 日 2 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 + pegIFNα-2a 180 µg 週 1 回 + RBV（B1 群）の処置にランダム化され、1 日目（20 年 月 日）に投与を開始した。治療効果が認められ、6 週間（43 日目、20 年 月 日）までに HCV RNA は定量下限未満（検出せず）となった。

本試験の 78 日目（20 年 月 日）、治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 3 の右耳垂扁平上皮癌を報告した。

米国テキサス州サンアントニオの施設の治験責任医師との連絡を通じて、被験者は子供の頃にたびたび日焼けをしていたが、皮膚悪性腫瘍の家族歴はないことが報告された。

顕微鏡下で組織学的検査を行いながら実施する手術（MOHS 術）及び右耳垂扁平上皮癌の外科切除が 106 日目（20 年 月 日）に実施され、本事象は同日に消失したと判断された。ALT、ビリルビン及びアルブミンを含む一般臨床検査項目に異常は認められなかった。全血球計算値については pegIFN/RBV の使用でよくみられる著明な変化が認められ、投与中に中程度の血小板減少症（最低値： 93×10^9 c/L）及びヘモグロビン低値（最低値：101 g/L）が認められた（下表）。治験薬に関連する処置は取られなかった。

被験者は治験薬の投与を完了した。最終投与日は pegIFNα-2a が 162 日目（20 年 月 日）

日)、ダクラタスビル、アスナプレビル及びRBVが168日目(20 年 月 日)であった。
 投与終了4週後にウイルス学的リラプスが認められた。
 治験責任医師は、扁平上皮癌は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	0 - 40	1.7 - 20.5	0 - 55
50 日前	37	8.6	57
27 日前	36	6.8	60
1 日前	36	10.3	62
7 日目	28	12	39
14 日目	26	13.7	29
29 日目	22	10.3	23
57 日目	20	6.8	23
85 日目	20	8.6	24
113 日目	20	8.6	22
141 日目	26	10.3	24
169 日目	18	10.3	18

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 55
50 日前	43
27 日前	42
1 日前	44
7 日目	44
14 日目	41
29 日目	42
57 日目	42
85 日目	43
113 日目	45
141 日目	44
169 日目	43

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	g/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L
基準値	150 - 415	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 170	4 - 11.1	1.8 - 7
50 日前	127	1.44	0.12	156	5.3	3.39
27 日前	128	0.99	0.08	168	4.96	3.63
1 日前	139	NA	NA	168	6.1	NA

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 415	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 170	4 - 11.1	1.8 - 7
7 日目	116	0.91	0.07	156	2.79	1.58
14 日目	97	0.97	0.1	135	5.2	3.66
29 日目	100	0.7	0.05	119	2.71	1.84
57 日目	89	0.8	0.04	113	1.89	0.88
85 日目	93	0.65	0.05	108	1.94	1.1
141 日目	109	0.82	0.06	109	2.51	1.45
169 日目	117	0.59	0.13	101	2.56	1.65

被験者番号：AI447011-7-79			
有害事象名：前腕骨折（重症度：非常に重度／Grade 4、因果関係：関連なし、発現日：70 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回			
投与群：アスナプレビル 1 日 1 回 + ダクラタスビル（A2 群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：白人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b			
既往歴：精神系：軽度うつ病、不安、心血管系：高血圧、皮膚系：扁平苔癬、両前腕皮膚病変、腎系：腎結石（継続）、肝胆道系：胆嚢切除、C 型肝炎、免疫系・アレルギー：ヨウ素アレルギー、エビアレルギー、その他：断続的疲労、消化器系：断続的悪心、内分泌・代謝系：糖尿病			
関連する併用療法：シタロプラム（20 年 月 - 20 年 月 日）、魚油（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アセトアミノフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、オメガ 3 脂肪酸（20 年 - 20 年 月 日）、アセチルサリチル酸（20 年 - 20 年 月 日）、複合ビタミン（20 年 - 20 年 月 日）、リシノプリル（20 年 - 20 年 月 日）、オキシコドン + パラセタモール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロベタゾール（20 年 - 20 年 月 日）、フェンタニル（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロポフォール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロクロニウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファゾリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、シタロプラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-7-79 は 5 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 521402 IU/mL (5.717 log IU/mL) であった。被験者はペグインターフェロンアルファ-2a (pegIFN α -2a) 及びリバビリン (RBV) の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（A2 群）の処置にランダム化され、1 日目（20 年 月 日）に投与を開始した。治療効果が認められ、HCV RNA は 9 日目（20 年 月 日）までに定量下限未満（検出せず）となった。

本試験の 70 日目（20 年 月 日）、被験者は転倒し左手首を損傷した。71 日目（20 年 月 日）、被験者は手首の疼痛及び腫脹のため入院した。被験者が来院し、左上肢の検査を実施したところ、フォーク状変形がみられ、橈骨遠位端が背側に屈曲し、腫脹及び疼痛を伴っていた。同日実施された X 線検査では、左橈骨遠位端の関節内粉碎骨折が認められ、背側に屈曲していた。治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 4 の前腕骨折〔医師報告用語：橈骨／尺骨骨折（左）〕を報告した。また、同日（70 日目）に Grade 2 の四肢痛（医師報告用語：左腕の断続的疼痛）も認められた。

左橈骨遠位端の内固定による観血的整復が行われた。同日の 71 日目（20 年 月 日）、前腕骨折は消失したと判断され、被験者は退院した。四肢痛は 157 日目（20 年 月 日）に消失した。これらの事象発現の間に治験薬に関連する処置は取られなかった。

被験者は治験薬の投与を完了し、ダクラタスビル及びアスナプレビルの最終投与を 174 日目

(20 年 月 日) に受けた。
 被験者は SVR 24 を達成し、その後の追跡期間で SVR48 が確認された。
 治験責任医師は、前腕骨折は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	0 - 47	0 - 22.2	0 - 47
27 日前	79	6.8	102
1 日前	53	6.8	65
7 日目	25	5.1	33
14 日目	26	3.4	25
29 日目	21	5.1	22
56 日目	24	3.4	25
98 日目	20	3.4	21
112 日目	18	5.1	23
140 日目	21	3.4	18
170 日目	18	5.1	19

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 50
27 日前	43
1 日前	36
7 日目	41
14 日目	41
29 日目	42
56 日目	42
98 日目	43
112 日目	44
140 日目	41
170 日目	42

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	g/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L
基準値	150 - 400	1.2 - 4	0 - 0.5	143 - 181	4 - 11.1	1.8 - 7
27 日前	197	0.8	0.12	143	4.32	3.04
1 日前	188	NA	NA	129	4.3	NA
7 日目	179	1.28	0.1	133	5.14	3.43
14 日目	186	1.65	0.13	122	6.27	4.02
29 日目	202	1.09	0.14	128	4.79	3.21
56 日目	154	1.1	0.13	132	5.13	3.49
71 日目	NA	NA	NA	127	NA	NA

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 400	1.2 - 4	0 - 0.5	143 - 181	4 - 11.1	1.8 - 7
98 日目	210	1.13	0.14	129	4.76	3.05
112 日目	198	1.44	0.15	127	7.58	5.51
140 日目	141	0.99	0.12	119	3.69	2.24
170 日目	191	1.01	0.15	122	4.3	2.81

被験者番号：AI447011-7-124			
有害事象名：偶発的過量投与（重症度：軽度／Grade 1、因果関係：関連あり、発現日：56日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1日2回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + ペグインターフェロン／リバビリン			
投与群：アスナプレビル 1日2回 + ダクラタスビル + pegIFNα/RBV（B1群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：女性	人種：白人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1a			
既往歴：内分泌・代謝系：甲状腺機能低下症、頭・眼・耳鼻咽喉部：網膜出血、片頭痛、消化器系：痔核、胃食道逆流性疾患、筋骨格系：右母指関節炎、関節痛、精神系：うつ病、不安、肝胆道系：C型肝炎（19 年代）、泌尿生殖器系：子宮摘出			
関連する併用療法：セルトラリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エストラジオール（20 年 - 20 年 月 日）、塩酸セルトラリン（20 年 - 20 年 月 日）、オメプラゾール（20 年 - 20 年 月 日）、グルコサミン／コンドロイチン（20 年 - 20 年 月 日）、セルトラリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セルトラリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボチロキシン（20 年 - 20 年 月 日）、psyllium hydrophilic mucilloid（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、カルシウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セルトラリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イブプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-7-124 は 5 歳の女性で、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 12293132 IU/mL（7.090 log IU/mL）であった。被験者はペグインターフェロンアルファ-2a（pegIFNα-2a）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「TT」であった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1日2回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + pegIFNα-2a 180 µg 週1回 + RBV 1日総投与量 1000 mg（B1群）の処置にランダム化され、1 日目（20 年 月 日）に投与を開始した。ウイルス学的効果が認められ、HCV RNA は投与 6 週後（20 年 月 日）までに定量下限未満（検出せず）となり、その状態が投与終了時の 24 週後（20 年 月 日）まで継続した。

