2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 製剤開発及び性能 8
2.7.1.1.1.1 物理的化学的性質 8
2.7.1.1.1.2 薬物動態学的性質 9
2.7.1.1.1.3 溶解性，透過性及び絶対的バイオアベイラビリティ 12
2.7.1.1.1.4 製剤開発 12
2.7.1.1.1.5 *In vitro* 溶出試験方法及び結果 25
2.7.1.1.2 分析方法 27
2.7.1.1.2.1 分析方法の背景 27
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 34
2.7.1.2.1 日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の相対的バイオアベイラビリティ試験 34
2.7.1.2.1.1 M[redacted]-505 試験 35
2.7.1.2.1.2 M[redacted]-771 試験 37
2.7.1.2.2 欧米人被験者におけるパリタプレビルの相対的バイオアベイラビリティ 37
2.7.1.2.2.1 M[redacted]-797 試験 39
2.7.1.2.2.2 M[redacted]-923 試験 40
2.7.1.2.2.3 M[redacted]-388 試験 41
2.7.1.2.2.4 M[redacted]-683 試験 42
2.7.1.2.3 欧米人被験者におけるオムビタスビルの相対的バイオアベイラビリティ試験 43
2.7.1.2.3.1 M[redacted]-115 試験 44
2.7.1.2.3.2 M[redacted]-116 試験 44
2.7.1.2.3.3 M[redacted]-647 試験 45
2.7.1.2.3.4 M[redacted]-387 試験 46
2.7.1.2.4 欧米人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の相対的バイオアベイラビリティ試験 46
2.7.1.2.4.1 M[redacted]-391 試験 47
2.7.1.2.4.2 M[redacted]-389 試験 49
2.7.1.2.5 *In vitro-in vivo* 相関（以下「IVIVC」） 50
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 50

2.7.1.3.1 パリタプレビルの剤形を通してのバイオアベイラビリティの比較 50
2.7.1.3.2 リトナビルの剤形を通してのバイオアベイラビリティの比較 51
2.7.1.3.3 オムビタスビルの剤形を通してのバイオアベイラビリティの比較 53
2.7.1.3.4 パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルに及ぼす食事の影響の評価 54
2.7.1.4 付録 59

表一覧

表 2.7.1-1. パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの全般的特性 10
表 2.7.1-2. 日本人及び欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ比較試験並びに第 II 相及び第 III 相試験で評価されたパリタプレビル及びリトナビルの製剤 17
表 2.7.1-3. 日本人及び欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ比較試験及び第 Ib/II/III 相試験で評価されたオムビタスビルの剤形 22
表 2.7.1-4. 市販予定の固定用量の[redacted]錠であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）の組成 23
表 2.7.1-5. [redacted]の組成 24
表 2.7.1-6. 第 I 相試験で評価されたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠（75/50/12.5 mg）のロット番号 25
表 2.7.1-7. 市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠に対する *in vitro* 溶出試験方法 26
表 2.7.1-8. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ 29
表 2.7.1-9. 非絶食下で第 III 相試験用製剤のパリタプレビルを日本人被験者に投与したときのパリタプレビルの T_{max}，C_{max} 及び AUC 値並びに総変動の比較 51
表 2.7.1-10. 日本人被験者に非絶食下で第 III 相試験用製剤を併用投与したときのリトナビルの T_{max}，C_{max} 及び AUC の値並びに総変動の比較 52
表 2.7.1-11. 日本人被験者に第 III 相試験製剤を非絶食下投与したときのオムビタスビルの T_{max}，C_{max} 及び AUC の値並びに総変動の比較 53
表 2.7.1-12. 日本人及び欧米人被験者における空腹時投与に対する非絶食時投与の最小二乗平均比及び 90%信頼区間（CI）（第 III 相試験：市販予定製剤） 55
表 2.7.1-13. 分析方法の概要 60
表 2.7.1-14. 日本人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要 73
表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要 75

図一覧

図 2.7.1-1. パリタプレビルの化学構造 8
図 2.7.1-2. リトナビルの化学構造 9
図 2.7.1-3. オムビタスビルの化学構造 9
図 2.7.1-4. 日本人被験者のためのパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発 13
図 2.7.1-5. 欧米人被験者のためのパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発 14
図 2.7.1-6. 日本人被験者のためのオムビタスビルの製剤開発 19
図 2.7.1-7. 欧米人被験者のためのオムビタスビルの製剤開発 20
図 2.7.1-8. 市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の平均溶出挙動 27
図 2.7.1-9. M[redacted]-771 試験：平均血漿中パリタプレビル濃度-時間推移，線形及び対数-線形スケール 57
図 2.7.1-10. M[redacted]-771 試験：平均血漿中リトナビル濃度-時間推移，線形及び対数-線形スケール 57
図 2.7.1-11. M[redacted]-771 試験：平均血漿中オムビタスビル濃度-時間推移，線形及び対数-線形スケール 58

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
AUC	area under the curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
ANOVA	analysis of variance	分散分析
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CV	coefficient of variation	変動係数
DAA	direct-acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス剤
FE	food effect	食事の影響
GT	Genotype	ジェノタイプ
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]（「カプセル」と表記）
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HPLC-AMS	High performance liquid chromatography with detection using accelerator mass spectrometry	加速器質量分析検出高圧液体クロマトグラフィー
ISR	incurred samples reanalysis	-
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析
[redacted]	[redacted]	[redacted]
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSM	least square mean	最小二乗平均
paritaprevir/r	paritaprevir with ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル
paritaprevir/r/ombitasvir	paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル
PK	pharmacokinetics	薬物動態
NS	nonstructural protein	非構造たん白質
P_{app}	apparent permeability	見かけの膜透過性
QD	once a day (Latin, quarter in die)	1 日 1 回
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SDS	sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
[redacted]	[redacted]	[redacted]カプセル」と表記）
$t_{1/2}$	half-life	半減期

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
T_{max}	time to C_{max}	C_{max} 到達時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.7.1.1 背景及び概観

背景

パリタプレビルは AbbVie Inc.により開発された C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の非構造たん白質（以下「NS」）である NS3/NS4A プロテアーゼの強力な阻害剤であり，リバビリン併用又は非併用で NS5A 阻害剤であるオムビタスビルと共に投与される。パリタプレビルはリトナビルと共に（以下「パリタプレビル/リトナビル」又は「パリタプレビル/r」）投与される。リトナビルは HCV に対する活性を持たないが，その強力なチトクロム P450 3A4（以下「CYP3A4」）阻害能により薬物動態学的エンハンサーとして用いられ，パリタプレビルのバイオアベイラビリティ及び終末相の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）を増加させ，より低用量のパリタプレビルにおける 1 日 1 回投与（QD）を可能にする。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（リバビリン非併用で投与される）は HCV ジェノタイプ（GT）1b 感染日本人被験者に対する市販予定のレジメンである。

日本人及び欧米人被験者（M[redacted]-384 及び M[redacted]-749 試験）においてリトナビルと併用したパリタプレビルの $t_{1/2}$ の調和平均値は 4 から 8 時間の範囲にあった。しかしながら，HCV ジェノタイプ 1 感染未治療被験者における 3 日間の 1 日 1 回単剤投与後のウイルス量の約 4 log の減少で示されるようにパリタプレビルは非常に強力な抗ウイルス活性を有する（M[redacted]-602 試験）。したがって，リトナビル 1 日 1 回と併用投与したときのパリタプレビルの曝露量は，最適な抗ウイルス活性をもたらすのに十分である。更に，欧米人被験者にパリタプレビルをリトナビルと 1 日 2 回（BID）投与すると，より低用量のパリタプレビルにおいてもより大きなビリルビン上昇が認められた。これはパリタプレビルのトラフ濃度がより高いためと考えられる（M[redacted]-861 試験）。このため，市販予定のレジメンではリトナビル併用パリタプレビルは 1 日 1 回投与される。日本人及び欧米人被験者においてオムビタスビルは 25–34 時間という $t_{1/2}$ を示し（M[redacted]-116 及び M[redacted]181 試験），1 日 1 回投与される。

第 II 相試験である M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染日本人被験者），M[redacted]-393 試験（HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 4 感染欧米人被験者）及び M[redacted]-652 試験（HCV ジェノタイプ 1 感染欧米人被験者）では，パリタプレビルの[redacted]（以下「[redacted]」）錠，リトナビルの[redacted]（以下「[redacted]」）及びオムビタスビルの[redacted]（以下「[redacted]」）錠をリバビリンとの併用有り無しで評価した。

HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者における第 III 相試験では，[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル[redacted]配合錠（75/50/12.5 mg）2 錠を 1 日 1 回投与（1 日あたりの総用量としてパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）して評価した。1 日用量（150/100/25 mg）すべてを含めるのに要する錠剤の大きさは，単一の錠剤としての実用的な大きさを超えていたので，75/50/12.5 mg の含量の 2 錠に分割した。

直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）であるパリタプレビル及びオムビタスビル並びにリトナビルの交互の相互作用は第 I 相試験で評価され，2.7.2 項（R&D/14/0680）に記述される。

概観

[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は市販予定製剤であり，日本人被験者においてパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルを併用投与した第 III 相試験（M13-004 試験）で使用された。

臨床開発プログラムの間に，日本人被験者において 3 種類の異なるパリタプレビルの製剤，すなわちパリタプレビルカプセル（以下「[redacted]」），パリタプレビル[redacted]錠及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（[redacted]）が使用された。これらの中で[redacted]錠は第 II 相試験において（リトナビル[redacted]及びオムビタスビル[redacted]との併用投与で）評価され，一方[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠（市販予定錠剤）は日本人被験者における第 III 相試験で評価された。市販予定製剤であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）に至るまでの日本人及び欧米人被験者における臨床試験に沿ったこれらパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発を各々図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5 に示す。

[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（第 III 相試験の用量である 150/100/25 mg）に関して[redacted]錠（第 II 相試験製剤）とバイオアベイラビリティを比較する試験を日本人被験者において実施した。本試験では，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠でパリタプレビルを 150 mg 投与後の最高血漿中濃度の実測値（C_{max}）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）値は[redacted]錠（リトナビル[redacted]及びオムビタスビル[redacted]併用）と比べて各々70%及び 53%高かった。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（用量 150/100/25 mg）投与時のリトナビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，リトナビル SGC 製剤（パリタプレビル[redacted]錠及びオムビタスビル[redacted]併用）と比べて高くその程度は 23%以下であった。これらの[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は，日本人被験者における第 III 相試験及び食事の影響試験で評価された。

パリタプレビル及びリトナビルを配合した追加の剤形が欧米人の第 I 相試験で評価された。この剤形はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠と同程度のパリタプレビル及びリトナビルに関するバイオアベイラビリティを有していた。

第 III 相試験で評価されたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル[redacted]錠に加えて，オムビタスビル[redacted]錠が日本人被験者の第 II 相試験で評価された。市販予定製剤であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg）に至るまでの日本人及び欧米人被験者における臨床試験に沿ったオムビタスビルの製剤開発を図 2.7.1-6 及び図 2.7.1-7 に示す。

日本人被験者において，[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（用量 150/100/25 mg）投与時のオムビタスビルのバイオアベイラビリティはパリタプレビル[redacted]錠及びリトナビル[redacted]と共に投与した用量 25 mg のオムビタスビル[redacted]錠のバイオアベイラビリティと同程度であった（C_{max} 及び AUC は生物学的同等性の基準を満たした）。

日本人被験者において，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を高脂肪朝食（脂肪のカロリーが 35%を占める 900 kcal のもの）と共に投与したところ，空腹時と比べてパリタプ

レビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は約 3–5 倍，1.4 倍及び 1.7–2.0 倍であった（表 2.7.1-12）。

本文書ではリトナビルと共に使用されるパリタプレビルの異なる剤形に対して以下の用語が用いられた。

リトナビル [redacted] と共に使用されるパリタプレビル [redacted] 又は [redacted]	パリタプレビル+ リトナビル又はパリタプレビル/リトナビル
パリタプレビル+ リトナビルの配合錠	パリタプレビル/リトナビル配合錠[a]
パリタプレビル+ リトナビル + オムビタスビルの配合錠	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠

a. 第 I 相試験において欧米人においてのみ検討した。

2.7.1.1.1 製剤開発及び性能

2.7.1.1.1.1 物理的化学的性質

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの化学構造を各々図 2.7.1-1，図 2.7.1-2 及び図 2.7.1-3 に示す。

図 2.7.1-1. パリタプレビルの化学構造

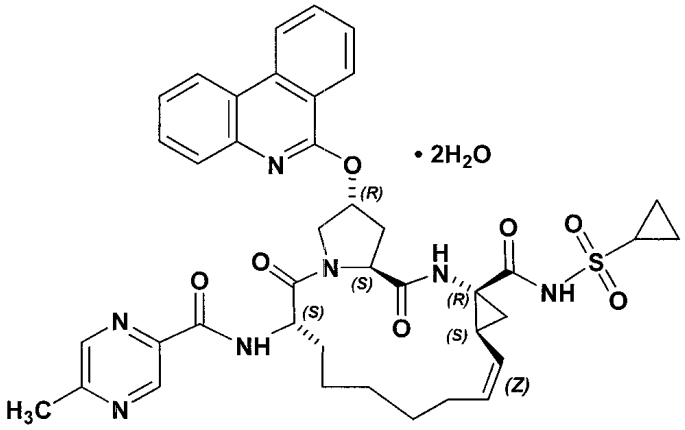


図 2.7.1-2. リトナビルの化学構造

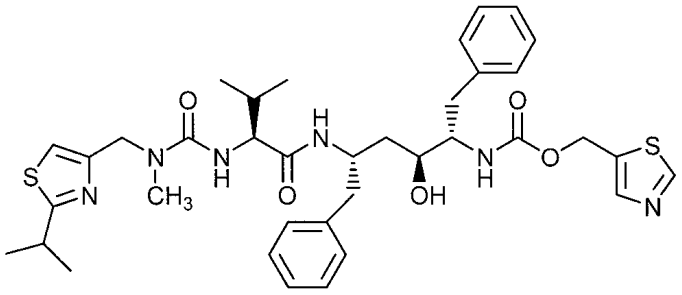
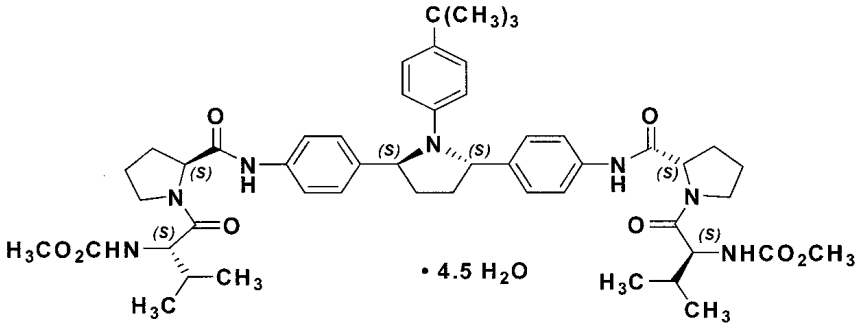


図 2.7.1-3. オムビタスビルの化学構造



パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの全般的な物理的化学的性質を表 2.7.1-1 に示す。

2.7.1.1.1.2 薬物動態学的性質

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルは経口投与後 4 から 5 時間の平均の C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」）で吸収された。日本人被験者においてパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量の増加は用量比例関係を上回る。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの蓄積はおおむね 60%未満である。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを 1 日 1 回投与後，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は投与後 9 から 12 日以内に定常状態に到達した（2.7.2 項）。パリタプレビル及びオムビタスビルの絶対的バイオアベイラビリティは各々53%及び 48%であった（2.7.1.1.1.3 項）。

表 2.7.1-1. パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの全般的特性

性質	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
API 番号	A-1043422.0	A-84538.0	A-1233617.0
化学名	(2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(Cyclopropylsulfonyl)-6-{[(5-methylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino}-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11, 13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa [e]pyrrolo[1,2-a][1,4] diazacyclopentadecine-14a(5H)-carboxamide dihydrate	[5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]-10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis (phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13- oic acid, 5-thiazolylmethylester	Dimethyl ([(2S,5S)-1-(4-tert-butyl ABT-phenyl)pyrrolidine-2,5-diyl]bis{benzene-4-1-diylcarbamoyl(2S)pyrrolidine-2,1-diyl[(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})biscarbamate hydrate
化学名 (CA Index)	Cyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4] diazacyclopentadecine-14a(5H)-carboxamide, N-(cyclopropylsulfonyl)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydro-6-[[(5-methyl-2-pyrazinyl)carbonyl]amino]-5,16-dioxo-2-(6-phenanthridinyloxy)-, (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)	Carbamic acid, N-[(1S,2S,4S)-2-hydroxy-4-[[(2S)-3-methyl-2-[[[methyl[[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]methyl]amino]carbonyl]amino]-1-oxobutyl]amino]-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]-, 5-thiazolylmethyl ester	Carbamic acid, N,N'-{[(2S,5S)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-2,5-pyrrolidinediyl] bis[4,1-phenyleneiminocarbonyl-(2S)-2,1-pyrrolidinediyl[(1S)-1-(1-methylethyl)-2-oxo-2,1-ethanediyl]]]bis-, C,C'-dimethyl ester
分子式	$C_{40}H_{43}N_7O_7S•2H_2O$ (二水和物): $C_{40}H_{43}N_7O_7S$ (無水)	$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$	$C_{50}H_{67}N_7O_8•4.5H_2O$ (水和物); $C_{50}H_{67}N_7O_8$ (無水物)
分子式 (grams/mole)	801.91 (二水和物); 765.88 (無水物)	720.95	975.20 (水和物): 894.11 (無水物)

表 2.7.1-1. パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの全般的特性（続き）

性質	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
光学異性	A-1043422.0 は 5 個の不斉中心を有する	A-84538.0 は 4 個の不斉中心を有する	A-1233617.0 は 6 個の不斉中心を有する
物理的状態 / 性状	白色から灰白色の粉末	白色から淡褐色の粉末	白色から淡黄色又は淡赤色の粉末
融点	A-1043422.0 は脱水（脱溶媒）の後，非晶質状態に転換され Tg 156°C においてガラス転移を示す	A-84538.0 のフォーム [redacted] は 122°C で融解し，一方フォーム [redacted] は 125°C で融解する	A-1233617.0 は 156.8°C で融解する
pKa (酸解離定数)	A-1043422.0 の水溶液中の pKa は 4.6 である。	A-84538.0 の pKa は 2.8 である	A-1233617.0 の pKa は 2.5 である
分配係数	分配係数（n-オクタノール/pH6.8）は 3.1 である	分配係数（n-オクタノール/pH6.8）は 4.3 である	分配係数（n-オクタノール/pH7.4）は 7.4 である
吸湿性	25°C で相対湿度（RH）20%から 90%の範囲内で A-1043422.0 は水 1.3%を可逆的に吸着する	A-84538.0 は吸湿性を示さない	25°C で相対湿度（RH）30%から 90%の範囲内で A-1233617.0 は水 2%未満を可逆的に吸着する
多形	A-1043422.0 はフォーム [redacted]（二水和物）として製造される	A-84538.0 は顕著に溶解性の異なる 2 種類のみの結晶格子を有する立体配座多形を示す（A-84538.0 はフォーム [redacted] として製造される）	A-1233617.0 はフォーム [redacted]（4.5 水和物）として製造される

2.7.1.1.1.3 溶解性，透過性及び絶対的バイオアベイラビリティ

In vitro 溶解性

オムビタスビルは弱塩基であり解離定数（pK_a）は 2.5 であった。オムビタスビルの水に対する溶解度は，生理学的な pH 範囲である 1.0 から 7.4 を通じて低い（pH 1.0 で約 0.5 μg/mL 及び pH 6.8 で約 0.02 μg/mL）。

パリタプレビルは弱酸であり pK_a は 4.6 であった。パリタプレビルの水に対する溶解度も，生理学的な pH 範囲である 1.0 から 7.4 を通じて低い（pH 2.0 で 0.09 μg/mL 未満及び pH 6.8 で約 1.2 μg/mL）。

リトナビルは弱塩基であり pK_a は 2.8 であった。よって，溶解度は pH に依存し代表的な値としては 0.1 N 塩酸中の 510 μg/mL 及び pH ≥ 4 における約 2 μg/mL（フォーム [redacted]）が挙げられる。

パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの *in vitro* 溶解性に関するさらなる詳細な情報についてはパリタプレビル 3.2.S.1.3 項を参照。

In vitro 透過性

Caco-2 細胞におけるパリタプレビルの見かけの膜透過性（P_{app}）は 10 μM 以下の濃度において 6.7–9.8 × 10^{-6} cm/s の範囲にあった。（表 2.6.5.3a）これらの P_{app} は中程度の範囲（1–10 × 10^{-6} cm/s）にあり（Yee 1997），ヒトで 70%未満の吸収を示す化合物に特徴的な値であった。

Madin-Darby canine kidney（MDCK）細胞におけるオムビタスビルの膜透過性は 0.9–3.3 × 10^{-6} cm/s（表 2.6.5.3a）の範囲にあり，中程度の低い方の範囲であった（中程度：1 から 10 × 10^{-6} cm/s；Yee 1997）。

絶対的バイオアベイラビリティの評価

開発プログラムの一環として，欧米人被験者においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの配合錠に対するパリタプレビル及びオムビタスビルの絶対的バイオアベイラビリティが測定された（M[redacted]-229 試験；2.7.2 項［R&D/14/0680］）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg（2 × 75/50/12.5 mg 配合錠）投与後のパリタプレビル及びオムビタスビルの絶対的バイオアベイラビリティは，約 100 μg の[^{14}C]パリタプレビル及び 25 μg の[^{14}C]オムビタスビルを静脈内マイクロドーズしたときと比較して各々53%及び 48%と算出された。

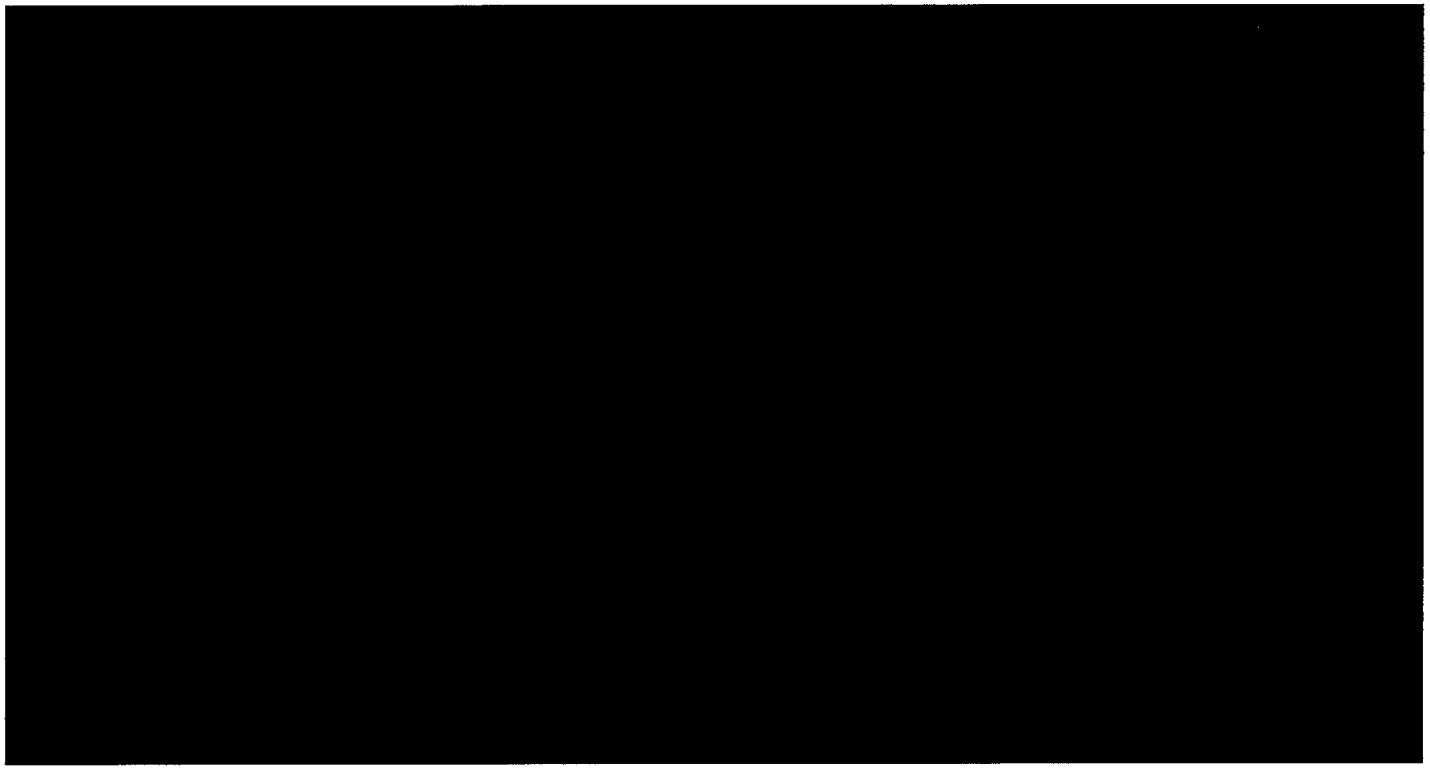
2.7.1.1.1.4 製剤開発

パリタプレビル及びリトナビルの製剤開発

市販予定製剤であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル；75/50/12.5 mg）に至るまでの日本人及び欧米人被験者における臨床試験に沿ったパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発を各々図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5 に示す。

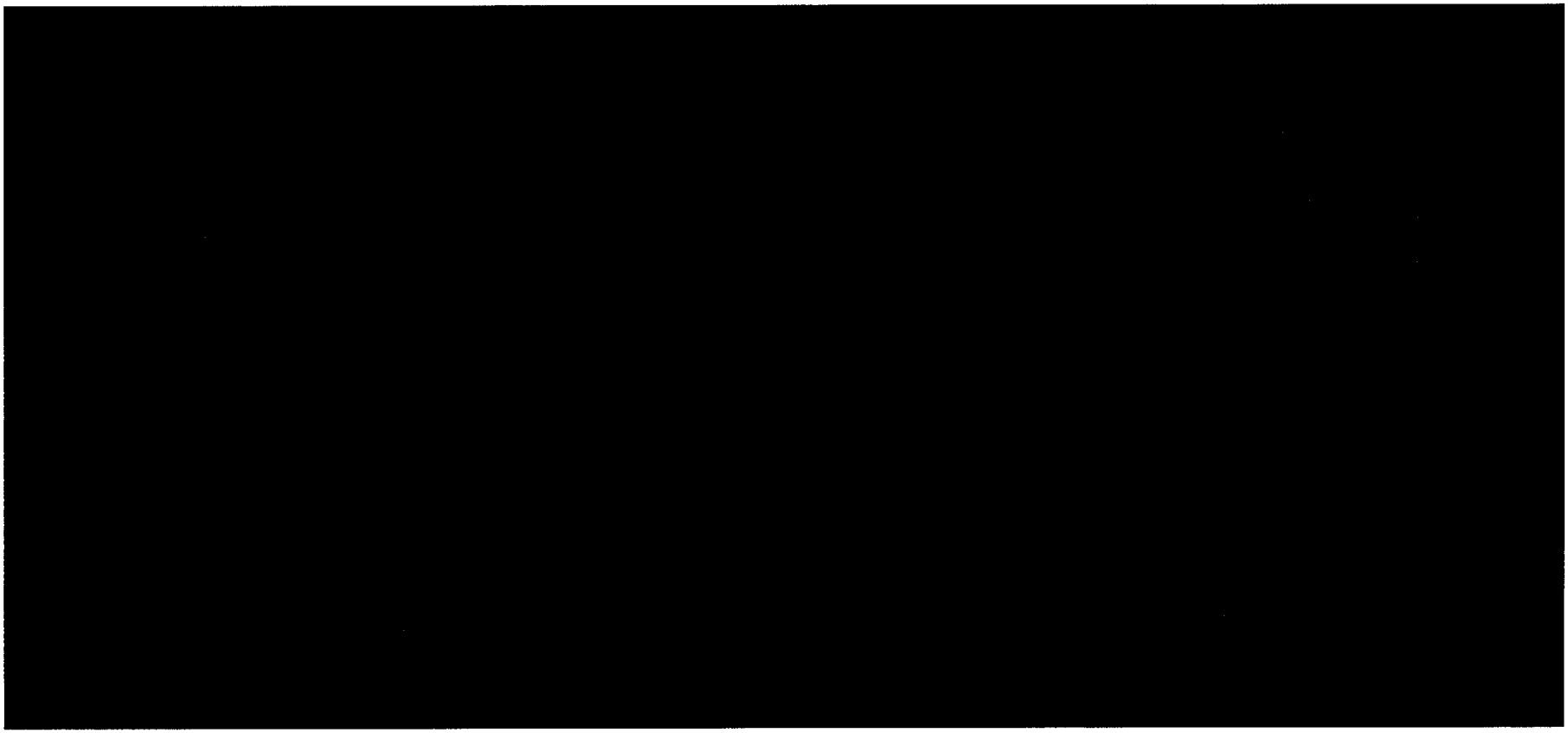
臨床試験で投与された各錠剤の組成は 3.2.P.2.2 項に記載されている。

図 2.7.1-4. 日本人被験者のためのパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発



ABT-450 = パリタプレビル ; ABT-267 =オムビタスビル
* 50/50/12.5 mg の含量のパリタプレビル/r/オムビタスビルは，パリタプレビルの用量 100 mg でも M[redacted]-505 試験において日本人被験者で評価された。パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠の曝露量はパリタプレビル[redacted]錠と比べて同程度かわずかに高かった（8%から 31%高値）。

図 2.7.1-5. 欧米人被験者のためのパリタプレビル及びリトナビルの製剤開発



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 =オムビタスビル

欧米人を対象とした first-in-human 試験（M[redacted]-749 試験）における単回投与の 3 用量（300 mg, 600 mg 及び 900 mg）を除き，パリタプレビルはいつもリトナビルと共に投与された。リトナビルはパリタプレビルのバイオアベイラビリティ及び $t_{1/2}$ を増加させる薬物動態学的エンハンサーとして用いられ，より低用量でのパリタプレビルの 1 日 1 回投与を可能としている。

日本人被験者のための製剤開発:

50 mg 含量のパリタプレビル液体充填 [redacted] 製剤は日本人被験者（M[redacted]-384 試験）で評価された。リトナビルの [redacted] 製剤はパリタプレビルの [redacted] 製剤と共に投与された。パリタプレビル 50 mg [redacted] 製剤の後，パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠製剤が開発され [redacted] 製剤としてのリトナビル 100 mg と併用投与された。パリタプレビル [redacted] 錠は 100 及び 150 mg の用量で HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染日本人被験者における第 II 相試験 M[redacted]-536 で評価された。この剤形は欧米人を対象としたインターフェロンを使わない DAA 併用第 II 相試験でも使用された。[redacted] 製剤に対する [redacted] 製剤の相対的なバイオアベイラビリティは欧米人被験者においてのみ評価され，[redacted] 錠が [redacted] 製剤に比べてより低いバイオアベイラビリティを有することが示された。[redacted] 錠（100 mg のリトナビルカプセルと共に投与）におけるパリタプレビルの曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は，パリタプレビルの用量 50 及び 200 mg においてパリタプレビル [redacted]（100 mg のリトナビルカプセルと共に投与）に比べて各々17%–18%及び 49%–55%低かった（M[redacted]-797 試験）。

パリタプレビル（[redacted] 又は [redacted] 錠）及びリトナビルは別々の剤形として投与されていたので，パリタプレビル及びリトナビルの押出成形物を合わせて固定用量の組み合わせた配合剤が開発された。このパリタプレビル/リトナビル配合錠は日本人被験者において評価されなかった。しかしながら，それは更にオムビタスビルと合わせるように開発されてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠になった。このパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル [redacted] 配合錠は DAA レジメンすべての成分を 1 種類の製剤で投与するとを可能にした。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの異なる 2 種類の含量 50/50/12.5 mg 及び 75/50/12.5 mg 配合錠が日本人被験者において評価された（M[redacted]-505 試験）。この試験の結果は 2.7.2 項（R&D/14/0680）に記述されている。

[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を 100/100/25 及び 150/100/25 mg の用量で，リトナビル [redacted] 及びオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与したパリタプレビル [redacted] 錠と M[redacted]-505 試験で日本人被験者において比較した。パリタプレビルの用量 100 mg（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 50/50/12.5 mg 2 錠投与）においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠から得られたパリタプレビルの曝露量はリトナビル [redacted] 及びオムビタスビル [redacted] 錠と併用したパリタプレビル [redacted] 錠と比べて同程度又はわずかに高かった（8%から 31%高値）。パリタプレビルの用量 150 mg（75/50/12.5 mg パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を 2 錠投与）でのパリタプレビルの C_{max} 及び AUC は，リトナビル [redacted] 及びオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与した同一用量のパリタプレビル [redacted] 錠と比べて各々70%及び 53%高かった（M[redacted]-505 試験）。150/100/25 mg の用量におけるパリタプ

レビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠でのこれらの結果は，欧米人被験者で得られた結果と整合性が認められ，欧米人では配合錠から得られたパリタプレビルの C_{max} 及び AUC は，リトナビル [redacted] 及びオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与したパリタプレビル [redacted] 錠と比べて各々93%及び 63%高かった（M[redacted]-391 試験）。

製剤間でのパリタプレビルの曝露量の変化に関わらず，リトナビルの曝露量はパリタプレビル [redacted] 及び [redacted] 錠と共に投与したときとパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の一部として投与したときで同程度であった。日本人被験者においてパリタプレビルの用量 100 及び 150 mg で [redacted] パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したときとパリタプレビル [redacted] D 錠 + リトナビル [redacted] + オムビタスビル [redacted] 錠を投与したときの間でリトナビルの C_{max} 及び AUC の値の差異は 23%未満であった（M[redacted]-505 試験）。

パリタプレビル/リトナビル配合錠は欧米人被験者においてのみ評価された（M[redacted]-388，M[redacted]-683 及び M[redacted]-391 試験）。パリタプレビル/リトナビル配合錠で得られたパリタプレビル及びリトナビルの曝露量はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠と比べて同程度であった。パリタプレビル/リトナビル配合錠は日本人被験者を対象とした試験では使用されず，HCV 感染患者を対象とした試験でも使用されなかった。この剤形はいくつかの欧米人における第 I 相試験で使用された。

[redacted] パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は日本人被験者における食事の影響試験において評価された（M[redacted]-771 試験）。第 III 相試験用の [redacted] パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を高脂肪朝食（脂肪のカロリーが約 35%を占める約 900 kcal のもの）と共に投与したところ，空腹時と比べてパリタプレビル及びリトナビルの曝露量は各々3–5 倍及び 1.4 倍であった。食事の影響の詳細は食事の影響の項（2.7.1.3.4 項）で述べられている。これらの結果は欧米人被験者における食事の影響に関する M[redacted]-389 試験とも整合性が認められた。M[redacted]-389 試験では，中程度脂肪を含む朝食（脂肪がカロリーの約 30%を占める約 600 kcal のもの）又は高脂肪朝食（脂肪がカロリーの約 60%を占める約 900 kcal のもの）と共に第 III 相試験用パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したところ，空腹時に比べてパリタプレビル及びリトナビルの曝露量は各々3–5 倍及び 1.5 倍になった.

日本人被験者及び欧米人被験者に用いられた様々なパリタプレビル及びリトナビルの剤形は 2.7.2 項に記述するように様々な臨床薬理試験において評価された。

日本人及び欧米人被験者における第 I 相試験のバイオアベイラビリティ比較試験並びに第 II 相及び第 III 相試験で評価された 4 種類の異なるパリタプレビルの剤形及び 3 種類の異なるリトナビルの剤形を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. 日本人及び欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ比較試験並びに第 II 相及び第 III 相試験で評価されたパリタプレビル及びリトナビルの製剤

剤形	[redacted] 有無	パリタプレビル バイオアベイラビリティ比較試験	パリタプレビル第 II 相及び第 III 相試験
カプセル [redacted]	NA	欧米人被験者: M[redacted]-797, M[redacted]-388, M[redacted]-923 (食事の影響[FE])	第 II 相試験: 欧米人被験者: M[redacted]-602
[redacted]錠	[redacted]	日本人被験者: M[redacted]-505 欧米人被験者: M[redacted]-797, M[redacted]-683, M[redacted]-391	第 II 相試験: 日本人被験者: M[redacted]-536 欧米人被験者: M[redacted]-998, M[redacted]-652[a], M[redacted]-393, M[redacted]-386
パリタプレビル/r 配合錠	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-388 (FE 含む), M[redacted]-683, M[redacted]-391	NA
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-391	NA
	[redacted](市販予定錠)	日本人被験者: M[redacted]-505, M[redacted]-771 (FE) 欧米人被験者: M[redacted]-389 (FE)	第 II 相試験: 欧米人被験者: M[redacted]-103 第 III 相試験: 日本人被験者: M13-004, M[redacted]-153 欧米人被験者: M[redacted]-389, M[redacted]-646, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-961, M[redacted]-002

表 2.7.1-2. 日本人及び欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ比較試験並びに第 II 相及び第 III 相試験で評価されたパリタプレビル及びリトナビルの製剤（続き）

剤形	[redacted] 有無	パリタプレビル バイオアベイラビリティ比較試験	パリタプレビル第 II 相及び第 III 相試験
軟カプセル (SGC)	NA	日本人被験者: M[redacted]-505 欧米人被験者: M[redacted]-797, M[redacted]-388, M[redacted]-683, M[redacted]-391, M[redacted]-923 (FE)	第 II 相試験: 日本人被験者: M[redacted]-536 欧米人被験者: M[redacted]-602, M[redacted]-998, M[redacted]-652[a], M[redacted]-393
パリタプレビル/r 配合剤	非コーティング	欧米人被験者: M[redacted]-388 (included FE), M[redacted]-683, M[redacted]-391	NA
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-391	NA
	[redacted] (市販予定錠)	日本人被験者: M[redacted]-505, M[redacted]-771(FE) 欧米人被験者: M[redacted]-389 (FE)	第 II 相試験: 欧米人被験者: M[redacted]-103 第 III 相試験: 日本人被験者: M13-004, M[redacted]-153 欧米人被験者: M[redacted]-389, M[redacted]-646, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-961, M[redacted]-002

FE = 食事の影響 ; NA = 適用外

a. 後期第 II 相試験

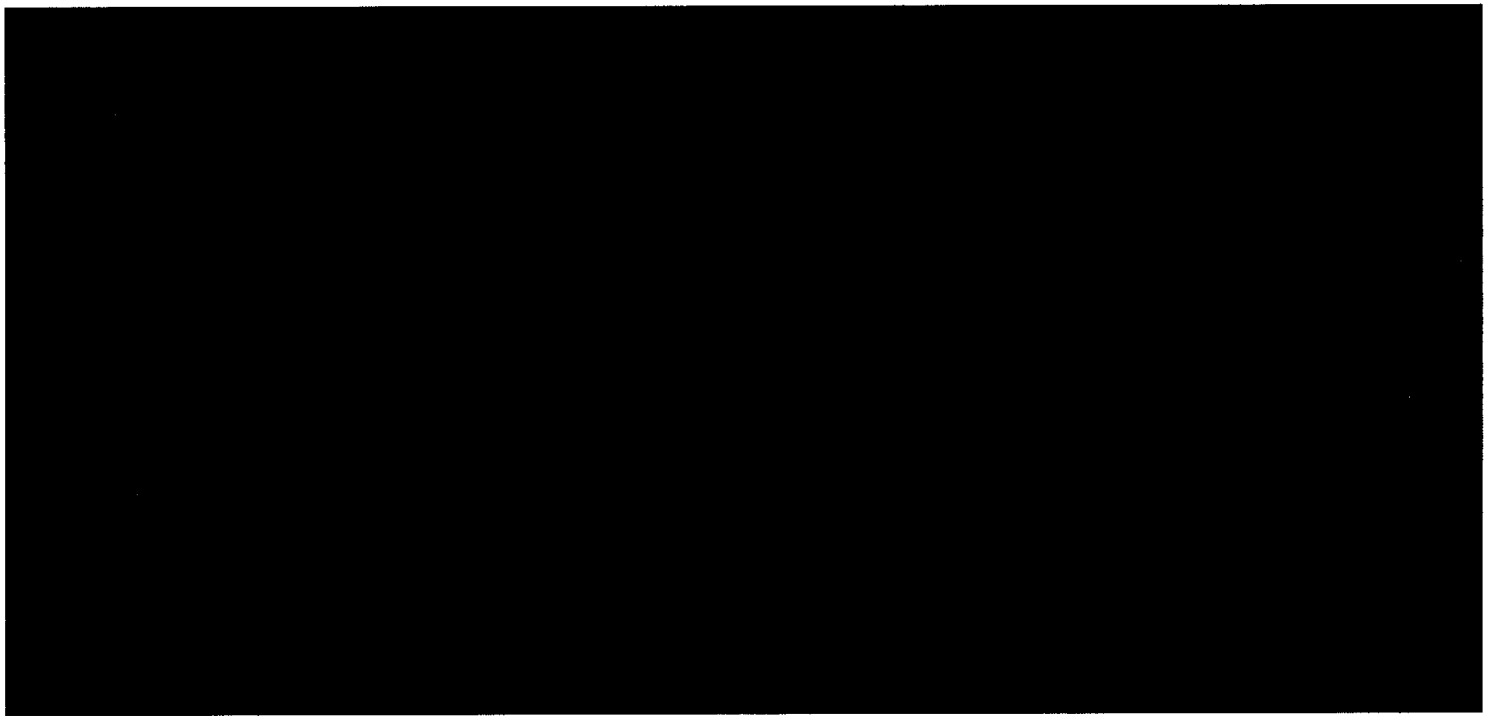
国内及び米国のバイオアベイラビリティ比較試験試験及び食事の影響試験（各々日本人及び欧米人被験者における M[redacted]-505, M[redacted]-771 及び M[redacted]-389 試験）で使われた最終的な[redacted]製剤であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg の含量）のロット番号を表 2.7.1-6 にまとめる。欧米人のバイオアベイラビリティ比較試験（M[redacted]-391 試験）で評価された最終的な[redacted]配合錠のロット番号も表 2.7.1-6 にまとめる。

オムビタスビル製剤開発

日本人及び欧米人における市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）に至るまでのオムビタスビル製剤開発を各々図 2.7.1-6 及び図 2.7.1-7 に示す。

臨床試験で投与された各製剤の錠剤組成は 3.2.P.2.2 項に記述されている。

図 2.7.1-6. 日本人被験者のためのオムビタスビルの製剤開発

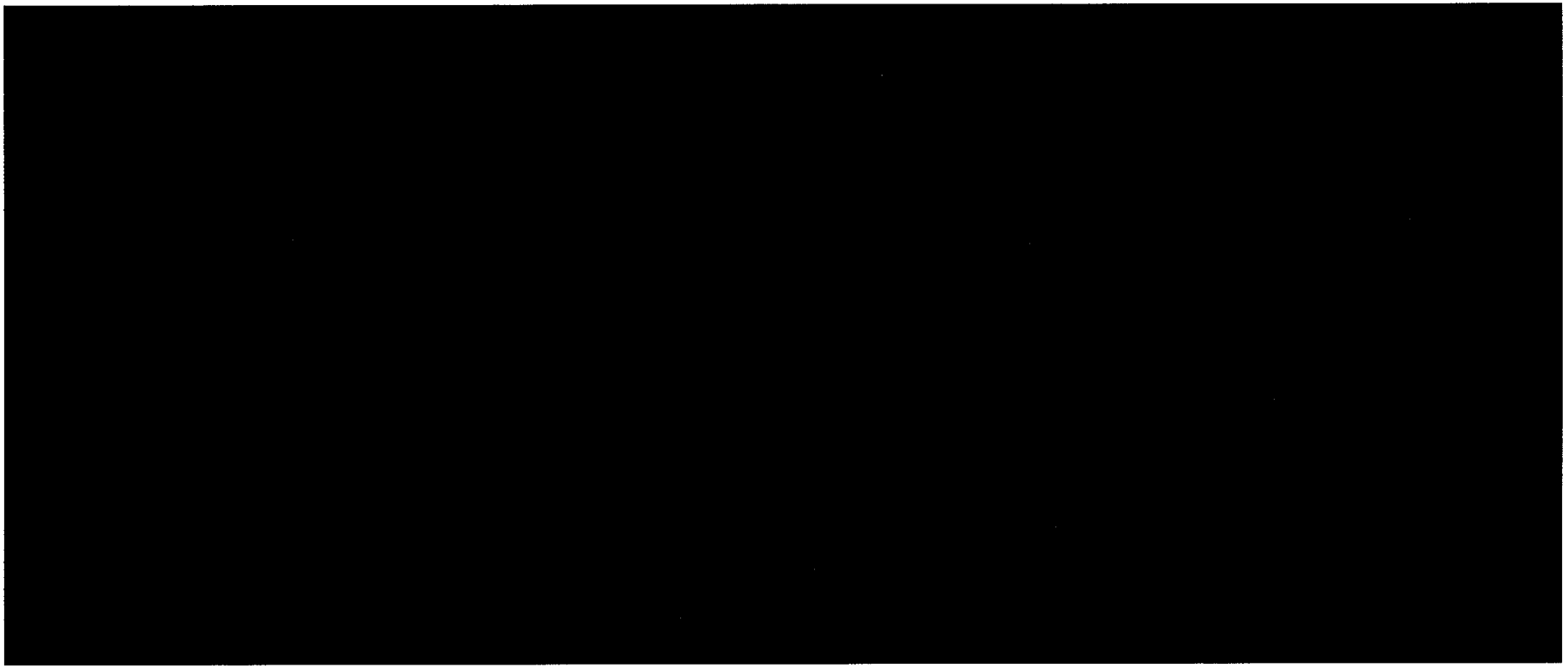


ABT-450 = パリタプレビル ; ABT-267 = オムビタスビル

* M[redacted]-505 で日本人被験者においてパリタプレビル/r/オムビタスビル 50/50/12.5 mg の含量も評価された。オムビタスビルの曝露量は配合錠とオムビタスビル[redacted]錠との間で同程度であった。

注: 曝露量は C_{max} 及び AUC を指す。

図 2.7.1-7. 欧米人被験者のためのオムビタスビルの製剤開発



ABT-450 = パリタプレビル ; ABT-267 = オムビタスビル
注： 曝露量は C_{max} 及び AUC を指す。

日本人被験者のための製剤開発:

オムビタスビル [redacted] [redacted]錠 25 mg（用量 25 及び 200 mg）は，日本人被験者における第 I 相試験（M[redacted]-181 試験）で評価された最初のオムビタスビルの剤形であった。更に，25 mg の[redacted]オムビタスビル [redacted] 錠製剤は，日本人被験者におけるインターフェロンを使わない DAA 併用第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）で評価された。[redacted]及び[redacted]のオムビタスビル [redacted] 錠は，欧米人被験者におけるインターフェロンを使わない DAA 併用第 II 相試験で使用された。[redacted]オムビタスビル [redacted] 錠と[redacted]オムビタスビル [redacted]錠を比較するバイオアベイラビリティ試験は日本人被験者においては実施されなかったが，欧米人被験者において実施されたバイオアベイラビリティ比較試験の結果によれば，これら 2 種類の製剤は同程度のバイオアベイラビリティを示した（C_{max} 及び AUC は生物学的同等性の基準を満たした）。

次にオムビタスビルをパリタプレビル及びリトナビルと合わせてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を形成し，DAA レジメンのすべての成分を同一製剤で投与することを可能とした。2 種類の異なる含量のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（50/50/12.5 mg 及び 75/50/12.5 mg）が日本人被験者における第 I 相試験（M[redacted]-505 試験）で評価された。

日本人被験者における M[redacted]-505 試験で，[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（用量 100/100/25 mg 及び 150/100/25 mg）をリトナビル [redacted]及びオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与したパリタプレビル [redacted] 錠と比較した。日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与後パリタプレビルの用量 100 mg では，リトナビルカプセル+ パリタプレビル [redacted] 錠 + オムビタスビル [redacted] 錠投与後のオムビタスビルの曝露量と比べて，オムビタスビルの C_{max} 及び AUC の値はわずかな減少（21%）を示した。一方，パリタプレビルの用量 150 mg では，オムビタスビルの C_{max} 及び AUC の値は同程度（最小二乗平均［以下「LSM」］比 0.93–0.94）であった。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠に関するパリタプレビルの用量 150 mg でのこれらの結果は欧米人被験者における結果と整合性が認められた。欧米人の試験ではパリタプレビル [redacted] 錠及びリトナビル [redacted] と共に投与したオムビタスビル [redacted] 錠で認められたものと比べて，配合錠から得られたオムビタスビルの C_{max} 及び AUC に対する LSM 比は各々0.92 及び 0.96 であった（M[redacted]-391 試験）。

欧米人被験者を対象としてパリタプレビルの用量 150 及び 200 mg において，オムビタスビル [redacted] 錠はパリタプレビル/リトナビル配合錠とも投与され，[redacted] 錠として投与されたパリタプレビル及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠と比較された（M[redacted]-391 試験）。これらの剤形を通じてオムビタスビルの C_{max} 及び AUC の LSM の差異は交互に 15%以内の値に収まった。

他に 2 種類のオムビタスビルの剤形が欧米人被験者において評価された。オムビタスビルの [redacted] 製剤は first-in-human 試験（M[redacted]-116 試験）及び第 II 相試験（M[redacted]-114 及び M[redacted]-386 試験）で使用された。この剤形は 25 mg の用量において HME 製剤に比べてより低い（約 50%低い）バイオアベイラビリティを示した（M[redacted]-115 試験）。2 種類の[redacted]のオムビタスビル

[redacted] 製剤も M[redacted]-387 試験において評価された。これらの高い薬物含量の製剤は欧米人又は日本人被験者におけるその他の試験では使用されなかった。

[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は日本人被験者における食事の影響試験で評価された（M[redacted]-771 試験）。

食事はオムビタスビルの曝露量に顕著な影響を及ぼした。日本人被験者において高脂肪朝食と共に第 III 相試験のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したところ，空腹条件下と比べてオムビタスビルの曝露量の約 1.7–2.0 倍の増加が認められた。これは欧米人被験者における食事の影響の程度と整合していた。

日本人被験者及び欧米人被験者に用いられた様々なオムビタスビルの剤形は 2.7.2 項（R&D/14/0680）に記述するように様々な臨床薬理試験において評価された。

日本人及び欧米人被験者における第 I 相試験のバイオアベイラビリティ比較試験並びに第 Ib 相，第 II 相及び第 III 相試験で評価されたオムビタスビルの様々な剤形を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3. **日本人及び欧米人被験者におけるバイオアベイラビリティ比較試験及び第 Ib/II/III 相試験で評価されたオムビタスビルの剤形**

オムビタスビル剤形	[redacted]	バイオアベイラビリティ比較試験	オムビタスビルの第 Ib/II/III 相試験
[redacted]	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-115, M[redacted]-116 (FE)	第 II 相試験: 欧米人被験者: M[redacted]-114, M[redacted]-116[a], M[redacted]-386
[redacted]	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-115, M[redacted]-647	第 II 相試験: 欧米人被験者: M[redacted]-114, M[redacted]-116[a], M[redacted]-998[b]
	[redacted]	日本人被験者: M[redacted]-505 欧米人被験者: M[redacted]-647, M[redacted]-387, M[redacted]-391	第 II 相試験: 日本人被験者: M[redacted]-536 欧米人被験者: M[redacted]-652[c], M[redacted]-386, M[redacted]-998[b], M[redacted]-393
[redacted]	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-387	NA
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	[redacted]	欧米人被験者: M[redacted]-391	NA
	[redacted] (市販予定錠剤)	日本人被験者: M[redacted]-505, M[redacted]-771 (FE) 欧米人被験者: M[redacted]-389 (FE)	第 II 相試験: 欧米人被験者: M[redacted]-103 第 III 相試験: 日本人被験者: M13-004, M[redacted]-153 欧米人被験者: M[redacted]-389, M[redacted]-646, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-961, M[redacted]-002

FE = 食事の影響；NA = 適用外

a. 第 Ib 相試験

b. 25 mg [redacted]錠を用いたコホート 1，25 mg [redacted]錠を用いたコホート 2

c. 後期第 II 相試験

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の製剤開発

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルは共通の製剤学的添加剤を用いて[redacted]の錠剤として配合剤とされた。固定用量の配合錠の開発はこれらの各化合物の[redacted]製剤の以前の経験に基づいている。リトナビルの[redacted]は以前にパリタプレビルの[redacted]と共に製剤化され，固定用量の配合剤であるパリタプレビル/リトナビルの[redacted]錠を製造した。引き続き，オムビタスビルの[redacted]はパリタプレビル/リトナビルの[redacted]と配合剤化され，固定用量の配合剤であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの[redacted]錠が製造された。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠に[redacted]，この錠剤が日本人及び欧米人被験者における第 III 相試験で評価された。[redacted]錠は市販予定の固定用量のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠である。

市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は 1 錠あたりパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを各々75/50/12.5 mg 含む[redacted]錠である。市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の組成を表 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-4. 市販予定の固定用量の[redacted]錠であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）の組成

[redacted]

日局：日本薬局方，薬添規：医薬品添加物規格

表 2.7.1-4. 市販予定の固定用量の[redacted]錠であるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）の組成（続き）

[redacted]			
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	別紙規格	フィルムコート	32.5

a. [redacted]の質量は概算値
b. [redacted]

表 2.7.1-5. [redacted]の組成

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

日本人被験者における第 I 相試験である M[redacted]-505 試験で評価された[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠，欧米人被験者を対象とした第 I 相バイオアベイラビリティ試験（M[redacted]-391 試験）及び日本人及び欧米人被験者における食事の影響試験（各々M[redacted]-771 及び M[redacted]-389 試験）で評価された 75/50/12.5 mg のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠のロット番号を表 2.7.1-6 に示す。[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は日本人及び欧米人における第 III 相試験で使用され，更に市販予定製剤でもある。

表 2.7.1-6. 第 I 相試験で評価されたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠（75/50/12.5 mg）のロット番号

ロット番号[a]	製造場所	製造スケール	使用した試験
[redacted]			
[redacted]	AbbVie, North Chicago, IL	[redacted]	M[redacted]-391
[redacted] (第 III 相試験及び市販予定錠剤)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	M[redacted]-389
[redacted]	[redacted]	[redacted]	M[redacted]-505, M[redacted]-771

ロット番号[redacted]及び[redacted]は類似した溶出挙動を示し，[redacted]であった（2.7.1.1.1.5 項）。
ロット番号[redacted]は申請用安定性試験用バッチである。それは市販予定製品の剤形にも相当している。
a. バルクの製品番号

2.7.1.1.1.5 *In vitro* 溶出試験方法及び結果

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）における *in vitro* 溶出試験方法

固定用量を併用する[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は，[redacted]の投与形態として製剤化された。臨床開発を通して実施されたバイオアベイラビリティ試験に基づけば，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠をヒトに投与した場合，即放性の製品のような挙動を示した。溶出に対して曝露量を比較することにより溶出特性に関する情報が得られ，それを 3.2.P.5.6-6 項に示す。

試験方法は米国薬局方（USP）の装置 2 が用いられ，[redacted]）50 mM リン酸ナトリウム系緩衝液溶液（pH 6.8）900 mL，毎分 75 回転で行った。溶出試験方法の一般的なパラメータを表 2.7.1-7 に示す。

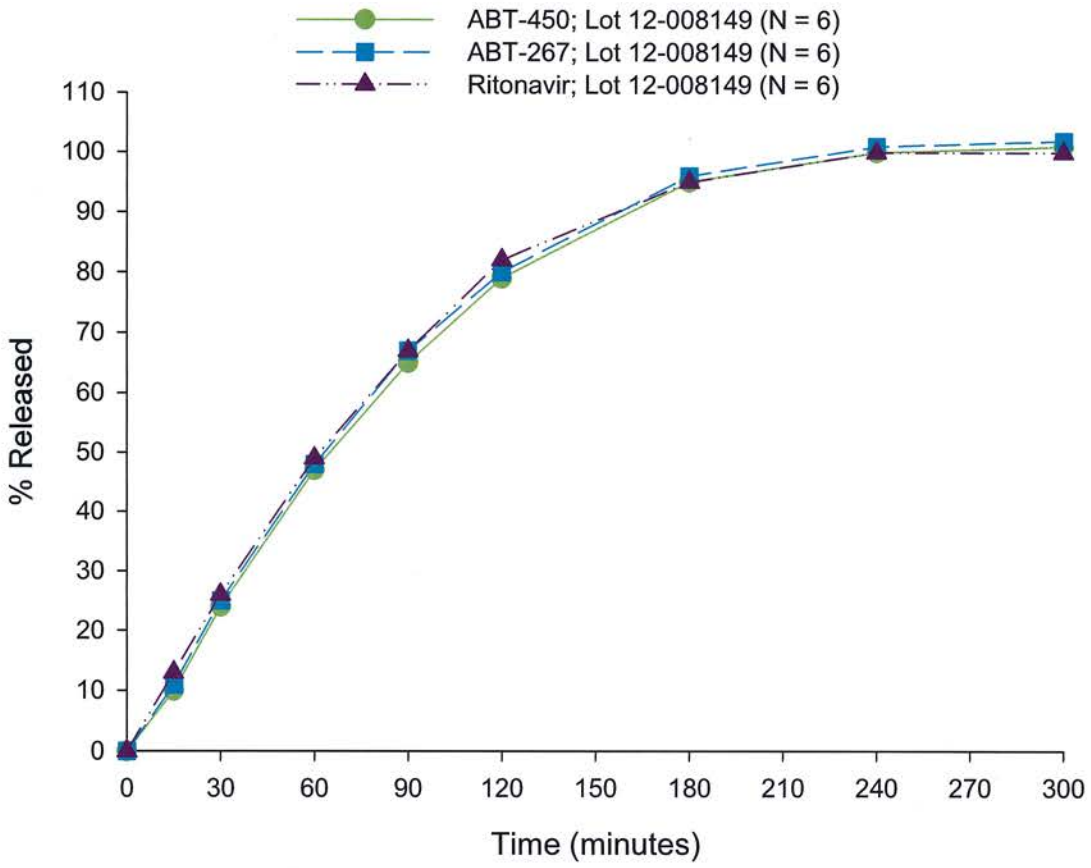
表 2.7.1-7. 市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠に対する *in vitro* 溶出試験方法

パラメータ	条件
装置	米国薬局方装置 2
回転数	毎分 75 回転
溶出液	37°C で 0.3%ポリオキシエチレン 10 ラウリルエーテル（POE10LE）50 mM リン酸ナトリウム系緩衝液溶液（pH 6.8）900 mL
検体採取時点	M[redacted]-505. M[redacted]-771 試験: 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 及び 300 分
フィルター	35 µm のポリエチレン
分析方法	HPLC 法 検出波長：252 nm（オムビタスビル及びリトナビル），300 nm (パリタプレビル)

In vitro 溶出試験結果

日本人被験者におけるバイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する [redacted]505 及び M[redacted]-771 試験（バルクロット 12-008149）で使用した[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（75/50/12.5 mg）の *in vitro* 溶出挙動を図 2.7.1-8 に図示する。

図 2.7.1-8. 市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の平均溶出挙動



[redacted]

2.7.1.1.2 分析方法

2.7.1.1.2.1 分析方法の背景

HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者に対する市販予定のレジメンはパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルが含まれる。ほとんどの臨床薬理試験は DAA 2 剤レジメンであるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルで実施された。しかしながら，一部の試験はパリタプレビル/リトナビル又はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルを NS5B ポリメラーゼ阻害剤である dasabuvir* と併用して実施された。パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用時のデータがない場合，パリタプレビル/リトナビル +dasabuvir* 又はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir* 併用時の結果をパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルに外挿した。HCV 治療のための AbbVie Inc.の DAA の開発の過程でヒト血漿中及び尿中のパリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル, dasabuvir*，及び dasabuvir* の代謝物 [redacted] を定量分

*新薬承認情報提供時に置き換え

析するために高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）を用いた特異的で高感度のバイオアナリシスの測定法が開発され，バリデーションが実施された。その測定法は個々の分析対象物質又はそれらの組み合わせの定量に対してバリデーションが実施された（表 2.7.1-8）。LC-MS/MS を用いた特異的で高感度のバイオアナリシスの測定法は，ヒト血漿，ヒト血液又はヒト尿中の以下のものの定量のために開発されバリデーションが実施された（表 2.7.1-8）。それらはリバビリン，エチニルエストラジオール，ナロキソン，ジゴキシン，norelgestromin，ノルゲストレル，エスシタロプラム及び脱メチルシタロプラム，ロスバスタチン，プラバスタチン，タクロリムス，ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィン，デュロキセチン，(*R*)-ワルファリン，(*S*)-ワルファリン，テノホビル，オメプラゾール，*R*-(-)-メサドン，*S*-(+)-メサドン，シクロスポリン A，リルピビリン，エムトリシタビン，ラルテグラビル，エファビレンツ，カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10,11-エポキシド，ダルナビル，アタザナビル，ロピナビル，ケトコナゾール，ゲムフィブロジル，ノルエチステロン，アルプラゾラム，ゾルピデム，フロセミド，アムロジピン，ウルソデオキシコール酸，グリチルリチン及び 18-β-グリチルレチン酸であった。すべてのバリデーションは定量法バリデーションが行われた各々の実験施設の社内標準操作手順書に準拠して実施された。定量の再現性は incurred samples reanalysis（以下「ISR」）の方法を用いて検体分析の間に各定量法につき少なくとも 1 回は示された（表 2.7.1-13）。例外的にゲムフィブロジルの定量（c-da-1000101587-val-lcms-pla- gemfibrozil）は，薬物相互作用試験（M[redacted]-196 試験）において健康志願者にゲムフィブロジルが投与されたかどうか確認するためのみに使用された。

ヒト血漿中の[^{14}C]パリタプレビル及び[^{14}C]オムビタスビルを定量するため，加速器質量分析検出高圧液体クロマトグラフィー（HPLC-AMS）による定量法が開発されバリデーションが実施され，絶対的バイオアベイラビリティ試験（M[redacted]-229 試験）に用いられた（表 2.7.1-8）。バリデーションは定量法バリデーションが行われた実験施設の社内標準操作手順書に準拠して実施された。定量の再現性は ISR の方法を用いて検体分析の間に示された（表 2.7.1-13）。

表 2.7.1-8. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ

バリデーション報告書	報告施設	試験	化合物	マトリクス
R&D/[redacted]/121 並びに R&D/[redacted]/1443 及び R&D/[redacted]/827 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-797, M[redacted]-798, M[redacted]-861, M[redacted]-923, M[redacted]-384, M[redacted]-388, M[redacted]-116, M[redacted]-187, M[redacted]-215, M[redacted]-221, M[redacted]-351, M[redacted]-683, M[redacted]-688, M[redacted]-990, M[redacted]-104, M[redacted]-492	パリタプレビル/r	血漿
R&D/[redacted]/1341	AbbVie	M[redacted]-749	パリタプレビル/r	尿
c-da-174978-val-lcms-hum-pla 並びに c-da-175435-175436-update-lcms-pla 及び c-da-176417-update-lcms-pla で方法改訂	ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere)	M[redacted]-602	パリタプレビル/r	血漿
R&D/[redacted]/188	AbbVie	M[redacted]-115, M[redacted]-116, M[redacted]-181, M[redacted]-186, M[redacted]-187, M[redacted]-215, M[redacted]-221, M[redacted]-647, M[redacted]-990, M[redacted]-104, M[redacted]-387, M[redacted]-492	オムビタスビル	血漿
R&D/[redacted]/189	AbbVie	M[redacted]-116, M[redacted]-193	オムビタスビル	尿
c-da-175841-val-lcms-pla 並びに c-da-176420-update-lcms-pla;c-da-176611-val-lcms-pla 及び c-da-176419-update-lcms-pla で方法改訂	ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere)	M[redacted]-116	オムビタスビル	血漿
R&D/[redacted]/560	AbbVie	M[redacted]-492, M[redacted]-013	ロピナビル，リトナビル	血漿
R&D/[redacted]/1049 及び R&D/[redacted]/1093 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-114, M[redacted]-998	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル	血漿

表 2.7.1-8. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ（続き）

バリデーション報告書	報告施設	試験	化合物	マトリクス
R&D/[redacted]/184 並びに R&D/[redacted]/1095 及び R&D/[redacted]1121 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-389, M[redacted]-193, M[redacted]-189, M[redacted]-196, M[redacted]-198, M[redacted]-199, M[redacted]-200, M[redacted]-201, M[redacted]-202, M[redacted]-204, M[redacted]-205, M[redacted]-680, M[redacted]-997, M[redacted]-004, M[redacted]-100, M[redacted]-103, M[redacted]-391, M[redacted]-392, M[redacted]-394, M[redacted]-491, M[redacted]-505, M[redacted]-506, M[redacted]-771, M[redacted]-782, M[redacted]-783, M[redacted]-247, M[redacted]-324, M[redacted]-325.	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル, dasabuvir* ， dasabuvir*[redacted]	血漿
R&D/[redacted]/183 及び R&D/[redacted]/1096 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-646, M[redacted]-652, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-386, M[redacted]-389, M[redacted]-961, M[redacted]-103, M[redacted]-536, M[redacted]-393	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル, dasabuvir* ，dasabuvir*[redacted]	血漿
R&D/[redacted]/1046 及び R&D/[redacted]/1097 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-646, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-961, M[redacted]-002, M[redacted]-536, M[redacted]-393	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル, dasabuvir* ， dasabuvir*[redacted]	血漿
R&D/[redacted]/1045 (R&D/[redacted]/183 及び R&D/[redacted]/1046 に関するクロスバリデーション報告書)	AbbVie	M[redacted]-646, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-961, M[redacted]002, M[redacted]-536, M[redacted]-393	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル, dasabuvir* ，dasabuvir*[redacted]	血漿
R&D/[redacted]1086 及び R&D/[redacted]/1106 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-193	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル, dasabuvir* ，dasabuvir*[redacted]	尿
R&D/[redacted]/1047 及び R&D/[redacted]/1094 で方法改訂	AbbVie	M[redacted]-646, M[redacted]-652, M[redacted]-114, M[redacted]-746, M[redacted]-998, M[redacted]-098, M[redacted]-099, M[redacted]-386, M[redacted]-389, M[redacted]-961, M[redacted]-002, M[redacted]-103, M[redacted]-393	リバビリン	血漿
c-da-173676-val-lcms-hum-pla 並びに c-da-174149-update-lcms-pla-rbv 及び c-da-176418-update-lcms-pla-rbv で方法改訂	ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere)	M[redacted]-602	リバビリン	血漿

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1-8. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ（続き）

バリデーション報告書	報告施設	試験	化合物	マトリクス
R&D/[redacted]/165	AbbVie	M[redacted]-199	オメプラゾール	血漿
R&D/[redacted]/879	AbbVie	M[redacted]-205	エチニルエストラジオール	血漿
R&D/[redacted]/880	AbbVie	M[redacted]-205	Norelgestromin，ノルゲストレル	血漿
R&D/[redacted]/994	AbbVie	M[redacted]-205	ノルエチステロン	血漿
c-da-lcmsb202-val-lcms-pla-keto	PPD	M[redacted]-189	ケトコナゾール	血漿
c-da-1000101587-val-lcms-pla- gemfibrozil 並びに c-da-1000101587-update-lcms-pla-gemfibrozil で方法改訂	BASi	M[redacted]-196	ゲムフィブロジル	血漿
c-da-p1044-val-lcms-pla-warfarin	PPD	M[redacted]-198	*R* 及び *S* ワルファリン	血漿
c-da-lcms47-val-lcms-pla-pravastatin	PPD	M[redacted]-200	プラバスタチン	血漿
c-da-lcms393-val-lcms-pla-rosuva	PPD	M[redacted]-200	ロスバスタチン	血漿
c-da-lcmsd455-3-val-lcms-pla	PPD	M[redacted]-201	ジゴキシン	血漿
m[redacted]201-analytical-urine-digoxin の付録 D	inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet)	M[redacted]-201	ジゴキシン	尿
c-da-1000061032-val-lcms-pla-darunavir	BASi	M[redacted]-202, M[redacted]-506	ダルナビル	血漿
m[redacted]204-analytical-plasma-esc-dul の付録 D	inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet)	M[redacted]-204	エスシタロプラム，*S*-脱メチルシタロプラム，デュロキセチン	血漿
c-da-biovr00101131-val-lcms-pla-methadone 及び c-da-biovr00101131-update-lcms-pla-methadone で方法改訂	AIT Bioscience	M[redacted]-997	*R* 及び *S* メサドン	血漿
c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal	Covance	M[redacted]-100	ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン，ナロキソン	血漿
c-da-1000823-val-lcms-blood-csa 及び c-da-1000823-update-lcms-blood-csa で方法改訂	WorldWide Clinical Trials	M[redacted]-103	シクロスポリン A	全血

表 2.7.1-8. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ（続き）

バリデーション報告書	報告施設	試験	化合物	マトリクス
c-da-lcmsb517-val-lcms-pla-efavirenz 及び c-da-lcmsb517-update-lcms-pla-efavirenz で方法改訂	PPD	M[redacted]-104	エファビレンツ	血漿
c-da-lcmsc468-val-lcms-pla-emtri-teno 及び c-da-lcmsc468-update-pla-emtri-teno で方法改訂	PPD	M[redacted]-104	エムトリシタビン，テノホビル	血漿
c-da-p947-val-lcms-pla-emtri-teno	PPD	M[redacted]-783	エムトリシタビン，テノホビル	血漿
c-da-p1087-val-lcms-pla-raltegravir	PPD	M[redacted]-392	ラルテグラビル	血漿
c-da-p1012-val-lcms-pla-atazanavir	PPD	M[redacted]-394	アタザナビル	血漿
m[redacted]491-analytical-blood-tacrolimus の付録 D	inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet)	M[redacted]-491	タクロリムス	全血
c-da-p1182-val-lcms-pla-rilpivirine	PPD	M[redacted]-782	リルピビリン	血漿
c-da-p626-val-lcms-pla-carbamazepine	PPD	M[redacted]-027	カルバマゼピン，カルバマゼピン-10,11-エポキシド	血漿
c-da-2100764-val-lcms-pla-alprazolam	Covance	M[redacted]-324	アルプラゾラム	血漿
m[redacted]324-analytical-plasma-zolpidem の付録 D	inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet)	M[redacted]-324	ゾルピデム	血漿
m[redacted]325-analytical-plasma-amlodipine の付録 D	inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet)	M[redacted]-325	アムロジピン	血漿
c-da-lcms317-val-lcms-pla-furosemide	PPD	M[redacted]-325	フロセミド	血漿

表 2.7.1-8. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ（続き）

バリデーション報告書	報告施設	試験	化合物	マトリクス
c-da-rd[redacted]0865-ams-hum-pla	Xceleron Inc.	M[redacted]-229	[^{14}C]パリタプレビル	血漿
c-da-rd[redacted]0867-ams-hum-pla	Xceleron Inc.	M[redacted]-229	[^{14}C]オムビタスビル	血漿
m[redacted]247-analytical-plasma-udca-gcr の付録 D	inVentiv Health Clinique	M[redacted]-247	ウルソデオキシコール酸(UDCA 又はウルソジオール)	血漿
m[redacted]247-analytical-plasma-udca-gcr の付録 D	inVentiv Health Clinique	M[redacted]-247	グリチルリチン，18-β-グリチルレチン酸	血漿

f.k.a. = として以前知られていた

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

個々の試験を表形式にまとめて本概要書の以下のセクションに報告した。すべての生物薬剤学試験の一覧表はセクション 2.7.1.4 項に記載した。

2.7.1.2.1 日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の相対的バイオアベイラビリティ試験

日本人被験者を対象としたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の 2 種類の生物薬剤学試験（M[redacted]-505 試験［第 1 群］及び M[redacted]-771 試験）は，以下のことを実施すべくデザインしたものであった。

1. 2 種類の含量のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティを対照と比較して評価する。対照は，パリタプレビル[redacted]錠，リトナビル[redacted]及びオムビタスビル[redacted]錠であった（M[redacted]-505 試験；米国で実施）。
2. パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する（M[redacted]-771 試験；日本で実施）。

M[redacted]-505 試験（第 1 群）の結果は，第 III 相試験に用いるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg）配合錠製剤の選択に役立った。

2.7.1.2.1.1 M[redacted]-505 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-505　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：48/48　　場所：米国
主目的：	本試験の目的は，日本人被験者を対象としてパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠の薬物動態を，パリタプレビル[redacted]錠をリトナビルカプセル剤及びオムビタスビル[redacted]錠と共に併用投与したときと比較することにあった。
試験デザイン：	第 1 群: 日本人被験者 第 2 群: 中国人被験者 第 1 群のデータを本項及び 2.7.2 項に記載した。第 2 群のデータは 2.7.2 項に記載している。 無作為化単回投与非絶食下非盲検 4 期クロスオーバー試験 レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠 レジメン B：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠 レジメン C：パリタプレビル 50 mg [redacted]錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted]剤 1 カプセル及びオムビタスビル 25 mg [redacted]錠 1 錠 レジメン D：パリタプレビル 50 mg [redacted]錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted]剤 1 カプセル及びオムビタスビル 25 mg [redacted]錠 1 錠

結果：

	レジメン 試験対対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
パリタプレビル（以下に挙げた総用量）					
100 mg	A 対 C	C_{max}	238	182	1.307 [1.009 – 1.694]
		AUC_{inf}	1531	1419	1.079 [0.893 – 1.304]
150 mg	B 対 D	C_{max}	1515	891	1.701 [1.322 – 2.188]
		AUC_{inf}	7136	4666	1.530 [1.273 – 1.838]
リトナビル（用量 100 mg）					
	A 対 C	C_{max}	886	763	1.161 [0.986 – 1.368]
		AUC_{inf}	4845	4886	0.992 [0.898 – 1.095]
	B 対 D	C_{max}	1289	1052	1.225 [1.045 – 1.436]
		AUC_{inf}	7032	6528	1.077 [0.977 – 1.187]

治験実施計画書： M[redacted]-505（続き）

結果：

	レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
		オムビタスビル（総用量 25 mg）			
	A 対 C	C_{max}	108	136	0.792 [0.750 – 0.836]
		AUC_{inf}	1444	1819	0.793 [0.756 – 0.832]
	B 対 D	C_{max}	129	137	0.938 [0.890 – 0.989]
		AUC_{inf}	1714	1850	0.927 [0.884 – 0.971]

結論：

日本人被験者においてパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠でパリタプレビルを 100 mg 投与したときのパリタプレビルの曝露量は，パリタプレビル[redacted]錠で認められたものに比べて同程度又はわずかに（8%から 31%）高かった。しかしながら，パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を用いて，より高用量のパリタプレビル 150 mg を投与したときのパリタプレビルの曝露量は，パリタプレビル[redacted]錠で認められたものに比べて 53%から 70%高かった。オムビタスビル及びリトナビルの曝露量は配合錠とオムビタスビル[redacted]錠又はリトナビルカプセルとの間で同程度であった。

パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を投与したとき，日本人被験者と欧米人被験者との間には，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量に臨床的な意義のある差は認められなかった。このため，欧米人被験者と日本人被験者とでは，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの同じ用量を使用できる。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.1.2 M[redacted]-771 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-771　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：20/20　　場所：日本
主目的：	健康な日本人被験者を対象としてパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠製剤を投与したとき，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価すること。
試験デザイン：	食事の影響を検討する無作為化単回投与非盲検 2 期クロスオーバー試験 レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を空腹時投与（対照レジメン） レジメン B：高脂肪朝食（903 kcal，このうち脂肪によるカロリー35%）による非絶食下でパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与（試験レジメン）

結果:

レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ Point Estimate[b] [95% CI]
パリタプレビル（総用量 150 mg）				
B 対 A	C_{max}	1598	321	4.982 [3.253 – 7.628]
	AUC_{inf}	7822	2383	3.283 [2.362 – 4.563]
リトナビル（総用量 100 mg）				
B 対 A	C_{max}	1203	881	1.366 [1.031 – 1.809]
	AUC_{inf}	7465	5553	1.344 [1.097 – 1.647]
オムビタスビル（総用量 25 mg）				
B 対 A	C_{max}	115	59.0	1.953 [1.681 – 2.269]
	AUC_{inf}	1462	847	1.725 [1.522 – 1.956]

結論：	健康成人日本人被験者に高脂肪朝食と共にパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を 150/100/25 mg 投与した後，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は各々空腹時投与の 3–5 倍，1.34–1.37 倍及び 1.7–2 倍になった。高脂肪食朝食と共に配合錠を投与したとき，空腹時投与に比べパリタプレビル及びオムビタスビルの平均 T_{max} は約 1 時間遅延した。一方，リトナビルの平均 T_{max} は約 1.5 時間遅延した。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.2 欧米人被験者におけるパリタプレビルの相対的バイオアベイラビリティ

欧米人被験者を対象とする 4 種類のパリタプレビルに関する早期生物薬剤学試験（M[redacted]-797，M[redacted]-923，M[redacted]-388 及び M[redacted]-683 試験）は，以下のことを実施すべくデザインしたものであった。

1. 2種類の試験製剤（[redacted]錠製剤）のパリタプレビルのバイオアベイラビリティを，対照のパリタプレビル[redacted]製剤のバイオアベイラビリティと比較する（M[redacted]-797試験）。
2. リトナビル100 mg[redacted]と共に投与したパリタプレビル[redacted]に及ぼす食事の影響を評価する（M[redacted]-923試験）。
3. 試験製剤であるパリタプレビル/リトナビル配合錠のバイオアベイラビリティを，対照であるリトナビル[redacted]と共に投与したパリタプレビル[redacted]製剤と比較して評価する。また，パリタプレビル/リトナビル配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する（M[redacted]-388試験）。
4. 異なる4種類の含量のパリタプレビル/リトナビル配合錠のバイオアベイラビリティを，対照であるリトナビル100 mg[redacted]と併用投与したパリタプレビル[redacted]錠製剤比較して評価する（M[redacted]-683試験）。

以上の試験の結果は，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の開発に役立った（2.7.1.2.3項）。

2.7.1.2.2.1 M[redacted]-797 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-797　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：40/41　　場所：米国
主目的：	2 種類の試験製剤であるパリタプレビル[redacted]（以下「[redacted]」）錠製剤のバイオアベイラビリティを，対照製剤であるパリタプレビル[redacted]（以下「[redacted]」）製剤と比較して評価すること。
試験デザイン：	2 パートからなる無作為化単回投与非絶食下非盲検 3 期及び 2 期完全クロスオーバー試験: パート 1：パリタプレビル[redacted]及びリトナビルカプセル剤を併用投与する対照レジメン並びに 2 種類の[redacted]錠製剤をリトナビルカプセル剤と併用投与する試験レジメンを，パリタプレビル/r の用量 50/100 mg として単回投与（21 例の被験者にパリタプレビル/r を投与） パート 2：対照製剤であるパリタプレビル/r[redacted]及び試験製剤である 2 種類の[redacted]錠製剤のうちいずれかをパリタプレビル/r の用量 200/100 mg として単回投与（被験者 19 例にパリタプレビル/r を投与） レジメン A：非絶食下でパリタプレビル 50 mg[redacted]及びリトナビル 100 mg カプセル剤を単回投与（対照レジメン） レジメン B：非絶食下でパリタプレビル 50 mg[redacted]錠製剤 1 及びリトナビル 100 mg カプセル剤を単回投与（試験レジメン 1） レジメン C：非絶食下でパリタプレビル 50 mg[redacted]錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセル剤を単回投与（試験レジメン 2） レジメン D：非絶食下でパリタプレビル 200 mg[redacted]及びリトナビル 100 mg カプセル剤を単回投与（対照レジメン） レジメン E：非絶食下でパリタプレビル 200 mg[redacted]錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセル剤を単回投与（試験レジメン）

結果：

	レジメン 試験対対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90%信頼区間(CI)]
パリタプレビル（総用量はパート 1 では 50 mg，パート 2 では 200 mg）					
パート 1	B 対 A	C_{max}	16.0	20.8	0.772 [0.644 – 0.926]
		AUC_{inf}	138.4	169.8	0.815 [0.712 – 0.932]
	C 対 A	C_{max}	17.1	20.8	0.823 [0.686 – 0.987]
		AUC_{inf}	139.1	169.8	0.819 [0.716 – 0.937]
パート 2	E 対 D	C_{max}	372.7	833.3	0.447 [0.287 – 0.698]
		AUC_{inf}	2075.1	4099.2	0.506 [0.351 – 0.731]
リトナビル（総用量 100 mg）					
パート 1	B 対 A	C_{max}	504.1	517.7	0.974 [0.806 – 1.176]
		AUC_{inf}	3800.8	3773.5	1.007 [0.918 – 1.105]
	C 対 A	C_{max}	459.4	517.7	0.888 [0.735 – 1.072]
		AUC_{inf}	3670.3	3773.5	0.973 [0.887 – 1.067]
パート 2	E 対 D	C_{max}	783.8	1052.1	0.745 [0.615 – 0.903]
		AUC_{inf}	5369.9	6489.0	0.828 [0.738 – 0.928]

治験実施計画書：	M[redacted]-797（続き）
結果（続き）：	
結論：	パリタプレビル[redacted]錠をリトナビル 100 mg と併用投与したとき，パリタプレビルの first-in-human 試験用カプセル剤をリトナビル 100 mg と併用投与したときと比較したパリタプレビルの相対的バイオアベイラビリティは，パリタプレビルの用量が増大するに伴って低下するように思われる。パリタプレビルの用量が 50 mg という低用量のとき，錠剤はカプセル剤に比べて約 20%低いバイオアベイラビリティを示し，用量が 200 mg のときには，錠剤はカプセル剤と比較して約 50%低いバイオアベイラビリティを示した。[redacted]錠製剤は，カプセル剤でみられたのと同様に顕著な非線形性及び変動を示す。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.2.2 M[redacted]-923 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-923　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：8/8　場所：米国
主目的：	健康成人被験者を対象とし，パリタプレビル[redacted]をリトナビルカプセル剤と併用投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価すること
試験デザイン：	食事の影響を検討する無作為化単回投与非盲検 2 期クロスオーバー試験 レジメン A：パリタプレビル/r 200/100 mg（パリタプレビル 50 mg HGC 及びリトナビル 100 mg カプセル剤）を非絶食下で併用投与（試験レジメン） レジメン B：パリタプレビル/r 200/100 mg（パリタプレビル 50 mg HGC 及びリトナビル 100 mg カプセル剤）を空腹時併用投与（対照レジメン）

結果：

レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [95% CI]
パリタプレビル（総用量 200 mg）				
A 対 B	C_{max}	755.9	635.1	1.190 [0.797 – 1.777]
	AUC_{inf}	4566.0	4098.0	1.114 [0.843 – 1.472]
リトナビル（総用量 100 mg）				
A 対 B	C_{max}	757.0	1089.1	0.695 [0.354 – 1.363]
	AUC_{inf}	5345.3	6215.2	0.860 [0.491 – 1.505]

結論：	パリタプレビルを[redacted]製剤として投与したとき，食事がパリタプレビルの薬物動態に及ぼす影響はごくわずかであると思われる。この試験の薬物動態に関する結果に基づけば，パリタプレビル[redacted]は食事と一緒に投与しても，食事なしで投与してもよい。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.2.3 M[redacted]-388 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-388　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：21/21　　場所：米国
主目的：	試験製剤であるパリタプレビル/r 配合錠のバイオアベイラビリティを，対照であるパリタプレビル[redacted]をリトナビルと共に投与したときと比較して評価すること及びパリタプレビル/r 配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価すること。
試験デザイン：	無作為化単回投与非盲検 3 期クロスオーバー試験 レジメン A：パリタプレビル/r 75 mg/50 mg [redacted] 錠 2 錠を空腹時投与（試験製剤，食事の影響の評価では対照製剤） レジメン B：パリタプレビル/r 75 mg/50 mg [redacted] 錠 2 錠を非絶食下で投与（試験製剤，食事の影響の評価での試験製剤） レジメン C：パリタプレビル 50 mg [redacted] 2 カプセル及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルを非絶食下で投与（対照製剤）

結果：

	レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
パリタプレビル（総用量 150 mg［レジメン B］対 100 mg［レジメン C］）					
150 対	B 対 C	C_{max}	441	83.4	5.290 [3.617 – 7.737]
100 mg		AUC_{inf}	2767	630	4.391 [3.474 – 5.549]
リトナビル（総用量 100 mg［レジメン B］対 100 mg［レジメン C］）					
	B 対 C	C_{max}	1128	793	1.423 [1.173 – 1.728]
		AUC_{inf}	6323	4871	1.298 [1.163 – 1.448]
パリタプレビル（総用量 150 mg［レジメン B］対 150 mg［レジメン C］）					
150 mg	B 対 A	C_{max}	441	145	3.050 [1.998 – 4.655]
		AUC_{inf}	2767	1160	2.385 [1.837 – 3.097]
リトナビル（［レジメン B］対［レジメン A］）					
	B 対 A	C_{max}	1128	707	1.595 [1.266 – 2.009]
		AUC_{inf}	6323	4710	1.342 [1.186 – 1.520]

結論：非絶食下で 150/100 mg のパリタプレビル/r [redacted] 配合錠を投与したとき，パリタプレビル 100 mg [redacted] 剤をリトナビル 100 mg カプセルと併用投与したときと比較して，パリタプレビルの相対的バイオアベイラビリティは約 4 倍から 5 倍高く，リトナビルの相対的バイオアベイラビリティは約 30%から 40%高かった。非絶食下で 150/100 mg のパリタプレビル/r [redacted] 配合錠を投与したとき，同配合錠を空腹時投与したときと比較してパリタプレビルの相対的バイオアベイラビリティは約 2 倍から 3 倍高く，リトナビルの相対的バイオアベイラビリティは約 35%から 60%高かった。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.2.4 M[redacted]-683 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-683　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：40/40　　場所：米国
主目的：	4 種類の異なる含量のパリタプレビル/r 配合錠のバイオアベイラビリティを，対照であるパリタプレビル[redacted]錠製剤をリトナビル 100 mg カプセル剤と併用投与したときと比較して評価すること
試験デザイン：	無作為化単回投与非絶食下非盲検 2 投与群（第 1 群：レジメン A から D；第 2 群：レジメン E から H）4 期クロスオーバー試験デザイン レジメン A：パリタプレビル/r 37.5 mg/50 mg 配合錠 2 錠を非絶食下で投与（試験製剤）［総用量 75/100 mg］：データ示さず。更なる情報は 2.7.1.4 項参照 レジメン B：パリタプレビル/r 50 mg/50 mg 配合錠 2 錠を非絶食下で投与（試験製剤）［総用量 100/100 mg］ レジメン C：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 2 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを非絶食下で投与（対照製剤）［総用量 100/100 mg］ レジメン D：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 3 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを非絶食下で投与（対照製剤）［総用量 150/100 mg］。データ示さず。更なる情報は 2.7.1.4 項参照 レジメン E：パリタプレビル/r 75 mg/50 mg 配合錠 2 錠を非絶食下で投与（試験製剤）［総用量 150/100 mg］ レジメン F：パリタプレビル/r 100 mg/50 mg 配合錠 2 錠を非絶食下で投与（試験製剤）［総用量 200/100 mg］ レジメン G：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 3 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを非絶食下で投与（対照製剤）［総用量 150/100 mg］ レジメン H：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 4 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを非絶食下で投与（対照製剤）［総用量 200/100 mg］

結果：

	レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
パリタプレビル（総用量は以下のとおり）					
100 mg	B 対 C	C_{max}	96.7	64.5	1.498 [1.237 – 1.815]
		AUC_{inf}	860.7	664.7	1.295 [1.157 – 1.449]
150 mg	E 対 G	C_{max}	418.4	273.8	1.528 [1.165 – 2.005]
		AUC_{inf}	2819.2	2088.0	1.350 [1.116 – 1.634]
150 対	E 対 H	C_{max}	418.4	1021.7	0.410 [0.312– 0.537]
200 mg		AUC_{inf}	2819.2	6083.1	0.463 [0.383 – 0.561]
200 mg	F 対 H	C_{max}	2203.7	1021.7	2.157 [1.636 – 2.843]
		AUC_{inf}	11560.1	6083.1	1.900 [1.565 – 2.307]

治験実施計画書： M[redacted]-683（続き）

結果（続き）：

レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
リトナビル（総用量 100 mg）				
B 対 C	C_{max}	679.7	542.4	1.253 [1.066 – 1.473]
	AUC_{inf}	4611.7	4110.9	1.122 [1.011 – 1.245]
E 対 G	C_{max}	774.6	636.7	1.216 [1.011 – 1.464]
	AUC_{inf}	5326.5	4990.6	1.067 [0.963 – 1.182]
E 対 H	C_{max}	774.6	935.6	0.828 [0.688 – 0.996]
	AUC_{inf}	5326.5	6661.8	0.800 [0.722 – 0.886]
F 対 H	C_{max}	1145.7	935.6	1.225 [1.014 – 1.479]
	AUC_{inf}	7554.1	6661.8	1.134 [1.022 – 1.259]

結論：用量 100/100 mg 及び 150/100 mg において，パリタプレビル/r 配合錠を投与したときのバイオアベイラビリティはパリタプレビル[redacted]錠をリトナビルカプセル剤と併用投与したときに比べて 30%から 53%高かった。しかし，用量 200/100 mg では，パリタプレビル/r 配合錠の相対的バイオアベイラビリティは，パリタプレビル[redacted]をリトナビルと併用投与したときの曝露量の約 2 倍となった。

レジメン A 及びレジメン D は上の表に組込まなかった。更なる情報は 2.7.1.4 項参照。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.3 欧米人被験者におけるオムビタスビルの相対的バイオアベイラビリティ試験

オムビタスビルに関する 4 種類の早期生物薬剤学試験（M[redacted]-115，M[redacted]-116，M[redacted]-647 及び M[redacted]-387 試験）は，以下のことを実施すべくデザインしたものであった。

1. 試験製剤であるオムビタスビル[redacted]製剤のバイオアベイラビリティを対照であるオムビタスビル[redacted]錠剤を投与したときと比較して評価する（M[redacted]-115 試験）。
2. [redacted]錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する（M[redacted]-116 試験；サブスタディ 3）。
3. [redacted]錠のバイオアベイラビリティを[redacted]錠と比較して評価する（M[redacted]-647 試験）。
4. [redacted]錠のバイオアベイラビリティを[redacted]錠と比較して評価する（M[redacted]-387 試験）。

以上の試験の結果は，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の開発に有用であった（2.7.1.2.3 項）。

2.7.1.2.3.1 M[redacted]-115 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-115　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：12/12　場所：米国
主目的：	試験製剤であるオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠製剤のバイオアベイラビリティを対照製剤であるオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠製剤と比較して評価すること。
試験デザイン：	無作為化単回投与非絶食下非盲検 2 期完全クロスオーバー試験 レジメン A：非絶食下でオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠を投与（対照レジメン） レジメン B：非絶食下でオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠を投与（試験レジメン）
結果：	オムビタスビル（総用量 25 mg）

レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
B 対 A	C_{max}	66.0	34.7	1.904 [1.739 – 2.085]
	AUC_{inf}	680.1	388.8	1.749 [1.620 – 1.888]

結論：レジメン B（オムビタスビル [redacted] 錠）での C_{max} 及び AUC の値は，対照であるレジメン A（オムビタスビル [redacted] 錠）と比較して各々平均 90%及び 75%高かった。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.3.2 M[redacted]-116 試験

治験実施計画書：	被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：137/140　場所： 米国，多施設 M[redacted]-116　共同
主目的：	本概要にはこの試験のサブスタディ 3 のみを記載する。このサブスタディ 3 の主目的は，健康成人被験者を対象とし，オムビタスビルの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価することにあった。
試験デザイン：	サブスタディ 3 は，健康被験者を対象とし，オムビタスビルの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する無作為化単回投与非盲検 2 期クロスオーバー試験であった。 レジメン A：非絶食条件下でオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠を単回経口投与（試験レジメン） レジメン B：空腹条件下でオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠を単回経口投与（対照レジメン）
結果：	オムビタスビル（サブスタディ 3）（総用量 25 mg）

レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
A 対 B	C_{max}	38.0	19.7	1.933 [1.391 – 2.686]
	AUC_{inf}	437	270	1.617 [1.229 – 2.127]