本試験の 56 日目（20 年 月 日）、ダクラタスビルの偶発的過量投与（Grade 1）が治験責任医師から報告され、重篤と判断された。56 日目（20 年 月 日）から 72 日目（20 年 月 日）まで被験者は、ダクラタスビル 1錠及びアスナプレビル 1錠を服用するところ、ダクラタスビル 60 mg を 1日2錠（合計 120 mg）服用し、その間アスナプレビルを服用していなかった。74 日目（20 年 月 日）に被験者が受診した際、過量投与の期間の有害事象は報告されなかった。身体所見は正常と報告された。本事象は 72 日目（20 年 月 日）に消失した。治験薬に関連する処置は取られず、治療の必要はなかった。

投与期間中の臨床検査で著明な所見が認められ、過量投与期間後の 84 日目に ALT 上昇が認められ、正常上限（225 U/L）の 4.8 倍に上昇した。この時にビリルビンの上昇は認められなかった。併用薬を調査したところ、肝毒性を引き起こすことで知られる薬剤は使用されていなかった。本試験期間中にその他に認められた臨床検査所見は、pegIFN/RBV による変化と一致するものであり、好中球減少症（最低値：29 日目の 0.62×10^9 c/L）、血小板減少症（血小板最低値：154 日目の 90×10^9 c/L）及びヘモグロビン低値（最低値：42 日目の 99 g/L）が認められた。

被験者は治験薬の投与を完了した。最終投与日は pegIFN α -2a が 162 日目（20 年 月 日）、アスナプレビル、ダクラタスビル及び RBV が 167 日目（20 年 月 日）であった。
 被験者は SVR24 を達成した。
 治験責任医師は、偶発的過量投与は治験薬投与と関連ありと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	$\mu\text{mol/L}$	U/L
基準値	0 - 47	0 - 22.2	0 - 47
26 日前	32	5.1	29
1 日前	34	10.3	27
7 日目	27	12	22
14 日目	27	17.1	22
29 日目	22	8.6	20
56 日目	55	6.8	77
74 日目	53	10.3	40
84 日目	242	10.3	225
92 日目	183	12	195
112 日目	74	15.4	76
140 日目	35	8.6	24
168 日目	32	10.3	22

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 50
26 日前	47
1 日前	39
7 日目	47
14 日目	45
29 日目	44
56 日目	43
74 日目	45
84 日目	44
92 日目	44
112 日目	44
140 日目	44
168 日目	42

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	150 - 400	1.2 - 4	0 - 0.5	121 - 163	4 - 11.1	1.8 - 7
26 日前	229	0.9	0.08	145	5.36	4.07

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 400	1.2 - 4	0 - 0.5	121 - 163	4 - 11.1	1.8 - 7
1 日前	193	NA	NA	128	3.8	NA
7 日目	173	0.79	0.04	146	2.43	1.43
14 日目	147	0.7	0.01	124	1.97	1.15
29 日目	164	0.45	0.02	107	1.16	0.62
42 日目	111	NA	NA	99	1.3	NA
56 日目	148	0.38	0.03	107	1.48	1.01
74 日目	107	0.25	0.05	116	2.44	2.07
84 日目	111	0.43	0.03	115	1.54	1.03
112 日目	102	0.38	0.04	110	1.55	1.06
140 日目	98	0.34	0.02	110	1.3	0.86
154 日目	90	0.44	0.03	110	1.35	0.83
168 日目	102	0.26	0.04	105	1.35	1
252 日目	168	0.71	0.18	139	3.36	2.27

被験者番号：AI447011-9-30			
有害事象名：アルコール乱用（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：411 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：		死亡	
		重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）	X
		中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）	
		その他の重要な有害事象	
治験薬／投与量：アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回			
投与群：アスナプレビル + ダクラタスビル（A 群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：男性	人種：白人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1a			
既往歴：頭・眼・耳鼻咽喉部：右眼白内障手術、両側翼状片切除、筋骨格系：慢性背部痛、肝胆道系：C 型肝炎、泌尿生殖器系：精管切除術、外傷による右精巣摘除、心血管系：リウマチ熱、皮膚系：類表皮嚢胞切除、アルコール摂取：1 週間にビール 1 杯、タバコ使用：1 日 1 箱を 40 年、2～3 年は禁煙			
関連する併用療法：hydrocodone／アセトアミノフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アセトアミノフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、モキシフロキサシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、イブプロフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ナプロキセンナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アトルバスタチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プレドニゾロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、制酸剤（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トリアムシノロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リドカイン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ナプロキセンナトリウム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ガバペンチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、オキシコドン + アセトアミノフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セファレキシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、venlafaxine（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プロメタジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、メクリジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、venlafaxine（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アセトアミノフェン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、naltrexone（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、チアミン塩酸塩（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、葉酸（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、naltrexone（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ツベルクリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、チアミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ロペラミド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェノバルビタール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ラニチジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、melatonin（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、デキストロメトルファン + グアイフェネシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、マグネシア乳（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、クロルフェニラミン + フェニレフリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、次硝酸ビスマス（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、複合ビタミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-9-30 は 6 歳の男性で、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 31624938 IU/mL (7.5 log IU/mL) であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

また、被験者の既往歴としてアルコール摂取が報告されていた。

被験者はAI447011試験に先行コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 600 mg 1 日 2 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回 (A 群) の処置にランダム化され、1 日目 (20 年 月 日) に投与を開始した。初期には治療に対する **successful response** が認められ、HCV RNA は 11 日目 (20 年 月 日) までに定量下限未満 (検出せず) となった。その後、ウイルス学的ブレイクスルーが認められ、6 週後 (38 日目、20 年 月 日) に 46 IU/mL であった HCV RNA 量は、8 週後 (51 日目、20 年 月 日) に 66504 IU/mL となった。51 日目 (20 年 月 日)、被験者は治験実施計画書に従い、レスキュー療法として pegIFN α -2a 180 μ g 週 1 回及び RBV 1 日総投与量 1200 mg の投与を開始した。

HCV RNA はレスキュー療法の効果が見られ、16 週後 (20 年 月 日) までに定量下限未満 (検出せず) となり、その状態がレスキュー療法完了まで継続した [最終投与日は pegIFN α -2a が 379 日目 (20 年 月 日)、アスナプレビル、ダクラタスビル及び RBV が 380 日目 (20 年 月 日)]。PegIFN/RBV の使用でよくみられる臨床検査値の著明な変化が投与中に認められ、好中球減少症 (最低値: 165 日目の 0.99×10^9 c/L)、血小板減少症 (最低値: 197 日目の 78×10^9 c/L) 及びヘモグロビン低値 (最低値: 75 日目の 124 g/L) が認められた。肝トランスアミナーゼについてはおおむね異常はなかった (下表)。初期にウイルス学的効果が認められたが、その後ウイルス学的リラプスが認められ、投与終了 4 週後 (20 年 月 日) に HCV RNA 量は 391 IU/mL となり、投与終了 12 週後 (20 年 月 日) に HCV RNA 量は 488757 IU/mL となった。

その後、被験者はうつ状態となり、アルコールを大量に摂取するようになった。アスナプレビル及びダクラタスビルの最終投与後 31 日目の本試験の 411 日目 (20 年 月 日) に被験者は重篤な有害事象である Grade 3 のアルコール乱用のため入院した。413 日目 (20 年 月 日)、「非重篤」の有害事象である Grade 1 の不眠症、Grade 2 のうつ病及び Grade 2 のアルコール症 (医師報告用語: アルコール依存) が発現したと報告された。同日の 413 日目、被験者はフェノバルビタール [415 日目 (20 年 月 日) まで継続] 並びに acetyl methoxytryptamine、チアミン及び葉酸 [すべて 425 日目 (20 年 月 日) まで継続] の投与を開始した。425 日目 (20 年 月 日)、naltrexone の投与が開始された。

425 日目 (20 年 月 日)、有害事象である不眠症及び重篤な有害事象である「アルコール乱用」は消失したと判断された。naltrexone の投与は 457 日目 (20 年 月 日) に中止された。「アルコール症」は 718 日目 (20 年 月 日) に消失した。うつ病はデータベースロック時点で継続していた。

治験責任医師は、アルコール乱用は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μ mol/L	U/L
基準値	8 - 37	3.4 - 20.5	7 - 47
15 日前	50	13.7	53
1 日前	46	13.7	40
7 日目	21	12	25
14 日目	25	13.7	20
29 日目	19	12	17
51 日目	20	20.5	18
60 日目	30	18.8	33
75 日目	41	17.1	40
85 日目	36	17.1	35
113 日目	39	13.7	35
137 日目	76	10.3	87

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	$\mu\text{mol/L}$	U/L
基準値	8 - 37	3.4 - 20.5	7 - 47
165 日目	49	15.4	49
197 日目	44	13.7	41
211 日目	35	20.5	44
225 日目	49	15.4	44
253 日目	58	12	50
281 日目	86	13.7	77
309 日目	70	10.3	65
339 日目	65	10.3	61
381 日目	67	8.6	56
577 日目	34	8.6	46

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 49
15 日前	50
1 日前	46
7 日目	47
14 日目	47
29 日目	48
51 日目	49
60 日目	48
75 日目	45
85 日目	46
113 日目	48
137 日目	45
165 日目	46
197 日目	47
211 日目	46
225 日目	45
253 日目	46
281 日目	48
309 日目	46
339 日目	44
381 日目	46
577 日目	45

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$	g/L	$\times 10^9 \text{ c/L}$	$\times 10^9 \text{ c/L}$
基準値	150 - 450	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 173	4 - 11.1	1.8 - 7
15 日前	218	1.42	0.06	165	5.26	3.41

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	150 - 450	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 173	4 - 11.1	1.8 - 7
1 日前	146	NA	NA	162	4.4	NA
7 日目	214	1.53	0.11	161	4.71	2.63
14 日目	258	1.68	0.1	155	5.08	2.86
29 日目	269	1.9	0.11	154	5.67	3.23
51 日目	222	1.5	0.13	156	5.35	3.3
60 日目	167	0.91	0.04	148	2.8	1.51
75 日目	137	NA	NA	124	2.9	NA
85 日目	128	0.69	0.02	126	2	1.04
105 日目	101	NA	NA	129	3.6	NA
113 日目	115	0.7	0.05	131	2.15	1.2
137 日目	102	0.57	0.02	141	2.14	1.36
165 日目	99	0.56	0.03	136	1.78	.99
197 日目	78	0.53	0.03	134	2.08	1.31
211 日目	114	0.49	0.02	144	2.51	1.72
225 日目	107	0.36	0.01	131	1.68	1.13
253 日目	95	0.46	0.02	135	2.27	1.59
281 日目	88	0.54	0.03	136	1.93	1.11
309 日目	85	0.41	0.02	133	2.2	1.57
339 日目	100	0.39	0.02	132	3.49	2.81
365 日目	112	0.5	0.03	140	4.35	3.52
381 日目	111	0.5	0.02	142	3.37	2.59
577 日目	220	1.04	0.15	152	6.18	4.51

被験者番号：AI447011-9-113			
有害事象名：過量投与（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：1日目）			
個別症例の詳細の作成理由：	死亡		
	重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）		X
	中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）		
	その他の重要な有害事象		
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1日2回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + ペグインターフェロン／リバビリン			
投与群：アスナプレビル 1日2回 + ダクラタスビル + pegIFNα/RBV（B1群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：6 歳	性別：女性	人種：白人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1a			
既往歴：筋骨格系：関節炎、手掌筋膜炎、神経系：末梢性ニューロパチー、肝胆道系：C型肝炎、内分泌・代謝系：甲状腺機能低下症			
関連する併用療法：ガバペンチン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、複合ビタミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エストラジオール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トラゾドン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、レボチロキシシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、トリアムシノロン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ジフェンヒドラミン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒドロコルチゾン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、prednisone（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、フェキシフェナジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒドロキシジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、halobetasol（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、インターフェロンアルファ-2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-9-113 は 6 歳の女性で、ジェノタイプ 1a の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 2916318 IU/mL（6.465 log IU/mL）であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「TT」であった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1日2回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回 + pegIFNα-2a 180 µg 週1回 + RBV 1日総投与量 1000 mg（B1群）の処置にランダム化され、1日目（20 年 月 日）に投与を開始した。

7日目（20 年 月 日）、施設で錠剤数を調べたところ、被験者はダクラタスビルを倍量服用していたことが判明した。即ち被験者は1日目（20 年 月 日）から7日目（20 年 月 日）までダクラタスビルを1日 60 mg ではなく 120 mg 服用していた。7日目の臨床検査では、継続する白血球減少症（ 2.76×10^9 c/L）が認められた。これは、pegIFN/RBV の継続投与でよくみられる所見であった。7日目の臨床検査では、投与期間中に継続する軽度の好中球減少症（ 1.24×10^9 c/L）が認められ、pegIFN の使用でよくみられる所見であった。

本事象に対する治療は行われず、治験薬に関連する処置は取られなかった。被験者はダクラタスビル、アスナプレビル及び RBV の適切な投与方法に関する助言を受けた。

本事象は7日目（20 年 月 日）に消失したと判断された。

HCV に対する治療効果が認められ、被験者は本試験を無事に完了した。最終投与日は pegIFNα-2a が 162 日目（20 年 月 日）、アスナプレビル、ダクラタスビル及び RBV が 168 日目（20 年 月 日）であった。

その後、被験者は SVR24 を達成した。

治験責任医師は、過量投与は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	8 - 37	3.4 - 20.5	7 - 47
22 日前	44	12	43
1 日前	38	12	42
7 日目	26	12	24
14 日目	21	17.1	16
29 日目	18	12	16
57 日目	60	10.3	80
84 日目	44	17.1	80
113 日目	58	8.6	76
141 日目	33	12	36
169 日目	24	10.3	18

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 49
22 日前	46
1 日前	46
7 日目	45
14 日目	40
29 日目	42
57 日目	46
84 日目	43
113 日目	42
141 日目	41
169 日目	43

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	g/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L
基準値	150 - 450	1.2 - 4	0 - 0.5	120 - 160	4 - 11.1	1.8 - 7
22 日前	296	2.19	0.13	145	6.56	3.8
1 日前	233	NA	NA	149	5.2	NA
7 日目	206	1.27	0.07	142	2.76	1.24
14 日目	145	0.93	0.03	119	2.35	1.22
29 日目	237	0.81	0.04	108	1.8	0.83
57 日目	138	0.6	0.09	123	2.07	1.18
84 日目	146	0.73	0.05	129	2.07	1.11
113 日目	150	0.79	0.11	129	2.61	1.42
141 日目	114	1	0.13	124	2.72	1.37
169 日目	146	0.82	0.13	128	3.49	2.28

被験者番号：AI447011-13-158			
有害事象名：前立腺癌（重症度：中等度／Grade 2、因果関係：関連なし、発現日：157 日目）			
個別症例の詳細の作成理由：		死亡	
		重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）	X
		中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）	
		その他の重要な有害事象	
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回			
投与群：アスナプレビル 1 日 1 回 + ダクラタスビル（A2 群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：黒人／アフリカ系米国人	民族：非ヒスパニック系／ラテン系
現病歴：C 型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b			
既往歴：筋骨格系：変形性脊椎症、頸部脊柱管狭窄症、頸椎椎間板固定、脊髄症を伴う頸部脊椎症、腰痛、精神系：軽度うつ病、消化器系：断続的右上腹部痛、左下腹部痛、嚥下障害、肝胆道系：C 型慢性肝炎、呼吸器系：息切れ、頭・眼・耳鼻咽喉部：副鼻腔疾患、結膜炎、副鼻腔感染、その他：不眠症、疲労、神経系：手根管症候群、頭痛、免疫系・アレルギー：季節性アレルギー			
関連する併用療法：metaxalone（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、プレガバリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、セレコキシブ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ゾルピデム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、タムスロシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アジスロマイシン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、シタロプラム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペグインターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-13-158 は 5 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であり、1 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 9784388 IU/mL（6.991 log IU/mL）であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1 日 1 回 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回（A2 群）の処置にランダム化され、1 日目（20 年 月 日）に投与を開始した。

ウイルス学的効果が認められ、HCV RNA は 4 週間後（20 年 月 日）までに定量下限未満（検出せず）となり、その状態が投与終了（20 年 月 日）まで継続した。終了時点での HCV RNA は定量下限未満（検出）であった。

投与中、臨床検査の結果から Grade 1 の前立腺特異性抗原（PSA）増加（数値未報告）が 71 日目（20 年 月 日）に認められ、被験者は 73 日目（20 年 月 日）に Grade 1 の前立腺炎と診断された。被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与を 73 日目（20 年 月 日）から 102 日目（20 年 月 日）まで受けた。PSA 値は上昇したままであった。

本試験の 157 日目（20 年 月 日）、前立腺生検により前立腺腺癌が確認された。治験責任医師は重篤な有害事象である Grade 2 の前立腺癌（医師報告用語：前立腺腺癌）を報告した。治験薬投与に関連する処置は取られなかった。211 日目（20 年 月 日）、前立腺密封小線源療法及びシード線源の挿入が行われた。240 日目（20 年 月 日）、I¹²⁵ 放射線シード線源が挿入され、タムスロシンの投与が 245 日目（20 年 月 日）に開始された。前立腺癌は 260 日目（20 年 月 日）に消失したと判断された。phenazopyridine の投与が 298 日目（20 年 月 日）に開始された。前立腺特異性抗原増加は 476 日目（20 年 月 日）に、前立腺炎は 506 日目（20 年 月 日）に消失したと判断された。

被験者は治験薬の投与を完了し、アスナプレビル及びダクラタスビルの最終投与を 168 日目 (20 年 月 日) に受けた。

当該被験者には、投与終了 4 週後にリラプスが認められた。

治験責任医師は、前立腺癌は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	μmol/L	U/L
基準値	15 - 41	5.1 - 20.5	17 - 53
26 日前	61	8.6	51
1 日前	56	22.2	43
8 日目	35	8.6	28
14 日目	30	5.1	16
28 日目	31	8.6	18
56 日目	36	10.3	16
85 日目	38	12	20
113 日目	29	5.1	17
140 日目	30	5.1	15
168 日目	31	8.6	13

血液生化学検査

	アルブミン
単位	g/L
基準値	37 - 49
26 日前	48
1 日前	41
8 日目	44
14 日目	44
28 日目	42
56 日目	41
85 日目	45
113 日目	41
140 日目	42
168 日目	41

全血球計算

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	g/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L
基準値	173 - 402	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 170	4.1 - 11.1	1.8 - 7
26 日前	340	2.21	0.04	165	4.82	2.08
1 日前	275	NA	NA	155	4.2	NA
8 日目	331	1.91	0.05	150	4.28	1.88
14 日目	266	3.13	0.07	145	6.15	2.37
28 日目	245	1.8	0.06	146	4.44	2.05