結論：食事はオムビタスビルの曝露量に有意な影響を及ぼし，空腹時と比較して C_{max} 及び AUC の中央値が各々93%及び 62%高くなった。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.3.3 M[redacted]-647 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-647　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：12/12　　場所：米国
主目的：	試験製剤であるオムビタスビル[redacted]錠のバイオアベイラビリティを対照製剤であるオムビタスビル[redacted]錠と比較して評価すること。
試験デザイン：	無作為化単回投与非絶食下非盲検 2 期クロスオーバー試験 レジメン A：非絶食下でオムビタスビル 25 mg [redacted]錠を投与（対照レジメン） レジメン B：非絶食下でオムビタスビル 25 mg [redacted]錠を投与（試験製剤）

結果：　オムビタスビル（総用量 25 mg）

レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
B 対 A	C_{max}	60.9	61.5	0.991 [0.879 – 1.117]
	AUC_{inf}	717.5	703.4	1.020 [0.928 – 1.122]

結論：　オムビタスビル[redacted]錠は，オムビタスビル[redacted]錠と同程度のバイオアベイラビリティを示した。対数値に変換した C_{max} 及び AUC の 90%信頼区間は，0.80 から 1.25 の範囲内に入った。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.3.4 M[redacted]-387 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-387　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：12/12　　場所：米国
主目的：	オムビタスビルの[redacted]（以下「[redacted]」）試験候補錠2種類のバイオアベイラビリティを，対照製剤であるオムビタスビル[redacted]（以下「[redacted]」）錠と比較して評価すること。
試験デザイン：	無作為化単回投与非絶食下非盲検3期クロスオーバー試験 レジメンA：オムビタスビル25 mg [redacted] 錠（試験製剤1） レジメンB：オムビタスビル25 mg [redacted] 錠（試験製剤2） レジメンC：オムビタスビル25 mg [redacted] 錠（対照製剤）

結果：

オムビタスビル（総用量25 mg）

レジメン 試験対対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
A対C	C_{max}	65.0	70.4	0.923 [0.773 – 1.10]
	AUC_{inf}	803	853	0.942 [0.815 – 1.09]
B対C	C_{max}	38.5	70.4	0.546 [0.457 – 0.652]
	AUC_{inf}	505	853	0.592 [0.512 – 0.685]

結論：試験レジメンA（オムビタスビル [redacted] 試験製剤1）のバイオアベイラビリティは，対照レジメンC（オムビタスビル [redacted] 錠）と比較した C_{max} 及びAUCの点推定値が各々0.92及び0.94であり，対照レジメンCのバイオアベイラビリティと同程度であった。試験レジメンB（オムビタスビル [redacted] 試験製剤2）は，C_{max} 値及び AUC_{inf} 値が対照レジメンCより各々45%及び41%低く，対照レジメンCよりバイオアベイラビリティが低かった。

C_{max} 及びAUCの単位は各々ng/mL及びng•h/mLである。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.4 欧米人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の相対的バイオアベイラビリティ試験

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠に関する生物薬剤学に関する2試験（M[redacted]-389試験及びM[redacted]-391試験）は，以下のことを実施すべくデザインしたものであった。

1. 2力価のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティを対照と比較して評価する。対照は，パリタプレビル [redacted] 錠にリトナビル [redacted] 及びオムビタスビル [redacted] 錠の併用投与レジメンであった（M[redacted]-391試験）。
2. パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する（M[redacted]-389試験）。

以上の試験の結果は，第III相試験に用いるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg）配合錠製剤の選択に役立った。

2.7.1.2.4.1 M[redacted]-391 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-391　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：42/42　　場所：米国
主目的：	2 種類の異なる含量のパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティを，対照レジメンであるパリタプレビル[redacted]（以下「[redacted]」）錠をリトナビル[redacted]及びオムビタスビル[redacted]錠と併用投与したとき並びに対照レジメンであるパリタプレビル/r 配合錠をオムビタスビル錠と併用投与したときと比較して評価すること。
試験デザイン：	以下の 2 投与群を用い，無作為化 3 期完全クロスオーバーデザインに従って単回投与非盲検非絶食下試験を実施した。 第 1 群（N＝21）：レジメン A，B 及び C としてパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル各々150，100 及び 25 mg 第 2 群（N＝21）：レジメン D，E 及び F としてパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル各々200，100 及び 25 mg レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1） レジメン B：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 3 錠 ＋ リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル ＋ オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照製剤 1） レジメン C：パリタプレビル/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 ＋ オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照製剤 2） レジメン D：パリタプレビル/r/オムビタスビル 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2） レジメン E：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 4 錠 ＋ リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル ＋ オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照製剤 3） レジメン F：パリタプレビル/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 ＋ オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照製剤 4）

結果：

	レジメン 試験対対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
パリタプレビル（総用量は第 1 群では 150 mg，第 2 群では 200 mg）					
第 1 群	A 対 B	C_{max}	524	272	1.926 [1.469 – 2.524]
		AUC_{inf}	3328	2044	1.628 [1.386 – 1.911]
	A 対 C	C_{max}	524	571	0.917 [0.699 – 1.202]
		AUC_{inf}	3328	3754	0.886 [0.755 – 1.041]
第 2 群	D 対 E	C_{max}	1276	773	1.650 [1.220 – 2.233]
		AUC_{inf}	7547	4903	1.539 [1.243 – 1.907]
	D 対 F	C_{max}	1276	1448	0.881 [0.651 – 1.192]
		AUC_{inf}	7547	8927	0.845 [0.682 – 1.047]
リトナビル（総用量 100 mg）					
第 1 群	A 対 B	C_{max}	1337	1084	1.234 [1.045 – 1.458]
		AUC_{inf}	8207	7059	1.163 [1.060 – 1.275]
	A 対 C	C_{max}	1337	1352	0.989 [0.837 – 1.168]
		AUC_{inf}	8207	8303	0.988 [0.901 – 1.084]
第 2 群	D 対 E	C_{max}	1439	1153	1.247 [1.073 – 1.450]
		AUC_{inf}	9393	8255	1.138 [1.042 – 1.243]
	D 対 F	C_{max}	1439	1386	1.038 [0.893 – 1.206]
		AUC_{inf}	9393	9492	0.990 [0.906 – 1.081]

治験実施計画書: M[redacted]-391（続き）

結果（続き）：

	レジメン 試験対 対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
			オムビタスビル（総用量 25 mg）		
第 1 群	A 対 B	C_{max}	102	111	0.924 [0.848 – 1.007]
		AUC_{inf}	1408	1468	0.959 [0.907 – 1.014]
	A 対 C	C_{max}	102	121	0.845 [0.776 – 0.921]
		AUC_{inf}	1408	1582	0.890 [0.842 – 0.941]
第 2 群	D 対 E	C_{max}	114	112	1.021 [0.963 – 1.084]
		AUC_{inf}	1564	1523	1.027 [0.983 – 1.073]
	D 対 F	C_{max}	114	120	0.954 [0.899 – 1.012]
		AUC_{inf}	1564	1614	0.969 [0.928 – 1.012]

結論：

パリタプレビル 150 mg 及び 200 mg の用量レベルで，パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠を投与したとき及びパリタプレビル/r/オムビタスビル 100/50/12.5 mg 配合錠を投与したとき，パリタプレビルの曝露量はパリタプレビル/r 配合錠を投与したときと同程度であったが，パリタプレビル[redacted]錠をリトナビルカプセル及びオムビタスビル[redacted]錠と併用投与したときより各々63%から 93%及び 54%から 65%高かった。

パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠を投与したとき及びパリタプレビル/r/オムビタスビル 100/50/12.5 mg 配合錠を投与したとき，リトナビルの曝露量は，リトナビルカプセルをパリタプレビル[redacted]錠及びオムビタスビル[redacted]錠と併用投与したときと同程度であり，パリタプレビル/r 75/50 mg 配合錠を投与したとき及びパリタプレビル/r 100/50 mg 配合錠を投与したとき（各々オムビタスビル[redacted]錠と併用投与）と同程度のバイオアベイラビリティを示した（C_{max} 及び AUC が生物学的同等性の基準を満たした）。

パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠を投与したとき及びパリタプレビル/r/オムビタスビル 100/50/12.5 mg 配合錠を投与したとき，オムビタスビルの曝露量は，オムビタスビル[redacted]錠をパリタプレビル[redacted]錠及びリトナビルカプセルと併用投与したときと同程度のバイオアベイラビリティを示し（C_{max} 及び AUC が生物学的同等性の基準を満たした），オムビタスビル[redacted]錠をパリタプレビル/r 配合錠と併用投与したときと同程度のバイオアベイラビリティを示した（C_{max} 及び AUC が生物学的同等性の基準を満たした）。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均値を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均値の差（試験レジメン - 対照レジメン）を指数化

c. 対数平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

2.7.1.2.4.2 M[redacted]-389 試験

治験実施計画書：	M[redacted]-389　　被験者数（組入れ被験者数 / 計画被験者数）：21/21　　場所：米国
主目的：	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠製剤を投与したときに，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を明らかにすること。
試験デザイン：	無作為化単回投与非盲検 3 期クロスオーバー試験 レジメン A：空腹条件下でパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与 レジメン B：中程度脂肪の朝食（約 600 kcal，脂肪分 30%）と共に非絶食下でパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与 レジメン C：高脂肪朝食（約 900 kcal，脂肪分 60%）と共に非絶食下でパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

結果：

レジメン 試験対対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b] [90% CI]
パリタプレビル（総用量 150 mg）				
B 対 A	C_{max}	960	205	4.674 [3.036 – 7.195]
	AUC_{inf}	5242	1687	3.108 [2.164 – 4.463]
C 対 A	C_{max}	822	205	4.003 [2.600 – 6.161]
	AUC_{inf}	4720	1687	2.798 [1.948 – 4.018]
リトナビル（総用量 100 mg）				
B 対 A	C_{max}	1341	822	1.632 [1.300 – 2.048]
	AUC_{inf}	8041	5409	1.486 [1.232 – 1.793]
C 対 A	C_{max}	1234	822	1.502 [1.197 – 1.886]
	AUC_{inf}	7773	5409	1.437 [1.191 – 1.733]
オムビタスビル（総用量 25 mg）				
B 対 A	C_{max}	124	54	2.273 [1.974 – 2.618]
	AUC_{inf}	1630	897	1.817 [1.608 – 2.053]
C 対 A	C_{max}	112	54	2.061 [1.789 – 2.373]
	AUC_{inf}	1578	897	1.760 [1.557 – 1.988]

治験実施計画書:	M[redacted]-389（続き）
結論：	パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg [redacted] 配合錠を中程度脂肪食（レジメン B）又は高脂肪食（レジメン C）と共に投与すると，同製剤の 3 種類の有効成分（パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル）いずれも，AUC 及び C_{max} が空腹時投与したとき（レジメン A）と比較して高くなった。食事中の脂肪含量はパリタプレビル，リトナビル，オムビタスビルいずれの曝露量にも影響を及ぼさなかった。 パリタプレビルでは，リトナビルやオムビタスビルと比較して食事の影響の程度が大きかった。[redacted] 配合錠を高脂肪食と共に投与したとき（レジメン C），パリタプレビルの C_{max} 及び AUC は約 300%及び 180%の増加率を示した。一方，[redacted] 配合錠を中程度脂肪食と共に投与したとき（レジメン B），C_{max} 及び AUC は約 370%及び 210%の増加率を示した。これに比べて，[redacted] 配合錠を食事下で投与したとき，リトナビルの曝露量は約 50%の増加率を示し，オムビタスビルの曝露量は約 100%の増加率であった。

C_{max} 及び AUC の単位は各々ng/mL 及び ng•h/mL である。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

2.7.1.2.5 *In vitro-in vivo* 相関（以下「IVIVC」）

これら[redacted]製剤では，定量的 IVIVC を実施しなかった。溶出の規格を提示するために，曝露量と溶出性との比較を実施し，3.2.P.5.6 項に記載した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 パリタプレビルの剤形を通してのバイオアベイラビリティの比較

臨床開発を通じてパリタプレビルの [redacted]，[redacted] 錠及び[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの配合錠が日本人被験者において評価された。[redacted] 及び [redacted] 錠製剤は 100 mg のリトナビル [redacted] と共に投与された。パリタプレビル [redacted] 錠及び[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は，各々日本人被験者における第 II 相及び第 III 相試験で評価された（表 2.7.1-2）。

2 種類の異なる用量（100 及び 150 mg）が，2 種類の異なる錠剤含量のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（50/50/12.5 mg 及び 75/50/12.5 mg）を用いて 100 mg のリトナビル [redacted] 及び 25 mg のオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与したパリタプレビル [redacted] 錠に対して評価された（M[redacted]-505 試験）。パリタプレビルの用量 100 mg においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠から得られたパリタプレビルの曝露量は，パリタプレビル [redacted] 錠をリトナビル [redacted] とオムビタスビル [redacted] と共に投与したとき得られた曝露量に比べて同程度かわずかに高かった（8%から 31%高い値）。しかしながら，より高い用量である 150 mg のパリタプレビルにおいてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠から得られたパリタプレビルの曝露量は，パリタプレビル [redacted] 錠をリトナビル [redacted] とオムビタスビル [redacted] と共に投与したとき得られた曝露量に比べて 53%から 70%高かった。全体的にみるとパリタプレビルの曝露量（AUC）は試験内及び試験間変動が大きかった。

第 III 相試験で使用されたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠に関する異なる試験を通しての T_{max} 値，C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値並びにパリタプレビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）の総変動の比較を表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-9. 非絶食下で第 III 相試験用製剤のパリタプレビルを日本人被験者に投与したときのパリタプレビルの T_{max}，C_{max} 及び AUC 値並びに総変動の比較

試験	パリタプレビル剤形	パリタプレビル用量 (mg)	パリタプレビル T_{max} (± SD) (h)	パリタプレビル C_{max} (ng/mL) (LSM [CV%])	パリタプレビル AUC (ng•h/mL) (LSM [CV%])
M[redacted]-505[a]	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	100	4.2 ± 0.8	238 (83%)	1531 (65%)
M[redacted]-505	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	150	4.1 ± 0.9	1515 (84%)	7136 (82%)
M[redacted]-771[b]	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	150	5.2 ± 1.0	1598 (68%)	7822 (68%)

LSM = 最小二乗平均値; CV = 変動係数

a. 海外在住日本人（米国在住日本人）被験者で評価した試験

b. 日本で実施した食事の影響試験において非絶食下（高脂肪朝食）で投与

健康な日本人被験者においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル製剤から得られたパリタプレビルの薬物動態は，リトナビルと共に投与したとき非線形であり，血漿曝露量は用量比例関係を上回って増加した（M[redacted]-505 試験，表 2.7.1-9）。パリタプレビルの用量を 100 mg から 150 mg に増量するとパリタプレビルの曝露量は 3.7 倍から 5.4 倍増加した。このような配合錠におけるパリタプレビルの曝露量の非線形の増加は，欧米人被験者における様々な製剤を通してのパリタプレビルの非線形性と整合性が認められた（M[redacted]-749，M[redacted]-797，M[redacted]-351，M[redacted]-384，M[redacted]-683 及び M[redacted]-391 試験）。この非線形性は第 II 相試験で使用した [redacted] 製剤で認められた非線形性とも整合性が認められ，パリタプレビルの用量を 100 mg から 150 mg に増量したとき C_{max} 及び AUC の LSM 値は各々3.9 倍及び 2.3 倍増加した。パリタプレビルの T_{max} は試験を通じて同程度であった。用量比例性に関する更なる情報は 2.7.2 項（R&D/14/0680）を参照。

パリタプレビルの用量 150 mg でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠から得られたパリタプレビルの曝露量は米国及び国内在住日本人を対象とした 2 試験を通して同程度であった（M[redacted]-505 及び M[redacted]-771 試験）。

2.7.1.3.2 リトナビルの剤形を通してのバイオアベイラビリティの比較

臨床開発を通じて 2 種類のリトナビルの剤形である [redacted] 及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠が，日本人被験者を対象とした第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験において評価された（表 2.7.1-2）。

日本人被験者においてリトナビルの [redacted] 製剤はパリタプレビル [redacted] 及び [redacted] 錠製剤と共に投与された。

日本人被験者においてリトナビルの [redacted] 製剤は，パリタプレビル [redacted] 錠及びオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与されパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠と比較された（M[redacted]-505 試験）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与後，パリタプレビルの用量（100 mg 又は 150 mg）に関わらず，リトナビルカプセル+ パリタプレビル [redacted] 錠 + オムビタスビル [redacted]E 錠投与後のリトナビルの曝露量と比較すると，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与後のリトナビルの曝露量は同程度であった（23%以下の差異）。試験内の比較により異なるパリタプレビルの剤形を通してリトナビルの曝露量は同程度であり，37–45%の被験者間変動を示した。2 用量のパリタプレビル（100 mg 及び 150 mg）に関してリトナビル 100 mg 投与後のリトナビルの C_{max}，AUC 及び T_{max} の値を表 2.7.1-10 に示す。

表 2.7.1-10. 日本人被験者に非絶食下で第 III 相試験用製剤を併用投与したときのリトナビルの T_{max}，C_{max} 及び AUC の値並びに総変動の比較

試験	リトナビル剤形	パリタプレビル剤形	パリタプレビル用量(mg)	リトナビル T_{max} (± SD) (h)	リトナビル C_{max} (ng/mL) (LSM [CV%])	リトナビル AUC (ng•h/mL) (LSM [CV%])
M[redacted]-505[a]	配合剤	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	100	4.1 ± 0.7	886 (45%)	4845 (42%)
M[redacted]-505	配合剤	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	150	4.0 ± 0.8	1289 (41%)	7032 (44%)
M[redacted]-771[b]	配合剤	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	150	4.9 ± 0.8	1203 (37%)	7465 (38%)

LSM = 最小二乗平均値; CV = 変動係数

a. 海外在住日本人（米国在住日本人）被験者で評価した試験

b. 国内で実施した食事の影響試験において非絶食下（高脂肪朝食）で投与

パリタプレビルの用量を 100 mg から 150 mg に増量するとリトナビルの C_{max} 及び AUC は 45% 増加する（表 2.7.1-10）。これらのパリタプレビルの用量の増加に伴うリトナビルの曝露量の変化は，より高いパリタプレビルの曝露量及びリトナビルの体内動態に及ぼす影響による可能性が最も高い。このため，リトナビルの曝露量の変化は剤形の違いによるよりも薬物相互作用の影響によると考えられる。リトナビルの T_{max} は試験間を通して同程度であった。

パリタプレビルの用量 150 mg において，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠から得られたリトナビルの曝露量は米国及び国内において日本人被験者を対象として実施された 2 試験を通して同程度であった（M[redacted]-505 及び M[redacted]-771 試験）。

2.7.1.3.3 オムビタスビルの剤形を通してのバイオアベイラビリティの比較

臨床開発を通じてオムビタスビル[redacted]錠及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠が日本人被験者を対象とした試験において使用された。その[redacted]錠は日本人における第II相試験で使用され，一方[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は日本人における第III相試験で使用された（表2.7.1-3）。

2用量のパリタプレビル（100 mg又は150 mg）を含む第III相試験用パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠として併用したオムビタスビル25 mg投与後のオムビタスビルのT_{max}，C_{max}及びAUCの値の比較を表2.7.1-11に示す。

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与後，パリタプレビルの用量（100又は150 mg）に関わらずオムビタスビルの曝露量はオムビタスビル[redacted]錠＋パリタプレビル[redacted]錠＋リトナビルカプセル投与時の曝露量と比較して，同程度であった（21%以下の差異）。オムビタスビルのT_{max}は試験を通じて同程度であった。

配合錠投与後のオムビタスビルの曝露量はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル150/100/25 mgとパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル100/100/25 mgとの間で同程度であった。

パリタプレビル及びリトナビルと比べるとオムビタスビルの曝露量は被験者間変動が少なく23%–35%程度であった（表2.7.1-11）

表2.7.1-11. 日本人被験者に第III相試験製剤を非絶食下投与したときのオムビタスビルのT_{max}，C_{max}及びAUCの値並びに総変動の比較

試験	オムビタスビル剤形	パリタプレビル剤形	パリタプレビル用量 (mg)	オムビタスビル T_{max} (± SD) (h)	オムビタスビル C_{max} (ng/mL) (LSM [CV%])	オムビタスビル AUC (ng•h/mL) (LSM [CV%])
M[redacted]-505[a]	配合剤	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	100	4.7 ± 0.6	108 (33%)	1444 (35%)
M[redacted]-505	配合剤	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	150	4.9 ± 0.8	129 (23%)	1714 (30%)
M[redacted]-771[b]	配合剤	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	150	5.3 ± 0.6	115 (26%)	1462 (20%)

LSM = 最小二乗平均値; CV = 変動係数

a. 海外日本人被験者（米国在住日本人）で評価した試験

b. 国内で評価された食事の影響試験において非絶食下（高脂肪朝食）で投与した。

パリタプレビル/リトナビルの用量150/100 mgでパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠から得られたオムビタスビルの曝露量は米国及び国内において日本人被験者を対象として実施された2試験を通して同程度であった（M[redacted]-505及びM[redacted]-771試験）。

2.7.1.3.4 パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルに及ぼす食事の影響の評価

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（第 III 相試験製剤）に及ぼす高脂肪食下での投与の影響を日本人被験者における M[redacted]-771 試験で評価した（表 2.7.1-12）。

欧米人被験者において DAA 製剤に及ぼす食事の影響を評価するために生物薬剤学に関する 4 試験（M[redacted]-923，M[redacted]-388，M[redacted]-116 及び M[redacted]-389 試験）が計画された。

欧米人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（第 III 相試験製剤）に及ぼす中程度及び高脂肪食下での投与の影響（M[redacted]-389 試験）を表 2.7.1-12 に示す。

日本人被験者における M[redacted]-771 試験から得られたパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの平均血漿中濃度-時間推移を線形及び対数-線形スケールで図 2.7.1-9，図 2.7.1-10 及び図 2.7.1-11 に示す。

表 2.7.1-12. 日本人及び欧米人被験者における空腹時投与に対する非絶食時投与の最小二乗平均比及び 90%信頼区間（CI）（第 III 相試験：市販予定製剤）

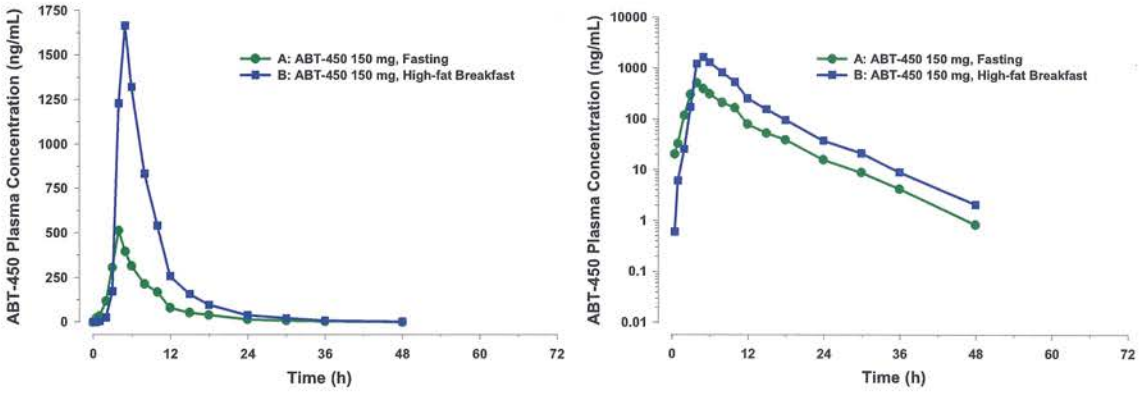
	中程度脂肪食の影響			高脂肪食の影響		
	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{inf} (ng•h/ml)	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{inf} (ng•h/ml)
M[redacted]-771(日本人被験者): パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠 (用量 150/100/25 mg)						
	N/A[b]			903 kcal, 総カロリーの 35%脂肪由来		
パリタプレビル	--	--	--	4.0 (2.0 - 6.0) (空腹) 5.0 (4.0 - 8.0) (高脂肪)	4.982 (3.253 - 7.628)	3.283 (2.362 - 4.563)
リトナビル	--	--	--	4.0 (2.0 - 5.0) (空腹) 5.0 (4.0 - 6.0) (高脂肪)	1.366 (1.031 - 1.809)	1.344 (1.097 - 1.647)
オムビタスビル	--	--	--	4.0 (3.0 - 6.0) (空腹) 5.0 (4.0 - 6.0) (高脂肪)	1.953 (1.681 - 2.269)	1.725 (1.522 - 1.956)
M[redacted]-389 (欧米人被験者): パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠 (用量 150/100/25 mg)						
	617 kcal, 総カロリーの 28.9% 脂肪由来			917 kcal, 総カロリーの 59.6%脂肪由来		
パリタプレビル	4.0 (1.0 - 10.0) (空腹) 5.0 (3.0 - 8.0) (中程度脂肪)	4.674 (3.036 – 7.195)	3.108 (2.164 – 4.463)	4.0 (1.0 - 10.0) (空腹) 5.0 (3.0 - 12.0) (高脂肪)	4.003 (2.600 – 6.161)	2.798 (1.948 – 4.018)
リトナビル	3.0 (2.0 - 5.0) (空腹) 4.0 (3.0 - 8.0) (中程度脂肪)	1.632 (1.300 – 2.048)	1.486 (1.232 – 1.793)	3.0 (2.0 - 5.0) (空腹) 5.0 (3.0 - 10.0) (高脂肪)	1.502 (1.197 – 1.886)	1.437 (1.191 – 1.733)
オムビタスビル	5.0 (4.0 - 6.0) (空腹) 5.0 (4.0 - 6.0) (中程度脂肪)	2.273 (1.974 – 2.618)	1.817 (1.608 – 2.053)	5.0 (4.0 - 6.0) (空腹) 6.0 (5.0 - 10.0) (高脂肪)	2.061 (1.789 – 2.373)	1.760 (1.557 – 1.988)

a. 中央値（範囲），T_{max} の平均値は空腹及び非絶食の条件下で報告された。

b. 中程度脂肪食は日本人被験者における M[redacted]-771 試験では評価しなかった。

注：M[redacted]-771 試験の $t_{1/2}$ 調和平均値（範囲）
空腹時：パリタプレビル： 5.7 (3.5 - 11.1) 時間，オムビタスビル：24.2 (18.6 - 41.6) 時間，リトナビル： 4.3 (3.3 - 5.5) 時間.
高脂肪食摂取時： パリタプレビル：5.4 (4.0 - 8.9) 時間，オムビタスビル：23.5 (18.5 - 36.1) 時間，リトナビル： 3.9 (3.1 - 6.3) 時間

図 2.7.1-9. M[redacted]-771 試験：平均血漿中パリタプレビル濃度-時間推移，線形及び対数-線形スケール



ABT-450 =パリタプレビル

図 2.7.1-10. M[redacted]-771 試験：平均血漿中リトナビル濃度-時間推移，線形及び対数-線形スケール

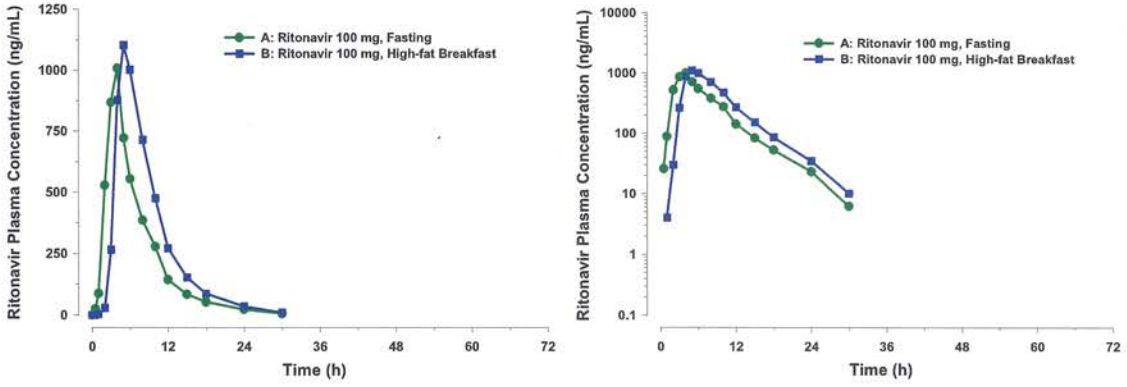
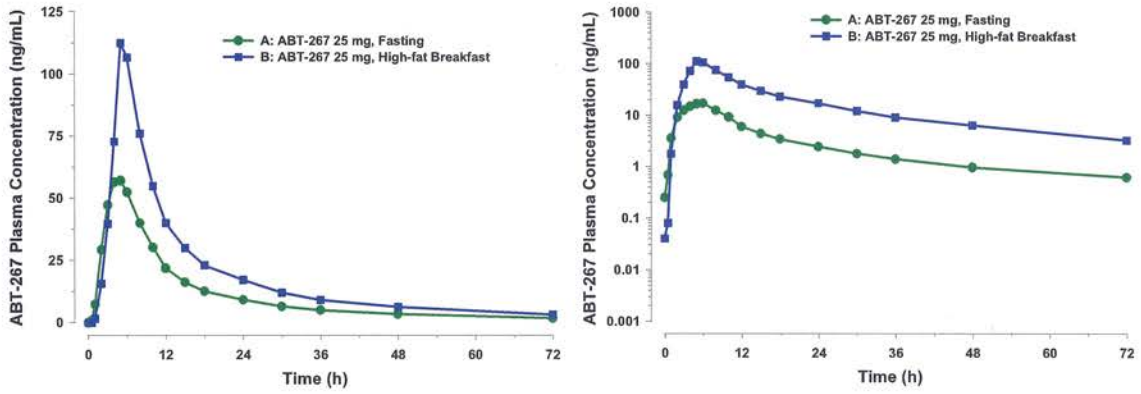


図 2.7.1-11. M[redacted]-771 試験：平均血漿中オムビタスビル濃度-時間推移，線形及び対数-線形スケール



ABT-267 = オムビタスビル

パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響のまとめ：

- 日本人被験者に高脂肪朝食と共に第 III 相試験用のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したところ，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は空腹時投与で認められた曝露量に比べて，各々3–5 倍，1.4 倍及び 2 倍になった。これらの結果は欧米人被験者においてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠で認められた食事の影響と整合性があった。欧米人被験者において，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠は中程度脂肪又は高脂肪朝食と共に投与された。欧米人被験者において，カロリー含量も脂肪含量も曝露量の増加の程度に顕著な影響を及ぼさなかった（M[redacted]-389 試験）。
- 日本人被験者において，高脂肪朝食と共にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したところ，空腹時にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したときに比べて，パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの T_{max} の中央値は約 1.0 時間遅延した。
- 食事の影響は臨床開発早期の剤形についても欧米人被験者で評価された。それらの製剤はパリタプレビル [redacted]（M[redacted]-923 試験），パリタプレビル/リトナビル配合錠（M[redacted]-388 試験）及びオムビタスビル [redacted] 錠（M[redacted]-116 試験）であった。一般にこれらの剤形を第 III 相試験製剤と比べると，パリタプレビルに及ぼす食事の影響は小さかったが，リトナビル及びオムビタスビルでは同程度であった。追加情報については 2.7.1.4.項を参照。

すべての第 I 相から第 III 相試験においてパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルを食事と共に又は食後に投与したが，いずれの第 II 相及び第 III 相試験においても脂肪又はカロリー含量に対して特定の推奨条件を設けなかった。したがって，これらの試験からの安全性及び

有効性のデータは DAA を食事と共に又は食後に投与したとき得られるより高い曝露量が組込まれていた。したがって，国内第 III 相試験 M13-004 で用いられた条件に基づき，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルは 1 日 1 回食後に投与されるべきである。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-13. 分析方法の概要

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
AbbVie R&D/[redacted]/121, R&D/[redacted]/1443, R&D/[redacted]/827	パリタプレビル	LC-MS/MS	0.516 (範囲 A) 24.6 (範囲 B)	0.516 から 246 (範囲 A) 24.6 から 2050 (範囲 B)	–3.2%から 2.6% (範囲 A) –1.0%から 2.5% (範囲 B)	7.7%から 8.4% (範囲 A) 3.0%から 4.5% (範囲 B)	434 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/121, R&D/[redacted]/1443, R&D/[redacted]/827	リトナビル	LC-MS/MS	5.07 (範囲 A) 241 (範囲 B)	0.507 から 2410 (範囲 A) 241 から 20100 (範囲 B)	2.1%から 3.7% (範囲 A) 0.0%から 1.5% (範囲 B)	1.2%から 3.0% (範囲 A) 1.4%から 2.8% (範囲 B)	434 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1341	パリタプレビル	LC-MS/MS	10.1	10.1 から 3010	–1.6%から 4.6%	2.5%から 5.1%	36 d (–20°C)	あり [a]
AbbVie R&D/[redacted]/188	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.139	0.139 から 139	0.6%から 3.6%	3.6%から 8.5%	974 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/189	オムビタスビル	LC-MS/MS	1.72	1.72 から 102	–1.0%から 1.1%	2.2%から 2.9%	210 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/560	ロビナビル	LC-MS/MS	19.2	19.2 から 16000	–2.9%から 0.0% (10 µL 注入) –0.4%から 2.4% (5 µL 注入)	1.9%から 4.3% (10 µL 注入) 2.8%から 5.3% (5 µL 注入)	285 d (–20°C)	あり [b]
AbbVie R&D/[redacted]/560	リトナビル	LC-MS/MS	9.73	9.73 から 8110	–1.2%から 1.9% (10 µL 注入) –0.4%から 7.1% (5 µL 注入)	1.6%から 2.5% (10 µL 注入) 2.4%から 5.9% (5 µL 注入)	285 d (–20°C)	あり [b]
AbbVie R&D/[redacted]/165	オメプラゾール	LC-MS/MS	1.02	1.02 から 510	–0.9%から 4.4%	4.7%から 9.7%	65 d (–20°C)	あり

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
AbbVie R&D/[redacted]/879	エチニルエストラジオール	LC-MS/MS	0.00253	0.00253 から 2.47	–1.4%から 0.9%	3.4%から 9.2%	414 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/994	ノルエチステロン	LC-MS/MS	0.101	0.101 から 58.3	3.9%から 11.9% (方法 A) –6.0%から 14.1% (方法 B)	2.2%から 3.5% (方法 A) 0.6%から 7.1% (方法 B)	492 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/880	ノルゲストレル	LC-MS/MS	0.0201	0.0201 から 9.95	–2.7%から 2.4%	2.9%から 6.2%	408 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/880	Norelgestromin	LC-MS/MS	0.0205	0.0205 から 10.2	0.4%から 5.7%	3.1%から 4.2%	408 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]1047, R&D/[redacted]/1094	リバビリン	LC-MS/MS	98.1	98.1 から 20200	1.2%から 3.9%	2.0%から 3.1%	973 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1049, R&D/[redacted]1093	パリタプレビル	LC-MS/MS	0.644 (SDS 処理) 0.638 (untreated)	0.644 から 460 (SDS 処理) 0.638 から 456 (untreated)	0.2%から 3.8% (SDS 処理) 0.6%から 8.3% (未処理)	2.7%から 6.3% (SDS 処理) 2.6%から 3.3% (未処理)	447 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D[redacted]/1049, R&D/[redacted]/1093	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.993 (SDS 処理) 0.981 (未処理)	0.993 から 709 (SDS 処理) 0.981 から 701(未処理)	1.0%から 3.4% (SDS 処理) 5.2%から 6.1% (未処理)	2.9%から 4.4% (SDS 処理) 2.3%から 3.6% (未処理)	447 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1049, R&D/[redacted]/1093	リトナビル	LC-MS/MS	4.74 (SDS 処理) 4.78 (未処理)	4.74 から 3380 (SDS 処理) 4.78 から 3420 (未処理)	4.1%から 5.1% (SDS 処理) 2.6%から 5.8% (未処理)	5.5%から 10.7% (SDS 処理) 2.1%から 3.4% (未処理)	447 d (–20°C)	あり

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
AbbVie R&D/[redacted]/184, R&D/[redacted]/1095 R&D/[redacted]/1121	パリタプレビル	LC-MS/MS	0.601	0.601 から 408	–1.1%から 6.2% (定組成) –1.0%から 4.5% (グラジエント)	2.5%から 3.9% (定組成) 5.0%から 7.0% (グラジエント)	736 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/184, R&D/[redacted]/1095 R&D/[redacted]/1121	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.462	0.462 から 313	–1.0%から 3.7% (定組成) 0.7%から 4.7% (グラジエント)	2.7%から 4.2% (定組成) 3.8%から 5.3% (グラジエント)	736 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/184, R&D/[redacted]/1095 R&D/[redacted]/1121	リトナビル	LC-MS/MS	4.93	4.93 から 3340	–1.9%から 4.1% (定組成) –4.3%から–0.1% (グラジエント)	2.7%から 7.1% (定組成) 2.8%から 4.2% (グラジエント)	736 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/183, R&D/[redacted]/1096,	パリタプレビル	LC-MS/MS	0.601	0.601 から 408	–0.8%から 8.9% (定組成) –3.5%から 0.8% (グラジエント)	2.5%から 5.2% (定組成) 3.5%から 4.4% (グラジエント)	638 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/183, R&D/[redacted]/1096,	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.462	0.462 から 313	–1.3%から 0.0% (定組成) –5.3%から–1.4% (グラジエント)	2.7%から 4.0% (定組成) 4.3%から 7.1% (グラジエント)	638 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/183, R&D/[redacted]/1096,	リトナビル	LC-MS/MS	4.93	4.93 から 3340	–0.2%から 0.2% (定組成) –2.1%から 0.4% (グラジエント)	3.9%から 8.4% (定組成) 4.4%から 5.1% (グラジエント)	638 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1046, R&D/[redacted]/1097	パリタプレビル	LC-MS/MS	0.573	0.573 から 411	4.0%から 5.5%	3.1%から 5.8%	179 d (–20°C)	あり

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
AbbVie R&D/[redacted]/1046, R&D/[redacted]/1097	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.442	0.442 から 317	3.0%から 4.9%	3.5%から 4.6%	179 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1046, R&D/[redacted]/1097	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.442	0.442 から 317	3.0%から 4.9%	3.5%から 4.6%	179 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1046, R&D/[redacted]/1097	リトナビル	LC-MS/MS	4.73	4.73 から 3390	2.0%から 5.6%	3.7%から 5.8%	179 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1086, R&D/[redacted]/1106	パリタプレビル	LC-MS/MS	10.2	10.2 から 2520	–0.9%から 9.3%	3.1%から 5.3%	153 d (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1086, R&D/[redacted]/1106	リトナビル	LC-MS/MS	10.2	10.2 から 2510	–4.0%から 6.2%	3.6%から 5.0%	153 d (–20°C)	あり
ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere) c-da-174978-val-lcms-hum-pla, c-da-175435-175436-update-lcms-pla, c-da-176417-update-lcms-pla	パリタプレビル	LC-MS/MS	25 (高濃度範囲) 0.500 (低濃度範囲)	25 から 2000 (高濃度範囲) 0.500 から 250 (低濃度範囲)	–4,00%から 6.00% (高濃度範囲) 5.00%から 9.33% (低濃度範囲)	2.22%から 2.53% (高濃度範囲) 2.31%から 3.06% (低濃度範囲)	552 d (–20°C;高濃度範囲) 630 d (–20°C;低濃度範囲)	あり [c]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere) c-da-174978-val-lcms-hum-pla, c-da-175435-175436-update-lcms-pla, c-da-176417-update-lcms-pla	リトナビル	LC-MS/MS	250 (高濃度範囲) 5.00 (低濃度範囲)	250 から 20000 (高濃度範囲) 5.00 から 2500 (低濃度範囲)	1.33%から 5.00% (高濃度範囲) 4.50%から 8.67% (低濃度範囲)	1.16%から 2.52% (高濃度範囲) 2.14%から 3.17% (低濃度範囲)	552 d (–20°C; 高濃度範囲) 630 d (–20°C; 低濃度範囲)	あり [c]
ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere) c-da-175841-val-lcms-pla, c-da-176420-update-lcms-pla, c-da-176611-val-lcms-pla, c-da-176419-update-lcms-pla	オムビタスビル	LC-MS/MS	0.100	0.100 から 150	4.00%から 5.67%	3.05%から 4.84%	197 d (–20°C)	あり [d]
ICON Development Solutions (f.k.a. Prevalere) c-da-173676-val-lcms-hum-pla, c-da-174149-update-lcms-pla-rbv, c-da-176418-update-lcms-pla-rbv	リバビリン	LC-MS/MS	100	100 から 20000	0.333%から 2.67%	1.34%から 3.15%	783 d (–20°C)	あり [e]
PPD c-da-lcmsb202-val-lcms-pla-keto	ケトコナゾール	LC-MS/MS	100	100 から 20000	-2.75%から-0.796%	1.83%から 3.54%	542 d (–20°C)	あり [f]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
BASi c-da-1000101587-val-lcms-pla-gemfibrozil, c-da-1000101587-update-lcms-pla-gemfibrozil	ゲムフィブロジル	LC-MS/MS	50	50 から 50000	–3.3%から 1.2%	1.2%から 2.8%	92 d (–20°C)	なし
PPD c-da-p1044-val-lcms-pla-warfarin	(*R*)-ワルファリン; (*S*)-ワルファリン	LC-MS/MS	5.00	5.00 から 1500	–6.74%から 0.473% (*R*) –6.78%から 1.38% (*S*)	4.17%から 5.42% (*R*) 3.83%から 5.90% (*S*)	511 d (–20°C 及び–70°C)	あり [g]
PPD c-da-lcms47-val-lcms-pla-pravastatin	プラバスタチン	LC-MS/MS	0.500	0.500 から 250	–1.63%から 1.53%	3.99%から 7.80%	739 d (–20°C)	あり [h]
PPD c-da-lcms393-val-lcms-pla-rosuva	ロスバスタチン	LC-MS/MS	0.100	0.100 から 100	–0.281%から 1.76%	0.915%から 3.87%	485 d (–20°C 及び–70°C)	あり [i]
PPD c-da-lcmsd455-3-val-lcms-pla	ジゴキシン	LC-MS/MS	0.0100	0.0100 から 10.0	–3.99%から 2.05%	3.71%から 9.64%	286 d (–20°C 及び–70°C)	あり [j]
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D m[redacted]201-analytical-urine-digoxin	ジゴキシン	LC-MS/MS	2.00	2.00 から 200.20	–7.80%から–0.63%	4.99%から 18.22%	152 d (–20°C)	あり [k]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
BASi c-da-1000061032-val-lcms-pla-darunavir	ダルナビル	LC-MS/MS	25.0	25.0 から 12,500	–5.3%から 1.1% (原型) –4.8%から-2.6% (新規内標準物質)	2%から 4.6% (原型) 1.1%から 1.8% (新規内標準物質)	468 d (–20°C)	あり [l]
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D m[redacted]204-analytical-plasma-esc-dul	エスシタロプラム	LC-MS/MS	0.200	0.200 から 40	–3.94%から 3.12%	3.36%から 5.53%	94 d (–20°C 及び–80°C)	あり [m]
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D m[redacted]204-analytical-plasma-esc-dul	*S*-デスメチルシタロプラム	LC-MS/MS	0.050	0.050 から 5	–5.01%から 3.24%	2.97 から 11.71%	94 d (–20°C 及び–80°C)	あり [m]
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D m[redacted]204-analytical-plasma-esc-dul	デュロキセチン	LC-MS/MS	0.51	0.51 から 101.20	–4.19%から 3.87%	2.81%から 6.06%	67 d (–20°C)	あり [m]
AIT Bioscience c-da-biovr00101131-val-lcms-pla-methadone, c-da-biovr00101131-update-lcms-pla-methadone	(*R*)-(-) メサドン, (*S*)-(+) メサドン	LC-MS/MS	1.00	1.00 から 1000	0.4%から 3.3% (R) 1.1%から 3.2% (S)	1.6%から 3.1% (R) 2.1%から 3.2% (S)	197 d (–20°C 及び–80°C)	あり [n]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
Covance c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal	ブプレノルフィン	LC-MS/MS	0.100	0.100 から 25	–3.7%から 0.0% (SDS 無) –1.7%から 0.0% (1 mg/mL SDS) –3.7%から–2.0% (4 mg/mL SDS)	2.4%から 3.2% (SDS 無) 3.0%から 3.7% (1 mg/mL SDS) 1.9%から 3.9% (4 mg/mL SDS)	137 d (–60°C から –80°C)	あり [o]
Covance c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal	ノルブプレノルフィン	LC-MS/MS	0.100	0.100 から 25	–3.0%から–1.1% (SDS 無) –3.0%から–0.6% (1 mg/mL SDS) –4.0%から–2.9% (4 mg/mL SDS)	2.7%から 4.6% (SDS 無) 3.7%から 4.2% (1 mg/mL SDS) 2.9%から 4.9% (4 mg/mL SDS)	137 d (–60°C から –80°C)	あり [o]
Covance c-da-8276177-val-lcms-pla-bup-nal	ナロキソン	LC-MS/MS	0.020	0.020 から 5	–2.8%から–0.9% (SDS 無) –3.0%から–0.3% (1 mg/mL SDS) –3.4%から–1.0% (4 mg/mL SDS)	1.9%から 3.5% (SDS 無) 3.1%から 5.1% (1 mg/mL SDS) 2.9%から 4.9% (4 mg/mL SDS)	137 d (–60°C から –80°C)	あり [o]
WorldWide Clinical Trials c-da-1000823-val-lcms-blood-csa, c-da-1000823-update-lcms-blood-csa	シクロスポリン A	LC-MS/MS	5.00	5.00 から 2500	–10.5%から 3.3%	2.8%から 4.0%	212 d (–70°C)	あり [p]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
PPD c-da-lcmsb517-val-lcms-pla-efavirenz, c-da-lcmsb517-update-lcms-pla-efavirenz	エファビリンツ	LC-MS/MS	100	100 から 25000	–6.17%から–2.57%	3.81%から 7.23%	60 d (–20°C)	あり [q]
PPD c-da-lcmsc468-val-lcms-pla-emtri-teno, c-da-lcmsc468-update-pla-emtri-teno	エムトリシタビン	LC-MS/MS	20.0	20.0 から 4000	–8.80%から–5.99%	5.92%から 7.43%	606 d (–20°C 及び–70°C)	あり [r]
PPD c-da-lcmsc468-val-lcms-pla-emtri-teno, c-da-lcmsc468-update-pla-emtri-teno	テノホビル	LC-MS/MS	5.00	5.00 から 1000	–2.33%から 1.09%	3.38%から 5.95%	606 d (–20°C 及び–70°C)	あり [r]
PPD c-da-p947-val-lcms-pla-emtri-teno	エムトリシタビン	LC-MS/MS	20.0	20.0 から 4000	0.572%から 6.69%	2.56%から 4.12%	973 d (–20°C)	あり [r]
PPD c-da-p947-val-lcms-pla-emtri-teno	テノホビル	LC-MS/MS	5.00	5.00 から 1000	1.31%から 5.02%	4.37%から 5.55%	973 d (–20°C)	あり [r]
PPD c-da-p1087-val-lcms-pla-raltegravir	ラルテグラビル	LC-MS/MS	10.0	10.0 から 10000	0.135%から 2.84%	4.33%から 11.3%	279 d (–20°C 及び–70°C)	あり [s]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度%Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
PPD c-da-p1012-val-lcms-pla-atazanavir	アタザナビル	LC-MS/MS	10.0	10.0 から 10,000	–2.77%から 2.83%	2.52%から 5.41%	699 d (–20°C 及び–70°C)	あり [t]
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D m[redacted]491-analytical-blood-tacrolimus	タクロリムス	LC-MS/MS	0.25	0.25 から 25	–0.93%から 1.66%	6.18%から 7.26%	132 days at -20°C 及び-80°C	あり [u]
PPD c-da-p1182-val-lcms-pla-rilpivirine	リルピビリン	LC-MS/MS	0.500	0.500 から 250	–4.03%から 1.04%	3.96%から 5.16%	273 d (–20°C) 132 d (–70°C)	あり [v]
PPD c-da-p626-val-lcms-pla-carbamazepine	カルバマゼピン	LC-MS/MS	50.0	50.0 から 50,000	–5.35%から 2.34%	5.43%から 18.5%	1110 d (-20°C)	あり [w]
PPD c-da-p626-val-lcms-pla-carbamazepine	カルバマゼピン–10, 11-エポキシド	LC-MS/MS	50.0	50.0 から 50,000	–4.81%から 0.349%	4.46%から 6.06%	1110 d (-20°C)	あり [w]
Covance c-da-2100764-val-lcms-pla-alprazolam	アルプラゾラム	LC-MS/MS	0.100	0.100 から 100	0.6%から 3.3%	1.3%から 3.5%	86 d (–10°C から –30°C)	あり [x]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度 %Bias*	分析間精度 %CV*	安定性	ISR
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D in m[redacted]324-analytical-plasma-zolpidem	ゾルピデム	LC-MS/MS	0.25	0.25 から 200	–0.01%から 5.11%	3.09%から 4.44%	41 d (–20°C)	あり [y]
inVentiv Health Clinique (f.k.a. PharmaNet) Validation in Appendix D in m[redacted]325-analytical-plasma-amlodipine	アムロジピン	LC-MS/MS	0.050	0.050 から 10	–5.72%から –3.62%	1.69%から 2.85%	220 d (–20°C 及び–80°C)	あり [z]
PPD c-da-lcms317-val-lcms-pla-furosemide	フロセミド	LC-MS/MS	5.00	5.00 から 5000	–4.50%から –0.705%	3.65%から 5.97%	264 d (–20°C)	あり [aa]
Xceleron Inc	[^{14}C]パリタプレビル	HPLC-AMS	0.0388 dpm/mL 1.75 pg/mL	0.0388 から 5.33 dpm/mL 1.75 から 240 pg/mL	–8.9%から –2.9%	7.26%から 12.4%	736 d (–20°C)[bb]	あり [cc] M[redacted]-229
Xceleron Inc	[^{14}C]オムビタスビル	HPLC-AMS	0.0608 dpm/mL 0.685 pg/mL	0.0608 から 8.00 dpm/mL 0.685 から 90.1 pg/mL	0.0%から 7.0%	3.66%から 7.73%	736 d (–20°C)[bb]	あり [dd] M[redacted]-229
inVentiv Health Clinique Validation in Appendix D of m[redacted]247-analytical-plasma-udca-gcr	UDCA (ウルソジオール)	LC-MS/MS	6.00	6.00 から 3000	5.31%から 0.85 (stripped) –3.42%から–2.17% (unstripped)	1.61%から 7.15% (stripped) 1.59%から 4.32% (unstripped)	70 d (–20°C 及び –80°C stripped 及び unstripped)	あり [ee]
inVentiv Health Clinique Validation in Appendix D of m[redacted]247-analytical-plasma-udca-gcr	グリチルリチン	LC-MS/MS	40	40 から 40000	0.32%から 4.85%	5.78%から 6.74%	10 d (–20°C 及び–80°C)	あり [ee]
inVentiv Health Clinique Validation in Appendix D of m[redacted]247-analytical-plasma-udca-gcr	18-β-グリチルリチン酸	LC-MS/MS	10	10 から 10000	–0.20%から 8.99%	3.85%から 8.15%	28 d (–20°C 及び –80°C)	あり [ee]

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

LLOQ =定量下限; f.k.a. = として以前知られていた; SDS = ドデシル硫酸ナトリウム

a. m[redacted]749-analytical-urine.
b. m[redacted]860-analytical-plasma.
c. m[redacted]602-analytical-plasma-abt450-Ritonavir.
d. m[redacted]116-analytical-plasma.
e. m[redacted]602-analytical-plasma-rbv.
f. m[redacted]189-analytical-plasma-ketoconazole.
g. m[redacted]198-analytical-plasma-warfarin.
h. m[redacted]200-analytical-plasma-prav.
i. m[redacted]200-analytical-plasma-rosuva.
j. m[redacted]201-analytical-plasma-dogoxin.
k. m[redacted]201-analytical-urine-digoxin.
l. m[redacted]506-analytical-plasma-darunavir.
m. m[redacted]204-analytical-plasma-esc-dul.
n. m[redacted]997-analytical-plasma-methadone.
o. m[redacted]100-analytical-plasma-bup-nal.
p. m[redacted]103-analytical-blood-csa.
q. m[redacted]104-analytical-plasma-efavirenz.
r. m[redacted]104-analytical-plasma-emtri-teno.
s. m[redacted]392-analytical-plasma-raltegravir.
t. m[redacted]394-analytical-plasma-atazanavir.
u. m[redacted]491-analytical-blood-tacrolimus.
v. m[redacted]782-analytical-plasma-rilpivirine.

表 2.7.1-13. 分析方法の概要（続き）

w. m[redacted]027-analytical-plasma-carbamazepine.
x. m[redacted]324-analytical-plasma-alprazolam.
y. m[redacted]324-analytical-plasma-zolpidem.
z. m[redacted]325-analytical-plasma-amlodipine.
aa. m[redacted]325-analytical-plasma-furosemide.
bb. Abbvie R&D/[redacted]/1095.
cc. c-da-rd[redacted]0865-ams-hum-pla.
dd. c-da-rd[redacted]0867-ams-hum-pla.
ee m[redacted]247-analytical-plasma-udca-gcr
* 分析間精度% bias 及び分析間精度%CV は，バリデーションで精度及び真度の評価のために指定した分析から得た統計量であった。

表 2.7.1-14. 日本人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-505（米国）	場所：R&D/[redacted]/605
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg[redacted]）/11-000781；リトナビル（100 mg[redacted]）/11-005635；オムビタスビル（25 mg[redacted]）/11-002033；パリタプレビル/r/オムビタスビル（50/50/12.5 mg）/13-001137；パリタプレビル/r/オムビタスビル（75/50/12.5 g）/12-008149
試験目的	日本人健康成人被験者を対象として非絶食下でパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を単回投与したときの薬物動態を評価し，[redacted]錠をリトナビル及びオムビタスビルと共に単回併用投与したときと比較すること
試験デザイン	単回投与非盲検非絶食試験を 4 期無作為化完全クロスオーバーデザインで実施した。
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（15 男/9 女）/（13 男/9 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24：（38.6 歳，27–53 歳））

第 1 群：健康成人日本人被験者

レジメン	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; パリタプレビル	22	302 ± 251	4.2 ± 0.8	5.9 ± 1.4	1790 ± 1180	1810 ± 1180
レジメン B; パリタプレビル	24	2090 ± 1740	4.1 ± 0.9	4.8 ± 1.1	9490 ± 7750	9500 ± 7750
レジメン C; パリタプレビル	24	234 ± 174	4.2 ± 1.1	5.7 ± 1.3	1670 ± 1020	1690 ± 1020
レジメン D; パリタプレビル	24	1350 ± 1280	4.1 ± 0.9	5.0 ± 1.2	6460 ± 5860	6480 ± 5870
レジメン A; リトナビル	22	980 ± 437	4.1 ± 0.7	4.8 ± 0.9	5190 ± 2190	5290 ± 2200
レジメン B; リトナビル	24	1400 ± 579	4.0 ± 0.8	4.3 ± 0.7	7660 ± 3380	7750 ± 3380
レジメン C; リトナビル	24	897 ± 477	4.5 ± 1.4	4.9 ± 0.8	5450 ± 2710	5540 ± 2700
レジメン D; リトナビル	24	1210 ± 550	4.7 ± 3.1	4.3 ± 0.8	6980 ± 3320	7270 ± 3210
レジメン A; オムビタスビル	22	114 ± 37.7	4.7 ± 0.6	19.8 ± 10.4	1430 ± 492	1540 ± 535
レジメン B; オムビタスビル	24	133 ± 31.1	4.9 ± 0.8	21.4 ± 5.3	1660 ± 471	1790 ± 533
レジメン C; オムビタスビル	24	142 ± 38.7	4.6 ± 0.7	21.5 ± 5.6	1770 ± 531	1910 ± 600
レジメン D; オムビタスビル	24	141 ± 32.1	4.4 ± 0.8	22.2 ± 5.0	1780 ± 469	1920 ± 541

レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 50/50/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン B：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン C：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 2 錠 + リトナビル 100 mg[redacted] 1 カプセル + オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠
レジメン D：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 1 錠 + リトナビル 100 mg[redacted] 1 カプセル + オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.1-14. 日本人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-771（本邦）	場所：R&D/[redacted]/0570
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル/r/オムビタスビル（75 mg/50 mg/12.5 mg 錠）/12-008149
試験目的	日本人被験者を対象としてパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠製剤でのパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価すること。
試験デザイン	単回投与非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（20 男/0 女）/（20 男/0 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 20：（28.9 歳，20–45 歳）

試験 1 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

Regimen/Compound	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; パリタプレビル	20	542 ± 669	4.2 ± 1.1	5.7 ± 1.6	3340 ± 3920	3360 ± 3920
レジメン B; パリタプレビル	20	2040 ± 1390[b]	5.2 ± 1.0	5.4 ± 1.0	9850 ± 6740[b]	9860 ± 6750[b]
レジメン A; リトナビル	20	1090 ± 675	3.4 ± 0.9	4.3 ± 0.7	6380 ± 3370	6450 ± 3370
レジメン B; リトナビル	20	1290 ± 475	4.9 ± 0.8[b]	3.9 ± 0.6	7970 ± 3040[b]	8020 ± 3040[b]
レジメン A; オムビタスビル	20	61.2 ± 16.7	4.4 ± 0.8	24.2 ± 4.9	805 ± 203	876 ± 224
レジメン B; オムビタスビル	20	119 ± 31.0[b]	5.3 ± 0.6[b]	23.5 ± 4.1	1370 ± 263[b]	1490 ± 304[b]

レジメン A：空腹時にパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合 錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B：非絶食下で高脂肪朝食と共にパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. 対照レジメンとの間に統計学的有意差あり（分散分析［以下「ANOVA」］，$p < 0.05$）

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]797（米国）	場所：R&D/[redacted]/478
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]）/ 09-026133；パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠製剤 1）/09-025887；パリタプレビル（50 mg 錠製剤 2）/09-025889；リトナビル（100 mg [redacted]）/09-021003
試験目的	パリタプレビルの[redacted]）錠試験製剤 2 種類のバイオアベイラビリティを対照のパリタプレビル[redacted]カプセル剤と比較して評価すること。
試験デザイン	健康成人を対象とし，パリタプレビル[redacted]カプセルと比較して[redacted]錠試験製剤 2 種類の相対的バイオアベイラビリティを評価する単回投与非絶食下非盲検無作為化 3 期（パート 1）及び 2 期（パート 2）完全クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	パート 1：（17 男/4 女）/（16 男/4 女）； パート 2：（17 男/2 女）/（17 男/2 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，パート 1：N = 21：（31.0 歳，18–49 歳）； パート 2：N = 19：（33.0 歳，21–55 歳）

試験 1 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

レジメン / 化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
パート 1						
レジメン A; パリタプレビル	20	23 ± 10	2.8 ± 1.4	6.7 ± 1.8	181 ± 83	190 ± 88
レジメン B; パリタプレビル	20	19 ± 9	3.9 ± 1.6	7.0 ± 2.4	152 ± 86	161 ± 90
レジメン C; パリタプレビル	21	19 ± 8	3.3 ± 1.3	6.6 ± 2.1	141 ± 54	150 ± 57
レジメン A; リトナビル	20	588 ± 264	4.5 ± 0.8	5.5 ± 0.9	4131 ± 1798	4198 ± 1812
レジメン B; リトナビル	20	639 ± 440	4.5 ± 0.7	5.8 ± 0.9	4306 ± 2099	4377 ± 2104
レジメン C; リトナビル	21	515 ± 255	5.8 ± 2.2	5.6 ± 1.0	3965 ± 1756	4035 ± 1773
パート 2						
レジメン D; パリタプレビル	19	1412 ± 1256	3.8 ± 1.9	5.5 ± 1.9	6042 ± 4850	6052 ± 4850
レジメン E; パリタプレビル	19	634 ± 682	4.4 ± 0.8	6.0 ± 1.7	2843 ± 2596	2855 ± 2595
レジメン D; リトナビル	19	1159 ± 541	4.9 ± 2.0	4.5 ± 1.2	7029 ± 3202	7092 ± 3205
レジメン E; リトナビル	19	950 ± 599	4.9 ± 2.1	5.0 ± 1.4	6004 ± 3329	6078 ± 3331

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-797（米国）	
試験 1 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（続き）	
レジメン A：非絶食下でパリタプレビル 50 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルを単回投与（対照） レジメン B：非絶食下でパリタプレビル 50 mg[redacted] 錠剤 1 及びリトナビル 100 mg カプセルを単回投与（試験レジメン 1） レジメン C：非絶食下でパリタプレビル 50 mg[redacted] 錠剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルを単回投与（試験レジメン 2） レジメン D：非絶食下でパリタプレビル 200 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルを単回投与（対照） レジメン E：非絶食下でパリタプレビル 200 mg[redacted] 錠剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルを単回投与（試験レジメン） a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差	

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-923（米国）	場所：R&D/[redacted]/653
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]カプセル）/08-019770，リトナビル（100 mg [redacted]カプセル）/09-021003
試験目的	健康成人被験者を対象としてパリタプレビル/r の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価すること。
試験デザイン	食事の影響を評価する無作為化単回投与非盲検 2 期クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（7 男/1 女）/（7 男/0 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 8：（31.6 歳，19–46 歳）

試験 1 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

レジメン / 化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; パリタプレビル	7	1067 ± 1165	3.9 ± 2.4	5.42 ± 0.99	4701 ± 2972	4713 ± 2968
レジメン B; パリタプレビル	7	712 ± 571	3.7 ± 1.7	5.54 ± 0.80	3967 ± 2169	3978 ± 2170
レジメン A; リトナビル	7	801 ± 438	3.6 ± 1.4	4.18 ± 0.99	5538 ± 2914	5589 ± 2916
レジメン B; リトナビル	7	1187 ± 684	2.6 ± 0.5	4.67 ± 0.99	6627 ± 3962	6684 ± 3957

レジメン A：非絶食下でパリタプレビル/r（200/100 mg）を投与（試験）

レジメン B：空腹時にパリタプレビル/r（200/100 mg を投与（対照）

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差； $t_{1/2}$ の評価は β に関する統計学的検定に基づいた。

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-388（米国）	場所：R&D/[redacted]/198
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル/r（75 mg/50 mg [redacted] 錠，試験製剤）/10-004472；パリタプレビル（50 mg [redacted]，対照製剤）/09-026133；リトナビル（100 mg [redacted]，対照製剤）/10-002930
試験目的	リトナビルと共に投与した対照製剤のパリタプレビル[redacted]カプセルと比較して試験製剤のパリタプレビル/r 配合錠のバイオアベイラビリティを評価すること及びこのパリタプレビル/r 配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価すること。
試験デザイン	単回投与非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（16 男/5 女）/（16 男/5 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 21：（35.7 歳，20–48 歳）

試験 1 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

レジメン / 化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; パリタプレビル	20	234 ± 266	4.7 ± 1.7	6.3 ± 1.6	1480 ± 1160	1490 ± 1160
レジメン B; パリタプレビル	20	827 ± 1050[b,c]	4.1 ± 1.3[c]	6.2 ± 1.7[c]	3650 ± 3210[b,c]	3670 ± 3210[b,c]
レジメン C; パリタプレビル	20	93.3 ± 50.4	2.8 ± 1.4	7.2 ± 2.0	669 ± 315	680 ± 313
レジメン A; リトナビル	20	903 ± 624	3.9 ± 0.9	5.5 ± 1.0	5390 ± 3170	5470 ± 3170
レジメン B; リトナビル	20	1330 ± 783[b,c]	3.9 ± 0.7[c]	5.1 ± 0.9[c]	7080 ± 3780[b,c]	7160 ± 3800[b,c]
レジメン C; リトナビル	20	927 ± 668	3.9 ± 0.9	5.4 ± 1.3	5330 ± 2760	5400 ± 2790

レジメン A：パリタプレビル/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を空腹時投与（試験製剤，食事の影響の評価では対照製剤）
レジメン B：パリタプレビル/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を非絶食下投与（試験製剤，食事の影響の評価では試験製剤）
レジメン C：パリタプレビル 50 mg カプセル剤 2 カプセル及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルを非絶食下で投与（対照製剤）.

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β での統計学的検定に基づいた。
b. レジメン A との間に統計学的有意差あり（$p < 0.05$）
c. レジメン C との間に統計学的有意差あり（$p < 0.05$）

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-683（米国）	場所：R&D/[redacted]/974
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル/r（37.5 mg/50 mg，総用量：75 mg/100 mg 配合錠）/10-004471；パリタプレビル/r（50 mg/50 mg，総用量；100 mg/100 mg 配合錠）/11-002402；パリタプレビル/r（75 mg/50 mg，総用量：150 mg/100 mg 配合錠）/10-004472；パリタプレビル/r（100 mg/50 mg，総用量：200 mg/100 mg 配合錠）/11-002024；パリタプレビル（50 mg[redacted]錠）/10-003507；リトナビル（100 mg[redacted]）/10-002930
試験目的	4 種類の異なる含量のリトナビル併用パリタプレビル（パリタプレビル/r）配合錠のバイオアベイラビリティを，対照であるパリタプレビル[redacted]錠製剤をリトナビル 100 mg カプセルと併用投与したときと比較して評価すること。
試験デザイン	単回投与非絶食下非盲検無作為化 2 グループ 4 期クロスオーバー試験デザイン
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（37 男/3 女）/（36 男/3 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 40：（32.0 歳，19–45 歳）

パリタプレビルの薬物動態パラメータの平均値± SD

レジメン	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
パリタプレビル						
レジメン A	20	41.2 ± 21.0	3.8 ± 1.3	6.81 ± 1.92	409 ± 198	420 ± 199
レジメン B	20	116 ± 78.5	4.3 ± 1.9	6.58 ± 1.95	948 ± 506	961 ± 508
レジメン C	20	74.0 ± 40.1	4.8 ± 1.4	6.45 ± 1.61	711 ± 308	721 ± 310
レジメン D	20	370 ± 428	5.4 ± 1.9	5.98 ± 1.25	2500 ± 2200	2520 ± 2210
レジメン E	20	544 ± 373	6.6 ± 2.2	5.25 ± 1.09	3390 ± 2290	3400 ± 2290
レジメン F	19	2440 ± 1050	5.6 ± 1.7	4.40 ± 0.86	12900 ± 6220	12900 ± 6220
レジメン G	20	381 ± 328	7.1 ± 2.2	5.83 ± 1.06	2660 ± 2450	2670 ± 2450
レジメン H	20	1400 ± 1060	5.9 ± 1.8	4.91 ± 1.44	7590 ± 4930	7600 ± 4930

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-683（米国）	

リトナビルの薬物動態パラメータの平均値± SD

レジメン	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
リトナビル						
レジメン A	20	509 ± 215	4.8 ± 1.2	5.28 ± 1.56	3940 ± 2110	4010 ± 2110
レジメン B	20	772 ± 389	4.1 ± 1.3	5.13 ± 1.14	5050 ± 2460	5120 ± 2470
レジメン C	20	632 ± 374	5.4 ± 2.0	5.10 ± 0.93	4640 ± 2760	4720 ± 2760
レジメン D	20	839 ± 436	6.3 ± 2.6	4.60 ± 0.67	5630 ± 3080	5710 ± 3080
レジメン E	20	895 ± 431	6.2 ± 2.3	4.23 ± 0.84	6070 ± 3260	6140 ± 3320
レジメン F	19	1190 ± 336	5.5 ± 1.6	3.74 ± 0.66	8100 ± 3270	8160 ± 3290
レジメン G	20	760 ± 402	7.2 ± 2.1	4.48 ± 0.76	5560 ± 2740	5630 ± 2750
レジメン H	20	1030 ± 428	5.4 ± 1.7	4.15 ± 0.76	7210 ± 3100	7270 ± 3110

レジメン A：非絶食下でパリタプレビル/r 37.5 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン B：非絶食下でパリタプレビル/r 50 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン C：非絶食下でパリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 2 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを投与（対照製剤）

レジメン D：非絶食下でパリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 3 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを投与（対照製剤）

レジメン E：非絶食下でパリタプレビル/r 75 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン F：非絶食下でパリタプレビル/r 100 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン G：非絶食下でパリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 3 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを併用投与（対照製剤）

レジメン H：非絶食下でパリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 4 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを併用投与（対照製剤）

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-115（米国）	場所：R&D/[redacted]/1374
製品 ID/ バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg[redacted]錠，試験製剤）/10-003611；オムビタスビル（25 mg[redacted]錠，対照製剤）/10-001425
試験目的	オムビタスビル 25 mg の[redacted]錠試験製剤のバイオアベイラビリティを対照のオムビタスビル 25 mg[redacted]錠錠製剤と比較して評価すること。
試験デザイン	単回投与非絶食下非盲検無作為化 2 期完全クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（11 男/1 女）/（10 男/0 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 12：（33.7 歳，22–45 歳）

試験 1 日目におけるオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値± SD

レジメン / 化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; オムビタスビル	12	37.5 ± 16.9	4.8 ± 0.6	24.7 ± 6.96	379 ± 140	416 ± 164
レジメン B; オムビタスビル	12	72.7 ± 37.9	4.4 ± 1.0	23.8 ± 5.41	682 ± 299	738 ± 345

レジメン A：非絶食下でオムビタスビル 25 mg[redacted]錠を投与（対照レジメン）.
レジメン B：非絶食下でオムビタスビル 25 mg[redacted]錠を投与（試験レジメン）
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-116（米国）	場所：R&D/[redacted]/1477
製品 ID/ バルク製品ロット番号	オムビタスビル（1.5 mg [redacted]錠）/10-002626； オムビタスビル（5 mg [redacted]錠）/10-001424 及び 10-003610； オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/10-001425； オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/10-003611； リトナビル（100 mg 錠）10-002536
試験目的	この試験は 5 サブ試験から成った。本概要では，サブ試験 3 の試験成績を示す。 サブ試験 3：健康成人被験者を対象とし，オムビタスビルの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価すること。
試験デザイン	サブ試験 3 は，健康被験者を対象とし，オムビタスビルの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する無作為化単回投与非盲検 2 期クロスオーバー試験であった。
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	組入れ 137 例 / 完了 137 例及び PK 評価 105 例。詳しい情報は R&D/[redacted]/1477 を参照のこと。
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	詳しい情報は R&D/[redacted]/1477 を参照のこと。

健康被験者におけるオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値± SD（サブ試験 3）

		第 11 群（SDD）：25 mg オムビタスビル	
薬物動態 パラメータ	単位	非絶食下 (N = 8)	絶食下 (N = 8)
C_{max}	ng/mL	40.3 ± 16.1[c]	21.4 ± 8.34
T_{max}	h	4.0 ± 1.1	4.3 ± 0.9
$t_{1/2}$[a]	h	26.6 ± 4.1	26.1 ± 5.3
AUC_t	ng•h/mL	416 ± 117[c]	266 ± 97.7
AUC_{inf}	ng•h/mL	454 ± 135[c]	292 ± 111
CL/F[b]	L/h	59.2 ± 16.0	102 ± 53.6

レジメン A：非絶食下でオムビタスビル 25 mg（[redacted]錠）を投与
レジメン B：空腹時にオムビタスビル 25 mg（[redacted]錠）を投与
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β に関する統計学的検定に基づいた。
b. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ
c. 対照の空腹時レジメンとの間に統計学的有意差あり（ANOVA，$p < 0.05$）

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-647（米国）	場所：R&D/[redacted]/1074
製品 ID/ バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg [redacted]「以下［[redacted]］」[redacted]錠）/10-004949，オムビタスビル（25 mg HME コーティング錠）/11-000867
試験目的	試験製剤のオムビタスビル[redacted]錠のバイオアベイラビリティを対照のオムビタスビル[redacted]錠と比較して評価すること。
試験デザイン	単回投与非絶食下非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（11 男/1 女）/（11 男/1 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 12：（29.8 歳，21–46 歳）

試験 1 日目におけるオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値± SD

レジメン / 化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; オムビタスビル	12	63.7 ± 17.2	4.3 ± 0.9	21.7 ± 4.91	687 ± 198	731 ± 211
レジメン B; オムビタスビル	12	62.6 ± 15.2	4.4 ± 1.0	22.4 ± 4.39	697 ± 193	743 ± 209

レジメン A：非絶食下でオムビタスビル 25 mg [redacted]錠を投与（対照）
レジメン B：非絶食下でオムビタスビル 25 mg [redacted]錠を投与（試験）
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-387（米国）	場所：R&D/[redacted]/184
製品 ID/ バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg [redacted]錠，試験製剤 1）ation 1）/11-004090；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠，試験製剤 2）/11-004566；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠，対照製剤）/11-000867
試験目的	オムビタスビルの [redacted]試験候補錠 2 種類のバイオアベイラビリティを対照のオムビタスビル錠と比較して評価すること。
試験デザイン	単回投与非絶食下非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（11 男/1 女）/（11 男/1 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 12：（38.8 歳，24–55 歳）

試験 1 日目におけるオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値± SD

レジメン/化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; オムビタスビル	12	67.0 ± 17.7	3.9 ± 1.2	19.0 ± 2.60	725 ± 161	822 ± 190
レジメン B; オムビタスビル	12	40.5 ± 12.8[b]	3.9 ± 1.4	18.6 ± 4.51	461 ± 140[b]	528 ± 155[b]
レジメン C; オムビタスビル	12	71.7 ± 14.7	4.1 ± 1.2	17.9 ± 3.28	773 ± 156	872 ± 191

レジメン A：オムビタスビル 25 mg [redacted]錠（試験製剤 1）
レジメン B：オムビタスビル 25 mg [redacted]錠（試験製剤 2）
レジメン C：オムビタスビル 25 mg [redacted]）錠（対照製剤））

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
b. 対照レジメン（レジメン C）との間に統計学的有意差あり（ANOVA，$p < 0.05$）。

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-389（米国）	場所：R&D/[redacted]/115
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル/r/オムビタスビル（75 mg/50 mg/12.5 mg 錠）/12-006414
試験目的	パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠製剤におけるパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を明らかにすること。
試験デザイン	単回投与非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	（9 男/12 女）/（8 男/10 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 21：（34.4 歳，21–48 歳）

試験 1 日目におけるパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値± SD

レジメン / 化合物	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
レジメン A; パリタプレビル	19	529 ± 937	4.2 ± 1.8	5.97 ± 1.94	2990 ± 4240	3020 ± 4300
レジメン B; パリタプレビル	19	1580 ± 1710[b]	4.9 ± 1.3	5.20 ± 1.33	7640 ± 8190[b]	7660 ± 8190[b]
レジメン C; パリタプレビル	19	1410 ± 1880[b]	5.8 ± 2.5	5.41 ± 1.46	7070 ± 8810[b]	7100 ± 8810[b]
レジメン A; リトナビル	19	1070 ± 746	3.5 ± 0.90	4.63 ± 1.43	6230 ± 3800	6320 ± 3840
レジメン B; リトナビル	19	1510 ± 667[b]	4.4 ± 1.3[b]	4.41 ± 0.78	9150 ± 5090[b]	9210 ± 5090[b]
レジメン C; リトナビル	19	1360 ± 668[b]	5.2 ± 2.0[b]	4.24 ± 0.70	8960 ± 5630[b]	9010 ± 5630[b]
レジメン A; オムビタスビル	19	58.2 ± 20.7	4.8 ± 0.63	28.6 ± 11.5	844 ± 354	969 ± 397
レジメン B; オムビタスビル	19	127 ± 35.9[b]	5.2 ± 0.50	29.0 ± 9.71	1480 ± 383[b]	1670 ± 470[b]
レジメン C; オムビタスビル	19	114 ± 31.0[b]	5.9 ± 1.2[b]	28.0 ± 9.25	1430 ± 315[b]	1630 ± 373[b]

レジメン A：空腹時にパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B：非絶食下中程度脂肪の朝食と共にパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン C：非絶食下高脂肪朝食と共にパリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与.

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. 対照レジメン（レジメン A）との間に統計学的有意差あり（ANOVA，$p < 0.05$）。

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-391（米国）	場所：R&D/[redacted]/514
製品 ID/ バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg[redacted]）/11-000781;リトナビル（100 mg[redacted]）/11-005635；オムビタスビル（25 mg[redacted]）/11-000867；パリタプレビル/r（75/50 mg）/10-004472；パリタプレビル/r（100/50 mg）/11-002024；パリタプレビル/r/オムビタスビル（75/50/12.5 mg）/12-000382；パリタプレビル/r/オムビタスビル（100/50/12.5 mg）/12-000457
試験目的	2 種類の含量のパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティを，対照レジメンである[redacted]錠をリトナビル及びオムビタスビルと併用投与したとき並びにパリタプレビル/r 配合錠をオムビタスビルと併用投与したときと比較して評価すること。
試験デザイン	2 群を用い，3 期無作為化完全クロスオーバーデザインに従って単回投与非盲検非絶食下試験を実施した。
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男/女）	第 1 群：（18 男/3 女）/（14 男/3 女）； 第 2 群：（19 男/2 女）/（18 男/2 女）
健康被験者 / 患者 （年齢：平均，範囲）	健康志願者，第 1 群，N = 21：（38.9 歳，24–54 歳） 健康志願者，第 2 群，N = 21：（38.9 歳，20–56 歳）

パリタプレビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

レジメン	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
第 1 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg						
レジメン A; パリタプレビル	19	713 ± 536	4.2 ± 1.2	5.50 ± 1.51	3930 ± 2170	3950 ± 2170
レジメン B; パリタプレビル	18	370 ± 339	4.2 ± 1.4	6.39 ± 1.59	2260 ± 1340	2280 ± 1340
レジメン C; パリタプレビル	19	701 ± 498	4.4 ± 1.3	5.29 ± 1.44	4140 ± 2270	4160 ± 2270
第 2 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル 200/100/25 mg						
レジメン D; パリタプレビル	20	2010 ± 2030	4.3 ± 0.8	5.35 ± 1.28	10700 ± 10400	10700 ± 10400
レジメン E; パリタプレビル	21	1590 ± 2350	4.6 ± 2.1	5.60 ± 1.64	7660 ± 9880	7680 ± 9880
レジメン F; パリタプレビル	21	2450 ± 2540	4.3 ± 1.1	5.36 ± 1.17	13100 ± 12700	13100 ± 12700

レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）
レジメン B：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照 1）
レジメン C：パリタプレビル/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照 2）
レジメン D：パリタプレビル/r/オムビタスビル 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）
レジメン E：パリタプレビル 50 mg[redacted]錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + オムビタスビル 25 mg[redacted]E 錠 1 錠（対照 3）.
レジメン F：パリタプレビル/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + オムビタスビル 25 mg[redacted]錠 1 錠（対照 4）
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.1-15. 欧米人被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験の概要（続き）

治験実施計画書番号（国）： M[redacted]-391（米国）	

リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

レジメン	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
第 1 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg						
レジメン A; リトナビル	19	1420 ± 521	4.0 ± 1.0	4.53 ± 0.81	8720 ± 3610	8780 ± 3620
レジメン B; リトナビル	18	1180 ± 551	4.6 ± 2.2	4.84 ± 1.05	7580 ± 3010	7650 ± 3040
レジメン C; リトナビル	19	1380 ± 512	4.2 ± 1.2	4.51 ± 1.07	8520 ± 3620	8580 ± 3640
第 2 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル 200/100/25 mg						
レジメン D; リトナビル	20	1560 ± 610	4.4 ± 0.8	4.44 ± 1.06	10300 ± 4710	10400 ± 4710
レジメン E; リトナビル	21	1340 ± 561	4.7 ± 3.1	4.69 ± 0.74	9310 ± 4480	9380 ± 4490
レジメン F; リトナビル	21	1530 ± 632	4.2 ± 0.8	4.29 ± 0.69	10600 ± 4790	10600 ± 4800

オムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

レジメン	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
第 1 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg						
レジメン A; オムビタスビル	19	106 ± 26.7	4.9 ± 0.8	23.4 ± 5.89	1330 ± 306	1460 ± 364
レジメン B; オムビタスビル	18	113 ± 28.4	4.8 ± 0.9	22.5 ± 4.90	1390 ± 270	1500 ± 308
レジメン C; オムビタスビル	19	124 ± 33.1	4.4 ± 1.1	23.7 ± 7.01	1490 ± 358	1630 ± 400
第 2 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル 200/100/25 mg						
レジメン D; オムビタスビル	20	117 ± 30.3	5.1 ± 0.5	22.5 ± 5.44	1480 ± 395	1620 ± 514
レジメン E; オムビタスビル	21	116 ± 29.4	4.9 ± 0.5	23.2 ± 5.43	1450 ± 404	1590 ± 531
レジメン F; オムビタスビル	21	124 ± 33.8	4.5 ± 1.0	22.8 ± 5.70	1530 ± 415	1670 ± 511

レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 3 錠 ＋ リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル ＋ オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照 1）

レジメン C：パリタプレビル/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 ＋ オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照 2）

レジメン D：パリタプレビル/r/オムビタスビル 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 4 錠 ＋ リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル ＋ オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照 3）.

レジメン F：パリタプレビル/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 ＋ オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照 4）

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1 日本人における DAA 単回及び反復投与試験 23
2.7.2.2.2 米国在住日本人における DAA 併用試験 30
2.7.2.2.3 国内での日本人被験者におけるウルソデオキシコール酸及びグリチルリチン酸との薬物間相互作用試験 33
2.7.2.2.4 欧米人（外国人）被験者における DAA の単回及び反復投与試験 35
2.7.2.2.5 欧米人（外国人）被験者における DAA 併用試験 50
2.7.2.2.6 欧米人（外国人）被験者におけるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用による薬物間相互作用試験 56
2.7.2.2.6.1 メカニズムに基づく薬物間相互作用試験 56
2.7.2.2.6.2 通常併用投与される HIV 薬による薬物間相互作用試験 67
2.7.2.2.6.3 通常併用投与される免疫抑制薬との薬物間相互作用試験 79
2.7.2.2.6.4 通常併用投与されるオピオイド代替療法薬との薬物間相互作用試験 84
2.7.2.2.6.5 通常併用投与される薬剤との薬物間相互作用試験 89
2.7.2.2.7 欧米人（外国人）被験者における併用レジメン（パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* 又はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル+ dasabuvir*）の一部として投与した dasabuvir* との薬物間相互作用試験 91
2.7.2.2.8 特別な患者集団における試験 112
2.7.2.2.9 薬力学試験 115
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 119
2.7.2.3.1 DAA の基本的な薬物動態：吸収，分布，代謝及び排泄 120
2.7.2.3.1.1 パリタプレビル 120
2.7.2.3.1.2 リトナビル 123
2.7.2.3.1.3 オムビタスビル 124
2.7.2.3.2 併用投与したときのリトナビル，パリタプレビル及びオムビタスビルの相互に及ぼす影響 126
2.7.2.3.3 試験を通じた健康日本人被験者のデータの比較 127
2.7.2.3.3.1 パリタプレビル 127
2.7.2.3.3.2 リトナビル 128
2.7.2.3.3.3 オムビタスビル 129

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.3.3.4 日本人及び欧米人被験者における曝露量の比較 130
2.7.2.3.4 内因性要因 137
2.7.2.3.4.1 HCV 感染被験者における薬物動態 137
2.7.2.3.4.2 年齢，体重及び性別の影響 139
2.7.2.3.4.3 肝機能障害の影響 139
2.7.2.3.4.4 腎機能障害の影響 140
2.7.2.3.5 外因性要因 141
2.7.2.3.5.1 食事の影響 141
2.7.2.3.6 薬物間相互作用試験 144
2.7.2.3.6.1 メカニズムに基づく相互作用 144
2.7.2.3.6.2 代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす DAA の影響 149
2.7.2.3.6.3 付加的なメカニズムに基づく相互作用 153
2.7.2.3.6.4 通常よく処方される薬剤との相互作用 154
2.7.2.3.6.5 他の通常よく使用される薬剤との相互作用 163
2.7.2.3.6.6 DAA 2 剤レジメンを支持するための薬物間相互作用データの DAA 3 剤レジメンからの外挿 169
2.7.2.3.6.7 DAA の曝露量が変化しても用量調節を必要としないとした根拠 172
2.7.2.3.6.8 禁忌の薬物療法 174
2.7.2.3.7 薬力学 176
2.7.2.3.7.1 単剤療法後のウイルス量の減少 176
2.7.2.3.7.2 QT 間隔に及ぼす DAA の影響 177
2.7.2.3.8 薬物動態-薬力学の関係：曝露量-反応解析 179
2.7.2.3.8.1 母集団薬物動態解析 179
2.7.2.3.8.2 曝露量-反応解析 180
2.7.2.3.8.2.1 曝露量-ウイルス量解析 180
2.7.2.3.9 曝露量-安全性解析 180
2.7.2.3.10 用量選択 184
2.7.2.3.11 投与期間の妥当性 186
2.7.2.4 特別な試験 187
2.7.2.4.1 薬理遺伝学的解析 187
2.7.2.4.1.1 DAA の曝露量に及ぼす代謝酵素及びトランスポーターの多型の影響 187
2.7.2.4.1.2 安全性（ALT 上昇）に及ぼす Bile Salt Export Pump (BSEP)の多型の影響 187
2.7.2.5 付録 188

表一覧

表 2.7.2-1. CYP アイソフォームによるパリタプレビル，オムビタスビル，dasabuvir* 及びリトナビルの *in vitro* 代謝 14
表 2.7.2-2. パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの薬物相互作用に関する潜在能力：メカニズムに基づく静的モデルを基に計算した R 値 15
表 2.7.2-3. *In vtro* のデータ又はノックアウトマウスに基づくトランスポーターの基質としての DAA 及び阻害剤となる可能性のある DAA 16
表 2.7.2-4. パリタプレビル製剤の命名 17
表 2.7.2-5. 個々の DAA 及び DAA 併用による第 I 相試験 19
表 2.7.2-6. 薬物動態を検討した HCV 感染被験者における第 II 相及び第 III 相試験 22
表 2.7.2-7. パリタプレビル/リトナビルを単回用量漸増投与後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-384 試験，パート 1） 24
表 2.7.2-8. パリタプレビル/リトナビルを反復用量漸増投与時，試験 14 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-384 試験，パート 2） 25
表 2.7.2-9. パリタプレビル/リトナビルを単回投与後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-688 試験） 26
表 2.7.2-10. オムビタスビルを 25 mg 及び 200 mg1 日 1 回 7 日間反復投与後のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（試験 1 日目） 28
表 2.7.2-11. オムビタスビルを 25 mg 及び 200 mg1 日 1 回 7 日間反復投与後のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（試験 7 日目） 29
表 2.7.2-12. パリタプレビル単回投与後のパリタプレビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 1） 36
表 2.7.2-13. パリタプレビル/リトナビル単回投与後のパリタプレビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 2） 37
表 2.7.2-14. パリタプレビル/リトナビル単回投与後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 2） 38
表 2.7.2-15. パリタプレビル/リトナビル反復投与後後試験 14 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-861 試験） 41
表 2.7.2-16. パリタプレビル[redacted]錠及びリトナビルカプセルを単回併用投与した後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-351 試験） 43

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-17. オムビタスビルを健康被験者に単回投与した後の同剤の薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-116 試験，サブ試験 1） 46
表 2.7.2-18. 健康被験者にオムビタスビルを反復投与後試験 10 日目のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-116 試験，サブ試験 2） 47
表 2.7.2-19. HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における試験 1 日目のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD 及び単剤療法中血漿中 HCV RNA のベースラインからの最大低下（M[redacted]-116 試験，サブ試験 4） 48
表 2.7.2-20. 第 2 群の薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-990 試験） 54
表 2.7.2-21. M[redacted]-103 試験，シクロスポリン DDI 試験：シクロスポリン LSM 比及び 90%信頼区間 81
表 2.7.2-22. M[redacted]-491 試験，タクロリムス DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 84
表 2.7.2-23. 対照群（正常肝機能）に対する肝機能障害群の総濃度に基づく最小二乗平均値（90%信頼区間）の比（M[redacted]-215 試験） 113
表 2.7.2-24. 予測因子として CL_{cr} を用い，DAA 2 剤併用での対照群（腎機能正常）と比較した腎機能障害群の DAA 及びリトナビルの回帰モデル推定 C_{max} 及び AUC の比（90%信頼区間）（M[redacted]-193 試験） 115
表 2.7.2-25. 第 I 相及び第 II 相試験で観察された DAA の曝露量（C_{max}）のまとめ 118
表 2.7.2-26. 健康被験者にパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル 150/100/25 mg を単回投与及び反復投与したときのパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの薬物動態パラメータ 120
表 2.7.2-27. 日本人被験者においてリトナビル 100 mg と共に投与したときの剤形を通じたパリタプレビルの非線形性 122
表 2.7.2-28. 日本人被験者に DAA 2 剤レジメンで様々な剤形を用いて 150 mg の用量を単回投与した後及び定常状態における投与群 / 試験を通してのパリタプレビルの曝露量 128
表 2.7.2-29. 日本人被験者に DAA2 剤レジメンで様々な剤形を用いて単回投与した後及び定常状態における投与群 / 試験を通してのリトナビルの曝露量 129
表 2.7.2-30. 日本人被験者に DAA 2 剤レジメンを単回投与した後及び定常状態における投与群 / 試験を通してのオムビタスビルの曝露量 130
表 2.7.2-31. 健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与後のオムビタスビルの曝露量と健康欧米人被験者に DAA 2 剤及び DAA 3 剤レジメン投与後のオムビタスビルの曝露量との比較 131

表 2.7.2-32. 健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠投与後のリトナビルの曝露量と健康欧米人被験者に DAA 2 剤及び DAA 3 剤レジメン投与後リトナビル曝露量との比較 131
表 2.7.2-33. 健康な日本人及び白人被験者にパリタプレビル [redacted] + RTV + オムビタスビルを併用投与した後のパリタプレビルの幾何平均曝露量（M[redacted]-221 試験） 132
表 2.7.2-34. 健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 150/100/25 mg 投与後パリタプレビル幾何平均曝露量の健康欧米人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを dasabuvir* 有り無しで投与後の幾何平均曝露量との比較 133
表 2.7.2-35. 健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 150/100/25 mg を反復併用投与後のパリタプレビルの幾何平均曝露量の範囲と健康欧米人被験者に dasabuvir* 有り無しでパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与後認められた幾何平均曝露量の範囲との比較 134
表 2.7.2-36. 日本人及び欧米人の HCV 感染非肝硬変及び肝硬変被験者におけるパリタプレビルの曝露量の比較 135
表 2.7.2-37. HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者におけるオムビタスビルとの併用投与時の試験 1 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV，M[redacted]-536 試験） 137
表 2.7.2-38. HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビルとの併用投与時の試験 1 日目におけるオムビタスビルの薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV，M[redacted]-536 試験） 138
表 2.7.2-39. HCV ジェノタイプ 1b 感染非肝硬変日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを 150 mg/100 mg/25 mg 1 日 1 回投与後の定常状態曝露量（幾何平均） 138
表 2.7.2-40. DAA 3 剤併用投与時 C_{max} 及び AUC に及ぼす肝機能障害の影響（M[redacted]-215 試験） 139
表 2.7.2-41. パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルに及ぼす肝硬変（Child-Pugh A）の影響 140
表 2.7.2-42. DAA 2 剤併用投与時 DAA の C_{max} 及び AUC に及ぼす腎機能障害の影響（M[redacted]-193 試験） 141
表 2.7.2-43. 日本人及び欧米人被験者における空腹時に対する非絶食の投与条件の曝露量の最小二乗平均比（90%信頼区間）（M[redacted]-771 及び M[redacted]-389 試験） 142
表 2.7.2-44. 基質としての DAA を評価する DDI 試験 145
表 2.7.2-45. 阻害剤としての DAA を評価する DDI 試験 145
表 2.7.2-46. 通常よく処方される薬剤との薬物相互作用試験 155

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-47. DAA 3 剤レジメンから DAA 2 剤レジメンに外挿された臨床薬理試験 170
表 2.7.2-48. DAA 2 剤レジメンでの DDI 試験で認められたパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）の最大変化 172
表 2.7.2-49. DAA 2 剤のレジメンと禁忌とすべき薬剤 175
表 2.7.2-50. 3 日間のパリタプレビル/リトナビル単剤療法後の Log_{10} HCV RNA レベルにおけるベースラインからの平均最大変化率及び SVR となった HCV ジェノタイプ 1 感染被験者のパーセンテージ 176
表 2.7.2-51. HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に 2 から 3 日間のオムビタスビルを単剤療法を施した後の Log_{10} HCV RNA レベルにおけるベースラインからの平均最大変化率 177
表 2.7.2-52. 母集団薬物動態解析モデルの記述及びパラメータ 179
表 2.7.2-53. 母集団薬物動態解析の結果：共変量の影響 180
表 2.7.2-54. 多変量ロジスティック回帰分析における最終モデルのまとめ 182
表 2.7.2-55. 主要代謝酵素及びトランスポーターのまとめ 187