	血小板	リンパ球	好酸球絶対数	ヘモグロビン	白血球	好中球絶対数
単位	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L	g/L	$\times 10^9$ c/L	$\times 10^9$ c/L
基準値	173 - 402	1.2 - 4	0 - 0.5	132 - 170	4.1 - 11.1	1.8 - 7
56 日目	309	1.75	0.1	149	3.79	1.63
85 日目	274	2.27	0.03	146	4.56	1.76
113 日目	293	1.83	0.06	141	4.57	2.19
140 日目	273	1.8	0.09	148	4.48	2.2
168 日目	298	1.32	0.09	148	3.92	2.06

被験者番号：AI447011-24-88			
有害事象名：パニック発作（重症度：重度／Grade 3、因果関係：関連なし、発現日：51日目）			
個別症例の詳細の作成理由：		死亡	
		重篤な有害事象（投与との因果関係を問わない）	X
		中止に至った有害事象（投与との因果関係を問わない）	
		その他の重要な有害事象	
治験薬／投与量：アスナプレビル 200 mg 1日2回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回			
投与群：アスナプレビル 1日2回 + ダクラタスビル（A1群）		初回投与日：20 年 月 日	
年齢：5 歳	性別：男性	人種：白人	民族：該当なし
現病歴：C型慢性肝炎、ジェノタイプ：1b			
既往歴：心血管系：動脈性高血圧（19 年）、精神系：軽度抑うつ症候群、肝胆道系：ウイルス性C型肝炎（19 年）、内分泌・代謝系：甲状舌管嚢胞摘除（19 年）			
関連する併用療法：パラセタモール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ブロマゼパム（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ビソプロロール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、amisulpride（20 年 月 日 - 20 年 月 日、20 年 月 日 - 20 年 月 日、20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エポエチンアルファ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペリンドプリル + インダパミド（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、パラセタモール（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ヒドロキシジン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、エポエチンアルファ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペグインターフェロンアルファ-2b（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、アマンタジン／プラセボ（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、ペグインターフェロンアルファ-2a（20 年 月 日 - 20 年 月 日）、リバビリン（20 年 月 日 - 20 年 月 日）			

臨床概要：

被験者 AI447011-24-88 は 5 歳の男性で、ジェノタイプ 1b の C 型慢性肝炎患者であり、-22 日目（20 年 月 日）のベースラインの HCV RNA 量は 7794640 IU/mL（6.892 log IU/mL）であった。被験者はペグインターフェロン（pegIFN）及びリバビリン（RBV）の null responder であり、宿主側のインターロイキン 28B の遺伝子型は「CT」であった。

被験者には関連する軽度うつ病及び動脈性高血圧の病歴があり、ビソプロロールの投与を受けていた。

被験者は AI447011 試験に追加コホートとして組み入れられ、アスナプレビル 200 mg 1日2回 + ダクラタスビル 60 mg 1日1回（A1群）の処置にランダム化され、1日目（20 年 月 日）に投与を開始した。初期には治療効果が認められ、HCV RNA は 14 日目（20 年 月 日）までに定量下限未満（検出せず）となったが、6 週後（42 日目、20 年 月 日）に HCV RNA 量は 3378 IU/mL となりウイルス学的ブレイクスルーが疑われた。8 週後（52 日目、20 年 月 日）に 581109 IU/mL となったことからウイルス学的ブレイクスルーと判定された。被験者はレスキュー療法の開始を選択し、BMS 製剤に pegIFN α -2a 及び RBV が追加投与された。

ウイルス学的ブレイクスルーと判定され、レスキュー療法が開始された 51 日目（20 年 月 日）と同日に、パニック発作及び Grade 2 の血圧上昇（血圧値は未入手）が認められ、入院に至った。治験責任医師は重篤な有害事象の Grade 3 のパニック発作を報告した。これらの事象による治験薬投与に関連する処置は取られなかった。有害事象発現時点での臨床検査（全血球計算、血液生化学検査、肝機能検査）の結果に異常は認められなかった。パニック発作に対しブロマゼパムが投与された。同日（51 日目）、血圧上昇は処置なしで消失した。パニック発作は 52 日目（20 年 月 日）に消失し、被験者は同日退院した。

レスキュー療法に対し successful response が認められ、HCV RNA は 28 週後（197 日目、20 年 月 日）までに定量下限未満（検出せず）となった。

レスキュー療法の実施中、HCV RNA は定量下限未満（検出せず）であった。被験者はレスキュー療法を完了した。最終投与日は pegIFN α -2a 及び RBV が 341 日目（20 年 月 日）、アスナプレビル及びダクラタスビルが 392 日目（20 年 月 日）であった。

当該被験者には、投与終了 4 週後（20 年 月 日）にリラプスが認められた。

治験責任医師は、パニック発作は治験薬投与と関連なしと判断した。

肝機能検査

	AST	総ビリルビン	ALT
単位	U/L	$\mu\text{mol/L}$	U/L
基準値	10 - 45	3 - 19	5 - 50
22 日前	63	12	90
8 日前	47	10	62
1 日前	50	14	75
7 日目	23	12	29
14 日目	17	12	19
28 日目	21	5	22
52 日目	28	11	34
78 日目	23	15	20
112 日目	21	15	21
141 日目	24	15	23
169 日目	25	17	21
197 日目	21	15	22
224 日目	25	12	22
254 日目	22	14	23
282 日目	24	7	18
310 日目	24	13	22
337 日目	26	14	21
364 日目	24	13	21
392 日目	26	8	24
420 日目	20	4	16
476 日目	30	7	33
560 日目	37	8	55

血液生化学検査

	アルブミン	塩化物	ナトリウム	カリウム
単位	g/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
基準値	37 - 49	95-113	135-146	3.6-5.2
22 日前	45	106	141	4.1
8 日前	43	107	144	5.0
1 日前	40	106	140	4.30
7 日目	41	106	141	4.8
14 日目	41	105	141	3.9
28 日目	45	109	145	4.0
52 日目	41	104	139	3.7

	アルブミン	塩化物	ナトリウム	カリウム
単位	g/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
基準値	37 - 49	95-113	135-146	3.6-5.2
78 日目	39	108	139	4.3
112 日目	39	111	140	3.9
141 日目	41	111	143	4.8
169 日目	40	107	139	4.2
197 日目	41	106	137	4.1
224 日目	41	107	138	3.6
254 日目	41	104	138	4.9
282 日目	40	105	139	3.6
310 日目	40	106	140	4.0
337 日目	40	105	138	4.0
364 日目	42	105	139	4.3
392 日目	42	106	139	3.8
420 日目	43	105	140	3.8
476 日目	44	104	141	4.7
560 日目	43	103	139	4.6

グルコース

単位	mmol/L
基準値	NA
52 日目	5.3

カルシウム

単位	mmol/L
基準値	2.2-2.65
22 日前	2.25
8 日前	2.31
1 日前	2.34
7 日目	2.22
14 日目	2.19
28 日目	2.26
52 日目	2.27
78 日目	1.80
112 日目	2.01
141 日目	2.02
169 日目	2.12
197 日目	2.02
224 日目	1.96
254 日目	2.04
282 日目	2.07
310 日目	2.05
337 日目	2.00
364 日目	2.07

単位	mmol/L
基準値	2.2-2.65
392 日目	1.98
420 日目	2.14
476 日目	2.29
560 日目	2.28

重炭酸イオン

単位	mmol/L
基準値	23-31
22 日前	21
8 日前	24
1 日前	26
7 日目	26
14 日目	25
28 日目	20
52 日目	25
78 日目	20
112 日目	20
141 日目	25
169 日目	23
197 日目	23
224 日目	21
254 日目	23
282 日目	26
310 日目	24
337 日目	23
364 日目	24
392 日目	21
420 日目	24
476 日目	22
560 日目	23

腎機能検査

	尿素	クレアチニン
単位	mmol/L	μmol/L
基準値	3.2-8.6	62-124
22 日前	8.1	79
8 日前	6.1	77
1 日前	8.30	72
7 日目	6.6	78
14 日目	6.8	77
28 日目	7.6	84
52 日目	7.4	76
78 日目	5.5	84

	尿素	クレアチニン
単位	mmol/L	μmol/L
基準値	3.2-8.6	62-124
112 日目	6.8	87
141 日目	6.4	75
169 日目	7.9	84
197 日目	7.1	88
224 日目	6.4	80
254 日目	7.1	71
282 日目	8.0	71
310 日目	7.6	72
337 日目	6.8	84
364 日目	7.7	77
392 日目	7.2	85
420 日目	7.3	69
476 日目	8.8	98
560 日目	10.2	126