図一覧

図 2.7.2-1. M[redacted]-221 試験，オムビタスビルがパリタプレビルに及ぼす影響（21 日目対 14 日目）及びパリタプレビルがオムビタスビルに及ぼす影響（21 日目対 7 日目）：LSM 比及び 90%信頼区間 31
図 2.7.2-2. M[redacted]-247 試験 UDCA 又は GCR DDI： LSM 比及び 90%信頼区間 34
図 2.7.2-3. パリタプレビル 300 mg ± リトナビル 100 mg 単回投与後の血漿中濃度-時間プロファイルの平均値 + SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 2） 39
図 2.7.2-4. M[redacted]-603 試験 パリタプレビル，リトナビル及び dasabuvir* の相互作用：LSM 比及び 90%信頼区間 51
図 2.7.2-5. M[redacted]-187 試験，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの相互作用：LSM 比及び 90%信頼区間 53
図 2.7.2-6. オムビタスビル 100 mg +パリタプレビル/リトナビル 300/100 mg を投与した第 2 群試験 1 日目における QTcF 間隔のプラセボからの差の最小二乗平均（90%信頼区間） 55
図 2.7.2-7. M[redacted]-198 試験，ワルファリン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 58
図 2.7.2-8. M[redacted]-199 試験，オメプラゾール DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 60
図 2.7.2-9. M[redacted]-189 試験，ケトコナゾール DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 62

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-10. M[redacted]-201 試験，ジゴキシン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 64
図 2.7.2-11. M[redacted]-200 試験，プラバスタチン及びロスバスタチン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 66
図 2.7.2-12. M[redacted]-492 試験，ロピナビル / リトナビル 1 日 2 回 DDI，第 3 及び 4 群併合：LSM 比及び 90%信頼区間 68
図 2.7.2-13. M[redacted]-013 試験，ロピナビル / リトナビル 1 日 1 回夕投与 DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 70
図 2.7.2-14. M[redacted]-506 試験，ダルナビル DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 72
図 2.7.2-15. M[redacted]-394 試験，アタザナビル DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 74
図 2.7.2-16. M[redacted]-783 試験，エムトリシタビン及びテノホビル DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 76
図 2.7.2-17. M[redacted]-392 試験，ラルテグラビル DDI，第 3 群：LSM 比及び 90%信頼区間 78
図 2.7.2-18. M[redacted]-103 試験，シクロスポリン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 80
図 2.7.2-19. M[redacted]-491 試験，タクロリムス DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 83
図 2.7.2-20. M[redacted]-997 試験，メサドン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間 86
図 2.7.2-21. M[redacted]-100 試験，ブプレノルフィン DDI，第 3 群：LSM 比及び 90%信頼区間 88
図 2.7.2-22. M[redacted]-204 試験，エスシタロプラム及びデュロキセチン DDI，第 2 群： LSM 比及び 90%信頼区間 90
図 2.7.2-23. M[redacted]-027 試験，カルバマゼピン DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 93
図 2.7.2-24. M[redacted]-205 試験，経口避妊薬 DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 96
図 2.7.2-25. 試験 M[redacted]-324，アルプラゾラム及びゾルピデム酒石酸塩 DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 99
図 2.7.2-26. M[redacted]-325 試験，フロセミド及びアムロジピン DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 101
図 2.7.2-27. M[redacted]-506 試験，ダルナビル DDI：LSM 比及び 90%信頼区間 105
図 2.7.2-28. M[redacted]-202 試験，ダルナビル DDI，第 1 群：LSM 比及び 90%信頼区間 107
図 2.7.2-29. M[redacted]-782 試験，リルピビリン DDI 試験：LSM 比及び 90%信頼区間 109
図 2.7.2-30. M[redacted]-197 試験（パート I），ジアゼパム DDI 試験：LSM 比及び 90%信頼区間 111

図 2.7.2-31. レジメン別にみた時間をマッチさせたベースライン及びプラセボ調整 QTcF（ΔΔQTcF）の点推定値並びに 95%上限の時間プロファイル（M[redacted]-680 試験） 117
図 2.7.2-32. 健康日本人及び欧米人被験者における dasabuvir* 併用有り無しでのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠反復投与後のパリタプレビルの C_{max} 及び AUC の散布図 135
図 2.7.2-33. 日本人及び欧米人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠による第 III 相試験でのモデルから予測されたパリタプレビルの AUC 値の散布図 136
図 2.7.2-34. 代謝酵素及びトランスポーターの基質としての DAA との相互作用（最小二乗平均比及び 90%信頼区間） 147
図 2.7.2-35. 代謝酵素及びトランスポーターの阻害剤としての DAA 2 剤との相互作用（最小二乗平均及び 90%信頼区間 150
図 2.7.2-36. 抗レトロウイルス剤の C_{max}，AUC 及び C_{trough} に及ぼす DAA の影響 157
図 2.7.2-37. DAA 及びリトナビルの C_{max}，AUC 及び Ctrough に及ぼす抗レトロウイルス剤の影響 158
図 2.7.2-38. メサドン，ブプレノルフィン及びナロキソンとの薬物動態学的相互作用 162
図 2.7.2-39. 通常よく使用される薬剤との薬物動態学的相互作用 164
図 2.7.2-40. 経口避妊薬との薬物動態学的相互作用 167

*新薬承認情報提供時に置き換え

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADME	Absorption Distribution Metabolism Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	Antiretroviral Therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	-
BSEP	Bile Salt Export Pump	-
BID	twice daily (Latin, bis in die)	1 日 2 回
BMI	Body Mass Index	体容積指数
BSA	body surface area	体表面積
CCBs	carcium channel blockers	Ca 拮抗剤
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
CL_{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CMQ	Company MedDRA Query	依頼者が定義した MedDRA 検索
COC	combined oral contraceptive	経口避妊薬の配合剤
CsA	Cyclosporine A	シクロスポリン A
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス剤
DDI	Drug-Drug Interaction	薬物間相互作用
f_e	fraction of the dose recovered in urine	尿中回収率
f_u	Fraction Unbound	非結合型分率
GCR	glycyrrhizin, glycyrrhizinate	グリチルリチン（酸）
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
IC_{50}	Concentration Required for 50% Inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比
IV	Intravenous	静脈内
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
KTZ	ketoconazole	ケトコナゾール
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir	ロピナビル / リトナビル
LSM	Least Square Mean	最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	Multidrug Resistance-Asscociated Protein	-
NS	Nonstructural protein	非構造たん白質
NTI	narrow therapeutic index	狭い治療係数
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anioin Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
paritaprevir /r	paritaprevir with ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル
paritaprevir /r/ombitasvir	paritaprevir /ritonavir/ombitasvir	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル
pegIFN	Pegylated Interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-Glycoprotein	P 糖たん白質
QD	once daily (Latin, quarter in die)	1 日 1 回
QPM	every evening	毎晩
QTcF	Fridericia's correction formula	Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔
Rac	Accumulation ratio	蓄積比
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
r 又は RTV	Ritonavir	リトナビル
SD	Standard Deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SEM	Standard Error of the Mean	平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
UDCA	Ursodeoxycholic Acid	ウルソデオキシコール酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-ジフォスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	被験薬との関連が疑われる予測できない重篤な副作用
SVR	Sustained Virologic Response	持続性ウイルス学的著効
Vd/F	Apparent Volume of Distribution	見かけの分布容積
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

パリタプレビルはC型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の非構造（以下「NS」）たん白質3/NSたん白質4A（NS3/NS4A）プロテアーゼの強力な阻害剤であり，AbbVie Inc.により開発された。パリタプレビルはオムビタスビル（NSたん白質5A［NS5A］阻害剤）と共にdasabuvir*（非ヌクレオシドNSたん白質5B［NS5B］ポリメラーゼ阻害剤）併用又は非併用で，更にリバビリン（以下「RBV」）併用又は非併用（±）で使用される。パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを併用し，dasabuvir* を併用しないものが国内で開発された。パリタプレビルはリトナビルと共に投与（併用投与をパリタプレビル/リトナビル又はパリタプレビル/r で表す）される。リトナビルは薬物動態学的エンハンサーであり，その強力なチトクロムP4503A4［以下「CYP3A4」］アイソフォーム阻害剤能によりパリタプレビルのバイオアベイラビリティを増加させ，1日1回（以下「QD」）投与を可能にする。リトナビルはHCVに対する活性を持たない（R&D/[redacted]/931）。

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠として1日1回（75/50/12.5 mg錠2錠）投与されるパリタプレビル150 mg，リトナビル100 mg及びオムビタスビル25 mgからなる直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2剤レジメンは，HCVジェノタイプ1bに感染した日本人患者に対する完成した市販予定レジメンである（リバビリンは併用しない）。

HCVジェノタイプ1bに感染した日本人被験者における第III相試験はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を150/100/25 mg 1日1回投与で用いるDAA 2剤（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル）レジメンで実施された。この「臨床薬理試験の概要」では日本人及び欧米人被験者にパリタプレビル（リトナビル併用）及びオムビタスビルを単独で又は互いに併用投与（更にいくつかの試験ではNS5Bポリメラーゼ阻害剤であるdasabuvir* を併用）したときの臨床薬理を要約している。このDAA 2剤レジメンは日本における第II相及び第III相試験で評価され，この併用に関する日本人患者を対象とした推奨投与方法は，このDAA 2剤レジメン並びにいくつかの場合には他のDAAレジメン（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル+ dasabuvir* 又はパリタプレビル/リトナビル +dasabuvir*）をDAA 2剤（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル）レジメンに外挿することに基づいている。DAA 2剤及びリトナビルに関する試験結果及び要約はこの概略に適宜記述されている。

概観

パリタプレビルは薬物動態学的エンハンサーであるリトナビルと共に投与され，より低用量及び1日1回投与を可能にする。日本人被験者において，リトナビル100 mgと共に投与したときのパリタプレビルの平均終末相消失半減期（$t_{1/2}$）は4から7時間であり，1日1回反復投与後約1.5倍の蓄積が認められた。パリタプレビルはチトクロムP450 3A（以下「CYP3A」）の基質であることに加えて，様々な取込み及び排出トランスポーターの基質及び阻害剤でもある。それらのトランスポーターは，有機アニオン輸送ポリペプチド1Bサブファミリー（以下「OATP1B」），P糖たん白質（以下「P-gp」），breast cancer resistance protein（以下「BCRP」）

*新薬承認情報提供時に置き換え

及び multidrug resistance protein 2（以下「MRP2」）である。パリタプレビルはリトナビルと共に投与したとき用量比例関係を上回る曝露量の増加を示した。リトナビルは CYP3A の基質及び阻害剤であることに加えて，排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質であり阻害剤でもある。オムビタスビルはアミドの加水分解により代謝され，P-gp の基質である。

日本人被験者においてオムビタスビルは用量比例関係を上回る薬物動態を示したが，欧米人被験者では線形の薬物動態が認められた。日本人被験者において認められた非線形性は例数が少なかったこと及び 2 用量のみ評価したことによると考えられる。1 日 1 回投与したとき約 24 時間の $t_{1/2}$ となる。オムビタスビルは長い $t_{1/2}$ にも関わらず，1 日 1 回反復投与後 40%未満の蓄積を示す。

パリタプレビル及びオムビタスビルの血漿たん白との結合率は高く（パリタプレビルは 97%超過及びオムビタスビルは 99%超過），主として胆汁中に排泄され，腎排泄はごくわずかである（< 1%）。同様にリトナビルのたん白結合率は 99%を超え，腎排泄はごくわずかである

空腹時に比べて食事存在下ではパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は約 3–5 倍，1.3–1.4 倍及び 1.7–2 倍になる。このため，これらの化合物は日本人被験者におけるいずれの第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験においても食後に投与された。

パリタプレビル/リトナビル（250/100 mg 及び 200/100 mg）をオムビタスビル 25 mg と併用投与することによりオムビタスビルの曝露量は 46%–63%増加した。日本人被験者においてオムビタスビルの治療用量である 25 mg はパリタプレビル（200 mg 投与時）の曝露量を 50%–57%減少させた。

臨床薬理試験は日本人及び欧米人被験者における単独及び併用投与時の DAA の薬物動態特性を明らかにするために実施された。薬物間相互作用（DDI）試験並びに特別な集団における試験（腎機能障害及び肝機能障害）は，併用療法における推奨用量を決めるために，欧米人被験者において主として DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル）又は DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）を用いて実施された。欧米人被験者におけるこれらのデータは国内で評価されたレジメンにおける推奨用量を決めるために日本人被験者に外挿する予定である。

メカニズムに基づく薬物間相互作用により，取込み及び排出トランスポーター又は CYP3A 酵素がオムビタスビルにごくわずかな影響を及ぼすことが示されたが，パリタプレビルの曝露量は 2 倍まで増加した。CYP3A の誘導はパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量を減少させる。したがって，中程度及び強力な CYP3A 誘導剤は DAA 2 剤レジメンとは禁忌である。

鋭敏な CYP3A の基質並びに OATP1B，BCRP 及び P-gp の基質の曝露量は，DAA 併用レジメンにより顕著に増加する。併用レジメンは CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害しなかったが，CYP2C19 基質の曝露量は約 50%減少した。UGT1A1 基質の曝露量はごくわずかから軽度の増加を示した。

腎機能障害被験者において，パリタプレビル及びオムビタスビルの薬物動態変化はごくわずかであった（25%以下の増加）。軽度から中等度の肝機能障害患者ではごくわずかから軽度のパ

*新薬承認情報提供時に置き換え

リタプレビル及びオムビタスビルの曝露量の変化（オムビタスビルに関しては変化なしから約30%低値，パリタプレビルに関しては約 50%低値と約 60%高値との間）を示した。しかし，重度の肝機能障害では顕著なパリタプレビルの曝露量の増加（> 9 倍）を示した。

QT/QTcF 評価試験の結果より，治療濃度及びそれを超える濃度の曝露量において，DAA 3 剤併用投与は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）E14 ガイダンスで定義された Fridericia の補正式（QTcF）を用いて心拍数に対して補正された QT 間隔を延長しない。

パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルが関与する代謝 / トランスポーター経路のまとめ

パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの代謝に関与する CYP を表 2.7.2-1 にまとめる。

表 2.7.2-1. CYP アイソフォームによるパリタプレビル，オムビタスビル，dasabuvir* 及びリトナビルの *in vitro* 代謝

CYP	CYP の関与		
	パリタプレビル	オムビタスビル	リトナビル
CYP3A4/5	圧倒的	少量	圧倒的
CYP2C8	--	わずか	--

in vivo において，オムビタスビルはアミドの加水分解により代謝され，次いで酸化的代謝を受ける。いくつかの試験においてはパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルはもうひとつの DAA で NS5B ポリメラーゼ阻害剤である dasabuvir* と併用された。dasabuvir* は主として CYP2C8 により代謝され，より少ない割合で CYP3A4 により代謝される（R&D/[redacted]/0893）。

DAA 及びリトナビルが CYP/UGT 酵素を阻害して薬物相互作用をもたらす潜在能力を，見積もった R 値を基にしてメカニズムに基づく静的 CYP 阻害モデルを用いて評価し表 2.7.2-2 にまとめる（R&D/14/1150）。R 値を計算するために用いた C_{max} 値は健康日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を併用で 1 日 1 回投与した後の定常状態における幾何平均濃度に基づいていた（M[redacted]-247 試験）。パリタプレビルは *in vitro* で CYP3A4 の弱い潜在的な誘導剤でもある。しかしながら，リトナビルは *in vitro* で CYP3A，CYP2B6 及び CYP2C8 の誘導剤である（R&D/[redacted]/747）。更に，多数の薬物動態試験はリトナビルが CYP3A，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導することを示唆している（Foisy 2008）。リトナビルは CYP3A に関して混合効果（誘導及び阻害の両方）を有すると考えられるが，阻害の相互作用の方がはるかに優勢である（Foisy 2008）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-2. パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの薬物相互作用に関する潜在能力：メカニズムに基づく静的モデルを基に計算した R 値

	R		
酵素	パリタプレビル	オムビタスビル	リトナビル
C_{max} (ng/mL)[a]	3840	154	1748
CYP3A4	--	--	14.8
CYP2C9	--	--	1.15
CYP2C8	1.03	1.00	1.06
CYP2C19	--	--	1.02
CYP2B6	--	--	1.09
CYP2D6	--	--	1.08
UGT1A1	1.12	1.00	1.05
UGT1A4	1.06	--	--
UGT1A6	1.01	--	--
UGT1A9	--	--	--
UGT2B7	--	--	--

a. 日本人被験者を対象として第 III 相試験製剤（パリタプレビル/r/オムビタスビル）を評価した M[redacted]-247 試験から得られた定常状態幾何平均値

UGT1A1 に対する R 値による予測では，DAA 2 剤レジメンに含まれる各化合物に関して UGT1A1 の基質となる併用薬との相互作用を引き起こす可能性は低いこと（R 値 < 1.25）が示唆された。リトナビルが UGT の誘導を引き起こすという *in vivo* データが示された例がある（van der Lee 2006）。

M[redacted]-392 試験でラルテグラビル（UGT1A1 基質）の軽度から中程度の臨床上の相互作用（22%以下の増加）が認められた。このことは DAA 2 剤レジメンに含まれるすべての化合物による UGT1A1 に及ぼす併合した影響により説明可能である。したがって，この相互作用に基づき DAA 2 剤併用による UGT の阻害はリトナビルによる誘導能を上回ったと考えられる。

予測された R 値が 1.25 未満であった（R&D/14/1150）ことに基づけば，パリタプレビルの UGT1A4 及び UGT1A6 の基質となる薬物との相互作用は起こり難いことが予測される。臨床上関連する濃度において，パリタプレビル及びリトナビルは UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しない（IC_{50} > 50 μM）と予想される。

臨床上関連する濃度において，オムビタスビルは UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しない（IC_{50} > 50 μM）と予想される。

CYP の阻害に加えて，DAA は薬物トランスポーターの基質でもあり，阻害剤でもある。DAA が基質となるトランスポーター又は DAA が臨床上阻害剤となる可能性のあるトランスポーターのリストを表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3. *In vtro* のデータ又はノックアウトマウスに基づくトランスポーターの基質としての DAA 及び阻害剤となる可能性のある DAA

トランスポーター	基質[a]	阻害剤[b]
P-gp	パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル	パリタプレビル，リトナビル
BCRP	パリタプレビル	パリタプレビル，リトナビル
OATP1B1	パリタプレビル	パリタプレビル
OATP1B3	パリタプレビル	パリタプレビル
MRP2	パリタプレビル	パリタプレビル
BSEP	評価せず	パリタプレビル，リトナビル

a. P-gp 及び BCRP に対する正味のエフラックス比 ＞2 並びに OATP に対する K_m 値に基づく。
b. P-gp 及び BCRP に対する腸管腔内濃度（用量 /250 mL）/ IC_{50} ＞ 10 又は C_{max}/IC_{50} ＞ 0.1，OATP に対する R 値＞1.25 に基づく。

相互参照：R&D/14/1150

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルレジメンに関して，遊離型血漿中薬物曝露量は腎トランスポーターの OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 又は MATE2K を阻害するのに十分ではないことが予測される（非結合型 C_{max}/IC_{50} ＜ 0.1）。パリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルは有機カチオントランスポーター1（以下「OCT1」）を臨床上関連する濃度において阻害しないことが予想される。

ヒト生体試料を用いた薬物動態及び薬物代謝に関する *in vitro* 試験のリストは 2.6.5.1 項に示し，詳細は 2.6.4 項及び 2.6.5 項に記載する。ヒト生体試料を用いた試験を付録 2.7.2.5.2（パリタプレビル），付録 2.7.2.5.3（リトナビル）及び付録 2.7.2.5.4（オムビタスビル）にまとめる。

臨床薬理試験で使用された製剤

[redacted]パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 75/50/12.5 mg（2 錠 QD）は市販予定製剤であり，国内及び米国におけるすべての第 III 相試験で用いられた。第 III 相試験製剤に加えて，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの他の剤形は日本人及び欧米人被験者における様々な第 I 相及び第 II 相試験で投与された（2.7.1 項）。

オムビタスビル及びリトナビルに関しては，各化合物に対する臨床試験で使用された剤形は，オムビタスビルの first-in-human（FIH）試験で用いられた剤形の中の 1 種がより低いバイオアベイラビリティを示したことを除き，互いに同程度のバイオアベイラビリティを有していた。用量 100 mg のリトナビル及び 25 mg のオムビタスビルが試験を通じて使用された。

臨床薬理試験で使用された 4 種類のパリタプレビルの剤形の中でパリタプレビルの[redacted]，パリタプレビル + リトナビルの配合剤（パリタプレビル/リトナビル配合錠）及びパリタプレビル + リトナビル + オムビタスビルの配合剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠）は同程度のバイオアベイラビリティを有する（AUC 値は約 25%以内）。パリタプレビルの[redacted]錠は他の 3 剤形に比べて約 40%から 50%低い

バイオアベイラビリティを有する。表 2.7.2-4 に本文書で異なる剤形に対して用いられる名称を示す。

表 2.7.2-4. パリタプレビル製剤の命名

剤形	命名
パリタプレビル [redacted] 又は [redacted] 錠をリトナビル [redacted] と併用	パリタプレビル + リトナビル又はパリタプレビル/r
パリタプレビル+ リトナビル配合錠	パリタプレビル/リトナビル配合錠、パリタプレビル/r 配合錠又は 2 剤配合
パリタプレビル+ リトナビル + オムビタスビル配合錠	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠、パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠又は 3 剤配合

[redacted] ; [redacted] ; [redacted]

第 I 相試験のまとめを 2.7.2.2.項に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

個々の DAA（リトナビル併用パリタプレビル又はオムビタスビル）及び以下に示す DAA 併用レジメンによる第 I 相試験を実施してきた。

- パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル
- パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*
- パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*

ほとんどの試験（例えば，薬物相互作用試験）では，パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルを併用する DAA 2 剤併用及びパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* を併用する DAA 3 剤併用の影響を検討した。場合によってはパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* の併用を評価した。適応可能であれば，本概要を通してパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* 及びパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* のレジメンを評価した試験から得られた結論を DAA 2 剤のレジメンであるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルに外挿した。

この項に記載した第 I 相臨床薬理試験には以下のものが含まれたが，表 2.7.2-5 に一覧表として示す。

- パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビル単独投与した 9 試験
  - パリタプレビル/リトナビルを用いた欧米人被験者における 5 試験（1 試験は日本人被験者が含まれる）及び日本人被験者における 1 試験
  - オムビタスビルを用いた欧米人被験者における 3 試験そのうち 1 試験は日本人被験者が含まれる

*新薬承認情報提供時に置き換え

- DAA を併用した 34 試験
  - 日本人被験者において DAA 2 剤併用時の薬物動態及び薬物相互作用の特徴を明らかにした 1 試験
  - 欧米人被験者において DAA 2 剤併用時の薬物動態及び薬物相互作用の特徴を明らかにした 4 試験（2 試験は日本人被験者が含まれる）
  - 欧米人被験者における代謝又は輸送に関わるプローブ基質，阻害剤若しくは誘導剤又は通常併用される薬物療法との DDI に関する 25 試験
  - 欧米人被験者における高用量忍容性に関する 1 試験
  - 欧米人被験者における絶対的バイオアベイラビリティに関する 1 試験
  - 欧米人被験者における QT/QTc 評価に関する 1 試験
  - 欧米人被験者における肝機能障害に関する 1 試験
  - 欧米人被験者における腎機能障害に関する 1 試験

バイオアベイラビリティ，生物学的同等性及び食事の影響に関する 12 試験のデータは，2.7.1 項にまとめた。

表 2.7.2-5. 個々の DAA 及び DAA 併用による第 I 相試験

試験	内容	パリタプレビル製剤	オムビタスビル製剤
DAA 単独投与試験			
パリタプレビル/r			
国内日本人被験者			
M[redacted]-384	日本人を対象としたパリタプレビル/r SAD 及び MAD 試験	[redacted]	--
米国在住日本人被験者			
M[redacted]-688	日本人，中国人（漢民族）及び白人を対象としたパリタプレビル/r 単回投与試験	[redacted]	--
欧米人（外国人）被験者			
M[redacted]-749	パリタプレビル及びパリタプレビル/r SAD 試験	[redacted]	--
M[redacted]-861	パリタプレビル/r MAD 試験	[redacted]	--
M[redacted]-351	パリタプレビル 50 mg SDD 錠単回投与試験	[redacted]	--
M[redacted]-798	パリタプレビル ADME 試験	[^{14}C]カプセル	--
オムビタスビル			
米国在住日本人被験者			
M[redacted]-181	日本人，中国人（漢民族）及び白人を対象としたオムビタスビル MAD 試験	--	[redacted]
欧米人（外国人）被験者			
M[redacted]-116	オムビタスビル SAD，MAD 及び食事の影響試験	--	[redacted], [redacted]
M[redacted]-186	オムビタスビル ADME 試験	--	[^{14}C]カプセル
DAA 併用試験			
米国在住日本人被験者			
M[redacted]-221	日本人，中国人（漢民族）及び白人を対象としたパリタプレビル/r + オムビタスビル± dasabuvir* 反復投与試験	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-505	日本人及び中国人（漢民族）を対象としたパリタプレビル/r/オムビタスビル単回投与試験	[redacted], 3 剤併用	[redacted], 3 剤併用
欧米人（外国人）被験者			
M[redacted]-603	パリタプレビル/r 及び dasabuvir* 反復投与相互作用試験	[redacted]	--
M[redacted]-187	パリタプレビル/r 及びオムビタスビルに dasabuvir* を加えた反復投与相互作用試験	[redacted]	[redacted], [redacted]
M[redacted]-990	パリタプレビル/r 及びオムビタスビルに dasabuvir*有無の DAA 2 剤又は 3 剤併用レジメンを単回投与したときの高用量忍容性試験	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-229	絶対的バイオアベイラビリティ試験	3 剤併用	3 剤併用 [^{14}C]カプセル

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-5. 個々の DAA 及び DAA 併用による第 I 相試験（続き）

試験	内容	パリタプレビル製剤	オムビタスビル製剤
国内日本人被験者における薬物間相互作用試験			
パリタプレビル/r＋ オムビタスビル			
M[redacted]-247	ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチン酸	3 剤併用	3 剤併用
欧米人（外国人）被験者における薬物間相互作用試験			
パリタプレビル/r＋dasabuvir*			
M[redacted]-196	CYP2C8 阻害薬（ゲムフィブロジル）	[redacted]	--
メカニズムに基づく薬物間相互作用試験			
パリタプレビル/r＋ オムビタスビル ± dasabuvir*			
M[redacted]-198	CYP2C9 基質（ワルファリン）	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-199	CYP2C19 基質かつ酸分泌抑制薬（オメプラゾール）	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-189	CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-027	CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン）	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-201	P 糖たん白質基質（ジゴキシン）	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-200	OATP/BCRP 基質（プラバスタチン及びロスバスタチン）	[redacted]	[redacted]
通常併用投与される HIV 薬との薬物間相互作用			
パリタプレビル/r ±オムビタスビル ± dasabuvir*			
M[redacted]-492	ロピナビル/リトナビル（LPV/r）BID	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-013	ロピナビル/リトナビル（LPV/r）QPM	2 剤併用	[redacted]
M[redacted]-506	ダルナビル QD 及び BID	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-202	ダルナビル QPM	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-394	アタザナビル	2 剤併用	[redacted]
M[redacted]-783	エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-104	エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩	[redacted]	--
M[redacted]-782	リルピビリン	2 剤併用	[redacted]
M[redacted]-392	ラルテグラビル	[redacted]	[redacted]
通常併用投与される免疫抑制薬との薬物間相互作用試験			
パリタプレビル/r ±オムビタスビル ± dasabuvir*			
M[redacted]-103	シクロスポリン（シクロスポリン A [CsA]）	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-491	タクロリムス	[redacted]	[redacted]

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-5. 個々の DAA 及び DAA 併用による第 I 相試験（続き）

試験	内容	パリタプレビル製剤	オムビタスビル製剤
通常投与されるオピオイド代替療法薬との薬物間相互作用試験			
パリタプレビル/r + オムビタスビル ± dasabuvir*			
M[redacted]-997	メサドン	[redacted], 3 剤併用	[redacted], 3 剤併用
M[redacted]-100	ブプレノルフィン / ナロキソン	[redacted], 3 剤併用	[redacted], 3 剤併用
通常併用投与される薬剤との薬物間相互作用試験			
パリタプレビル/r/オムビタスビル ± dasabuvir*			
M[redacted]-205	経口避妊薬	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-204	抗うつ薬（エスシタロプラム及びデュロキセチン）	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-324	アルプラゾラム及びゾルピデム酒石酸塩	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-325	フロセミド及びアムロジピンベシル酸塩	3 剤併用	3 剤併用
M[redacted]-197	ジアゼパム	3 剤併用	3 剤併用
欧米人（外国人）被験者における特別な患者集団を対象とした試験			
M[redacted]-215	肝機能障害に関する試験	[redacted]	[redacted]
M[redacted]-193	腎機能障害に関する試験	2 剤併用	[redacted]
欧米人（外国人）被験者における薬力学試験			
M[redacted]-680	QT/QTc 確認試験	[redacted]	[redacted]

DAA 2 剤 = パリタプレビル/r/オムビタスビル; DAA 3 剤 = パリタプレビル/r/オムビタスビル + dasabuvir*
SAD = 単回用量漸増投与；MAD = 反復用量漸増投与；US = アメリカ合衆国；ADME = 吸収，分布，代謝，排泄；BID = 1 日 2 回；QPM = 毎晩；QD = 1 日 1 回
パリタプレビル製剤：[redacted]；[redacted]2 剤併用 = パリタプレビル/リトナビル配合錠；3 剤併用 = パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠（いずれの試験も[redacted]錠を使用）
オムビタスビル製剤：[redacted]（錠剤）；[redacted]（錠剤）；
3 剤併用 = パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠（いずれの試験もコーティング錠を使用）

オムビタスビル [redacted] 錠及びパリタプレビル/r オムビタスビル配合錠は同程度のバイオアベイラビリティであった。

HCV に感染していない被験者を対象とした第 I 相試験のほか，第 II 相及び第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者での薬物動態の特徴も明らかにしており，この臨床薬理試験の概要に記載した。HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験は表 2.7.2-6 に一覧にまとめた。更に，日本人被験者における第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いて性別，年齢，体重などの影響の特徴を明らかにしている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-6. 薬物動態を検討した HCV 感染被験者における第 II 相及び第 III 相試験

試験	レジメン	ジェノタイプ及び対象母集団
第 II 相		
日本人被験者		
M[redacted]-536[a]	パリタプレビル + リトナビル + オムビタスビル（ジェノタイプ 1b：12 及び 24 週間，ジェノタイプ 2：12 週間）	ジェノタイプ 1b 及び 2 既治療
欧米人被験者		
M[redacted]-602	dasabuvir*（3 日間）後，dasabuvir* + pegIFN + RBV（12 週間）[b]，パリタプレビル + リトナビル（3 日間）後，パリタプレビル + リトナビル + pegIFN + RBV（12 週間）[a]	ジェノタイプ 1 未治療
M[redacted]-386	オムビタスビル（2 日間）後，パリタプレビル + リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* + RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1 未治療
M[redacted]-998	パリタプレビル + リトナビル + オムビタスビル ± RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1，2 及び 3 未治療
M[redacted]-393	パリタプレビル + リトナビル + オムビタスビル ± RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1b 及び 4 未治療及び既治療
M[redacted]-652	パリタプレビル + リトナビル + オムビタスビル ±dasabuvir* ± RBV（8，12 又は 24 週間）	ジェノタイプ 1 未治療及び pegIFN/RBV 無反応例
M[redacted]-103	パリタプレビル/r/オムビタスビル + dasabuvir* + RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1 未治療及び既治療
第 III 相		
日本人被験者		
M13-004[b]	パリタプレビル/r/オムビタスビル（12 週間）	代償性肝硬変を伴う又は伴わないジェノタイプ 1b 未治療及び既治療
M[redacted]-153[c]	パリタプレビル/r/オムビタスビル(12 又は 16 週間)	代償性肝硬変を伴う又は伴わないジェノタイプ 2 未治療及び既治療

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-6. 薬物動態を検討した HCV 感染被験者における第 II 相及び第 III 相試験（続き）

試験	レジメン	ジェノタイプ及び対象母集団
第 III 相（続き）		
欧米人被験者		
M[redacted]-646	パリタプレビル/r/オムビタスビル ＋dasabuvir*＋RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1 未治療
M[redacted]-098	パリタプレビル/r/オムビタスビル ＋dasabuvir*＋RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1 既治療
M[redacted]-961	パリタプレビル/r/オムビタスビル ＋dasabuvir*± RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1b 未治療
M[redacted]-002	パリタプレビル/r/オムビタスビル+ dasabuvir*± RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1a 未治療
M[redacted]-389	パリタプレビル/r/オムビタスビル+ dasabuvir*± RBV（12 週間）	ジェノタイプ 1b 既治療
M[redacted]-099	パリタプレビル/r/オムビタスビル+ dasabuvir*＋RBV（12 or 24 週間）	肝硬変を伴うジェノタイプ 1 未治療及び既治療

pegIFN = ペグインターフェロン；RBV = リバビリン

a. pegIFN + RBV は最大 48 週間継続した。

b. 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析に組込んだ。

c. 承認申請に含まれず 2.7.2 に未記載。

各第 I 相試験の試験デザイン，結果及び結論をこの臨床薬理の概要に記載した。これら試験の表形式にまとめた一覧を付録 2.7.2.5.1 に示し，概要を 2.7.6 項に示す。第 II 相及び第 III 相試験の有効性並びに安全性データを，2.7.3 項及び 2.7.4 項に記述する。

2.7.2.2.1 日本人における DAA 単回及び反復投与試験

M[redacted]-384 試験：国内日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビルの単回及び反復投与

目的：健康な日本人成人男性を対象としてパリタプレビル/リトナビルを単回用量漸増経口投与したとき及び反復用量漸増経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

試験デザイン：この試験は，2 パートを用い，無作為化盲検逐次非絶食下プラセボ対照デザインに従って実施した。パート 1 では，パリタプレビル/リトナビル 50/100 mg，100/100 mg 及び 200/100 mg（リトナビルカプセルを伴うパリタプレビル [redacted]）を 3 逐次グループに漸増単回投与した。各群 10 例を無作為化し，4：1 の比率でパリタプレビル/リトナビル又はプラセボを投与した。パート 2 では，パリタプレビル/リトナビル 50/100 mg 及び 200/100 mg（リトナビル [redacted] を伴うパリタプレビル [redacted]）を 2 逐次グループに漸増しつつ 1 日 1 回 14 日間反復投与した。各群 12 例を無作為化し，2：1 の比率でパリタプレビル/リトナビル又はプラセボを投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験結果及び結論：パリタプレビルをリトナビルと併用で単回及び反復投与したときのパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を各々表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-7. パリタプレビル/リトナビルを単回用量漸増投与後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-384 試験，パート 1）

薬物動態パラメータ（単位）	第 1 群 50/100 mg (N = 8)	第 2 群 100/100 mg (N = 8)	第 3 群 200/100 mg (N = 8)
	パリタプレビル		
C_{max} (ng/mL)	41.3 ± 22.9	287 ± 183	4870 ± 2600
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.83 ± 0.46	2.87 ± 1.83	24.3 ± 13.0
T_{max} (h)	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.8	4.5 ± 0.8
$t_{1/2}$[a] (h)	6.38 ± 1.84	6.43 ± 1.57	4.29 ± 0.78
AUC_{inf} (ng•h/mL)	349 ± 129	1760 ± 962	24600 ± 13400
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	6.97 ± 2.57	17.6 ± 9.63	123 ± 67.1
CL/F (L/h)	169 ± 81.4	69.5 ± 29.9	12.7 ± 10.4
Vd_{β}/F (L)	1560 ± 554	671 ± 366	81.4 ± 64.5
	リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	706 ± 223	1090 ± 533	1500 ± 422
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	7.06 ± 2.23	10.9 ± 5.33	15.0 ± 4.22
T_{max} (h)	4.6 ± 2.4	4.5 ± 0.5	4.3 ± 1.0
$t_{1/2}$[a] (h)	4.87 ± 0.62	4.65 ± 0.71	3.49 ± 0.70
AUC_{inf} (ng•h/mL)	4660 ± 1420	6860 ± 3920	8180 ± 2920
AUC_{inf}/Dose (ng•h/mL/mg)	46.6 ± 14.2	68.6 ± 39.2	81.8 ± 29.2
CL/F (L/h)	23.8 ± 9.31	18.3 ± 7.85	13.9 ± 5.61
Vd_{β}/F (L)	169 ± 71.7	122 ± 49.0	76.8 ± 47.6

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

製剤：パリタプレビル 50 mg [redacted] 及びリトナビル 100 mg カプセル

表 2.7.2-8. パリタプレビル/リトナビルを反復用量漸増投与時，試験 14 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-384 試験，パート 2）

薬物動態パラメータ（単位）	第 4 群 パリタプレビル/r 50/100 mg QD (N = 8)	第 5 群 パリタプレビル/r 200/100 mg QD (N = 8)
	パリタプレビル	
C_{max} (ng/mL)	48.6 ± 17.4	6770 ± 2330
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.97 ± 0.35	33.8 ± 11.7
T_{max} (h)	4.9 ± 1.6	4.0 ± 0.9
$t_{1/2}$[a] (h)	7.00 ± 1.36	4.21 ± 1.17
AUC_{24} (ng•h/mL)	380 ± 167	32500 ± 15100
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	7.60 ± 3.34	162 ± 75.7
R_{ac}	1.13 ± 0.48	1.40 ± 0.56
	リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	1210 ± 267	1710 ± 470
T_{max} (h)	4.1 ± 2.1	3.6 ± 0.92
$t_{1/2}$[a] (h)	5.34 ± 0.61	3.79 ± 0.60
AUC_{24} (ng•h/mL)	7260 ± 1030	10000 ± 2830
R_{ac}	1.52 ± 0.50	1.00 ± 0.18

R_{ac} =蓄積比（試験 1 日目に対する試験 14 日目の AUC_{24} の比）
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
製剤：パリタプレビル 50 mg [redacted] 及びリトナビル 100 mg カプセル

日本人被験者にパリタプレビルをリトナビルと併用で 50/100 mg から 200/100 mg の用量範囲でパリタプレビル/リトナビルとして単回及び 1 日 1 回 14 日間反復投与したところ，パリタプレビルは曝露量が用量比例関係を上回る非線形の薬物動態を示した。単回投与時パリタプレビル/リトナビルの用量を増量して 50/100 mg から 200/100 mg の 4 倍にしたところ，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC の値は各々約 120 倍及び約 70 倍になった。反復投与後の C_{max} 及び AUC の増加は単回投与時と比べて同程度の非線形性を示した。定常状態においてパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg 投与時の平均 C_{max} 及び AUC の値はパリタプレビル/リトナビル 50/100 mg 投与時に比べて各々約 140 及び 86 倍であった。反復投与後のパリタプレビルの蓄積はごくわずか（≤1.4 倍）であった。パリタプレビルの用量 50 mg から 200 mg に増量するとリトナビル 100 mg の曝露量はほぼ 2 倍になった。パリタプレビルの用量及び曝露量の増加に伴うリトナビルの曝露量の増加は単回及び反復投与後の間で整合性が認められた。

本試験で用量制限毒性は報告されなかった。この試験の結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-384 試験）に示されている。

M[redacted]-688 試験：米国在住日本人，中国人（漢民族）及び白人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル単回投与

目的：日本人，中国人（漢民族）及び白人健康成人被験者にパリタプレビル/リトナビルを単回投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を比較すること。

試験デザイン：これは，健康成人男女被験者 30 例を対象とした第 I 相単施設単回投与非盲検試験であった。日本人，中国人（漢民族）及び白人健康成人被験者（1 群当たり 10 例）に非絶食下でパリタプレビル 250 mg（[redacted]錠）及びリトナビル 100 mg（カプセル）を単回投与した。

第 I 群	第 II 群	第 III 群
中国人（漢民族）	日本人	白人

すべての投与は非絶食条件下で行われた。
製剤：パリタプレビル（[redacted]）及びリトナビル（カプセル）

試験結果及び結論：単回投与後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9. パリタプレビル/リトナビルを単回投与後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-688 試験）

薬物動態パラメータ（単位）	第 I 群 中国人（漢民族） (N = 10)	第 II 群 日本人 (N = 10)	第 III 群 白人 (N = 10)
	250 mg パリタプレビル		
C_{max} (ng/mL)	3450 ± 4030	5530 ± 5190	2920 ± 2040
T_{max} (h)	2.9 ± 1.1	3.7 ± 1.3	3.8 ± 1.1
AUC_{inf} (ng•h/mL)	15900 ± 21200	25100 ± 24000	12900 ± 10300
$t_{1/2}$[a] (h)	5.8 ± 1.8	4.5 ± 1.3	5.9 ± 1.4
CL/F (L/h)	76.6 ± 77.9	71.1 ± 127	55.2 ± 71.7
Vd_β/F (L)	732 ± 715	723 ± 1540	618 ± 919
	100 mg リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	1040 ± 497	1060 ± 499	788 ± 322
T_{max} (h)	5.2 ± 1.8	7.3 ± 3.0	8.1 ± 5.9
AUC_{inf} (ng•h/mL)	6120 ± 2670	6990 ± 2760	6080 ± 2780
$t_{1/2}$[a] (h)	4.1 ± 1.0	3.8 ± 0.7	4.5 ± 0.7
CL/F (L/h)	21.7 ± 15.8	16.4 ± 6.5	20.4 ± 11.0
Vd_β/F (L)	133 ± 101	94.3 ± 48.7	139 ± 98.0

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

パリタプレビル 250 mg を [redacted] 錠としてリトナビル 100 mg と単回併用投与したときの薬物動態を，日本人，中国人（漢民族）及び白人被験者の間で比較した。中国人（漢民族）被験者におけるはパリタプレビルの曝露量は白人被験者と比較して，約 30%低かった。しかし，日本人被験者におけるパリタプレビルの曝露量は，白人被験者と比較して約 50%から 60%高かった。中国人（漢民族）被験者のリトナビルの曝露量は白人被験者と同程度であったが，日本人被験者のリトナビルの曝露量は，白人被験者と比較して 31%から 61%高かった。3 民族ともパリタプレビル及びリトナビルの $t_{1/2}$ 値は同程度であった。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-688 試験）に示されている。

M[redacted]-181 試験：米国在住日本人，中国人（漢民族）及び白人被験者を対象としたオムビタスビル反復用量漸増投与

目的：日本人，中国人（漢民族）及び白人健康成人被験者を対象としてオムビタスビルの安全性，忍容性及び薬物動態に関して比較すること。

試験デザイン：この第 I 相盲検試験では，2 逐次グループに用量を漸増しオムビタスビルの 7 日間にわたる 1 日 1 回反復投与を評価した。

オムビタスビル 第 1 群（25 mg）及び第 2 群（200 mg）	プラセボ 第 1 群及び第 2 群
人種（1 群当たりの被験者数）	
中国人（漢民族）(6) 日本人 (6) 欧米人 (6)	中国人（漢民族）(2) 日本人 (2) 欧米人 (2)

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
製剤：オムビタスビル [redacted] 錠

試験結果及び結論：オムビタスビルを 25 mg 及び 200 mg 投与後試験 1 日目及び 7 日目のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を投与群及び民族で層別し，各々表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-10. オムビタスビルを 25 mg 及び 200 mg1 日 1 回 7 日間反復投与後のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ±SD（試験 1 日目）

薬物動態パラメータ（単位）	中国人（漢民族） (N = 6)	日本人 (N = 6)	白人 (N = 6)
	オムビタスビル 25 mg QD		
C_{max} (ng/mL)	58.5 ± 23.7	60.0 ± 26.0	40.1 ± 3.48
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	2.34 ± 0.948	2.40 ± 1.04	1.60 ± 0.139
T_{max} (h)	4.2 ± 1.0	4.7 ± 0.5	4.7 ± 1.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	486 ± 156	503 ± 182	363 ± 50.2
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	19.4 ± 6.25	20.1 ± 7.27	14.5 ± 2.01
	オムビタスビル 200 mg QD		
C_{max} (ng/mL)	637 ± 130	688 ± 244	451 ± 94.8
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.18 ± 0.651	3.44 ± 1.22	2.25 ± 0.474
T_{max} (h)	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.5
AUC_{24} (ng•h/mL)	5260 ± 921	6310 ± 2810	4070 ± 839
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	26.3 ± 4.61	31.5 ± 14.1	20.4 ± 4.19

表 2.7.2-11. オムビタスビルを 25 mg 及び 200 mg1 日 1 回 7 日間反復投与後のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（試験 7 日目）

薬物動態パラメータ（単位）	中国人（漢民族） (N = 6)	日本人 (N = 6)	白人 (N = 6)
	オムビタスビル 25 mg QD		
C_{max} (ng/mL)	76.4 ± 20.1	72.0 ± 33.0	44.8 ± 12.9
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.05 ± 0.804	2.88 ± 1.32	1.79 ± 0.516
T_{max} (h)	4.3 ± 0.8	4.7 ± 0.5	4.3 ± 1.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	646 ± 166	704 ± 351	463 ± 137
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	25.8 ± 6.65	28.1 ± 14.0	18.5 ± 5.48
R_{ac}	1.37 ± 0.245	1.38 ± 0.373	1.29 ± 0.417
$t_{1/2}$[a] (h)	26.6 ± 4.54	25.1 ± 7.23	25.3 ± 12.5
CL_{ss}/F	40.9 ± 10.5	43.8 ± 20.5	57.6 ± 15.1
Vd_{ss}/F	1580 ± 352	1530 ± 383	2260 ± 596
	オムビタスビル 200 mg QD		
C_{max} (ng/mL)	683 ± 167	797 ± 312	475 ± 114
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.42 ± 0.835	3.98 ± 1.56	2.38 ± 0.569
T_{max} (h)	4.8 ± 0.4	5.0 ± 0.0	4.2 ± 1.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	6640 ± 1480	8570 ± 4320	5110 ± 1220
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	33.2 ± 7.42	42.9 ± 21.6	25.5 ± 6.11
R_{ac}	1.27 ± 0.234	1.34 ± 0.105	1.26 ± 0.156
$t_{1/2}$[a] (h)	31.4 ± 11.4	26.7 ± 5.90	23.1 ± 5.80
CL_{ss}/F	31.3 ± 6.40	26.9 ± 9.00	41.1 ± 9.65
Vd_{ss}/F	1650 ± 891	1050 ± 382	1420 ± 364