全血球計算

	血小板	リンパ球	白血球	好酸球絶対数	ヘマトクリット	ヘモグロビン	好中球絶対数
単位	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	× 10 ⁹ c/L	vol	g/L	× 10 ⁹ c/L
基準値	150 - 450	1.5 - 4	4 - 11.1	0.04 - 0.7	0.4 - 0.54	132 - 170	2.5 - 7.5
22 日前	249	2.26	8.8	0.27	0.504	166	5.24
1 日前	266	1.59	6.86	0.08	0.458	152	4.58
7 日目	270	1.76	6.03	0.14	0.47	154	3.57
14 日目	252	2.39	7.4	0.15	0.421	139	3.94
28 日目	261	2.2	6.14	0.17	0.432	145	3.01
52 日目	252	1.93	6.92	0.1	0.431	143	4.37
78 日目	278	1.34	3.15	0.03	0.347	107	1.42
112 日目	191	1.16	2.75	0.03	0.345	100	1.22
141 日目	226	1.29	2.71	0.03	0.418	119	1.09
169 日目	251	1.33	2.69	0.05	0.443	131	1.01
197 日目	168	1.08	5.29	0.04	0.362	107	3.73
224 日目	211	1.01	2.34	0.08	0.341	102	0.93
254 日目	235	1.27	2.61	0.05	0.415	119	0.92
282 日目	200	0.85	2.82	0.06	0.362	106	1.59
310 日目	194	0.68	2.14	0.04	0.352	99	1.14
337 日目	264	0.66	2.27	0.05	0.39	113	1.17
364 日目	175	0.78	2.41	0.05	0.365	107	1.26
392 日目	220	0.86	2.08	0.02	0.363	103	0.95
420 日目	197	0.82	3.99	0.09	0.396	119	2.61
476 日目	256	1.05	4.52	0.06	0.468	146	2.95
560 日目	283	1.97	7.35	0.23	0.381	123	4.48

出典：5.3.5.2.3（表 S.6）

2.7.6.28 AI447039 試験（参考資料、5.3.3.4.10）

試験の標題：女性健康被験者を対象としたダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル併用投与がエチニルエストラジオール及び norethindrone acetate 配合経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を評価する第1相オープンラベル試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [redacted]、[redacted]（米国）及び [redacted]、[redacted]（米国）：2施設

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験の相：第1相

目的

主要目的

- 定常状態のダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）及びアスナプレビルが norethindrone（NE）及びエチニルエストラジオール（EE）の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 女性健康被験者において、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与に経口避妊薬（OC）を併用したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、妊娠可能な女性健康被験者を対象としたオープンラベル、3 サイクル、1 系列試験であった。被験者は1日目の治験薬初回投与前28日以内にスクリーニング検査を受けた。適格例は-1日目に2施設のうちのいずれかに入院し、-1～1日目、19～22日目、47～50日目及び66～78日目に当該施設に滞在した。試験期間は、スクリーニング期間を含め、約107日間であった。

- サイクル1では、被験者の月経周期に関係なく、すべての被験者に低用量 OC [Loestrin[®] 1/20：norethindrone acetate（NEA）1 mg 及び EE 20 µg] を1日1回21日間投与し（1～21日目）、21日目に投与後24時間までのEE及びNEの薬物動態解析用のサンプルを連続採取した。22～28日目は治験薬の投与を行わなかった。
- サイクル2では、すべての被験者に高用量 OC (Loestrin 1.5/30:NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg) を1日1回21日間投与し（29～49日目）、49日目に投与後24時間までのEE及びNEの薬物動態解析用のサンプルを連続採取した。50～56日目は治験薬の投与を行わなかった。

- サイクル3では、すべての被験者に高用量OC (Loestrin 1.5/30:NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg) を1日1回10日間単独投与し(57～66日目)、次いで、高用量OCとダクラタスビル(60 mg 1日1回) 及びアスナプレビル (100 mg 1日2回) を11日間併用投与した(67～77日目、被験者は入院)。77日目に投与後24時間までのEE及びNEの薬物動態解析用のサンプルを連続採取した。

サイクル1での低用量OC投与を処置A、サイクル2及びサイクル3での高用量OC投与を処置B、サイクル3での高用量OCとダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与を処置Cとした。

入院期間以外のOC投与は午前投与とした。入院中は、午前投与として午前8時00分前後に治験薬を投与し、午前投与の約12時間後の午後8時00分前後に午後投与(アスナプレビルのみ)を行った。

被験者は、薬物動態解析用のサンプル採取日(21、49及び77日目)の午前投与前8時間から投与後4時間以上の間、絶食(摂水は可)とした。薬物動態解析用のサンプル採取日の昼食は投与約4時間後に提供された。

入院中のダクラタスビル及びアスナプレビル投与日(薬物動態解析用のサンプル採取日を除く)には、午前投与前8時間から投与後2時間の間、絶食(摂水は可)とした。昼食は投与約4時間後に提供された。施設の判断で、午前投与の約8及び14時間後に軽食が連日提供された。夕食は午前投与の約9.5時間後に提供され、投与約10時間後までに摂取した。アスナプレビルの午後投与(午前投与の約12時間後)前の絶食は不要としたが、午後投与後少なくとも2時間は食事の提供を行わなかった。

試験期間中、身体測定値、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体温、身体所見及び12誘導心電図の評価を実施し、安全性を評価した。

試験デザインの概略を図2.7.6.28-1に示す。

図 2.7.6.28-1 試験デザインの概略図

スクリーニング	入院	サイクル1		サイクル2		サイクル3	退院
→ -28～-2日目	→ -1日目	→ 1～21日目	→ 22～28日目	→ 29～49日目	→ 50～56日目	→ 57～77日目	→ 78日目
	-1～1日目 入院	低用量OC	OC投与 なし ^a	高用量OC	OC投与 なし ^a	57～66日目 高用量OC、 67～77日目 高用量OC + ダク ラタスビル及びア スナプレビル	
		21日目 薬物動態解析 用サンプル 採取		49日目 薬物動態解析 用サンプル 採取		77日目 薬物動態解析用 サンプル採取	
		19～22日目 入院		47～50日目 入院		66～78日目 入院	

^a 22～28日目及び50～56日目の「OC投与なし」の期間中は、治験薬の投与を行わなかった。

注：サイクル1(処置A) = 低用量OC (Loestrin 1/20 : NEA 1 mg 及び EE 20 µg)、サイクル2及びサイクル3

の 57～66 日目（処置 B）＝高用量 OC（Loestrin 1.5/30：NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg）、サイクル 3 の 67～77 日目（処置 C）＝高用量 OC＋ダクラタスビル（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回）及びアスナプレビル（アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回）

被験者数（計画時及び解析時）

評価可能例が 28 例となるよう、最大 40 例を登録し、投与する計画とした。40 例が投与を受け、26 例が試験を完了した。40 例全員を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とし、37 例を評価可能な薬物動態解析対象集団とした。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～40 歳、BMI 18.0～32.0 kg/m² で、既往歴、身体所見、身体測定値、バイタルサイン、体温、心電図及び臨床検査の評価により健康と判断された女性を本試験への参加適格者とした。妊娠可能な女性は授乳中又は妊娠中ではないこととし、投与開始前に少なくとも 3 ヶ月間連続で EE 配合経口避妊薬による適切な避妊法を使用していることとした。また、すべての女性は治験薬の投与開始前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

- ・ダクラタスビル 60 mg 錠を 1 日 1 回経口投与（ロット番号：■68 及び■2616）
- ・アスナプレビル軟カプセル 100 mg を 1 日 2 回経口投与（1 日量 200 mg、ロット番号：■98 及び■2536）
- ・高用量の配合 OC として、Loestrin 1.5/30 錠（NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg）を投与（ロット番号：■03948A）

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

- ・低用量の配合 OC として、Loestrin 1/20 錠（NEA 1 mg 及び EE 20 µg）を投与（ロット番号：■03863A）
- ・高用量の配合 OC として、Loestrin 1.5/30 錠（NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg）を投与（ロット番号：■03948A）

評価項目

安全性

安全性の評価は、報告された有害事象の医学的評価、臨床検査、バイタルサイン、体温、身体所見及び心電図の結果に基づき行った。有害事象の発現割合の表を作成し、潜在的な重大性及び臨床的重要性について評価した。

薬物動態

主要評価項目は、最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から 24 時間後までの 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(TAU)）を指標とした EE 及び NE の全身曝露量に、ダクラタスビル及びアスナプレビルが及ぼす影響とした。

副次評価項目は、EE 及び NE の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）とした。

EE 及び NE の血漿中濃度測定用として、21、49 及び 77 日目の OC 投与前から投与 24 時間後まで血液サンプルを連続採取した。EE 及び NE の全身曝露量は、C_{max}、T_{max} 及び AUC(TAU)を指標に評価した。

統計手法

被験者数の設定

EE 及び NE の C_{max} 及び AUC(TAU)ともに、幾何平均値比（サイクル 3/サイクル 2）の 90%信頼区間が同等性の範囲（0.80～1.25）に含まれる場合、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与は高用量 OC 投与後の EE 及び NE の曝露量に影響を及ぼさないと結論づけた（主要仮説）。また、EE 及び NE の C_{max} 及び AUC(TAU)ともに、幾何平均値比（サイクル 3/サイクル 1）の 90%信頼区間の下限が 0.80 を超えた場合、高用量 OC とアスナプレビル及びダクラタスビル併用投与時の EE 及び NE の薬物動態は、低用量 OC 単独投与時の薬物動態を下回らないと結論づけた（副次仮説）。

ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与が高用量 OC 投与後の EE 及び NE の薬物動態に影響を及ぼさないと仮定した場合（幾何平均値比 = 1.00）、評価可能な被験者数が 28 例のとき、全体の検出力 94.9%で、EE 及び NE の C_{max} 及び AUC(TAU)の幾何平均値比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲（0.80～1.25）に含まれる。5%の差があるとした場合（幾何平均値比 = 0.95）、評価可能な被験者数が 28 例のとき、全体の検出力 82.8%以上で、EE 及び NE の C_{max} 及び AUC(TAU)の幾何平均値比の 90%信頼区間が事前に規定した範囲（0.80～1.25）に含まれる。

高用量 OC とアスナプレビル及びダクラタスビル併用投与時の EE 及び NE の薬物動態が低用量 OC 単独投与時と同程度と仮定した場合（幾何平均値比 = 1.00）、評価可能な被験者数が 28 例のとき、全体の検出力 97.4%で、EE 及び NE の C_{max} 及び AUC(TAU)の幾何平均値比の 90%信頼区間の下限が 0.80 を超える。5%の差があるとした場合（幾何平均値比 = 0.95）、評価可能な被験者数が 28 例のとき、全体の検出力 83.1%以上で、EE 及び NE の C_{max} 及び AUC(TAU)の幾何平均値比の 90%信頼区間の下限が 0.80 を超える。

これらの計算は Diletti らが報告した手法を用い、EE 及び NE の log(C_{max})及び log(AUC)がともに正規分布し、過去の試験データ及び文献データより被験者内標準偏差（対数スケール）が NE ではそれぞれ 0.192 及び 0.160 以下、EE ではそれぞれ 0.212 及び 0.154 以下であるという仮定に基づいている。

脱落を考慮し、評価可能例が少なくとも 28 例となるよう、スクリーニング時に選択基準を満たす十分な数（最大 40 例）の被験者が必要と判断した。脱落例が生じた場合、治験依頼者の判断で

補充できるものとした。

安全性

有害事象は器官別大分類、基本語及び処置別に一覧及び表を作成した。バイタルサイン、体温、心電図及び臨床検査の結果についても一覧を作成し、要約した。身体所見及び臨床検査値の異常も一覧に示した。心電図は治験責任医師が評価し、異常が認められた場合には一覧を作成した。

薬物動態

全3サイクルでEE及びNEの血漿中濃度測定用のサンプルを解析した。

低用量OC単独投与（サイクル1）、高用量OC単独投与（サイクル2）及び高用量OCとアスナプレビル及びダクラタスビル併用投与（サイクル3）の反復投与後の薬物動態に基づき、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与がEE及びNEのAUC(TAU)及びC_{max}に及ぼす影響を評価するため、処置（サイクル1～3）を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした一般化線形混合効果モデルを用いて、薬物動態パラメータの対数変換値に対して、併用による影響の推定及び信頼区間の算出を行った。幾何平均値比（サイクル3/サイクル2及びサイクル3/サイクル1）の90%信頼区間は、上記モデルで算出した値を逆対数変換して推定した。

EE及びNEともに、AUC(TAU)及びC_{max}の幾何平均値比（サイクル3/サイクル2）の90%信頼区間が事前に規定した範囲（0.80～1.25）に含まれた場合、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与は高用量OC投与後のEE及びNEの薬物動態に影響を及ぼさないと結論づけた（主要仮説）。

EE及びNEともに、AUC(TAU)及びC_{max}の幾何平均値比（サイクル3/サイクル1）の90%信頼区間の下限が0.80を超えた場合、高用量OCとアスナプレビル及びダクラタスビル併用投与時のEE及びNEの薬物動態は低用量OC単独投与時の薬物動態を下回らないと結論づけた（副次仮説）。

全3サイクルで、EE及びNEの関連するすべての薬物動態パラメータの要約統計量を処置別に表に示し、それぞれの比較について、C_{max}及びAUC(TAU)の比を算出した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表2.7.6.28-1に要約する。

表 2.7.6.28-1 被験者の内訳

	施設 001 n (%)	施設 002 n (%)	合計 n (%)
登録例数	46	10	56
投与期へ移行した被験者数 ^a	32 (69.6)	8 (80.0)	40 (71.4)
投与期へ移行しなかった被験者数 ^a	14 (30.4)	2 (20.0)	16 (28.6)

	施設 001 n (%)	施設 002 n (%)	合計 n (%)
被験者の同意撤回 ^a	3 (6.5)	0 (0)	3 (5.4)
追跡不能 ^a	1 (2.2)	0 (0)	1 (1.8)
試験基準を満たさなくなった ^a	10 (21.7)	0 (0)	10 (17.9)
その他 ^a	0 (0)	2 (20.0)	2 (3.6)
試験を完了した被験者数 ^b	23 (71.9)	3 (37.5)	26 (65.0)
試験を完了しなかった被験者数 ^b	9 (28.1)	5 (62.5)	14 (35.0)
有害事象 ^b	1 (3.1)	0 (0)	1 (2.5)
追跡不能 ^b	1 (3.1)	1 (12.5)	2 (5.0)
試験基準を満たさなくなった ^b	2 (6.3)	0 (0)	2 (5.0)
被験者の同意撤回 ^b	4 (12.5)	4 (50.0)	8 (20.0)
その他 (A1447039-1-17 : 66 日目の入院時に来院せず) ^b	1 (3.1)	0 (0)	1 (2.5)
解析から除外された被験者数 ^b			
全投与例 (安全性データセット) ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)
薬物動態解析対象集団 ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0)
評価可能な薬物動態解析対象集団 ^b	0 (0)	3 (37.5)	3 (7.5)

略語 : % = 被験者の割合、n = 被験者数、

注 : 施設 001 = (米国フロリダ州)、施設 002 = (米国カンザス州)

^a 登録例数を分母とした割合

^b 投与期移行例数を分母とした割合

治験薬を 1 回でも投与された被験者のベースライン及び人口統計学的特性を表 2.7.6.28-2 に要約する。評価可能な薬物動態解析対象集団 (N = 37) の人口統計学的特性は、全投与例 (N = 40) の人口統計学的特性と類似していた。

表 2.7.6.28-2 ベースライン及び人口統計学的特性

項目	全投与例 (N = 40)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	29.9 (6.04)
範囲 (最小値、最大値)	18, 40
年齢区分 (%)	
< 65	40 (100.0)
≥ 65	0
性別、n (%)	
男性	0
女性	40 (100.0)
人種、n (%)	
白人	35 (87.5)
黒人／アフリカ系米国人	5 (12.5)

項目	全投与例 (N = 40)
民族性、n (%)	
ヒスパニック系／ラテン系	33 (82.5)
非ヒスパニック系／ラテン系	7 (17.5)
身長 (cm)	
平均値 (SD)	160.50 (6.088)
中央値 (最小値、最大値)	160.00 (149.9, 173.0)
体重 (kg)	
平均値 (SD)	67.33 (9.029)
中央値 (最小値、最大値)	68.10 (48.8, 85.0)
BMI (kg/m ²)	
平均値 (SD)	26.20 (3.650)
中央値 (最小値、最大値)	26.20 (18.6, 31.9)

略語：N = 被験者数、n = 欠測のない観察数、SD = 標準偏差

安全性

死亡は認められなかった。重篤な有害事象が1件（虫垂炎）認められ、治験責任医師により重度で治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は、本事象により試験を早期中止した。

40例中16例（40.0%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。2例以上に認められた有害事象（発現割合 5%以上）は、食欲減退、頭痛、悪心、上気道感染、便秘、無力症及び外陰腔真菌感染であった。

有害事象が認められた被験者のうち13例（32.5%）は軽度、2例（5.0%）は中等度、1例（2.5%）は重度であった。この重度の有害事象は重篤な有害事象の虫垂炎で治験薬と関連なしと判断された。当該被験者は本事象により試験を中止した。

7例（17.5%）に、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が少なくとも1件認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、処置Aでは悪心、頭痛、無力症及び不正子宮出血、処置Cでは食欲減退、便秘、悪心、頭痛、下痢及び発疹であった。処置Bでは、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

1例（2.5%）に、臨床検査値の著しい異常に該当する血清クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、治験責任医師により有害事象と判断された（基本語：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）。血清クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との関連なしと判断された。当該被験者を除き、本試験のいずれの被験者でも、臨床的に重要と判断された臨床検査値の著しい異常は認められなかった。

有害事象はすべて、試験終了時まで消失した。

有害事象全体の要約を表 2.7.6.28-3 に示す。

表 2.7.6.28-3 処置別の有害事象の要約（全投与例）

項目	処置 A N = 40 (n [%])	処置 B N = 33 (n [%])	処置 C N = 29 (n [%])	全体 N = 40 (n [%])
有害事象の総発現例数	10 (25.0)	7 (21.2)	7 (24.1)	16 (40.0)
試験中止に至った有害事象	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)
重篤な有害事象	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
有害事象発現例（重症度別）：				
軽度	7 (17.5)	7 (21.2)	7 (24.1)	13 (32.5)
中等度	2 (5.0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.0)
重度	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (2.5)

略語：N = 被験者数、n = 欠測のない観察数

処置：A = 低用量 OC（Loestrin 1/20：NEA 1 mg 及び EE 20 µg）、B = 高用量 OC（Loestrin 1.5/30：NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg）、C = 高用量 OC + ダクラタスビル（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回）及びアスナプレビル（アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回）

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン値が薬物性肝障害の可能性の基準に該当した被験者はいなかった。

試験期間中、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に重要な所見は認められなかった。

薬物動態

EE の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.28-4 に、ダクラタスビル及びアスナプレビル反復投与が EE の薬物動態に及ぼす影響の統計解析結果を表 2.7.6.28-5 に示す。また、NE の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.28-6 に、ダクラタスビル及びアスナプレビル反復投与が NE の薬物動態に及ぼす影響の統計解析結果を表 2.7.6.28-7 に示す。