R_{ac} =蓄積比（試験 1 日目に対する試験 7 日目の AUC_{24} の比）

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

オムビタスビルを 25 mg 及び 200 mg 単回及び反復投与後，血漿中オムビタスビル濃度は平均 4–5 時間以内に最高濃度に到達した。AUC の蓄積は 26%–40%であった。オムビタスビルの $t_{1/2}$ は 23–31 時間の範囲であった。いずれの民族でも用量範囲 25 mg から 200 mg において，オムビタスビルの C_{max} 及び AUC_{24} の用量比例関係を上回る増加が認められた。

日本人，中国人（漢民族）及び白人健康成人被験者のグループ間でオムビタスビル 25 mg 及び 200 mg の薬物動態を比較した。日本人被験者におけるオムビタスビルの曝露量は白人被験者と比較して 39%から 50%高かった。中国人（漢民族）被験者は，白人被験者と比較してオムビタスビルの曝露量が 35%から 47%高かった。オムビタスビルの $t_{1/2}$ 値は，3 民族とも同程度であった。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-181 試験）に示されている。

2.7.2.2.2 米国在住日本人における DAA 併用試験

M[redacted]-221 試験：日本人，中国人及び白人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル ± dasabuvir* 併用

目的：日本人，中国人（漢民族）及び白人の健康成人被験者を対象としてパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル ± dasabuvir* 反復経口投与の薬物動態及び安全性を評価すること。

試験デザイン：これは，3 投与群を用いて実施した第 I 相単施設反復投与非盲検試験であった。第 1 群及び第 2 群は各々被験者 36 例から成った。内訳は，日本人被験者 12 例，中国人（漢民族）被験者 12 例，及び白人被験者 12 例であった。各民族内で被験者を無作為に 1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に割付けた（1 コホート当たり 18 例）。第 3 群は 18 例（日本人被験者 6 例，中国人［漢民族］被験者 6 例，及び白人被験者 6 例）であった。

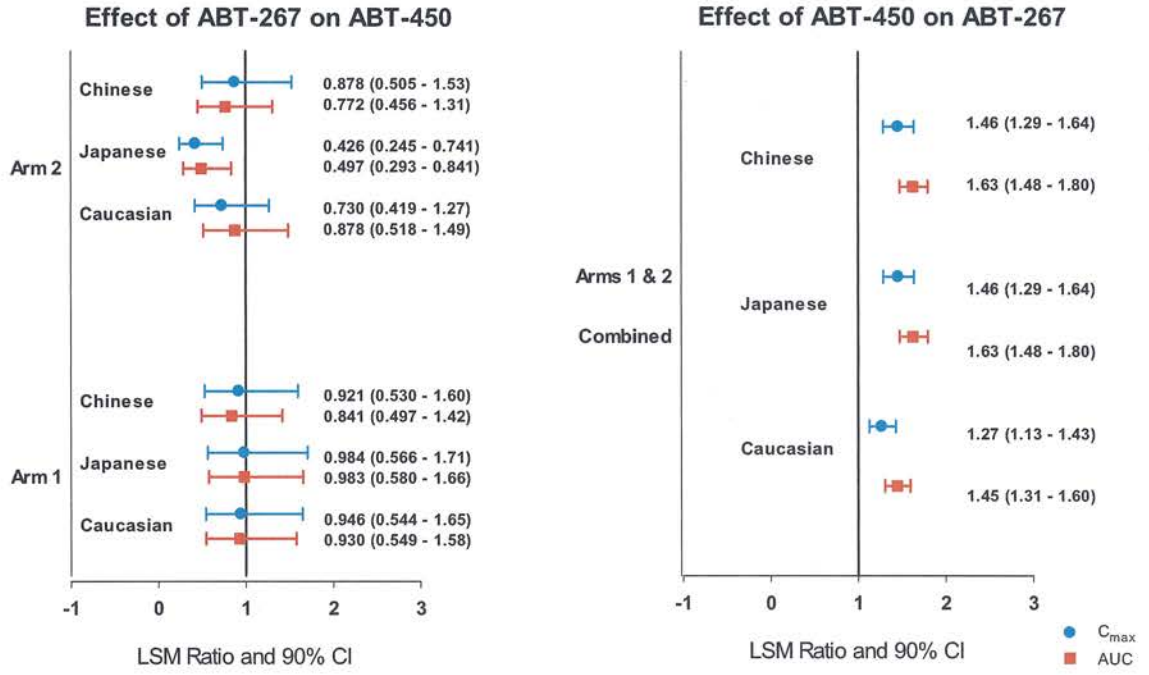
第 1 群及び第 2 群（コホート 1）	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目
	オムビタスビル	オムビタスビル + パリタプレビル/r
第 1 群及び第 2 群（コホート 2）	試験 1–14 日目	試験 15–21 日目
	パリタプレビル/r	オムビタスビル + パリタプレビル/r
第 3 群	試験 1–21 日目	
	オムビタスビル + パリタプレビル/r + dasabuvir*	

第 1 群：オムビタスビル 25 mg QD，パリタプレビル/r 250/100 mg QD
第 2 群：オムビタスビル 25 mg QD，パリタプレビル/r 200/100 mg QD
第 3 群：オムビタスビル 25 mg QD，パリタプレビル/r 150/100 mg QD,dasabuvir* [redacted]mg BID
治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

試験結果及び結論：第 1 群及び第 2 群で薬物相互作用によってオムビタスビルがパリタプレビルに及ぼす影響（コホート 2 の 21 日目対 14 日目）及びパリタプレビルがオムビタスビルに及ぼす影響（コホート 1 の 21 日目対 7 日目）を評価する反復測定解析の結果を図 2.7.2-1 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-1. M[redacted]-221 試験，オムビタスビルがパリタプレビルに及ぼす影響（21 日目対 14 日目）及びパリタプレビルがオムビタスビルに及ぼす影響（21 日目対 7 日目）：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
第 1 群：オムビタスビル 25 mg QD，パリタプレビル/r 250/100 mg QD
第 2 群：オムビタスビル 25 mg QD，パリタプレビル/r 200/100 mg QD
AUC_{24}：パリタプレビル及びオムビタスビル

パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用

オムビタスビルがパリタプレビルに及ぼす影響：パリタプレビル/リトナビル 250/100 mg をオムビタスビル 25 mg と併用投与したとき，定常状態に到達したパリタプレビルの濃度は，3 民族ともオムビタスビル 25 mg の投与に影響されなかった（第 1 群）。しかし，これより低用量のパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg をオムビタスビル 25 mg と併用投与したとき（第 2 群），日本人被験者では定常状態におけるパリタプレビルの曝露量が 50%から 57%低下したが，中国人又は白人被験者において曝露量に有意な変化はみられなかった。

オムビタスビル存在下，リトナビルをパリタプレビル 200 mg 又は 250 mg と併用投与したとき，リトナビルの曝露量は最大 30%の変化を示した。

パリタプレビルがオムビタスビルに及ぼす影響：オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠をパリタプレビル/リトナビル 250/100 mg 又は 200/100 mg と併用投与したときには，オムビタスビルを単独投与して定常状態に到達したときと比較して，試験 21 日目のオムビタスビルの曝露量が，中国

人及び日本人被験者では 46%から 63%高く，白人被験者では 27%から 45%高かった（図 2.7.2-1）。この影響は，CYP3A4 / 排出トランスポーターの阻害に起因するリトナビルがオムビタスビルに及ぼす影響（M[redacted]-116 試験）と整合する

民族の影響：

本試験で評価した併用薬の組合せ（DAA 2 剤又は DAA 3 剤）に関わらず，日本人及び中国人被験者におけるオムビタスビル及びリトナビルの曝露量は白人被験者と同程度であった。

パリタプレビル/リトナビル 250/100 mg をオムビタスビル 25 mg と併用投与したとき（第 1 群）定常状態における日本人及び中国人被験者のパリタプレビルの曝露量は白人被験者と比べて各々0.85–1.85 倍及び 1.29–1.74 倍であった。しかしながら，中国人被験者にパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg をオムビタスビル 25 mg と併用投与したとき（第 2 群），パリタプレビルの C_{max} 及び AUC は白人被験者で認められた値に比べて 2.4–3.2 倍であった。一方，日本人被験者における曝露量は白人被験者に比べて 14%から 62%高かった。

M[redacted]-221 試験では第 3 群で（dasabuvir* との併用により）DAA 2 剤併用の第 III 相試験の用量を評価した。オムビタスビル 25 mg 及び dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回投与と 21 日間併用投与したところ，日本人及び中国人被験者におけるパリタプレビルの定常状態における曝露量は白人被験者と比べて各々2.9–3.7 倍及び 2.5–3.2 倍であった。

試験間比較と共に考えると，これらの差異は例数が少ないこと及びパリタプレビル [redacted]製剤によると考えられる。履歴をみると日本人対欧米人被験者の曝露量は用量に依存するとともに製剤にも依存した。更に，パリタプレビルは非常に大きい変動を有し，試験間又は群間比較を全般的に困難にしている。その結果，1 試験又は 1 試験群で得られた結果の比較は適切ではない。日本人と欧米人の被験者の曝露量の差を決めるには総合的にデータを評価しなければならない。日本人と欧米人被験者間の曝露量の比較は 2.7.2.3.3 項を参照されたい。この試験の結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-221 試験）に示されている。

M[redacted]-505 試験：中国人被験者及び日本人被験者におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠

目的：非絶食下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を単回投与したときの薬物動態を，a) 日本人及び中国人（漢民族）被験者を対象とした場合及び b) 日本人被験者を対象としてパリタプレビル [redacted] 錠をリトナビルカプセル及びオムビタスビル [redacted] 錠と併用投与したときと比較した場合で評価すること。

試験デザイン：この試験は，投与と投与との間に 7 日間以上のウォッシュアウト期間を置く無作為化クロスオーバー試験デザインを用い，健康日本人被験者を対象として 4 種類の治験薬レジメン及び健康な中国人（漢民族）被験者を対象として 2 種類の治験薬レジメン（レジメン A 及びレジメン B）を評価するものであった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

- レジメンA：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 50 mg /50 mg /12.5 mg 配合錠 2 錠
- レジメンB：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 75 mg /50 mg /12.5 mg 配合錠 2 錠
- レジメンC：パリタプレビル 50 mg[redacted] 錠 2 錠+ リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル及びオムビタスビル 25 mg 錠 1 錠
- レジメンD：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル及びオムビタスビル 25 mg 錠 1 錠

試験結果及び結論：健康な日本人及び中国人（漢民族）被験者にパリタプレビルをリトナビルと併用投与したとき，パリタプレビルの薬物動態は非線形であり，用量比例関係を上回る増加を示した。これは，欧米人健康被験者で認められた非線形性と整合する。パリタプレビルの用量を 100 mg から 150 mg に増量したとき，日本人及び中国人被験者のパリタプレビルの曝露量は各々3.7–5.4 倍及び 3–4.3 倍に増加した。配合錠として投与したリトナビルの曝露量は，150/100/25 mg 投与時の方が 100/100/25 mg 投与時と比較して，日本人被験者及び中国人被験者で各々約 45%及び 37%–42%高かった。これは，パリタプレビルの曝露量が増加することによる影響に起因する。これと同じく，配合錠として投与したオムビタスビルの曝露量は，日本人被験者及び中国人被験者で 150/100/25 mg 投与時の方が 100/100/25 mg 投与時と比較して約 14%–20%高かった。これは，リトナビルの曝露量が増加することによると考えられる。

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与した後，中国人（漢民族）被験者におけるパリタプレビルの曝露量は日本人被験者と比較して低かった（パリタプレビルの用量が 100 mg 及び 150 mg で各々29%–31%及び 41%–45%低かった）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠として投与したとき，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，パリタプレビルの用量を問わず中国人被験者と日本人被験者とで同程度であった。

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与した後，パリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルのいずれの曝露量にも，アジア人被験者（中国人及び日本人被験者）と欧米人被験者との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（試験間比較）。このため，欧米人被験者とアジア人被験者とでは，同じ用量のパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルを用いることができる。この試験の結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-505 試験）に示されている。

2.7.2.2.3 国内での日本人被験者におけるウルソデオキシコール酸及びグリチルリチン酸との薬物間相互作用試験

M[redacted]-247 試験：ウルソデオキシコール酸及びグリチルリチン酸との DDI 試験

目的：健康な日本人被験者を対象としてウルソデオキシコール酸（UDCA）又はグリチルリチン酸（GCR）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼすパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの影響及びその逆の影響を評価すること。

試験デザイン：成人男性日本人被験者（N = 24，12 例 / 群）を対象としたこの 2 パートからなる第 I 相試験では第 1 群において DAA と UDCA との間の相互作用を評価し，第 2 群では DAA と GCR との間の相互作用を評価した。第 1 群では治験薬の濃度測定のため試験 2，16 及び 18 日目に血液試料を集中的に採取した。第 2 群では治験薬の濃度測定のため試験 2，23 及び 25 日目に血液試料を集中的に採取した。

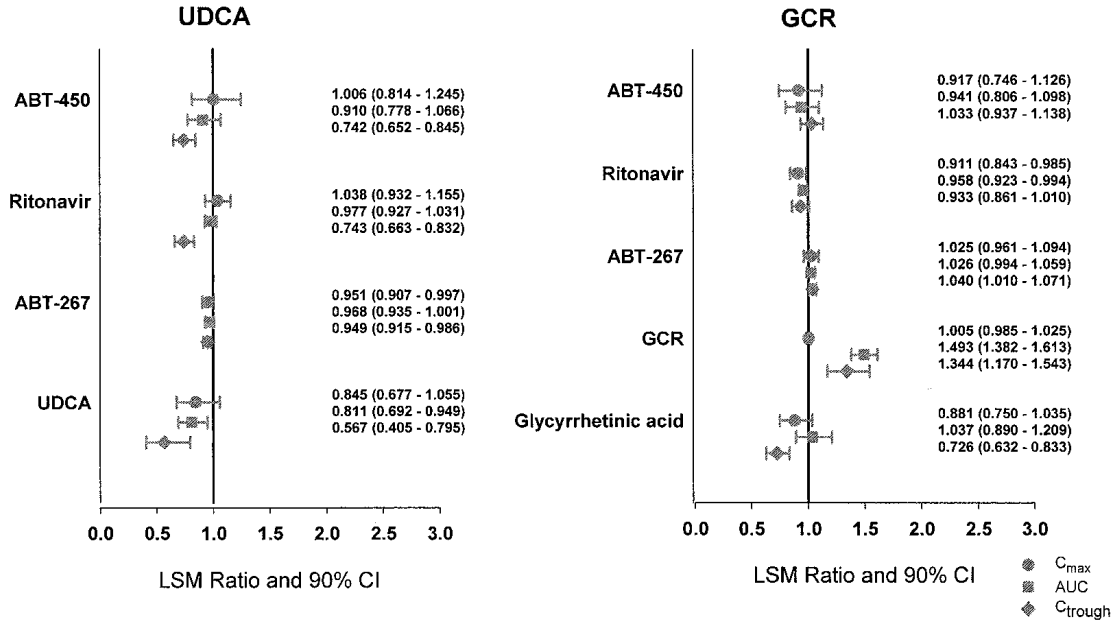
		治験薬レジメン	
群	N	相互作用薬	DAA 2 剤併用
1	12	UDCA 50 mg 経口 1 日 3 回 試験 1, 2 日目及び 17, 18 日目	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg QD: 試験 3–18 日目
2	12	GCR 80 mg 静脈内, QD 試験 1, 2 日目及び 24, 25 日目	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg QD: 試験 10–25 日目

すべての治験薬は非絶食下で投与した。DAA の剤形：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠

試験結果及び結論：

C_{max}，AUC 及び C_{trough} 比の中央値及び 90%信頼区間（第 1 群：DAA では試験 18 日目対 16 日目及び UDCA では試験 18 日目対 2 日目；第 2 群：DAA では試験 25 日目対 23 日目及び GCR では試験 25 日目対 2 日目）を比較のため図 2.7.2-2 に示す。

図 2.7.2-2. M[redacted]-247 試験 UDCA 又は GCR DDI： LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル；AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，UDCA，GCR 及びグリチルレチン酸

UDCA の C_{max} は C_{max4}

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの反復投与をUDCAの反復経口投与と併用したとき，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの定常状態曝露量（C_{max}及びAUC）はDAA 2剤レジメン単独投与で得られた曝露量と同程度（中央値で9%以下の変化）であった。UDCAと共に投与するときDAAの用量調節は必要とされない。

UDCAを1日3回，DAA 2剤レジメンと共に併用経口投与するとUDCAのC_{max}又はAUCに及ぼす影響は認められないか又はわずか（中央値で20%以下の変化）であった。UDCAをDAA 2剤レジメンと共に投与するとき用量調節は必要とされない。

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの反復投与をGCRの毎日静脈内投与と併用したとき，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの定常状態曝露量（C_{max}及びAUC）は影響を受けなかった。GCRと共に投与するときDAAの用量調節は必要とされない。GCRの毎日静脈内投与をDAA 2剤レジメンと併用したとき，GCRのC_{max}は影響を受けなかったが，GCRのAUCの中央値は49%増加した。このGCRのAUC増加に関するメカニズム及び臨床的な意味は不明である。しかしながら，この増加自体は軽度と考えられ，GCRが治療係数の狭い薬剤であることは知られていない。このため，DAA 2剤レジメンと併用投与するときGCRの用量調節は必要とされない。この試験の結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-247試験）に示されている。

2.7.2.2.4 欧米人（外国人）被験者におけるDAAの単回及び反復投与試験

リトナビル併用パリタプレビル（パリタプレビル/リトナビル）

M[redacted]-749試験：パリタプレビル単回用量漸増投与試験

目的：健康成人を対象としてパリタプレビルを単独で単回経口投与したとき及びリトナビルと併用（以下「パリタプレビル/リトナビル」）で単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

試験デザイン：この単回投与二重盲検プラセボ対照試験は，2のサブ試験からなる無作為化一系列デザインを用いて実施したものであった。投与群はいずれも，実薬投与被験者6例及びプラセボ投与被験者2例から成った。

	投与群							
サブ試験1	1	2	3[a]					
パリタプレビル用量（mg）	300	600	900					
サブ試験2	1	2	3a[a]	3b[a]	4	5	6	7
パリタプレビル/r用量（mg）	25/100	300/100	100/200	100/50	100/100	400/100	200/75	400/50

a. 第3群（サブ試験1）及び第3a群並びに第3b群（サブ試験2）は並行して投与した。

いずれの用量も非絶食下で投与した。
製剤：パリタプレビル（[redacted]）及びリトナビル（カプセル）又はプラセボ

試験結果及び結論：パリタプレビル 300 から 900 mg を単回投与後の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を表 2.7.2-12 に示す。パリタプレビル/リトナビルレジメンを単回投与した後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を各々表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14 に示す。

表 2.7.2-12. パリタプレビル単回投与後のパリタプレビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 1）

パリタプレビル	パリタプレビル投与群		
薬物動態パラメータ (単位)	第 1 群：300 mg (N = 6)	第 2 群：600 mg (N = 6)	第 3 群：900 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	121 ± 68.2	780 ± 599	5120 ± 3581
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.404 ± 0.227	1.30 ± 1.00	5.69 ± 3.98
C_{12} (ng/mL)	3.63 ± 1.20	5.53 ± 2.21	13.0 ± 9.48
C_{24} (ng/mL)	0.126 ± 0.308	0.447 ± 0.511	0.985 ± 0.880
T_{max} (h)	2.3 ± 0.5	1.8 ± 0.4	2.2 ± 0.4
$t_{1/2}$[a] (h)	2.67 ± 0.64	2.72 ± 1.17	3.05 ± 1.60
AUC_{∞} (ng•h/mL)	391 ± 189	1651 ± 729	8758 ± 7401
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	1.30 ± 0.63	2.75 ± 1.21	9.73 ± 8.22
CL/F (L/h)	948 ± 502	434 ± 205	234 ± 242
Vd_{β}/F (L)	3775 ± 2096	1745 ± 644	945 ± 612
f_e[b] (%)	0.009	0.021	0.096
CL_R[b] (L/h)	0.091	0.079	0.125

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
b. 平均値を示す。

表 2.7.2-13. パリタプレビル/リトナビル単回投与後のパリタプレビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 2）

	パリタプレビル/r 投与群			
パリタプレビル 薬物動態パラメータ (単位)	第 1 群 25/100 mg (N = 5)	第 2 群 300/100 mg (N = 6)	第 3a 群 100/200 mg (N = 6)	第 3b 群 100/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	10.4 ± 1.06	3397 ± 3297	223 ± 170	48.2 ± 28.7
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.42 ± 0.04	11.3 ± 11.0	2.23 ± 1.70	0.48 ± 0.29
C_{12} (ng/mL)	3.39 ± 1.39	698 ± 707	45.1 ± 36.7	8.44 ± 3.72
C_{24} (ng/mL)	1.07 ± 0.45	42.5 ± 26.9	9.29 ± 9.53	2.78 ± 1.71
T_{max} (h)	4.0 ± 3.4	4.7 ± 2.1	5.2 ± 1.9	2.6 ± 1.5
$t_{1/2}$[a] (h)	7.88 ± 1.16	4.61 ± 1.24	5.54 ± 0.80	6.41 ± 2.69
AUC_∞ (ng•h/mL)	104 ± 18.1	18543 ± 17672	1622 ± 1240	322 ± 85.0
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	4.17 ± 0.72	61.8 ± 58.9	16.2 ± 12.4	3.22 ± 0.85
CL/F (L/h)	245 ± 39.2	67.3 ± 108	96.3 ± 67.0	329 ± 85.2
Vd_β/F	2825 ± 536	478 ± 790	835 ± 694	3172 ± 773
f_e[b] (%)	0	0.356	0.048	0.009
CL_R[b] (L/h)	0	0.045	0.035	0.031
パリタプレビル 薬物動態パラメータ (単位)	第 4 群 100/100 mg (N = 6)	第 5 群 400/100 mg (N = 6)	第 6 群 200/75 mg (N = 6)	第 7 群 400/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	115 ± 78.4	10267 ± 5122	1055 ± 1167	7079 ± 5445
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	1.51 ± 0.78	25.7 ± 12.8	5.28 ± 5.83	17.7 ± 13.6
C_{12} (ng/mL)	29.2 ± 19.3	2964 ± 3383	77.9 ± 46.9	1027 ± 952
C_{24} (ng/mL)	5.20 ± 2.21	425 ± 810	14.2 ± 9.24	37.2 ± 36.4
T_{max} (h)	4.2 ± 1.0	3.2 ± 1.2	3.5 ± 1.0	3.2 ± 1.7
$t_{1/2}$[a] (h)	5.66 ± 0.99	4.89 ± 0.93	4.76 ± 0.66	4.02 ± 1.52
AUC_∞ (ng•h/mL)	970 ± 542	81078 ± 61512	5530 ± 5741	43974 ± 35098
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	9.70 ± 5.42	203 ± 154	27.7 ± 28.7	110 ± 87.7
CL/F (L/h)	150 ± 121	20.3 ± 37.1	63.5 ± 35.0	96.5 ± 147
Vd_β/F	1307 ± 1148	175 ± 342	431 ± 238	720 ± 1141
f_e[b] (%)	0.048	1.169	0.213	0.727
CL_R[b] (L/h)	0.038	0.071	0.061	0.087

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
b. 平均値を示す。

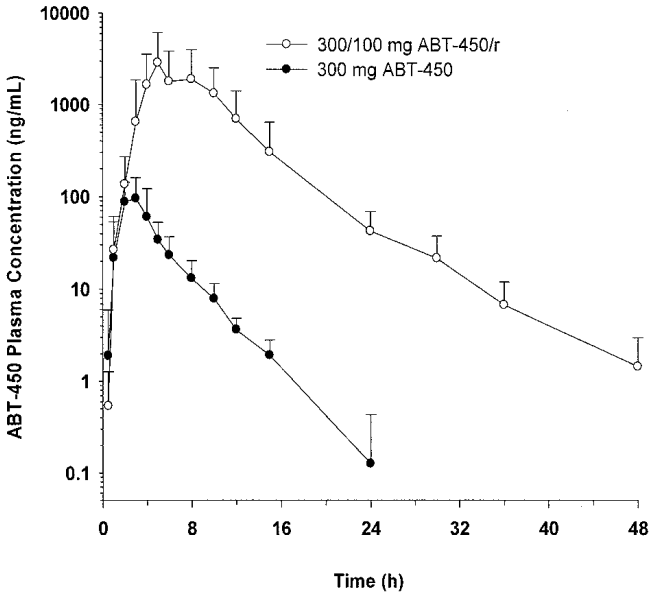
表 2.7.2-14. パリタプレビル/リトナビル単回投与後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 2）

	パリタプレビル/r 投与群			
リトナビル 薬物動態パラメータ (単位)	第 1 群 25/100 mg (N = 5)	第 2 群 300/100 mg (N = 6)	第 3a 群 100/200 mg (N = 6)	第 3b 群 100/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	301 ± 165	675 ± 331	2925 ± 1452	90.3 ± 70.3
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.01 ± 1.65	6.75 ± 3.31	14.6 ± 7.26	1.81 ± 1.41
T_{max} (h)	7.8 ± 2.3	7.2 ± 3.4	5.7 ± 2.3	5.6 ± 3.7
$t_{1/2}$[a] (h)	5.55 ± 1.08	3.98 ± 0.88	5.38 ± 1.10	6.50 ± 2.90
AUC_{∞} (ng•h/mL)	3896 ± 1797	6994 ± 5816	23301 ± 12270	779 ± 407
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	39.0 ± 18.0	69.9 ± 58.2	117 ± 61.3	15.6 ± 8.14
CL/F (L/h)	31.0 ± 15.1	22.5 ± 14.5	11.8 ± 8.50	96.2 ± 82.1
Vd_{β}/F	247 ± 99.9	131 ± 92.0	86.9 ± 50.8	1574 ± 2556
リトナビル 薬物動態パラメータ (単位)	第 4 群 100/100 mg (N = 6)	第 5 群 400/100 mg (N = 6)	第 6 群 200/75 mg (N = 6)	第 7 群 400/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	586 ± 305	1350 ± 944	484 ± 332	230 ± 223
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	5.86 ± 3.05	13.5 ± 9.44	6.46 ± 4.42	4.61 ± 4.47
T_{max} (h)	4.0 ± 1.5	4.3 ± 4.4	4.2 ± 1.2	4.7 ± 3.1
$t_{1/2}$[a] (h)	4.96 ± 0.45	3.52 ± 0.60	4.01 ± 1.00	3.52 ± 1.25
AUC_{∞} (ng•h/mL)	3589 ± 1414	9295 ± 6622	3175 ± 1832	1712 ± 1494
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	35.9 ± 14.1	92.9 ± 66.2	42.3 ± 24.4	34.2 ± 29.9
CL/F (L/h)	31.7 ± 11.8	14.1 ± 6.18	29.9 ± 14.1	65.5 ± 81.7
Vd_{β}/F	230 ± 94.1	77.5 ± 44.9	169 ± 62.8	291 ± 240

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

パリタプレビルの血漿中濃度-時間プロファイル（図 2.7.2-3）では，リトナビル 100 mg がパリタプレビルに及ぼす影響をパリタプレビル単独投与時と比較して見ることができる。

図 2.7.2-3. パリタプレビル 300 mg ± リトナビル 100 mg 単回投与後の血漿中濃度-時間プロファイルの平均値 + SD（M[redacted]-749 試験，サブ試験 2）



ABT-450 = パリタプレビル

パリタプレビルは，リトナビルを併用しないで 300 mg から 900 mg を投与したとき及びリトナビルを併用して 25 mg から 400 mg を投与したとき，曝露量が用量比例関係を上回る増加を示した。リトナビル 100 mg と併用投与したとき，300 mg 投与時のパリタプレビルの C_{max}，AUC_{∞}，C_{12} 及び C_{24} 値は各々28 倍，48 倍，192 倍及び 300 倍を超える増加率を示したのに対して，半減期（$t_{1/2}$）は 3 時間から 5 時間に延長した。リトナビルを 50 mg から 200 mg に増量したとき，パリタプレビルの曝露量（100 mg 投与後）は 4 倍の増加率を示した。パリタプレビルを 25 mg から 400 mg に増量したとき，リトナビルの曝露量（100 mg 投与後）は約 2 倍に増加した。パリタプレビル又はパリタプレビル/リトナビルの投与を通じてパリタプレビルの平均尿中回収率は，パリタプレビルを単独投与したときは用量の 0.1%未満で，パリタプレビルをリトナビルと併用投与したときは 1.2%未満であり，これは，腎臓系がマイナーな消失経路であることを示している。

この試験では，用量制限毒性はみられなかった。高用量のパリタプレビル/リトナビル投与時に間接ビリルビンの一過性の増加が観察された。間接ビリルビンのこれらの無症候性上昇は約 2 日以内に正常値に回復した。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-749 試験）に示されている。

M[redacted]-861 試験：パリタプレビル反復用量漸増投与試験

目的：健康成人を対象としてパリタプレビルをリトナビルと併用（以下「パリタプレビル/リトナビル」）で用量漸増しつつ 14 日間反復経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

試験デザイン：この用量漸増反復投与第 I 相試験は，盲検化逐次無作為化プラセボ対照デザインに従って実施したものであった。試験は 4 投与群を用いて実施した。投与群ごとに，健康被験者は無作為にパリタプレビル/リトナビル又はマッチするプラセボを 14 日間経口投与するグループに割付けた。第 1 群は被験者 8 例から成り，第 2 群から第 4 群までは被験者 10 例から成った。各群とも 2 例にはプラセボを投与した。各群の投与は次のとおりであった。

パリタプレビル/r 投与群			
第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群
200/100 mg QD	100/100 mg BID	50/100 mg BID	300/100 mg QD

いずれの用量も非絶食下で投与した。
製剤：パリタプレビル（[redacted]）及びリトナビル（カプセル）又はプラセボ

試験結果及び結論：パリタプレビル及びリトナビルを反復投与した後の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を表 2.7.2-15 にまとめた

表 2.7.2-15. パリタプレビル/リトナビル反復投与後後試験 14 日目におけるパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-861 試験）

薬物動態パラメータ (単位)	パリタプレビル/r 投与群 第 1 群 200/100 mg QD (N = 4)[b]	第 2 群 100/100 mg BID[a] (N = 7)[b]	第 3 群 50/100 mg BID[a] (N = 8)	第 4 群 300/100 mg QD (N = 7)[b]
	パリタプレビル			
C_{max} (ng/mL)	1519 ± 2132	374 ± 544	69.8 ± 83.7	7311 ± 3022
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	7.59 ± 10.7	3.74 ± 5.44	1.40 ± 1.67	24.4 ± 10.1
T_{max} (h)	4.8 ± 0.5	3.1 ± 1.2	4.1 ± 1.1	3.4 ± 1.4
C_{trough} (ng/mL)	30.9 ± 27.9	36.5 ± 33.1	16.7 ± 8.35	37.6 ± 18.5
AUC_τ (ng•h/mL)	6501 ± 6107	1573 ± 2023	414 ± 413	38391 ± 14944
AUC_τ/Dose (ng•h/mL/mg)	32.5 ± 30.5	15.7 ± 20.2	8.27 ± 8.25	128 ± 49.8
R_{ac}	1.95 ± 1.92	3.41 ± 2.25	2.05 ± 0.77	2.68 ± 3.92
$t_{1/2}$[c,d] (h)	5.69 ± 1.07	5.03 ± 0.48	4.94 ± 1.28	4.48 ± 0.74
CL_{ss}/F[d] (L/h)	62.0 ± 48.4	213 ± 158	162 ± 56.6	8.81 ± 3.08
V_{ss}/F[d] (L)	507 ± 415	1496 ± 1040	1167 ± 345	57.9 ± 22.6
	リトナビル			
C_{max} (ng/mL)	1274 ± 975	1372 ± 797	1227 ± 676	996 ± 297
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	12.7 ± 9.75	13.7 ± 7.97	12.3 ± 6.76	9.96 ± 2.97
T_{max} (h)	5.0 ± 0.8	4.0 ± 3.2	4.5 ± 1.4	5.1 ± 1.3
C_{trough} (ng/mL)	42.7 ± 9.47	250 ± 144	350 ± 114	29.2 ± 11.1
AUC_τ (ng•h/mL)	7909 ± 3581	6455 ± 3524	6740 ± 2815	7476 ± 1828
AUC_τ/Dose (ng•h/mL/mg)	79.1 ± 35.8	64.6 ± 35.2	67.4 ± 28.2	74.8 ± 18.3
R_{ac}	1.25 ± 0.43	3.28 ± 2.59	2.96 ± 1.85	1.08 ± 0.32
$t_{1/2}$[c,d] (h)	4.74 ± 0.71	4.92 ± 0.91	7.33 ± 2.79	3.61± 0.60
CL_{ss}/F[d] (L/h)	14.8 ± 6.62	24.4 ± 19.5	15.4 ± 4.30	14.2 ± 4.02
V_{ss}/F[d] (L)	98.5 ± 31.7	181 ± 151	178.2 ± 62.5	76.6 ± 28.6

C_{trough} = 試験 14 日目の朝投与 24 時間後の血漿中濃度

R_{ac} =蓄積比（試験 1 日に対する試験 14 日目の朝投与後に得た AUC_τ の比）

a. 特に断らない限り，朝投与後の薬物動態パラメータ

b. 第 1 群の 2 例，第 2 群の 1 例及び第 4 群の 1 例が早期に試験を中止した。

c. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

d. BID.投与では，試験 14 日目の夜投与後に $t_{1/2}$，CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F を算出した。

パリタプレビルの用量で正規化した C_{max} 及び AUC_τ の値は，50 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 1 回（1 日総用量 100 mg から 300 mg）の用量範囲で用量比例関係を上回る増加を示した。1 日 1 回投与後，パリタプレビル及びリトナビルの C_{trough} 値は，試験 7 日目まで増加した後低下し，ほ

ぼ試験 9 日目までに安定した。1 日 2 回投与では，パリタプレビル及びリトナビルの平均 C_{trough} 値が試験 3 日目まで増加した後低下し，試験 12 日目から 14 日目まで，平均値はほぼ一定であった。パリタプレビル 200 mg1 日 1 回投与群，100 mg1 日 2 回投与群，50 mg1 日 2 回投与群，及び 300 mg1 日 1 回投与群では，試験 7 日目から 12 日目に定常状態に到達した。パリタプレビルの $t_{1/2}$ は 4 から 6 時間であった。

パリタプレビル（用量範囲 50–300 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回でリトナビル 100 mg 併用）は，14 日間の投与後 1.95–3.41 倍の蓄積を示した。パリタプレビル/リトナビルを反復投与したとき，リトナビル 100 mg の 1 日 1 回投与ではごくわずかに蓄積が認められ，試験 14 日目の曝露量は試験 1 日目で認められたものより約 1.1 倍から 1.3 倍高かった。

この試験では，有害事象として血液ビリルビン値の上昇が報告された。間接ビリルビン上昇は，無症候性で重症度が軽度であり，パリタプレビルトラフ濃度と強く相関した。また，投与の継続とともにベースライン値まで低下した。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-861 試験）に示されている。

M[redacted]-351 試験：50 mg [redacted] 錠を用いるパリタプレビル単回投与試験

目的：3 用量のパリタプレビル [redacted] 錠をリトナビルと単回併用投与したときの薬物動態プロファイルを評価すること。

試験デザイン：この第 I 相単回投与非盲検試験は，単一期間の無作為化デザインに従って実施した。健康状態が概して良好な成人男女被験者 18 例に，非絶食下でパリタプレビル [redacted] 錠（50 mg 錠含量）を用いて 100 mg，250 mg 又は 300 mg をリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルと併用投与した。

試験結果及び結論：パリタプレビル [redacted] 錠をリトナビルと併用投与した後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を表 2.7.2-16 にまとめた。

表 2.7.2-16. パリタプレビル[redacted]錠及びリトナビルカプセルを単回併用投与した後のパリタプレビル及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-351 試験）

薬物動態パラメータ (単位)	パリタプレビル/r 投与群		
	第 1 群 100/100 mg (N = 6)	第 2 群 250/100 mg (N = 5)	第 3 群 300/100 mg (N = 6)
	パリタプレビル		
C_{max} (ng/mL)	81.9 ± 49.9	1442 ± 1333	4757 ± 2796
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.82 ± 0.50	5.77 ± 5.33	15.9 ± 9.32
T_{max} (h)	4.0 ± 0.9	4.0 ± 1.0	4.0 ± 0.9
$t_{1/2}$[a] (h)	7.33 ± 1.16	5.52 ± 1.38	5.45 ± 0.60
AUC_{∞} (ng•h/mL)	561 ± 311	5242 ± 4080	21151 ± 13602
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	5.61 ± 3.11	21.0 ± 16.3	70.5 ± 45.3
	リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	909 ± 377	1271 ± 663	1352 ± 542
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	9.09 ± 3.77	12.7 ± 6.63	13.5 ± 5.42
T_{max} (h)	4.3 ± 0.5	3.8 ± 1.1	4.0 ± 1.3
$t_{1/2}$[a] (h)	5.63 ± 1.01	5.01 ± 0.69	3.98 ± 0.33
AUC_{∞} (ng•h/mL)	5712 ± 1859	7422 ± 4023	8274 ± 3265
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	57.1 ± 18.6	74.2 ± 40.2	82.7 ± 32.7

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

[redacted]錠としてパリタプレビル 100 mg から 300 mg をリトナビル 100 mg と併用投与したとき，パリタプレビルの曝露量には比例関係を上回る増加が認められた。[redacted]錠として投与したときのパリタプレビルの曝露量のこの増加は，first-in-human 試験（M[redacted]-749 試験）で用いた[redacted]投与時の曝露量に認められた比例関係を上回る増加と同程度であった。$t_{1/2}$ は 5.5 から 7.3 時間の範囲であり，パリタプレビル[redacted]を投与したときの $t_{1/2}$ と同程度であった。100 mg カプセルとして投与したリトナビルの曝露量は，パリタプレビルが高用量になるほど増加した。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-351 試験）に示されている。

M[redacted]-798 試験：パリタプレビル ADME 試験

目的：健康男性被験者を対象として，[^{14}C]パリタプレビルを単回経口投与した後の吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）を評価すること。

試験デザイン：試験 1 日目，成人男性被験者（N = 4）に非絶食下で[^{14}C]パリタプレビル（有効成分 200 mg，100 μCi [^{14}C]）カプセル及びリトナビル 100 mg を単回経口投与した。血液，尿

及び糞試料を採取した。血漿中，尿中及び糞中の総放射能を測定した。また，血漿，糞及び尿試料中の代謝物の同定並びに定量を実施した。

試験結果及び結論：192 時間にわたる試験で尿及び糞試料中に回収された放射能の総平均回収率は 96.5%であった。このうち糞中に回収された放射能は 87.8%で，尿中に回収された放射能は 8.76%であった。

血漿中の総放射能（薬剤に関連する全構成成分に相当）は，約 3.5 時間で最高濃度（T_{max}）に到達した。未変化体が主な構成成分（血漿中の薬剤に関連する放射能の 88.9%）であった。ヒト血漿中には，M2（総 AUC_t の 7.8%），M29（総 AUC_t の 3.2%）並びに痕跡量の M3，M13 及び M6 を含む 5 種類の代謝物が同定された。血漿中に同定された M2，M3，M6 及び M29 といった代謝物は，ラット及びマウスを用いる試験でこれまでに観察されたものであった。尿中では，加水分解生成物 M13 が主成分であり，投与量放射能量の 8.6%を占めた。糞中では，加水分解生成物 M29 が最も多い放射化学的構成成分で，投与放射能量の約 59.9%に相当し，これに次いで M2（8.6%）及び共溶出された代謝物 M3/M18（7.5%）が認められた。このほか微量の放射化学成分が存在し，各々が占める割合は用量の 3.3%未満であった。糞中（1.10%）及び尿中（0.05%）に回収された未変化のパリタプレビルが投与放射能量に占める割合は約 1.15%であった。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-798 試験）に示されている。

オムビタスビル

M[redacted]-116 試験：健康被験者を対象としたオムビタスビル単回用量漸増投与，反復用量漸増投与及び食事の影響試験並びに HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象とした反復投与試験

目的：健康成人被験者及び HCV ジェノタイプ 1 感染未治療成人被験者を対象として，オムビタスビルを漸増経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。

試験デザイン：健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 119）及び HCV ジェノタイプ 1 感染成人男女被験者（N = 18）を選択してこの試験に組入れた。サブ試験 1 は，1 群当たり健康被験者 8 例を組入れた 9 投与群から成り，投与群ごとに無作為化によって 3 : 1 の比率でオムビタスビル又はそれにマッチするプラセボを単回投与した。サブ試験 2 では，健康被験者にオムビタスビル又はそれにマッチするプラセボを 1 日 1 回 10 日間投与した。このうち第 8 群は 12 例から成り（2 : 1 の比率で投与），第 9，第 10 及び第 17 群は各々10 例から成った（4 : 1 の比率で投与）。サブ試験 3（第 11 群）では，単回投与 2 期クロスオーバーデザインを用い，非絶食下及び空腹時に健康被験者 8 例にオムビタスビル 25 mg を投与した（2.7.1 項）。サブ試験 4 は，1 群当たり HCV ジェノタイプ 1 感染被験者 6 例から成る 3 逐次投与群を用いて実施し，無作為化（2 : 1 の比率）によってオムビタスビル又はプラセボを 3 日間投与した。

	投与群								
サブ試験 1	1[a]	2[a]	3[a]	4[a]	5[a]	6[a]	7[a]	15[b]	16[b]
オムビタスビル用量 (mg)	1.5	5	10	25	50	100	200	200	350
サブ試験 2	8[a]	9[a]	10[a]	17[b]					
オムビタスビル用量 (mg) [c]	5[d]	25	100	200					

a. [redacted]錠
b. [redacted]錠
c. 10 日間 1 日 1 回投与
d. 11 日目：オムビタスビル 5 mg + リトナビル 100 mg
いずれの用量も非絶食下で投与した。

サブ試験 4：HCV ジェノタイプ 1 感染未治療被験者		
投与群	投与レジメン	
12	5 mg オムビタスビル ([redacted]錠) 1 日 1 回 × 3 days (N = 4)	プラセボ 1 日 1 回 × 3 days (N = 2)
13	25 mg オムビタスビル ([redacted]錠) 1 日 1 回 × 3 days (N = 2)[a]	プラセボ 1 日 1 回 × 3 days (N = 1)
13	50 mg オムビタスビル ([redacted]錠) 1 日 1 回× 3 days (N = 2)	プラセボ 1 日 1 回 × 3 days (N = 1)
14	200 mg オムビタスビル [redacted]錠) 1 日 1 回× 3 days (N = 4)	プラセボ 1 日 1 回 × 3 days (N = 2)

a. 試験 1 日目，2 日目及び 3 日目，無作為にオムビタスビル 50 mg 1 日 1 回投与に割付けられた 2 例が，誤ってオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回投与された。
いずれの用量も非絶食下で投与した。

試験結果及び結論：サブ試験 1，2 及び 4 におけるオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を各々表 2.7.2-17，表 2.7.2-18 及び表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-17. オムビタスビルを健康被験者に単回投与した後の同剤の薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-116 試験，サブ試験 1）

	オムビタスビル投与群				
薬物動態パラメータ（単位）	第 1 群 ([redacted]) 1.5 mg (N = 6)	第 2 群 ([redacted]) 5 mg (N = 6)	第 3 群 ([redacted]) 10 mg (N = 5)	第 4 群 ([redacted]) 25 mg (N = 6)	第 5 群 ([redacted]) 50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	1.50 ± 0.36	5.06 ± 1.88	12.1 ± 3.32	34.5 ± 18.1	98.5 ± 36.5
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	1.00 ± 0.240	1.01 ± 0.377	1.21 ± 0.332	1.38 ± 0.724	1.97 ± 0.731
T_{max} (h)	5.5 ± 2.3	4.5 ± 1.0	5.0 ± 0.0	4.0 ± 0.9	4.5 ± 1.2
$t_{1/2}$[a] (h)	10.9 ± 3.1	17.6 ± 5.2	20.8 ± 3.8	19.6 ± 4.2	22.7 ± 5.5
AUC_{∞} (ng•h/mL)	18.3 ± 3.39	55.5 ± 11.2	135 ± 17.2	422 ± 200	1280 ± 586
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	12.2 ± 2.26	11.1 ± 2.24	13.5 ± 1.72	16.9 ± 7.99	25.6 ± 11.7
CL/F (L/h)	84.5 ± 17.6	93.5 ± 20.9	75.0 ± 11.0	68.3 ± 24.3	44.3 ± 14.5
Vd_{β}/F (L)	1400 ± 409	2480 ± 515	2310 ± 542	1880 ± 391	1480 ± 523

	第 6 群 ([redacted]) 100 mg (N = 6)	第 7 群 ([redacted]) 200 mg (N = 6)	第 15 群 ([redacted]) 200 mg (N = 6)	第 16 群 ([redacted]) 350 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	126 ± 43.8	236 ± 47.3	378 ± 107	617 ± 173
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	1.26 ± 0.438	1.18 ± 0.237	1.89 ± 0.537	1.76 ± 0.493
T_{max} (h)	3.8 ± 1.0	4.5 ± 0.8	4.7 ± 0.5	4.7 ± 0.8
$t_{1/2}$[a] (h)	26.4 ± 8.8	22.0 ± 3.5	22.0 ± 5.4	21.7 ± 5.7
AUC_{∞} (ng•h/mL)	1460 ± 635	3010 ± 751	4470 ± 1630	7530 ± 2330
AUC_{∞}/Dose (ng•h/mL/mg)	14.6 ± 6.35	15.1 ± 3.75	22.3 ± 8.14	21.5 ± 6.66
CL/F (L/h)	80.8 ± 37.7	70.2 ± 18.3	49.4 ± 15.4	51.9 ± 22.0
Vd_{β}/F (L)	3160 ± 862	2220 ± 428	1590 ± 497	1720 ± 825