表 2.7.6.28-4 エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータの要約統計量（評価可能な薬物動態解析対象集団）

パラメータ 統計量	処置		
	A	B	C
C _{max} (pg/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	77.5 [36] (26)	116 [31] (30)	107 [26] (25)
T _{max} (h) 中央値 [N] (最小値-最大値)	1.50 [36] (1.00 - 3.00)	1.50 [31] (1.00 - 3.00)	1.50 [26] (1.00 - 4.00)
AUC(TAU) (pg*h/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	764 [36] (31)	1141 [31] (31)	972 [26] (26)

略語：CV% = 変動係数、N = 被験者数

処置 A = 低用量 OC (Loestrin 1/20 : NEA 1 mg 及び EE 20 µg)

処置 B = 高用量 OC (Loestrin 1.5/30 : NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg)

処置 C = 高用量 OC + ダクラタスビル (ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回) 及びアスナプレビル (アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回)

表 2.7.6.28-5 ダクラタスビル及びアスナプレビルがエチニルエストラジオールのCmax及びAUC(TAU)に及ぼす影響の統計解析結果 (評価可能な薬物動態解析対象集団)

パラメータ	処置及び比較	調整済み 幾何平均値	調整済み 幾何平均値比	90%信頼区間
Cmax (pg/mL)	A	77.6		(72.1, 83.6)
	B	114		(105, 124)
	C	106		(98.1, 114)
	C vs. B		0.925	(0.861, 0.994)
	C vs. A		1.362	(1.281, 1.449)
AUC(TAU) (pg*h/mL)	A	763		(700, 832)
	B	1130		(1033, 1235)
	C	970		(896, 1049)
	C vs. B		0.858	(0.826, 0.892)
	C vs. A		1.271	(1.211, 1.334)

処置 A = 低用量 OC (Loestrin 1/20 : NEA 1 mg 及び EE 20 µg)

処置 B = 高用量 OC (Loestrin 1.5/30 : NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg)

処置 C = 高用量 OC + ダクラタスビル (ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回) 及びアスナプレビル (アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回)

表 2.7.6.28-6 Norethindroneの薬物動態パラメータの要約統計量 (評価可能な薬物動態解析対象集団)

パラメータ 統計量	処置		
	A	B	C
Cmax (pg/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	14583 [37] (31)	19587 [31] (26)	17877 [26] (30)
Tmax (h) 中央値 [N] (最小値-最大値)	1.10 [37] (1.00 - 4.00)	1.50 [31] (1.00 - 3.00)	1.50 [26] (1.00 - 6.00)
AUC(TAU) (pg*h/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	99473 [37] (39)	136097 [31] (40)	138067 [26] (32)

略語：CV% = 変動係数、N = 被験者数

処置 A = 低用量 OC (Loestrin 1/20 : NEA 1 mg 及び EE 20 µg)

処置 B = 高用量 OC (Loestrin 1.5/30 : NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg)

処置 C = 高用量 OC + ダクラタスビル (ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回) 及びアスナプレビル (アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回)

表 2.7.6.28-7 ダクラタスビル及びアスナプレビルがnorethindroneのCmax及びAUC(TAU)に及ぼす影響の統計解析結果（評価可能な薬物動態解析対象集団）

パラメータ	処置及び比較	調整済み 幾何平均値	調整済み 幾何平均値比	90%信頼区間
Cmax (pg/mL)	A	14583		(13355, 15925)
	B	19869		(18357, 21505)
	C	18400		(16845, 20098)
	C vs. B		0.926	(0.852, 1.006)
	C vs. A		1.262	(1.170, 1.361)
AUC(TAU) (pg*h/mL)	A	99473		(88855, 111359)
	B	139180		(124312, 155826)
	C	142141		(130459, 154869)
	C vs. B		1.021	(0.938, 1.112)
	C vs. A		1.429	(1.340, 1.524)

処置 A = 低用量 OC（Loestrin 1/20：NEA 1 mg 及び EE 20 µg）

処置 B = 高用量 OC（Loestrin 1.5/30：NEA 1.5 mg 及び EE 30 µg）

処置 C = 高用量 OC + ダクラタスビル（ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回）及びアスナプレビル（アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回）

結論

- ダクラタスビル及びアスナプレビルと高用量 OC の併用投与は、高用量 OC の定常状態において、NE の Cmax 及び AUC(TAU)に影響を及ぼさなかった。
- 高用量 OC 単独投与と比較して、ダクラタスビル及びアスナプレビルと高用量 OC の併用投与後、高用量 OC の定常状態において、EE の Cmax 及び AUC(TAU)がそれぞれ 8% 及び 14%減少し、その 90%信頼区間はそれぞれ 0.861～0.994 及び 0.826～0.892 であった。
- ダクラタスビル及びアスナプレビルと高用量 OC 併用投与後の高用量 OC の定常状態における EE 及び NE の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC(TAU)）は低用量 OC 単独投与時の薬物動態パラメータを下回らなかった。
- 女性健康被験者において、ダクラタスビル及びアスナプレビルと EE 及び NEA 配合 OC の併用投与の忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.29 AI447040 試験（参考資料、5.3.3.4.11）

試験の標題：健康被験者を対象とした P 糖蛋白プローブ基質であるジゴキシシン単回投与時の薬物動態にダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル併用投与が及ぼす影響を評価する
第 1 相オープンラベル試験

治験責任医師、治験実施施設及び地域： [REDACTED]、2 施設（米国）

[REDACTED]（登録のみ）及び [REDACTED]

公表文献：なし（CSR 作成時）

試験期間： 試験開始日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験終了日：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に、ジゴキシシンの薬物動態にダクラタスビル塩酸塩（以下、ダクラタスビル）及びアスナプレビル併用投与が及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者を対象に、ジゴキシシン単独投与、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与、並びに 3 剤併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたオープンラベル、1 系列試験であった。被験者に対して治験薬投与開始日（1 日目）の前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し、適格性を判定した。被験者は投与前日（-1 日目）に施設に入院し、21 日目まで当該施設に滞在した。処置 A、B 及び C は以下のとおりであった。

- 処置 A：1 日目の朝にジゴキシシン 0.25 mg を単回経口投与。
- 処置 B：6～15 日目にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回とアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回を併用投与。
- 処置 C：16 日目の朝にジゴキシシン 0.25 mg、ダクラタスビル 60 mg 及びアスナプレビル 100 mg を 3 剤併用投与し、晩にアスナプレビル 100 mg を単独投与。17～20 日目にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回及びアスナプレビル 100 mg 1 日 2 回を併用投与。

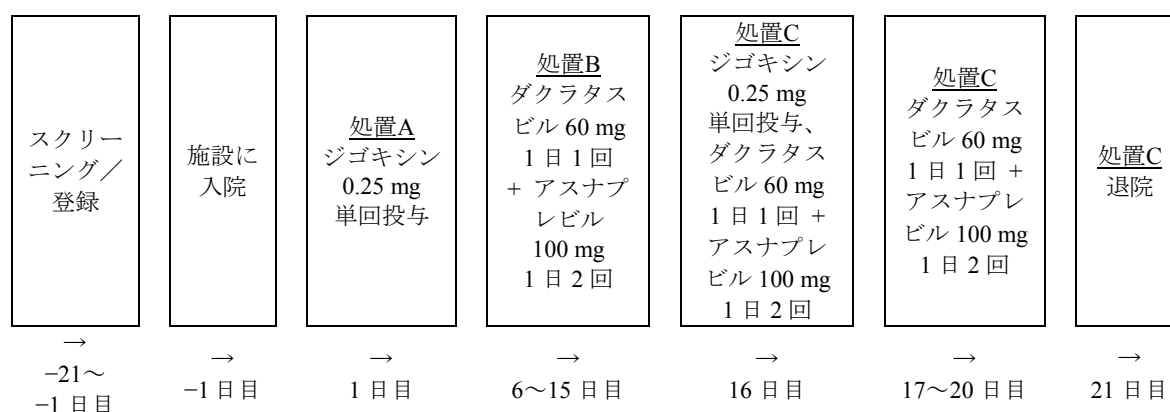
1 日目（処置 A）及び 16 日目（処置 C）の朝投与前 8 時間及び朝投与後 4 時間は絶食（飲水は可）とした。処置 B（6～15 日目）及び処置 C の一部（17～20 日目）としてダクラタスビルとアスナプレビルを併用投与する際は、投与前 8 時間及び投与後 2 時間は絶食とした。アスナプレビ

ルの晩投与（処置 B 及び C）前の絶食は不要としたが、投与後 2 時間は絶食とした。

ジゴキシンの薬物動態解析用の血液サンプルは、1～6 日目（処置 A）及び 16～21 日目（処置 C）の規定された時点（投与後 120 時間まで）に採取した。

安全性については、試験期間をとおして、身体所見、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査値の評価を実施し、有害事象がないか被験者を観察した。

図 2.7.6.29-1 試験の概略図



被験者数（計画時及び解析時）

予定被験者数は 16 例であった。16 例が治験薬投与を受け、16 例全員が治験実施計画書に従い試験を完了し、解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

年齢 18～49 歳、BMI 18.0～32.0 kg/m² で、既往歴、身体所見、バイタルサイン、身体測定値、臨床検査及び 12 誘導心電図の評価により、臨床的に重要な正常範囲からの逸脱がないと判断された健康な男性及び女性を本試験への参加適格者とした。妊娠可能な女性は、授乳中又は妊娠中ではないこととした。すべての女性は、治験薬初回投与前 24 時間以内の妊娠検査で陰性であることとした。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

ジゴキシシン：16 日目にジゴキシシン 0.25 mg 錠を単回経口投与（ロット番号 ■■■318）

ダクラタスビル：6～20 日目にダクラタスビル 60 mg 錠を 1 日 1 回経口投与（ロット番号 ■■■216）

アスナプレビル：6～20 日目にアスナプレビル 100 mg 軟カプセルを 1 日 2 回経口投与（ロット番号 ■■■2536）

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

ジゴキシシン：1 日目にジゴキシシン 0.25 mg 錠を単回経口投与（ロット番号 ■■■318）

評価項目

安全性

安全性及び忍容性の評価は、試験期間をとおして規定された時点に、身体所見、身体測定値、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び妊娠検査の結果に基づき行った。また、有害事象の有無を注意深く観察した。

薬物動態

ジゴキシシンの薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度（C_{max}）、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)）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（T-HALF）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC(0-T)）及び見かけの全身クリアランス（CLT/F）を算出し、ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与がジゴキシシンの全身曝露量に及ぼす影響を評価した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の被験者数は、幾何平均値比の推定値に対する精度を考慮して設定しており、統計的な検出力に基づいて設定されてはいない。評価可能例を 14 例とした場合、C_{max} 及び AUC(INF)の幾何平均値比の 90%信頼区間が、点推定値のそれぞれ-13%～+16%以内及び-8%～+9%以内に入る確率は 80%となる。これらの精度の計算は、AI447021 試験で報告されているとおり、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC(INF)が対数正規分布し、被験者内標準偏差（対数スケール）がそれぞれ 0.188 及び 0.114 であるという仮定に基づいている。評価可能例が 14 例以上となるよう、16 例に投与した。

統計解析

ジゴキシシンの全身曝露量にダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与が及ぼす影響を評価するため、対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC(0-T)及び AUC(INF)）について、処置を固定効果とし、被験者内の繰り返し測定を反復測定効果とした線形混合効果モデルを用いて、効果の推定及び信頼区間の算出を行った。点推定値及び 90%信頼区間を逆対数変換し、結果を元のスケールで示した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 2.7.6.29-1 に要約する。

表 2.7.6.29-1 被験者の内訳

	施設 0001 ^a	施設 0002 ^a	合計
登録例数	56	44	100
投与期に移行した被験者 (%)	0 ^b	16 (36.4)	16 (16.0)
投与期に移行しなかった被験者 (%)	56 (100.0)	28 (63.6)	84 (84.0)
投与期に移行しなかった理由			
被験者の同意撤回 (%)	6 (10.7)	0	6 (6.0)
組み入れ基準を満たさなくなった (%)	25 (44.6)	25 (56.8)	50 (50.0)
その他 (%)	25 (44.6)	3 (6.8)	28 (28.0)
治験実施計画書に従って試験を完了した被験者 (%)	NA	16 (100.0)	16 (100.0)
解析から除外した被験者	NA	0	0

略語：NA = 該当せず

^a 施設 0001 = ████████ (ネブラスカ州)、施設 0002 = ████████ (テキサス州)

^b 治験依頼者による試験延期の要請及び ████████ (ネブラスカ州) 施設の閉鎖により、治験薬投与開始前に治験実施施設を ████████ (テキサス州) 施設に変更した。

治験薬を 1 回以上投与された被験者のベースライン及び人口統計学的特性を表 2.7.6.29-2 に要約する。

表 2.7.6.29-2 ベースライン及び人口統計学的特性

特性	全投与例 (N = 16)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	34.4 (5.37)
範囲 (最小値、最大値)	23, 45
年齢区分、N (%)	
< 65	16 (100.0)
≥ 65	0
性別、N (%)	
男性	11 (68.8)
女性	5 (31.3)
人種、N (%)	
白人	9 (56.3)
黒人／アフリカ系米国人	6 (37.5)
その他：インド人	1 (6.3)
民族性、N (%)	
ヒスパニック系／ラテン系	10 (62.5)
非ヒスパニック系／非ラテン系	6 (37.5)
身長 (cm)	
平均値 (SD)	176.36 (8.348)

特性	全投与例 (N = 16)
範囲 (最小値、最大値)	157.1, 187.3
体重 (kg)	
平均値 (SD)	80.77 (12.949)
範囲 (最小値、最大値)	56.2, 98.0
BMI (kg/m ²)	
平均値 (SD)	25.89 (3.312)
範囲 (最小値、最大値)	19.5, 30.8

安全性

死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。4 例に 5 件の有害事象が認められ、最もよくみられた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2 例) であった。その他の有害事象 (下痢、頭痛及び非心臓性胸痛) はいずれも各 1 例での発現であった。有害事象の重症度は、中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び重度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がそれぞれ 1 件認められたが、それ以外はすべて軽度であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。すべての有害事象は試験終了時まで消失した。

ジゴキシン投与後に、ベースラインからの心電図変化が 8 例に認められた (非特異的心室内伝導遅延、右室伝導遅延、非特異的 T 波もしくは S T 及び T 波異常、洞性徐脈又は Q T 短縮)。これらの心電図異常は、2 例を除いていずれも退院時まで消失した。有害事象に関連する心電図異常や治験責任医師により臨床的に重要と判断された心電図異常はなかった。ジゴキシン投与後にベースラインからの心電図変化が認められた 8 例のうち 1 例では、1 日目のジゴキシン投与後に、ベースラインからの 30 msec 超～60 msec 未満の QTcF 延長も単発的に認められた。別の 2 例では、1 日目又は 16 日目のジゴキシン投与後に、ベースラインからの 30 msec 超～60 msec 未満の QTcF 延長が認められた。試験期間中、QTcF が 450 msec を超えた被験者はいなかった。ベースラインからの QTcF 変化に関連する有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、心電図又は身体所見に関連する有害事象は認められなかった。

肝機能検査値が薬物性肝障害疑いの基準に該当した被験者はいなかった。

臨床検査値の著しい異常が 8 例に認められた。内訳は、有害事象として報告された血清クレアチンホスホキナーゼ増加 (n = 2)、尿中血 (n = 3)、白血球数低値 (n = 3)、好中球数低値 (n = 2) 及び血清総蛋白低値 (n = 1) であった。

薬物動態

ジゴキシンの薬物動態パラメータの要約統計量と、ダクラタスビル及びアスナプレビル反復併用投与がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価した統計解析結果を、それぞれ表 2.7.6.29-3 及び表 2.7.6.29-4 に示す。

表 2.7.6.29-3 ジゴキシンの薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

パラメータ 統計量	処置 A	処置 C
C _{max} (pg/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	902 [16] (32)	1593 [16] (26)
AUC(0-T) (pg*h/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	15272 [16] (26)	20503 [16] (19)
AUC(INF) (pg*h/mL) 幾何平均値 [N] (CV%)	18090 [16] (29)	23293 [16] (18)
T _{max} (h) 中央値 [N] (最小値-最大値)	1.00 [16] (0.500 - 2.00)	1.00 [16] (0.500 - 1.50)
T-HALF (h) 平均値 [N] (CV%)	46.5 [16] (8.57)	41.1 [16] (6.08)
CLT/F (mL/min) 幾何平均値 [N] (CV%)	230 [16] (33)	179 [16] (18)

処置 A : 1 日目にジゴキシシン 0.25 mg 単回投与、処置 C : 16 日目にジゴキシシン 0.25 mg 単回投与 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回投与 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回投与。17~20 日目にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回投与 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回投与

表 2.7.6.29-4 ダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与がジゴキシンのC_{max}、AUC(0-T)、及びAUC(INF)に及ぼす影響を評価した統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	処置及び比較	調整済み幾何平均値	90%信頼区間
C _{max} (pg/mL)	A	902	(797, 1021)
	C	1593	(1407, 1803)
	C vs A ^a	1.766	(1.504, 2.073)
AUC(0-T) (pg*h/mL)	A	15272	(13515, 17256)
	C	20503	(18923, 22215)
	C vs A ^a	1.343	(1.265, 1.425)
AUC(INF) (pg*h/mL)	A	18090	(15818, 20689)
	C	23293	(21522, 25209)
	C vs A ^a	1.288	(1.197, 1.385)

処置 A : 1 日目にジゴキシシン 0.25 mg 単回投与、処置 C : 16 日目にジゴキシシン 0.25 mg 単回投与 + ダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回投与 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回投与。17~20 日目にダクラタスビル 60 mg 1 日 1 回投与 + アスナプレビル 100 mg 1 日 2 回投与

^a 処置 A に対する処置 C の幾何平均値比

結論

- ダクラタスビル及びアスナプレビルをジゴキシシンと併用投与した結果、ジゴキシンの

C_{max} が 77%、AUC(INF)が 29%上昇し、90%信頼区間はそれぞれ 50%～107%及び 20%～39%であった。

- 健康被験者において、ジゴキシン併用又は非併用時のダクラタスビル及びアスナプレビル併用投与の忍容性はおおむね良好であった。