[redacted] [redacted] ; [redacted] [redacted]

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.2-18. 健康被験者にオムビタスビルを反復投与後試験 10 日目のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-116 試験，サブ試験 2）

	オムビタスビル [redacted] 錠			オムビタスビル [redacted] 錠
オムビタスビル 薬物動態パラメータ(単位)	第 8 群 5 mg QD (N = 8)	第 9 群 25 mg QD (N = 8)	第 10 群 100 mg QD (N = 8)	第 17 群 200 mg QD (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	7.09 ± 2.42	56.2 ± 21.2	156 ± 51.3	581 ± 181
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	1.42 ± 0.48	2.25 ± 0.85	1.56 ± 0.51	2.91 ± 0.90
C_{trough} (ng/mL)	1.18 ± 0.40	9.47 ± 3.11	33.2 ± 11.5	106 ± 34.7
T_{max} (h)	4.8 ± 0.7	4.6 ± 0.7	4.8 ± 0.7	5.0 ± 0.0
$t_{1/2}$[a] (h)	--	28.1 ± 6.2	24.7 ± 8.0	33.8 ± 8.8
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	64.3 ± 23.6	529 ± 192	1670 ± 448	5470 ± 1700
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	12.9 ± 4.72	21.2 ± 7.68	16.7 ± 4.48	27.4 ± 8.49
CL/F (L/h)	85.8 ± 26.0	51.9 ± 15.3	65.5 ± 24.9	39.9 ± 12.9
V_{ss}/F (L)	1420 ± 459	2140 ± 601	2450 ± 792	1970 ± 463
R_{ac}	1.47 (0.92 – 2.03)	1.67 (1.23 – 2.22)	1.56 (1.12 – 1.97)	1.55 (1.08 – 2.17)
f_e (%)	0	0.026 ± 0.026	0.019 ± 0.015	0.022 ± 0.009
CL_r (L/h)	0	0.012 ± 0.012	0.011 ± 0.007	0.008 ± 0.003

[redacted] [redacted] ; [redacted] [redacted]

C_{trough} =試験 10 日目の朝投与 24 時間後の血漿中濃度

R_{ac} =蓄積比（試験 1 日目に対する試験 10 日目の AUC_{0-24} の比）；中央値及び範囲（最小値–最大値）も示す。

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

表 2.7.2-19. HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における試験 1 日目のオムビタスビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD 及び単剤療法中血漿中 HCV RNA のベースラインからの最大低下（M[redacted]-116 試験，サブ試験 4）

	オムビタスビル [redacted] 錠			オムビタスビル [redacted] 錠
オムビタスビル 薬物動態パラメータ(単位)	第 12 群 5 mg QD (N = 4)	第 13 群 25 mg QD (N = 2)[a]	第 13 群 50 mg QD (N = 2)[a]	第 14 群 200 mg QD (N = 4)
	試験 1 日目			
C_{max} (ng/mL)	5.48 ± 1.25	35.9 (45.1, 26.7)	128 (148, 107)	393 ± 97.3
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	1.10 ± 0.25	1.44 (1.80, 1.07)	2.55 (2.96, 2.14)	1.97 ± 0.49
T_{max} (h)	4.8 ± 1.5	6.0 (6.0, 6.0)	4.0 (4.0, 4.0)	4.0 ± 1.4
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	52.5 ± 14.6	337 (441, 233)	1210 (1590, 831)	3700 ± 956
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	10.5 ± 2.92	13.5 (17.6, 9.3)	24.2 (31.9, 16.6)	18.5 ± 4.78
血漿中 HCV RNA のベースラインからの最大低下 (log_{10} IU/mL)	–2.89 ± 0.27	–3.33 ± 0.43	–2.21 ± 0.98	–3.10 ± 0.20

[redacted] [redacted]; [redacted] [redacted]; RNA = リボ核酸

a. 平均値のほか括弧内に個々の値を示す。

オムビタスビルは線形の薬物動態を示し，[redacted] 錠 1.5 mg から 200 mg 及び[redacted]）錠 200 mg から 350 mg の範囲で単回投与後並びに [redacted] 錠 5 mg から 100 mg の範囲で 1 日 1 回反復投与後，曝露量が用量に比例して増加した。オムビタスビル 5 mg から 350 mg を単回投与したとき及び 5 mg から 200 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，オムビタスビルの $t_{1/2}$ は各々18 から 26 時間及び 25 から 34 時間であった。オムビタスビル未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.03%未満であり，このことは，腎臓系が重要な消失経路ではないことを示している。

空腹時と比較して食事摂取は，オムビタスビル C_{max} 及び AUC を各々93%及び 62%増加させた（2.7.1 項）。

リトナビルによるオムビタスビル 5 mg 投与時の曝露量の増加は 60%から 70%のみであった。このことは，オムビタスビルが CYP3A の「鋭敏な基質」ではないことを示している。

HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象としてオムビタスビル [redacted] 錠 5，25 及び 50 mg を毎日反復投与したとき，用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は，健康被験者に単回投与したときにみられる値と整合した。

サブ試験 4 は，HCV ジェノタイプ 1 感染未治療被験者を対象としてオムビタスビルを 3 日間反復経口投与したときの抗ウイルス活性を評価するものであった。オムビタスビル 5 mg から 200 mg を 1 日 1 回投与した後，ベースラインから $\log_{10}$ HCV RNA 量の最低値までの低下（ベースラインからの最大変化）の平均値は–2.21 から–3.33 $\log_{10}$ IU/mL であった。

試験したレジメンはいずれも被験者の忍容性がおおむね良好であり，用量制限毒性は認められなかった。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-116 試験）に示されている。

M[redacted]-186 試験：オムビタスビル ADME 試験

目的：健康男性被験者を対象として，[^{14}C]オムビタスビルを単回経口投与した後の吸収，分布，代謝及び排泄を評価すること。

試験デザイン：成人男性被験者（N = 4）に[^{14}C]オムビタスビル（有効成分 25 mg，100 μCi[^{14}C]）を試験 1 日目に単回経口投与した。一連の血液試料，尿及び糞試料を採取した。血漿中，尿中及び糞中の総放射能を測定し，血漿中及び尿中の代謝物プロファイリング又は同定を実施した。血漿，糞及び尿試料中のオムビタスビル濃度を測定した。

試験結果及び結論：投与放射能量の全量に近い量（90.2%）が糞中に回収され，わずかな放射能（1.91%）が尿中に認められた。未変化体は，血漿中総放射能の 8.85%を占めた。ヒト血漿中では計 13 種類の代謝物が同定され，M23，M29，M36 及び M37 が主な循環血中代謝物であった。M29，M36，M23 及び M37 の AUC_{0-192} 値は，血漿中総放射能の AUC_{0-192} の各々約 31.2%，21.4%，15.0%及び 13.9%であった。他の代謝物（M5，M25，M26 及び M34）が薬剤に起因する血中放射能に占める割合は 4%未満であった。代謝物 M6，M7，M9，M28 及び M35 は LC-MS によってのみ検出され，放射化学的に定量することはできなかった。

前臨床試験動物種には代謝物 M23 がヒトより高濃度存在し，毒性試験動物種いずれでも安全性が確保されている。M29 及び M36 は，*t*-ブチル水酸化及び脱メチル化を介する M23 の下流代謝物であるが，動物及びヒト由来の肝 *in vitro* 系を用いる試験でも，ADME 試験又は毒性試験に用いる前臨床試験動物の *in vivo* 血漿又は排泄物中にも，これら 2 種類の代謝物は認められていない。また，毒性試験動物種には代謝物 M37 も認められていない。これらの代謝物は *in vitro* で抗 HCV 活性を示さず，臨床的に関連のあるオフターゲット薬理活性を有さないことが予想される（2.6.4 項）。

投与した[^{14}C]オムビタスビルは，主として糞中に排泄された。糞中では，[^{14}C]オムビタスビルが最も多い放射化学的成分であり，未変化が総投与量の 87.8%を占めた。代謝物は，糞中で極めてマイナーな成分であった。糞中に検出された代謝物には M9，M3，M2，M5 及び M6 があり，各々が総投与量に占める割合は 1%未満であった。尿では，特定のプール試料の HPLC 放射化学プロファイリングから，未同定のマイナーな成分数種類が存在し，各々が占める割合は投与量の 1%未満であり，尿中の未変化のオムビタスビルは 0.03%であった。全体として，経口投与し

た[^{14}C]オムビタスビルは主として糞中排泄を介して未変化体として排泄された。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-186 試験）に示されている。

2.7.2.2.5 欧米人（外国人）被験者における DAA 併用試験

M[redacted]-603 試験： dasabuvir* + パリタプレビル/リトナビル試験

目的：健康成人被験者を対象として，dasabuvir* 及びパリタプレビル/リトナビルの反復経口投与時の薬物動態及び安全性を評価すること。

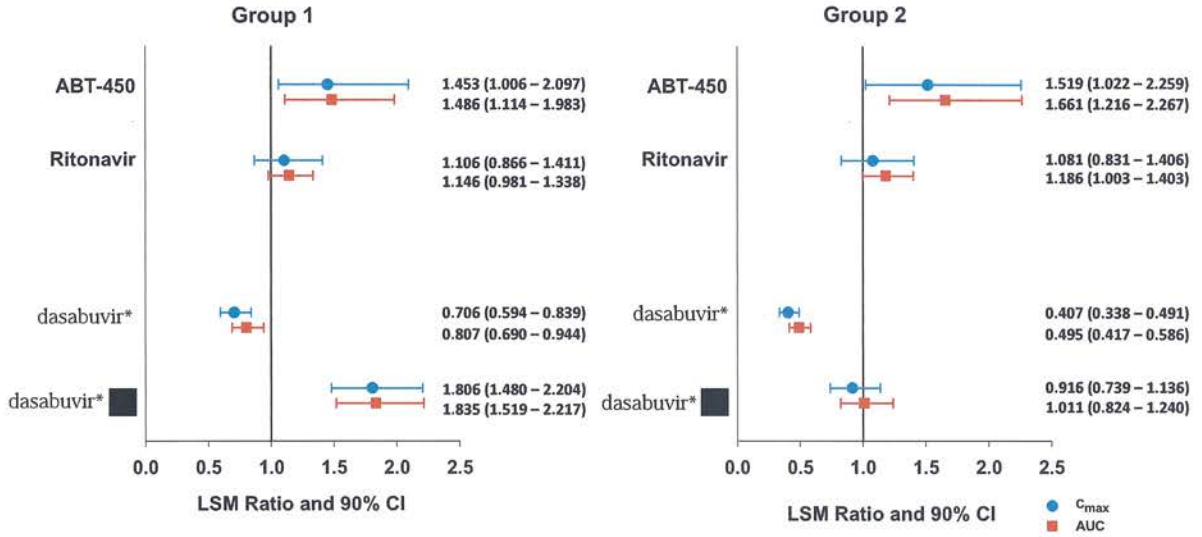
試験デザイン：2 投与群からなる非盲検単施設反復投与試験；第 1 群（N = 14）及び第 2 群（N =12）。血液検体を試験第 1，4，17 及び 20 日に採取。

試験 1 日目	試験第及び 3 日目	試験 4–17 日目	試験 18–20 日目	試験 21–22 日目
dasabuvir* 単回投与	治験薬投与なし	dasabuvir* BID 及びパリタプレビル/r QD	パリタプレビル/r QD	治験薬投与なし

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
第 1 群：dasabuvir* [redacted]mg BID 及びパリタプレビル/r 200/100 mg QD
第 2 群：dasabuvir* [redacted]mg BID 及びパリタプレビル/r 200/100 mg QD
剤形：dasabuvir*（[redacted] mg カプセル），dasabuvir*（[redacted]mg 錠），パリタプレビル（50 mg [redacted]），リトナビル（100 mg カプセル）

試験結果及び結論：C_{max} 及び AUC 比の中央値及び 90%信頼区間を比較のため図 2.7.2-4 に示す（dasabuvir* 及び dasabuvir* 代謝物 [redacted] に関して試験第 17 日目対 1 日目；パリタプレビル及びリトナビルに関して試験第 20 日目対 17 日目）。

図 2.7.2-4. M[redacted]-603 試験 パリタプレビル，リトナビル及び dasabuvir* の相互作用：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル
第 1 群：dasabuvir* [redacted] mg BID 及びパリタプレビル/r 200/100 mg QD
第 2 群：dasabuvir* [redacted] mg BID 及びパリタプレビル/r 200/100 mg QD
AUC_{24}：パリタプレビル及びリトナビル；AUC_{12}：dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] 代謝物

定常状態でパリタプレビル/リトナビルは dasabuvir* の定常状態曝露量を 20%–60%減少させた。dasabuvir*存在下パリタプレビルの定常状態曝露量はパリタプレビル/リトナビルを単独投与したときに比べて約 45%–65%増加した。リトナビルの曝露量は dasabuvir* の存在により影響を受けなかった（20%未満の変化）。dasabuvir*，[redacted]，パリタプレビル及びリトナビルの $t_{1/2}$ の値は併用により影響を受けなかった。

dasabuvir* [redacted] mg 朝夕投与後の曝露量は，dasabuvir* をパリタプレビル 200 mg 及びリトナビル 100 mg 1 日 1 回と併用投与したときと同程度であった。本試験結果の詳細は治験総括報告書（M[redacted]-603 試験）に記載した。

M[redacted]-187 試験：パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル，dasabuvir* 及び化合物A*

目的：健康成人被験者を対象として，オムビタスビル及びパリタプレビル/リトナビルに化合物A*（[redacted]非核酸系 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）又は dasabuvir*を加えて反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価すること。

試験デザイン：これは，第 I 相単施設反復投与非盲検試験（N = 51）であった。試験は 4 投与群で実施した。第 1 群は 13 例（コホート 1 の 6 例及びコホート 2 の 7 例）から成り，第 3 群は

*新薬承認情報提供時に置き換え

14 例（コホート 1 の 7 例及びコホート 2 の 7 例）から成った。第 2 群及び第 4 群は各々12 例から成った。

	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目
第 1 群及び第 3 群（コホート 1）	オムビタスビル	オムビタスビル+ パリタプレビル/r
	試験 1–14 日目	試験 15–21 日目
第 1 群及び第 3 群（コホート 2）	パリタプレビル/r	オムビタスビル+ パリタプレビル/r
	試験 1–21 日目	
第 2 群	オムビタスビル + パリタプレビル/r + 化合物A*	
第 4 群	オムビタスビル + パリタプレビル/r + dasabuvir*	

第 1 群： オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回（25 mg [redacted]），パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回（50 mg [redacted]/100 mg カプセル）
第 2 群：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回（25 mg [redacted]），パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回（50 mg [redacted]/100 mg カプセル），化合物A* [redacted]mg 1 日 1 回（[redacted]mg [redacted]）
第 3 群：オムビタスビル 200 mg 1 日 1 回（25 mg [redacted]），パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回（50 mg [redacted]/100 mg カプセル）
第 4 群：オムビタスビル 200 mg 1 日 1 回（25 mg [redacted]），パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回（50 mg [redacted]/100 mg カプセル），dasabuvir* [redacted]mg BID（[redacted]mg 錠）
治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

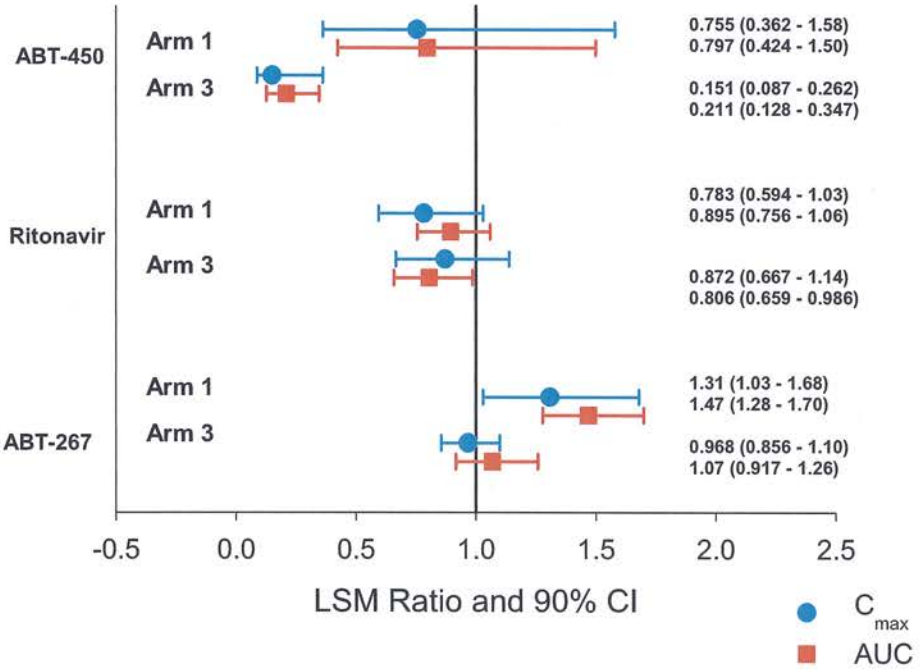
第 2 群及び第 4 群の結果は，これらの併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論：

パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル（第 1 群及び第 3 群）：薬物相互作用を評価すべく第 1 群及び第 3 群のオムビタスビルでは 21 日目対 7 日目，パリタプレビル及びリトナビルでは 21 日目対 14 日目の比較のため，C_{max} 及び AUC の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-5 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-5. M[redacted]-187 試験，オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの相互作用：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
第 1 群：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回（[redacted]），パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回（[redacted]）．
第 3 群：オムビタスビル 200 mg 1 日 1 回（[redacted]），パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回（[redacted]）．
AUC_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル

オムビタスビル 200 mg 1 日 1 回投与はパリタプレビルの曝露量を有意に低下させた。しかし，オムビタスビル 25 mg は，パリタプレビルの曝露量を 20%–24%しか低下させなかった。リトナビルの曝露量は，第 1 群で 22%低下したことを除いてオムビタスビル併用投与による影響を受けなかった（20%未満の変化）。オムビタスビルの曝露量は，オムビタスビルの用量が 200 mg のときにはパリタプレビル/リトナビル併用投与による影響を受けなかったが，用量が 25 mg のときには 31%から 47%増加した。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-187 試験）に示されている。

M[redacted]-990 試験：高用量併用投与時忍容性試験

目的：治療用量超過用量のパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の DAA 2 剤又は 3 剤を単回併用投与したときの忍容性及び薬物動態を明らかにすること，並びに治療用量を超えるパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の DAA 2 剤又は 3 剤を単回併用投与したときに QTc 延長が生じないかどうか予備検討結果を得ること。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験デザイン：健康成人男女被験者（N = 24，1 群当たり 12 例）を組入れ，2 試験期間の各々試験 1 日目に治験薬を単回投与した。

	単回投与レジメン	
投与群	試験期間 1	試験期間 2
1	オムビタスビル 100 mg + パリタプレビル/r 400/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg	プラセボ
	プラセボ	オムビタスビル 100 mg + パリタプレビル/r 400/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg
2	オムビタスビル 100 mg + パリタプレビル/r 300/100 mg	プラセボ
	プラセボ	オムビタスビル 100 mg + パリタプレビル/r 300/100 mg

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
製剤：オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（100 mg カプセル），dasabuvir*([redacted] mg 錠）

第 1 群の結果は，この群の併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論：第 2 群の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を表 2.7.2-20 にまとめた。

表 2.7.2-20.　第 2 群の薬物動態パラメータの平均値 ± SD（M[redacted]-990 試験）

薬物動態パラメータ(単位)	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
	第 2 群（DAA 2 剤）		
N	12	12	12
C_{max} (ng/mL)	4260 ± 2670	867 ± 341	325 ± 73.8
T_{max} (h)	3.7 ± 1.9	4.3 ± 2.4	4.7 ± 1.4
$t_{1/2}$[a] (h)	4.61 ± 1.18	3.70 ± 0.57	16.8 ± 1.74
AUC_{∞} (ng•h/mL)	21400 ± 14900	6100 ± 1830	4590 ± 969

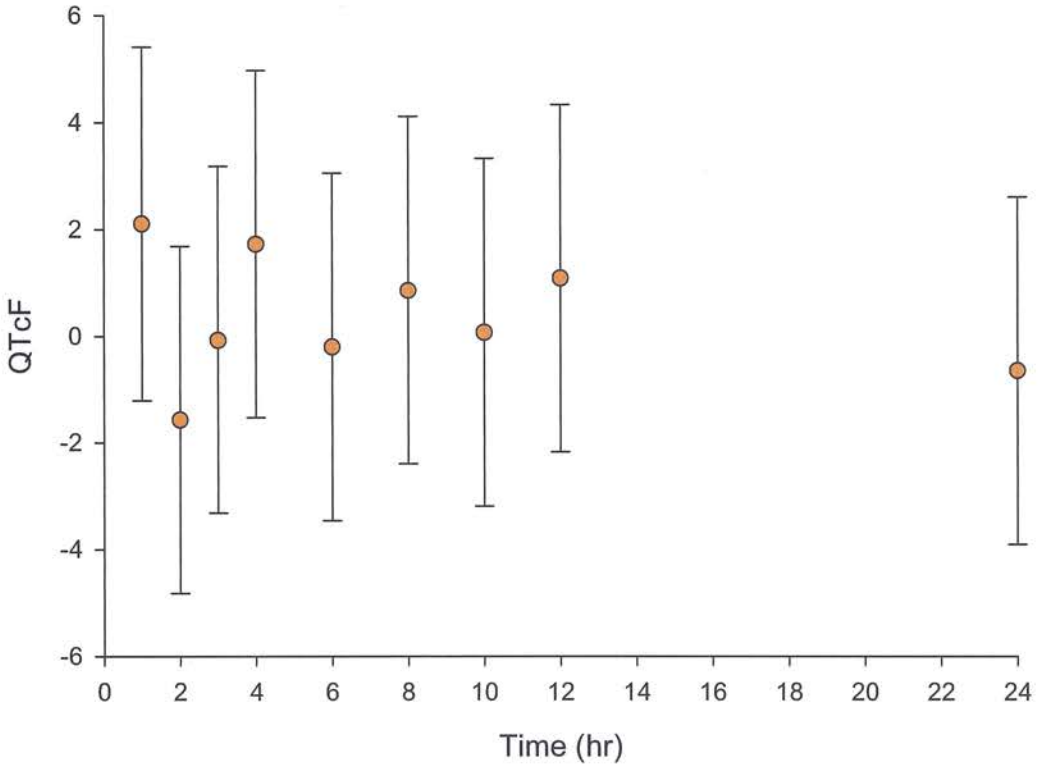
a.　調和平均値 ± 疑似標準偏差

第 2 群のパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の用量を投与したとき（M[redacted]-683 及び M[redacted]-115 試験）の試験 1 日目の曝露量の各々8–12 倍及び 4–6 倍であった。

パリタプレビル/リトナビル 300/100 mg 及びオムビタスビル 100 mg を併用投与した後，投与後 0 から 24 時間までのタイムポイントいずれにも，QTcF 間隔に統計学的に有意な変化はみられなかった。ベースライン及びプラセボと比較した QTcF 間隔の最大平均変化は 2.11 ms であり，このとき，90%信頼区間の下限は-1.21 ms で，上限は 5.42 ms であった。試験 1 日目第 2 群の QTcF 間隔のプラセボからの差 ± 90%信頼区間の時間推移を図 2.7.2-6 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-6. **オムビタスビル 100 mg +パリタプレビル/リトナビル 300/100 mg を投与した第 2 群試験 1 日目における QTcF 間隔のプラセボからの差の最小二乗平均（90%信頼区間）**



本試験で QT 又は QTc 間隔の値が 450 ms を超えるか又はベースラインからの変化が 30 ms を超過若しくは 60 ms を超過した被験者はいなかった。いかなる時点においても PR，RR，QRS 間隔又は心拍数に統計的に有意となる傾向は認められなかった。

この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-990 試験）に示されている。

M[redacted]-229 試験：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルに関する絶対的バイオアベイラビリティ試験

目的：健康成人にパリタプレビル（150 mg）及びオムビタスビル（25 mg）をリトナビル（100 mg）と共に経口配合剤として投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを測定すること。

試験デザイン：

おおむね健康な健康成人男女被験者（N =16）を組入れた。試験は 1 群 8 被験者からなる 2 群で構成された。第 1 群の被験者はパリタプレビル 150 mg，オムビタスビル 25 mg 及びリトナビル 100 mg を含むパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を単回投与された。その後パリタプレビル経口投与時の T_{max} の中央値（投与後 5 時間）に終了するように 100 μg の炭素 14 で標識した[^{14}C]パリタプレビル（1 μCi [37 kBq]以下の ^{14}C 含有）を 15 分かけて静脈内注入する。第 2 群の被験者はパリタプレビル 150 mg，オムビタスビル 25 mg 及びリトナビル 100 mg を含むパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与された。その後オムビタスビル経口投与時の T_{max} の中央値（投与後 5 時間）に終了するように 25 μg の[^{14}C]オムビタスビル（1 μCi [37 kBq]以下の ^{14}C 含有）を 15 分かけて静脈内注入する。

試験結果及び結論：パリタプレビルをオムビタスビル及びリトナビルとの経口配合剤として投与したところ，パリタプレビルの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 52.6%であった。静脈内注入後の $t_{1/2}$ は 8.71 h であった。静脈内注入後のパリタプレビルのクリアランス（以下「CL」）は 25.9 L/h であり，定常状態分布容積（以下「Vd_{ss}」）は 103 L であった。

オムビタスビルをパリタプレビル及びリトナビルとの経口配合剤として投与したところ，オムビタスビルの絶対的バイオアベイラビリティは 48.1%であった。静脈内注入後の $t_{1/2}$ は 28.49 h であった。静脈内注入後のオムビタスビルの CL は 7.51 L/h であり，Vd_{ss} は 173 L であった。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-229 試験）に示されている。

2.7.2.2.6 欧米人（外国人）被験者におけるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用による薬物間相互作用試験

臨床開発の間に欧米人被験者を対象として全部で 24 種類の DDI 試験が実施された。DDI 試験はパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* 及び / 又はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* 及び / 又はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルという併用で実施された。これらの中で 17 種類の DDI 試験は DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの併用）を評価した。パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用群から得られた結果を以下の項で論じる。

2.7.2.2.6.1 メカニズムに基づく薬物間相互作用試験

M[redacted]-198 試験：CYP2C9 基質ワルファリンによる DDI 試験

目的：ワルファリンナトリウム（単回投与）と併用投与したとき，定常状態下でのパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* 有り無しの薬物動態，安全性及び忍容性並びにワルファリンナトリウムの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 24）を組入れた。試験は，1 群当たり 12 例の 2 投与群から成った。ワルファリンの濃度測定用に試験 1 日目（試験期間 1）及び 15 日目（試験期間 2）に，DAA の濃度測定用に試験 14 日目及び 15 日目に各々血液試料を採取した。

	試験期間 1		試験期間 2		
第 1 群及び第 2 群	試験 1 日目	14 日間ウォッシュアウト	試験 1–14 日目	試験 15 日目	試験 16–24 日目
	ワルファリン 5 mg + ビタミン K_1 10 mg		DAA	DAA + ワルファリン 5 mg + ビタミン K_1 10 mg	DAA

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*；第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回

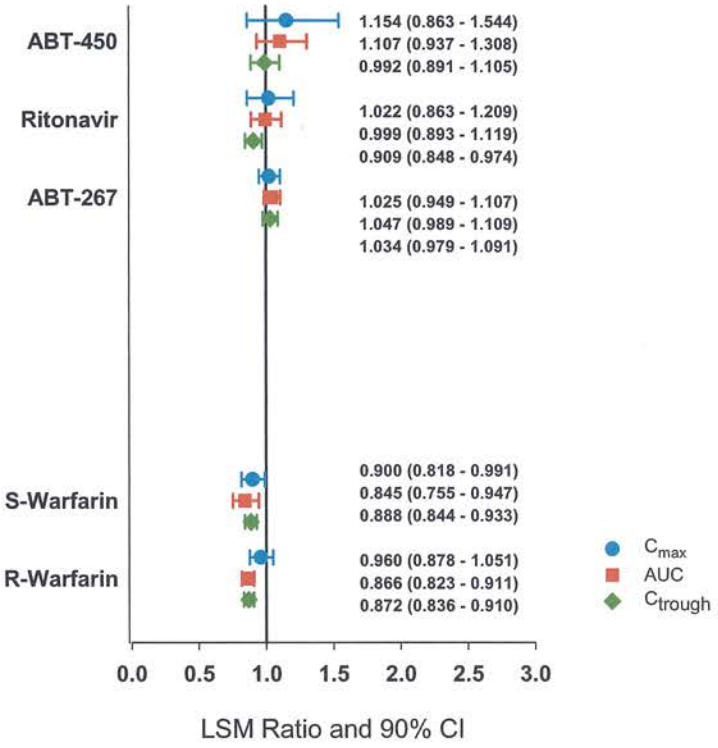
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：DAA（試験 15 日目対試験 14 日目）及びワルファリン（試験期間 2/試験 15 日目対試験期間 1/試験 1 日目）での比較のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-7 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-7. M[redacted]-198 試験，ワルファリン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル；AUC_{∞} 及び C_{24}：ワルファリン

定常状態に到達した DAA 2 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル）も，*S*-ワルファリン及び *R*-ワルファリンの C_{max}，AUC 又は C_{24} に影響を及ぼさなかった（20%未満の変化）。ワルファリン 5 mg を単回併用投与したとき，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの定常状態下曝露量は影響を受けなかった（20%以下の変化）。そのため，DAA 2 剤レジメンをワルファリンと併用投与するとき，パリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの用量調節は不要である。

リトナビルは *in vitro* で CYP2C9 を阻害するが，CYP2C9 プローブ基質 *S*-ワルファリンに及ぼす影響はみられず，このことは，CYP2C9 基質を DAA と併用投与するとき，用量調節は不要であることを示している。ワルファリンの用量調節は必要ないが，ワルファリンは治療係数の幅が狭い（以下「NTI」）薬剤であるため，国際標準化比（INR）を適切にモニタリングすることが推奨される。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-198 試験）に示されている。

M[redacted]-199 試験：CYP2C19 基質 / 阻害剤かつ胃酸抑制薬による DDI 試験

目的：定常状態でのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* 有無がオメプラゾールの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにオメプラゾールが定常状態のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 24）を組入れた。無作為に本試験の DAA 2 剤投与群及び DAA 3 剤投与群に 12 例ずつを割付けた。DAA の濃度測定用に試験 19，20 及び 24 日目に，オメプラゾールの濃度測定用に試験 1 日目及び 20 日目に血液試料を採取した。

第 1 群及び第 2 群	試験 1 日目	試験 6–19 日目	試験 20–24 日目
	オメプラゾール 40 mg	DAA	DAA + オメプラゾール 40 mg

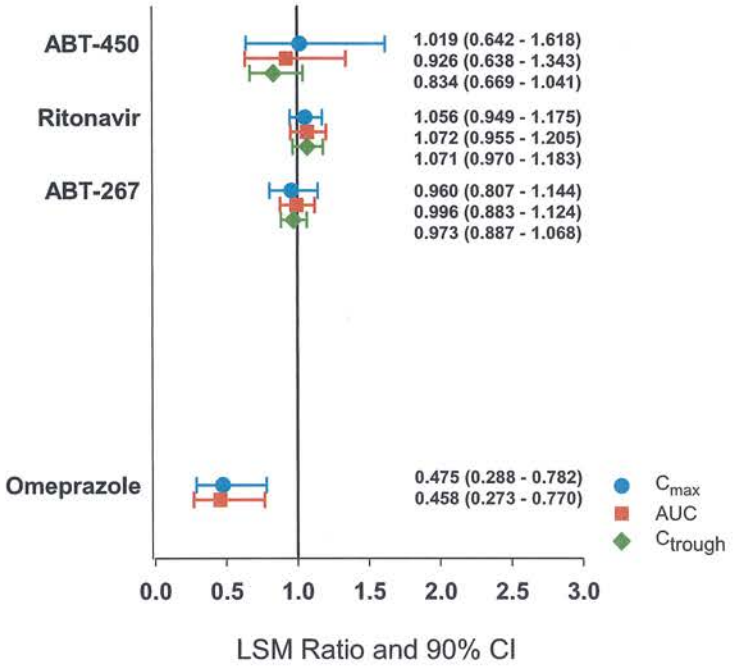
DAA はいずれも非絶食下で投与した。
第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*
第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回, dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回.
オメプラゾールレジメン：試験 1，20 及び 21 日目に非絶食下で単回投与。試験 22 日目から 24 日目までは 1 日 1 回空腹時投与。
DAA 製剤：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠, dasabuvir* ([redacted]mg 錠)

第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（オメプラゾールでは試験 20 日目対試験 1 日目，DAA では試験 24 日目対試験 19 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-8 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-8. M[redacted]-199 試験，オメプラゾール DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル；AUC_t：オメプラゾール

強力な胃内 pH 上昇薬であり CYP2C19 の基質かつ中程度の阻害剤であるオメプラゾールを単回併用投与したとき，定常状態におけるパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの薬物動態に及ぼす影響はごくわずかであった。オメプラゾールを反復併用投与したとき，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの定常状態での曝露量（C_{max}，AUC，C_{trough}）は，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルのみを投与したときに認められた値と同程度（20%未満の変化）であった。そのため，DAA 2 剤を胃内 pH 上昇薬又は CYP2C19 の阻害剤と併用投与するとき，オムビタスビル，パリタプレビル，又はリトナビルの用量調節は推奨されない。

オメプラゾールをパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルレジメンと併用投与することによって，オメプラゾールの曝露量が約 50%低下した。曝露量のこの低下は，リトナビルによる CYP2C19 誘導に起因すると考えられる（Foisy 2008）。オメプラゾールは被験者の血漿中濃度が極めて大きな変動を示す。また，治療係数の幅が狭い薬剤ではない。このため，DAA と併用投与したときにオメプラゾールの曝露量が低下することは，オメプラゾールの安全性又は有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられない。オメプラゾールは，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと併用投与するときに用量調節が不要であると思われるが，臨床的に必要であれば，高用量を投与することを考えてもよい。一般に，この曝露量低下は，NTI 薬では

ない CYP2C19 基質の用量調節を行う根拠となるに十分な大きさではない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-199 試験）に示されている。

M[redacted]-189 試験：CYP3A 阻害剤ケトコナゾールによる DDI 試験

目的：ケトコナゾール（以下「KTZ」）の反復投与がパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir*有無を単回併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の単回併用投与が KTZ を反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。

試験デザイン：本試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N =24）を組入れ，2 種類の逐次群いずれかに無作為に同数ずつ割付けた。DAA の濃度測定用に試験 1 日目及び 10 日目，ケトコナゾールの濃度測定用に試験 9 日目及び 10 日目に血液試料を採取した。

第 1 群及び第 2 群 [a]	試験日					
レジメン	1	2 to 7	8	9	10	11 to 13
DAA	X				X	
KTZ 400 mg QD			X	X	X	X

a. 第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted]mg；
第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg

朝食を開始して約 30 分後に DAA 及び KTZ を投与した。

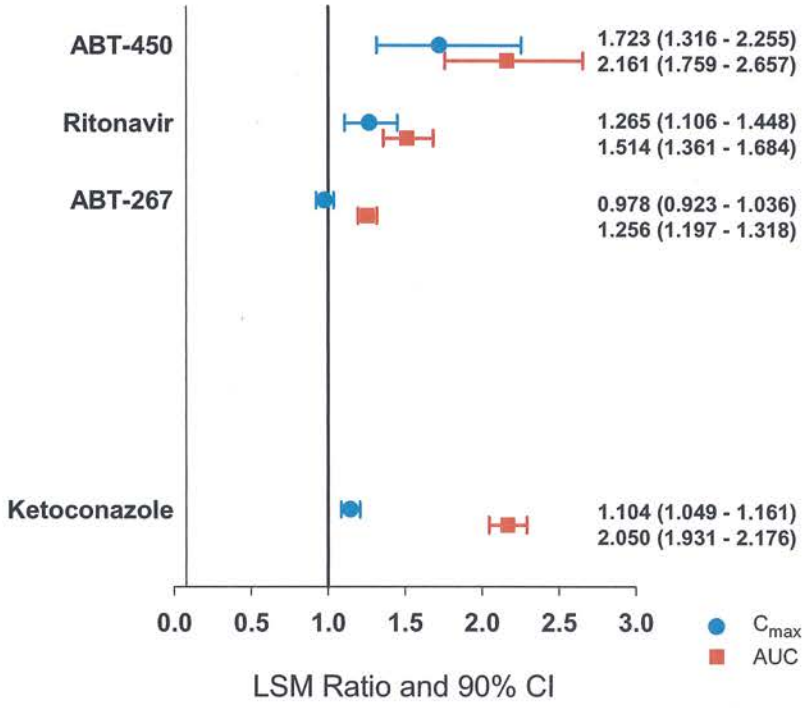
DAA 製剤：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 配合錠，dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（DAA では試験 10 日目対試験 1 日目，KTZ では試験 10 日目対試験 9 日目）のため，C_{max} 及び AUC の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-9 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-9. M[redacted]-189 試験，ケトコナゾール DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{∞}：パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，AUC_{24}：ケトコナゾール.

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル単回投与を定常状態のケトコナゾールと併用したところ，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC は各々72%及び 116%増加した。リトナビルの C_{max} 及び AUC_{∞}はケトコナゾール存在下で 27%から 51%高くなった。DAA 2 剤併用レジメンを併用投与したときのオムビタスビルの AUC 値は 26%増加したが，C_{max} は同程度であった（20%未満の変化）。オムビタスビルの $t_{1/2}$ 値はケトコナゾールの影響は受けなかったが，パリタプレビルの $t_{1/2}$ 値が 6.2 時間から 14.4 時間に延長された。パリタプレビル及びリトナビルは *in vitro* で主として CYP3A4 によって代謝されるが，オムビタスビルはアミドの加水分解により代謝される（2.6.4 項）。更にパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルは P-gp 基質である。一方，パリタプレビル及びリトナビルは P-gp の阻害剤である。DAA の曝露量の変化は，臨床的に意義がないものと考えられる。

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと単回併用投与後，定常状態でのケトコナゾールの C_{max} は同程度（20%未満の変化）であったが，$t_{1/2}$ が約 4 倍長くなった（4.3 時間から 16 時間）ために，AUC_{24} は 105%増加した。

この試験結果から考えて，DAA をケトコナゾール又はイトラコナゾールのような強力な CYP3A/P-gp 阻害剤と併用投与するとき，DAA の用量変更は不要である。DAA と併用投与する

ときケトコナゾール及びイトラコナゾールは注意して使うべきである。ケトコナゾール及びイトラコナゾールの用量は 1 日 200 mg 未満に制限する必要がある。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-189 試験）に示されている。

M[redacted]-201 試験：P 糖たん白質基質ジゴキシンによる DDI 試験

目的：パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の併用療法下定常状態においてジゴキシンを単回併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。並びにジゴキシンを単回併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の併用療法下定常状態における薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 24）を組入れた。試験は 1 群当たり 12 例の 2 投与群から成った。治験薬の濃度測定用に，試験期間 1 / 試験 1 日目並びに試験期間 2 / 試験 14 日目及び 15 日目に血液試料を採取した。

	試験期間 1		試験期間 2		
第 1 群及び第 2 群	試験 1 日目	10 日間ウォッシュアウト	試験 1–14 日目	試験 15 日目	試験 16–19 日目
	ジゴキシン 0.5 mg		DAA	DAA + ジゴキシン 0.5 mg	DAA

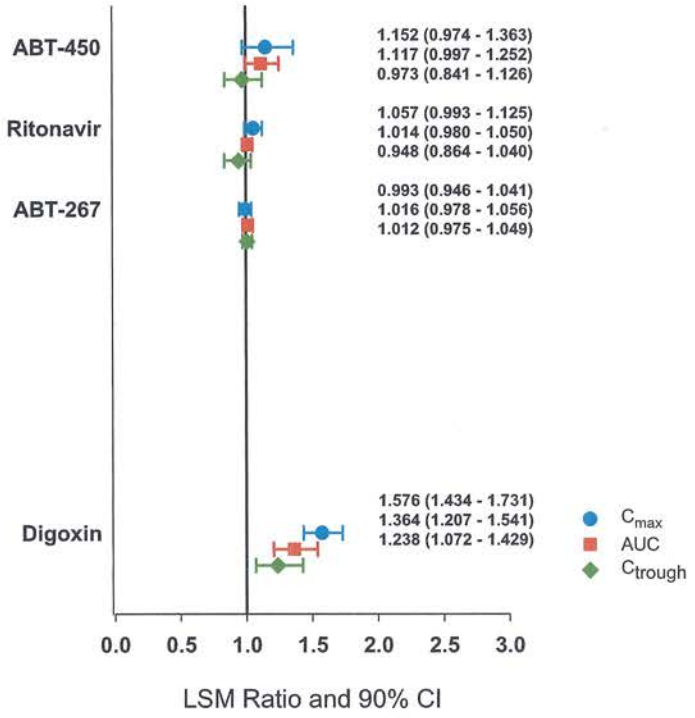
治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*；第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted]錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted]錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）．

第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：DAA（試験 15 日目対試験 14 日目）及びジゴキシン（試験 15 日目対試験 1 日目）での比較のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-10 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-10. M[redacted]-201 試験，ジゴキシン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル；AUC_{∞} 及び C_{24}：ジゴキシン.

DAA 2 剤併用（パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル）をジゴキシンと共に投与した後，ジゴキシンの C_{max}，AUC 及び C_{24} の値は各々58%，36%及び 24%増加した。ジゴキシンの f_e［LSM 比（90%信頼区間）：1.10（0.89–1.31）］及び CL_R［LSM 比（90%信頼区間）：0.81（0.71–0.92）］は DAA 2 剤併用レジメンの影響を受けなかった。

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，ジゴキシン単回投与の影響を受けなかった（20%未満の変化）。

ジゴキシンをパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルレジメンと併用投与するとき，ジゴキシンの用量は 30%から 50%減量する必要があり，血清中ジゴキシン濃度を適切にモニタリングすることが推奨される。他の P-gp 基質は，DAA 2 剤レジメンと併用投与するとき，用量調節が必要となることがある。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-201 試験）に示されている。

M[redacted]-200 試験：OATP 基質及び BCRP 基質スタチンによる DDI 試験

目的：ロスバスタチン又はプラバスタチンと併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルに dasabuvir* 有無をの薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルに dasabuvir*有無と併用投与したときのロスバスタチン又はプラバスタチンの薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 48）を組入れた。試験は 1 群当たり 24 例の 2 投与群から成り，これら被験者を無作為に 1：1 の比率でコホート 1（プラバスタチン）又はコホート 2（ロスバスタチン）に割付けた。コホート 1 では，治験薬の濃度測定用に試験期間 1 試験 1 日目並びに試験期間 2 試験 1，3，4 及び 17 日目に血液試料を採取した。コホート 2 では，治験薬の濃度測定用に試験期間 1 試験 1 日目並びに試験期間 2 試験 1，7，8 及び 21 日目に血液試料を採取した。

	コホート 1		
	試験期間 1[b]	試験期間 2[c]	
第 1 群及び第 2 群[a]	試験 1 日目	試験 1–3 日目	試験 4–17 日目
DAA	X	--	X
プラバスタチン 10 mg	--	X	X
	コホート 2		
	試験期間 1[b]	試験期間 2[c]	
第 1 群及び第 2 群[a]	試験 1 日目	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目
DAA	X	--	X
ロスバスタチン 5 mg	--	X	X

a. 第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*；第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル

b. 試験期間 1 に DAA を単回投与した。

c. 試験期間 1 と 2 との間のウォッシュアウト期間は 14 日間であった。

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回.

DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg[redacted]錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg[redacted]錠），dasabuvir*([redacted] mg 錠）

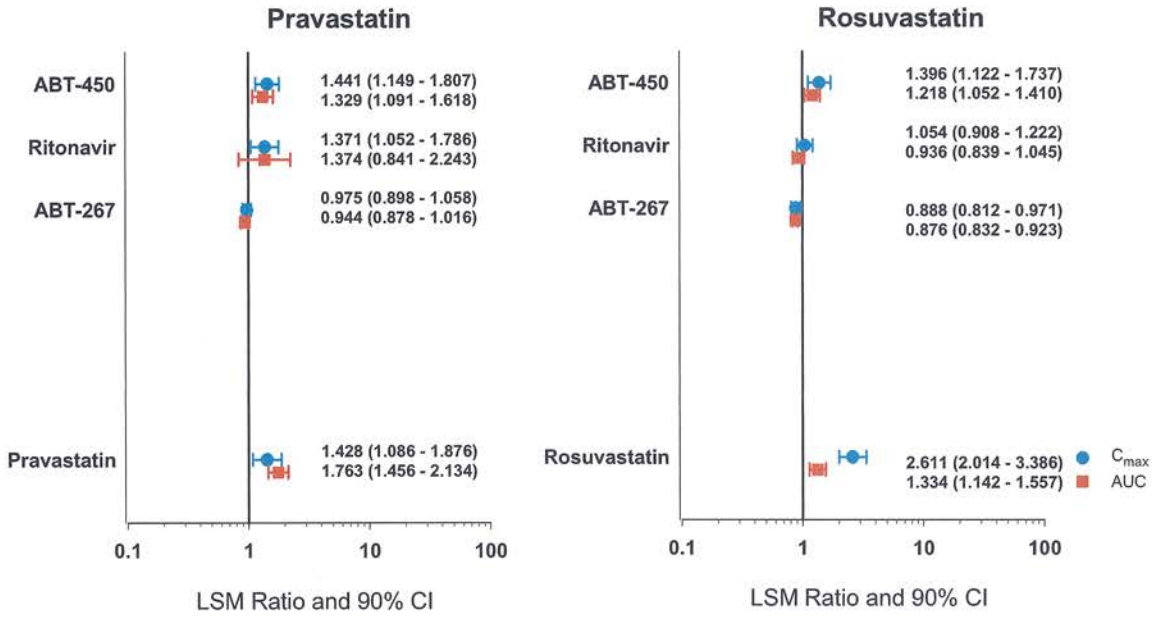
第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（スタチンが DAA に及ぼす影響：コホート 1［プラバスタチン］では，試験期間 2 の試験 4 日目対試験期間 1 の試験 1 日目，コホート 2［ロスバスタチン］では試験期間 2 の試験 8 日目対試験期間 1 の試験 1 日目；コホート 1 で DAA がプラバスタ

*新薬承認情報提供時に置き換え

チンに及ぼす影響：試験期間 2 の試験 17 日目対試験 3 日目；コホート 2 で DAA がロスバスタチンに及ぼす影響：試験期間 2 の試験 21 日目対試験 7 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-11 に示す。

図 2.7.2-11. M[redacted]-200 試験，プラバスタチン及びロスバスタチン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24}：パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，プラバスタチン及びロスバスタチン

単回投与時のオムビタスビル及びリトナビル（C_{max} 及び AUC_{24}）は，定常状態に到達したロスバスタチンと併用投与したときと併用投与しなかったときとで同程度（20%以下の変化）であり，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC は各々約 40%及び 20%高かった。オムビタスビルの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）は，定常状態に到達したプラバスタチンと併用投与したときと併用投与しなかったときとで同程度であったが，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24}）は 33%から 44%高かった。プラバスタチンの定常状態における C_{max} 及び AUC_{24} はパリタプレビル/リトナビルと併用投与したときに各々約 40%及び 80%高かった。これに対して，ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} は，DAA 2 剤と併用投与したとき，併用投与しなかったときと比較して各々約 160%及び 30%高くなった。プラバスタチンは BCRP 基質ではないが，OATP1B1 の基質であるが BCRP の基質でないプラバスタチンと比較してロスバスタチンの C_{max} に及ぼす影響のほうが大きいのは，おそらく OATP1B1 及び OATP1B3 に加えて BCRP を阻害することに起因する。

パリタプレビル及びリトナビルの曝露量のこれら変化が，この併用レジメンの安全性及び有効性に影響を及ぼすとは考えられない。このため，プラバスタチン又はロスバスタチンと併用投与するとき，パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルの用量調節は不要である。欧米人被験者において，プラバスタチン及びロスバスタチンに推奨される 1 日最大用量の制限は各々40 mg 及び 5–10 mg である。

欧米人と比較して，日本人は肝臓の容積が小さく，機能する OATP1B1/3 の量が少ないことが知られている（Albarmawi 2013, Tateishi 2001）。このため日本人のスタチンの全身曝露量は欧米人より概して高くなる。したがって，安全性を確保するために日本人では欧米人より低用量のロスバスタチン及びプラバスタチンが推奨される。日本人患者ではプラバスタチン及びロスバスタチンの最大 1 日用量は各々10 mg と 5 mg に制限すべきである。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-200 試験）に示されている。

2.7.2.2.6.2 通常併用投与される HIV 薬による薬物間相互作用試験

M[redacted]-492 試験：ロピナビル / リトナビル（Kaletra®）1 日 2 回投与との DDI 試験

目的：定常状態下でロピナビル / リトナビル（以下「LPV/r」）と併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること並びに定常状態下でパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* と併用投与したときの LPV/r の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 60）を組入れた。試験は 4 投与群から成り，第 1 群から第 3 群までは 12 例，第 4 群は 24 例から成った。投与群ごとに被験者を無作為に 1 : 1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に割付けた（第 1 群から第 3 群までは 1 コホート当たり 6 例，第 4 群は 1 コホート当たり 12 例）。治験薬の濃度測定用に試験 14，15 及び 28 日目に血液試料を採取した。

第 1 群から第 4 群	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		DAA	DAA + LPV/r
	コホート 2	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		LPV/r	DAA + LPV/r

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

第 1 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + dasabuvir*; 第 2 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*; 第 3 群及び第 4 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル（第 3 群，N = 6 及び第 4 群，N = 12 は統合解析）

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回

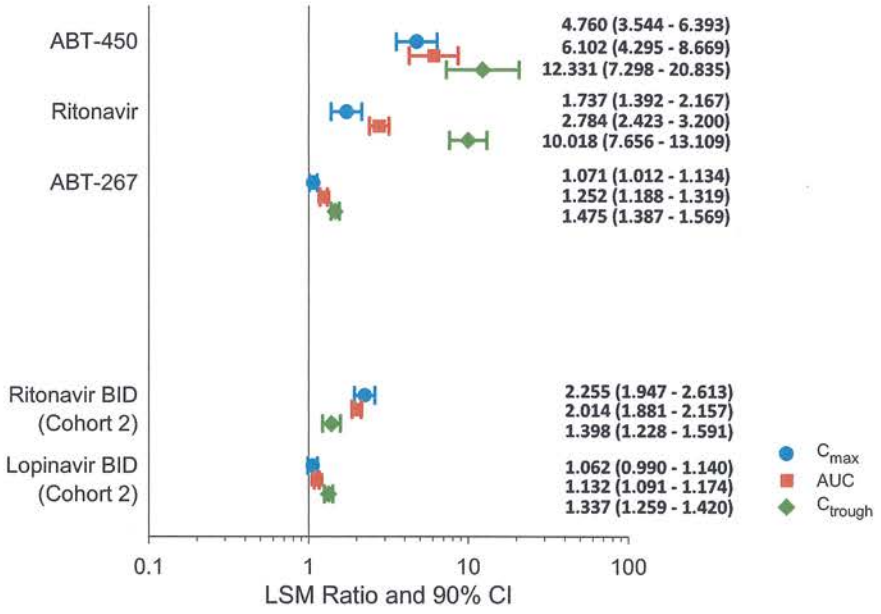
LPV/r レジメン：400/100 mg 1 日 2 回

DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted] mg 錠）

第 1 群及び第 2 群の結果は，これらの群の DAA 2 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*）及び DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 3 群及び第 4 群）：比較（コホート 1 の DAA 及びリトナビル並びにコホート 2 のロピナビル及びリトナビルでの試験 28 日目対試験 14 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-12 に示す。

図 2.7.2-12. M[redacted]-492 試験，ロピナビル / リトナビル 1 日 2 回 DDI，第 3 及び 4 群併合：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
第 3 群及び第 4 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル（第 3 群及び第 4 群を統合解析）
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル（コホート 1）
AUC_{12} 及び C_{12}：リトナビル（コホート 2）及びロピナビル（コホート 2）

LPV/r をパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルから成る DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，オムビタスビルの C_{max} は影響を受けなかったが，オムビタスビルの AUC 及び C_{trough} は各々25%及び 48%増加した。パリタプレビルの C_{max}，AUC 及び C_{trough} は，LPV/r を併用せずにパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを投与したときの各々4.8 倍，6.1 倍及び 12.3 倍であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ロピナビルの C_{max} 及び AUC は，DAA を併用投与したときと併用投与しなかったときとで同程度であった。

併用投与したとき，リトナビルの曝露量は増加した。これは主として，DAA レジメンではリトナビルの用量が 100 mg で，LPV/r レジメンでは 200 mg であったのに比べて，併用投与時の用量は 300 mg と高用量になったことに起因する。リトナビルの C_{trough} の増加は，定常状態に到達した DAA に LPV/r を追加したときのほうが大幅に大きかった。これは，リトナビルの投与頻度が，DAA のみの投与では 1 日 1 回であったのに対して，DAA を LPV/r と併用投与したときには 1 日 2 回投与となったことに起因すると考えられる。パリタプレビルの曝露量が増加し，リトナビルの用量がより高くなるため，リトナビル含有製剤は DAA 2 剤レジメンと同時に投与すべきではない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-492 試験）に示されている。

M14-013 試験：ロピナビル / リトナビル（Kaletra）1 日 1 回夕投与との DDI 試験

目的：定常状態下で LPV/r 1 日 1 回夕（以下「QPM」）と併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること並びに定常状態下でパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* 有無と併用投与したときの LPV/r 1 日 1 回夕投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 48）を組入れた。試験は，1 群当たり 24 例の 2 投与群から成り，被験者を無作為に 1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2（1 コホート当たり 12 例）に割付けた。DAA 及びリトナビルの濃度測定用には試験 14，15 及び 28 日目に，ロピナビル及びリトナビルの濃度測定用には試験 13，15 及び 28 日目に血液試料を採取した。

第 1 群及び第 2 群 2	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		DAA	DAA + LPV/r
	コホート 2	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		LPV/r	DAA + LPV/r

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+dasabuvir*；第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回午前，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回午前，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回

LPV/r レジメン：800/200 mg 1 日 1 回夕

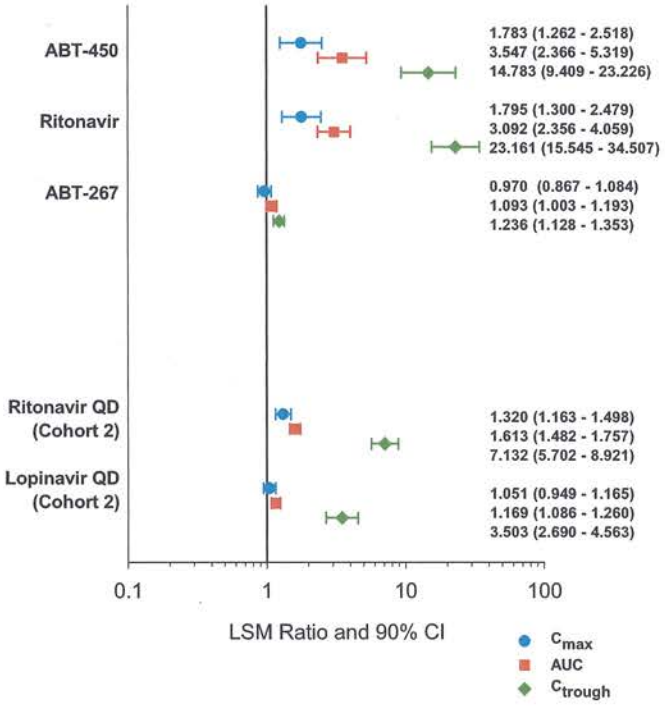
DAA 製剤：パリタプレビル/r 75/50 mg 配合錠，オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠，dasabuvir* [redacted] mg 錠及び LPV/r 200/50 mg 錠.

第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用が国内における評価対象ではないため示していない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（コホート 1 の DAA 及びリトナビルでは試験 28 日目対試験 14 日目，コホート 2 のロピナビル及びリトナビルでは試験 28 日目対試験 13 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{24} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-13 に示す

図 2.7.2-13. M[redacted]-013 試験，ロピナビル / リトナビル 1 日 1 回夕投与 DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びロピナビル.

LPV/r をパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルから成る DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，オムビタスビルの C_{max} 又は AUC は影響を受けなかったが（20%未満の変化），パリタプレビルの C_{max}，AUC 及び C_{24} の値は，DAA 2 剤のみを併用投与したときの各々1.8 倍，3.5 倍及び 14.8 倍になった。

パリタプレビルの C_{trough} は C_{max} 及び AUC と比較して増加が大きかった。これは，パリタプレビル投与 12 時間後に LPV/r を投与することによってリトナビル 200 mg を投与したことに起因する。併用投与したとき，リトナビルの曝露量が増加した。これは主として，DAA レジメンではリトナビルの用量が 100 mg で，LPV/r 1 日 1 回レジメンでは 200 mg であったのに対して，併用投与時の用量は 300 mg と高用量になったことに起因する。

ロピナビルの曝露量（C_{max}及びAUC）は，DAA 2剤と併用投与したときとしなかったときとで同程度（20%以下の変化）であった。しかし，C_{trough}値は，LPV/rのみを単独投与したときの最大3.5倍になった。このようにロピナビルのC_{trough}値は増加したものの，LPV/r 400/100 mgのみを1日2回投与したときに認められた値と同程度であった。パリタプレビルの曝露量が増加すること及びリトナビルの用量が高用量になることから，リトナビル含有製剤はDAA 2剤レジメンと同時に投与すべきではない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-013試験）に示されている。

M[redacted]-506試験：ダルナビル1日1回投与とのDDI試験

目的：定常状態下でダルナビル（1日1回）と併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び/又はdasabuvir*の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること並びに定常状態下でパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び/又はdasabuvir*と併用投与したときのダルナビル（1日1回）の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 72）を組入れた。試験は1群当たり18例の4投与群から成り，被験者を無作為に1：1の比率でコホート1又はコホート2に割付けた（1コホート当たり9例）。治験薬の濃度測定用に，試験14，15及び28日目に血液試料を採取した。

第1群から第4群	コホート1	試験1–14日目	試験15–28日目
		DAA	DAA＋ダルナビル
	コホート2	試験1–14日目	試験15–28日目
		ダルナビル＋リトナビル	DAA＋ダルナビル

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
第1群（DAA 2剤）：パリタプレビル/r＋dasabuvir*；第2群（DAA 2剤）：パリタプレビル/r＋オムビタスビル；
第3群及び第4群（DAA 3剤）：パリタプレビル/r＋オムビタスビル＋dasabuvir*
DAAレジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1日1回，オムビタスビル 25 mg 1日1回，dasabuvir* [redacted]mg 1日2回
ダルナビルレジメン：800 mg 1日1回（第1群，第2群及び第3群），600 mg 1日2回（第4群）
ダルナビルと併用投与するリトナビル：第1群，第2群及び第3群（コホート2）＝試験1日目から第14日目まで，リトナビル100 mgをダルナビル800 mgと朝併用投与した。試験15日目から第28日目までは，パリタプレビル/r併用療法の一環としてリトナビル100 mgを投与してダルナビルの曝露量を高めた。第4群＝試験15日目から28日目まで（コホート1）及び試験1日目から28日目まで（コホート2），リトナビル100 mgをダルナビル夕投与と共に投与した。
DAA製剤：パリタプレビル（50 mg[redacted]錠），リトナビル（100 mgカプセル），オムビタスビル（25 mg[redacted]錠），dasabuvir*（4[redacted]mg錠）

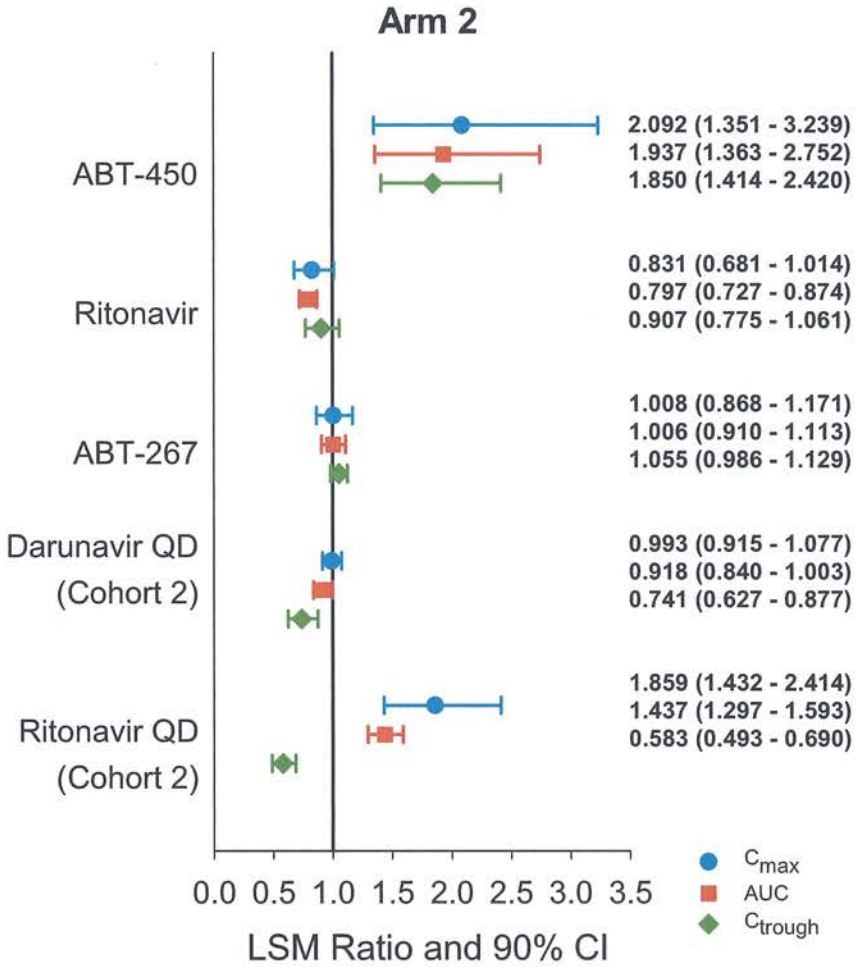
第1群及び第3群の結果は，これらの群のDAA 2剤併用（パリタプレビル/リトナビル＋dasabuvir*）及びDAA 3剤併用（パリタプレビル/リトナビル＋オムビタスビル＋dasabuvir*）が

*新薬承認情報提供時に置き換え

国内における評価対象ではないため示していない。第 4 群の結果を DAA 3 剤レジメンからパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルレジメンに外挿する。第 4 群の詳細は 2.7.2.2.7 項に記載されている。

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（コホート 1 での DAA 及びリトナビル並びにコホート 2 のダルナビル及びリトナビルでの試験 28 日目対試験 14 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-14 に示す。

図 2.7.2-14.　　M[redacted]-506 試験，ダルナビル DDI：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ ダルナビル 1 日 1 回
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，オムビタスビル，リトナビル及びダルナビル．

第 2 群（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + ダルナビル 1 日 1 回）：ダルナビルをパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルと併用投与した期間中，ダルナビルの定常状態での C_{max} 及び AUC の値は DAA 非併用時と比べて同程度（20%未満の低下）であった。しかしながら，ダルナビルの C_{trough} 値はパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルと併用したとき 26%減少した。DAA 2 剤をダルナビル 1 日 1 回と併用期間中オムビタスビル及びリトナビルの C_{max} 及び AUC の値は同程度（20%以下の変化）であったが，パリタプレビルの曝露量は約 100%高かった。

DAA の曝露量の変化は臨床的な意味を持つとは考えられない。このため，DAA をダルナビル 1 日 1 回と併用投与するときには，DAA の用量調節は不要である。ダルナビルを DAA 2 剤併用と共に投与するとき，ダルナビルの用量調節は不要であるが，ダルナビル 1 日 1 回をパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと併用投与するときには，更にリトナビルを追加してはならない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-506 試験）に示されている。

M[redacted]-394 試験：アタザナビルとの DDI 試験

目的：定常状態下でパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir*有無をアタザナビル（朝又は夕投与）と併用投与したとき並びに定常状態下でアタザナビル（朝又は夕投与）をパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir*有無の併用レジメンと併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 72）を組入れた。試験は 1 群当たり 24 例の 3 投与群から成り，被験者を無作為に 1 : 1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に割付けた（第 1 群，第 2 群及び第 3 群の 1 コホート当たり 12 例）。治験薬の濃度測定用に試験 13，14，15，27 及び / 又は 28 日目に血液試料を採取した。

第 1 群から第 3 群	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		DAA	DAA + アタザナビル 300 mg
	コホート 2	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		アタザナビル 300 mg + リトナビル 100 mg	DAA + アタザナビル 300 mg

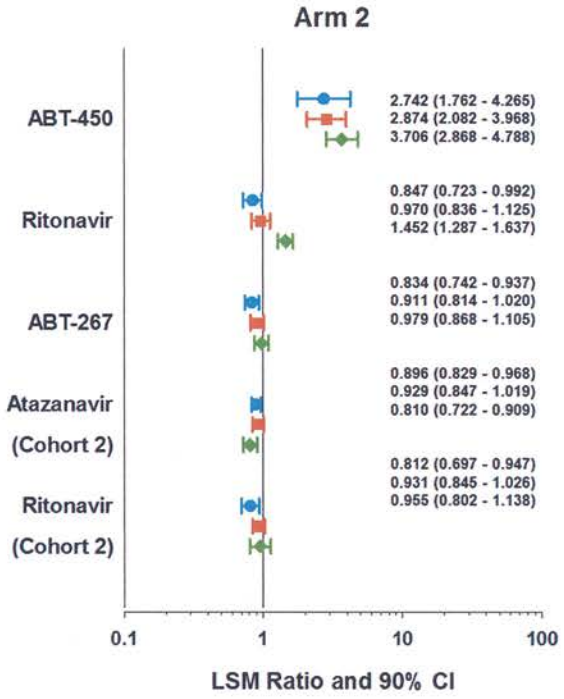
治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*；第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル；第 3 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir* 4[redacted]mg 1 日 2 回
アタザナビルレジメン：アタザナビル 300 mg 1 日 1 回を朝（第 1 群及び第 2 群）又は夕（第 3 群）投与。
リトナビルレジメン：リトナビル 100 mg を，第 1 群，第 2 群及び第 3 群を通してコホート 2 では試験 1 日目から 14 日目までアタザナビルと併用投与し，第 3 群の試験 15 日目から 28 日目までは夕投与分のアタザナビルと共に投与した。DAA 製剤：パリタプレビル/r 75/50 mg 配合錠，オムビタスビル 25 mg 錠，dasabuvir* [redacted]mg 錠
アタザナビル製剤：アタザナビル 300 mg カプセル。リトナビル製剤：リトナビル 100 mg カプセル

*新薬承認情報提供時に置き換え

第 1 群及び第 3 群の結果は，これらの群の DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（コホート 1 の DAA 及びリトナビル並びにコホート 2 のアタザナビル及びリトナビルでは試験 28 日目対試験 14 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-15 に示す。

図 2.7.2-15.　　M[redacted]-394 試験，アタザナビル DDI：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びアタザナビル

第 2 群（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + アタザナビル 1 日 1 回）：アタザナビルを朝，DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，オムビタスビル又はリトナビルの C_{max} 及び AUC は影響を受けなかった。DAA 2 剤併用レジメンをアタザナビルと併用投与した後，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC の値は，アタザナビルを併用せずに DAA 2 剤レジメンを投与したときに認められた値の各々2.7 倍及び 2.9 倍であった。パリタプレビルの曝露量の増加は，おそらくアタザナビルによる OATP1B 及び CYP3A4 阻害に起因する。アタザナビルを DAA 2 剤レジメンと朝併用投与したときも，アタザナビル及びリトナビルの曝露量は影響を受けなかった（20%未満の変化）。しかしながら，パリタプレビルの曝露量の増加が大きいため，アタザナビル（リトナビル非併用）を DAA 2 剤レジメンと併用投与することには注意が必要である。パリ

*新薬承認情報提供時に置き換え

タプレビル/リトナビル/オムビタスビル中のリトナビルがアタザナビルに対して薬物動態学的増強効果をもたらすので，DAA 2 剤レジメンを同時投与する場合は，アタザナビルをリトナビルなしで投与するべきである。

この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-394 試験）に示されている。

M[redacted]-783 試験：エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩との DDI 試験

目的：定常状態下でエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩と併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること並びに定常状態下でパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir*有無と併用投与したときのエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 36）を組入れた。試験は 1 群当たり 18 例の 2 投与群から成り，投与群ごとに被験者を無作為に 1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に割付けた（1 コホート当たり 9 例）。治験薬の濃度測定用に試験 7，8，14，15 及び 21 日目に血液試料を採取した。

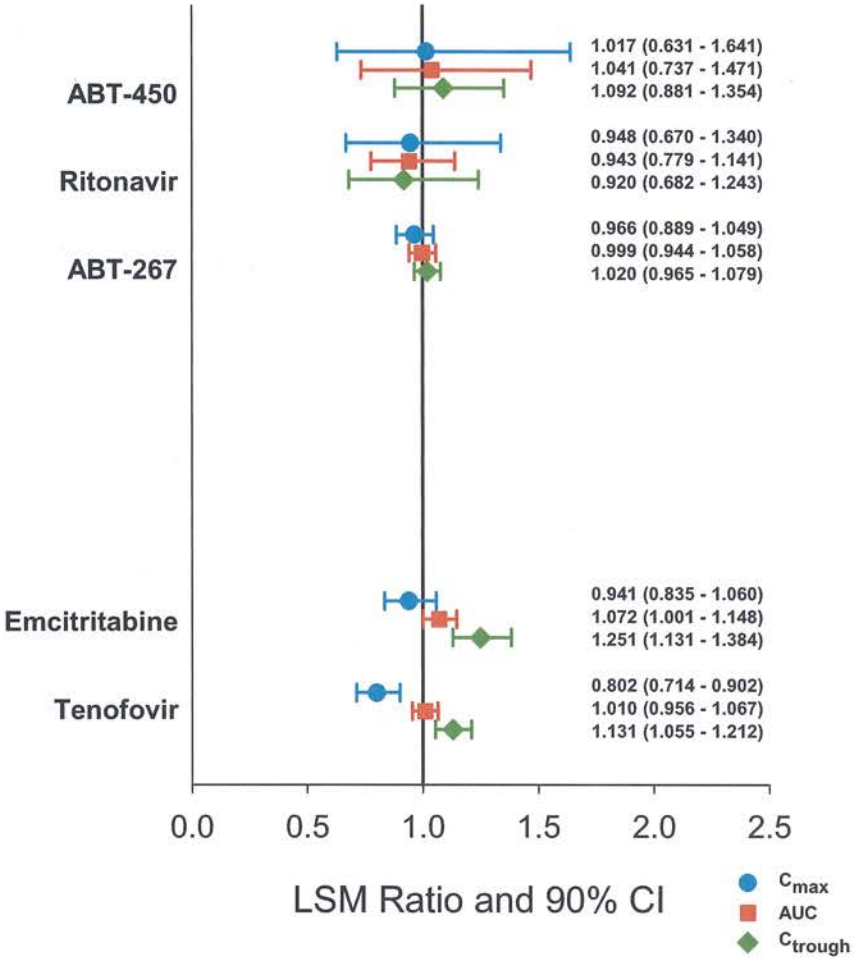
第 1 群及び第 2 群	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–21 日目
		DAA	DAA + エムトリシタビン及びテノホビル
	コホート 2	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目
		エムトリシタビン及びテノホビル	DAA + エムトリシタビン及びテノホビル

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
第 1 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+dasabuvir*; 第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル
レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回，エムトリシタビン 200 mg 1 日 1 回，テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg[redacted]錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg[redacted]錠），dasabuvir*([redacted] mg 錠）

第 1 群の結果は，これらの群の DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：比較（コホート 1 の DAA では試験 21 日目対試験 14 日目，コホート 2 のエムトリシタビン及びテノホビルでは試験 21 日目対試験 7 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-16 に示す。

図 2.7.2-16. M[redacted]-783 試験，エムトリシタビン及びテノホビル DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エムトリシタビン及びテノホビル

定常状態下での DAA の曝露量は，エムトリシタビン及びテノホビルを併用投与したときと併用投与しなかったときとで同程度（20%未満の差）であった。定常状態下のエムトリシタビン及びテノホビルの曝露量は，DAA と併用投与したときに第 2 群のエムトリシタビンの C_{24} が 25%高くなったことを除いて，DAA を併用投与したときと併用投与しなかったときとで同程度（差は 20%未満）であった。

DAA，エムトリシタビン及びテノホビルを併用投与するとき，いずれの薬剤も用量調節は不要である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-783 試験）に示されている。

*新薬承認情報提供時に置き換え

M[redacted]-392 試験：ラルテグラビルに及ぼす DAA の影響

目的：定常状態下でパリタプレビル/リトナビル ± オムビタスビル ± dasabuvir* をラルテグラビルと併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 36）を組入れた。試験は 1 群当たり 12 例の 3 投与群から成った。治験薬の濃度測定用に試験，3，4 及び 17 日目に血液試料を採取した。

第 1 群から第 3 群	試験 1–3 日目	試験 4–17 日目
	ラルテグラビル 400 mg BID	DAA + ラルテグラビル 400 mg BID

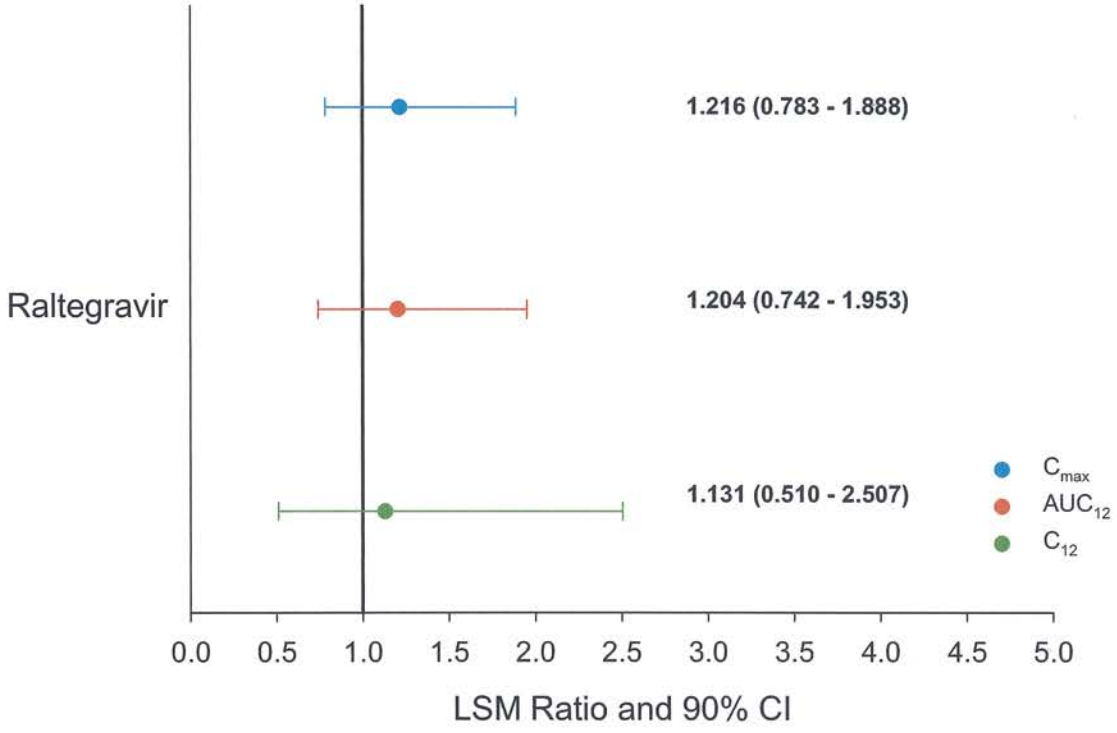
治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
第 1 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + dasabuvir*；第 2 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*；第 3 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg[redacted]錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg[redacted]錠），dasabuvir*([redacted] mg 錠）

第 1 群及び第 2 群の結果は，これらの群の DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル +dasabuvir*）及び DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 3 群）：ラルテグラビルでの比較（試験 17 日目対試験 3 日目）のため，C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-17 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-17.　　M[redacted]-392 試験，ラルテグラビル DDI，第 3 群：LSM 比及び 90%信頼区間



第 3 群：DAA 2 剤：パリタプレビル/r＋ オムビタスビル

ラルテグラビルをパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルと併用投与したとき，ラルテグラビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は各々20%増加した。ラルテグラビルに関する国内の処方情報（アイセントレス添付文書）によれば，ラルテグラビルをオメプラゾールと併用投与するとラルテグラビルの C_{max} 及び AUC が各々300%及び 200%増加の増加率を示すが，用量調節は不要である。そのため，ラルテグラビルを DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル ＋ オムビタスビル）レジメンと併用投与する場合，ラルテグラビルの用量調節は推奨されない。

試験間比較は，ラルテグラビルが DAA の曝露量に有意な影響を及ぼさないと思われることを示している。そのため，DAA 2 剤併用レジメンをラルテグラビルと併用投与するとき，パリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの用量調節は不要である。

ラルテグラビルは UGT1A1 の基質であり，本試験の結果は DAA 2 剤併用を他の UGT1A1 基質と共に投与するとき用量調節が必要ない可能性を示している。しかし，治療係数が狭い基質に対しては臨床モニタリングが推奨されることもあり得る。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-392 試験）に示されている。

2.7.2.2.6.3 通常併用投与される免疫抑制薬との薬物間相互作用試験

M[redacted]-103 試験：シクロスポリンとの DDI 試験

目的：単回投与及び定常状態に到達したパリタプレビル/リトナビル ± オムビタスビル ± dasabuvir*と併用したときのシクロスポリン（シクロスポリン A［以下「CsA」］）単回投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること，並びに CsA の単回投与と併用したときの単回投与時及び定常状態に到達したパリタプレビル/リトナビル ±オムビタスビル ± dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 36）を組込んだ。試験は 1 群当たり 12 例の 3 投与群から成った。シクロスポリンの濃度測定用に試験期間 1 及び 2 / 試験 1 日目及び試験期間 2/試験 15 日目，DAA の濃度測定用に試験期間 2/試験 14 日目及び 15 日目に血液試料を採取した。

	試験期間 1		試験期間 2			
第 1 群から第 3 群	試験 1 日目	7 日間	試験 1 日目	試験 2–14 日目	試験 15 日目	試験 16–21 日目
	シクロスポリン	ウォッシュアウト	DAA + シクロスポリン	DAA	DAA + シクロスポリン	DAA

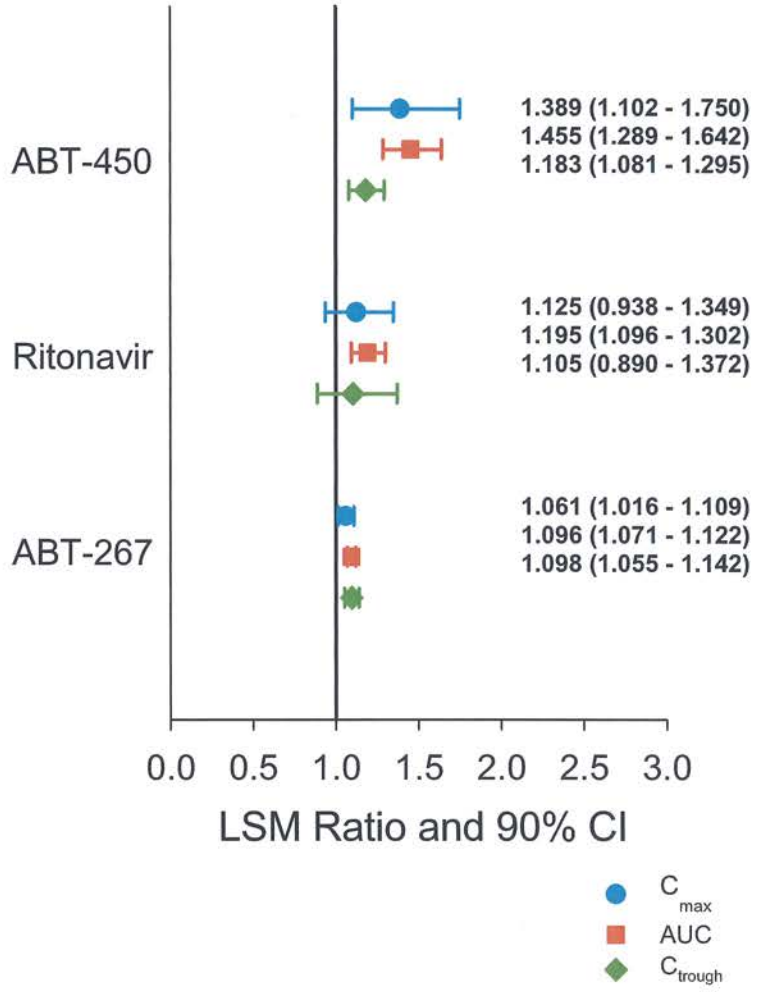
治験薬は，試験期間 1 の試験 1 日目の CsA を除いていずれも非絶食下で投与した。.
第 1 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + dasabuvir*
第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル
第 3 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル+ dasabuvir*
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回, dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回.
シクロスポリンレジメン：試験期間 1 = CsA 100 mg 単回投与（第 1 群，第 2 群及び第 3 群）；試験期間 2 = CsA 10 mg 単回投与（第 1 群及び第 2 群）及び CsA 30 mg 単回投与（第 3 群）.
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

第 1 群及び第 3 群の結果は，これらの群の DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*）及び DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：DAA での比較（試験 15 日目対試験 14 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-18 に示し，シクロスポリンでの比較（試験期間 2 の試験 1 日目及び試験 15 日目対試験期間 1 の試験 1 日目）のため，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値並びに 90%信頼区間を表 2.7.2-21 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-18.　　M[redacted]-103 試験，シクロスポリン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル

表 2.7.2-21. M[redacted]-103 試験，シクロスポリン DDI 試験：シクロスポリン LSM 比及び 90%信頼区間

	中心値の比			
	試験期間 2/1 日目[a] 対試験期間 1/1 日目[b]		試験期間 2/15 日目[a] 対試験期間 1/1 日目[b]	
シクロスポリン 薬物動態パラメータ	点推定値	90%信頼区間	点推定値	90%信頼区間
第 2 群（DAA 2 剤）[d]				
C_{max}/D（ng/mL/mg）	0.669	0.587 – 0.762	0.825	0.724 – 0.940
AUC_t/D（ng•h/mL/mg）	2.596	2.214 – 3.043	3.742	3.192 – 4.387
C_{24}/D（ng/mL/mg）	6.717	5.548 – 8.133	12.845	10.609 – 15.553

a. 試験期間 2/1 日目：CsA + 1 日目に DAA 投与
b. 試験期間 1/1 日目：CsA 単回投与
c. 試験期間 2/15 日目：CsA + 定常状態の DAA
d. CsA 100 mg（試験期間 1），10 mg（試験期間 2），パリタプレビル/r（150/100 mg 1 日 1 回），オムビタスビル（25 mg 1 日 1 回）

CsA 単回併用投与に及ぼす DAA 試験 1 日目投与の影響：DAA 2 剤存在下，CsA の用量で正規化した C_{24} 及び AUC_t は，CsA を単独投与したときの各々6.7 倍及び 2.6 倍であった。

CsA 単回併用投与時曝露に及ぼす定常状態下 DAA 曝露による相互作用：CsA を定常状態の DAA 2 剤併用レジメンと併用投与したとき，CsA の用量で正規化した C_{24} 及び AUC_t 値は，CsA を単独投与したときの曝露量の各々12.8 倍及び 3.7 倍であった。

定常状態でのパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル併用のみの投与と比較して，CsA を併用投与したときにはパリタプレビルの C_{max} 及び AUC が各々39%及び 46%増加したが，オムビタスビル及びリトナビルの C_{max} 及び AUC は影響を受けなかった（20%未満の変化）。

このような CsA の曝露量の増加は，主としてリトナビルによる CYP3A の阻害に起因する。

CsA の曝露量が増加することに基づき，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと併用投与を開始するときに必ず CsA の用量をそれまで処方されていた 1 日総投与量の 1/5 に減量し，1 日 1 回，DAA 2 剤レジメンと共に投与する必要がある。その後の用量調節は，CsA の治療モニタリングに基づいて行う必要がある。CsA を DAA と反復併用投与するときには相互作用の程度が増大する可能性があるため，CsA の用量を更に減量する必要があるかもしれない。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量の変化は臨床的な意義があるとは考えられない。そのため，DAA の用量調節は不要である。DAA 療法を終了したり中断したりした後は，CsA の用量及び投与頻度を DAA 療法前のレベルまで増やし，併せて治療モニタリングを継続すべきである。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-103 試験）に示されている。

M[redacted]-491 試験：タクロリムスとの DDI 試験

目的：タクロリムスを単回併用投与したときの定常状態下のパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir*の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること並びに定常状態下のパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir*を併用したときのタクロリムス単回投与時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 36）を組入れた。試験は，1 群当たり 12 例の 3 投与群から成った。タクロリムスの濃度測定用に試験 1 日目（試験期間 1）及び試験 15 日目（試験期間 2），DAA の濃度測定用に試験 14 日目及び 15 日目（試験期間 2）に血液試料を採取した。

	試験期間 1		試験期間 2		
第 1 群から第 3 群	試験 1 日目	14 日間ウォッシュアウト	試験 1–14 日目	試験 15 日目	試験 16–28 日目
	タクロリムス		DAA	DAA + タクロリムス	DAA

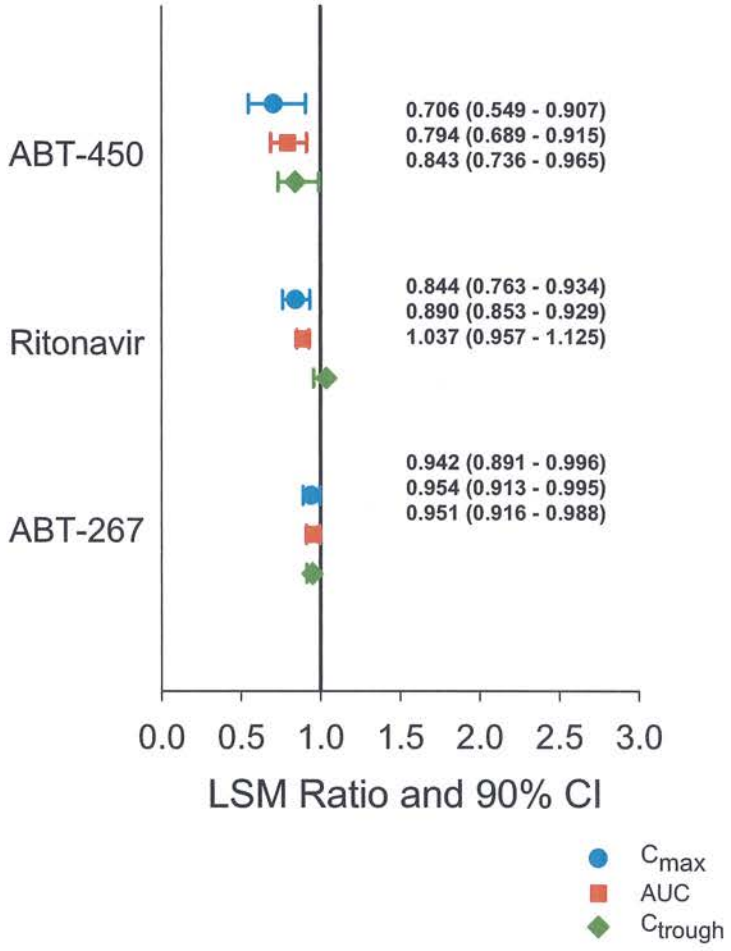
治験薬は，試験期間 1 の試験 1 日目のタクロリムスを除いていずれも非絶食下で投与した。
第 1 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + dasabuvir*
第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル
第 3 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回
タクロリムスレジメン：試験期間 1 = タクロリムス 2 mg 単回投与（第 1 群，第 2 群及び第 3 群）；試験期間 2 = タクロリムス 0.5 mg 単回投与（第 1 群，第 2 群及び第 3 群）及びタクロリムス 2 mg 投与（第 3 群）
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg[redacted]錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg[redacted]錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

第 1 群及び第 3 群の結果は，これらの群の DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル+ dasabuvir*）及び DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：DAA（試験 15 日目対試験 14 日目）での C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-19 に示し，タクロリムス（試験期間 2 の試験 15 日目対試験期間 1 の試験 1 日目）での C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を表 2.7.2-22 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-19. M[redacted]-491 試験，タクロリムス DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル

表 2.7.2-22. M[redacted]-491 試験，タクロリムス DDI：LSM 比及び 90%信頼区間

タクロリムスの用量正規化薬物動態パラメータ (単位)	中心値の比 (試験期間 2/15 日目[a] 対試験期間 1/1 日目[b])	
	点推定値	90%信頼区間
	第 2 群 (DAA 2 剤)[c]	
C_{max}/D (ng/mL/mg)	4.267	3.491 – 5.216
AUC_{∞}/D (ng•h/mL/mg)	85.813	67.875 – 108.491
C_{24}/D (ng/mL/mg)	24.614	19.687 – 30.773

a. 試験期間 2/15 日目：タクロリムス + 定常状態の DAA
b. 試験期間 1/1 日目：タクロリムス単回投与
c. タクロリムス 2 mg（試験期間 1），0.5 mg（試験期間 2），パリタプレビル/r（150/100 mg 1 日 1 回），オムビタスビル（25 mg 1 日 1 回）

DAA 2 剤併用 + タクロリムス

タクロリムスを単回併用投与したとき，パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル存在下パリタプレビルの曝露量（C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24}）は 16%から 29%の低下を示し，リトナビルの C_{max} 及び AUC_{24} は最大 16%の低下を示した。DAA 2 剤併用のみを投与したときと比較して，タクロリムスを併用投与したときのオムビタスビルの曝露量は同程度であった。

定常状態に到達したパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル存在下，タクロリムスの用量で正規化した C_{max}，AUC_{∞}及び C_{24} は，タクロリムスを単独投与したときの曝露量の各々4.3 倍，86 倍及び 25 倍であった。DAA 存在下，タクロリムスの $t_{1/2}$ は 32 時間から 253 時間に延長した。

タクロリムスの曝露量の増加は主として，リトナビルによる CYP3A の阻害に起因する。タクロリムスを投与中に DAA レジメンを開始する被験者には，この試験結果に基づいて，タクロリムスの用量を 0.5 mg/week に減量する必要がある。その後の用量及び投与頻度の変更に関しては，薬物治療モニタリングから更に情報を得ることができる。DAA 療法を終了したり中断したりした後は，タクロリムスの用量及び投与頻度を DAA 療法前のレベルまで増やし，併せて治療モニタリングを継続する必要がある。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量の変化は，臨床的な意義を持つものであるとは考えられない。このため，DAA の用量調節は不要である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-491 試験）に示されている。

2.7.2.2.6.4 通常併用投与されるオピオイド代替療法薬との薬物間相互作用試験

M[redacted]-997 試験：メサドンに及ぼす DAA の影響

目的：定常状態下でパリタプレビル及びオムビタスビルに dasabuvir* 有無の併用レジメンをメサドンと併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好で，メサドン維持療法を受けている成人男女被験者（N = 36）を組入れた。試験は，1 群当たり 12 例の 3 投与群から成った。第 1 群及び第 2 群ではメサドンを DAA と同時に投与し，第 3 群では DAA を投与した 4 時間後にメサドンを投与した。治験薬の濃度測定用に試験 8，9 及び 22 日目に血液試料を採取した。

第 1 群から第 3 群	試験 1–8 日目	試験 9–22 日目	試験 23–25 日目
	メサドン	DAA + メサドン	メサドン

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

第 1 群及び第 3 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*；第 2 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回

メサドンレジメン：処方医の指示に従って 20 mg から 120 mg の用量範囲。第 3 群では，メサドンを DAA 投与 4 時間後に投与した。

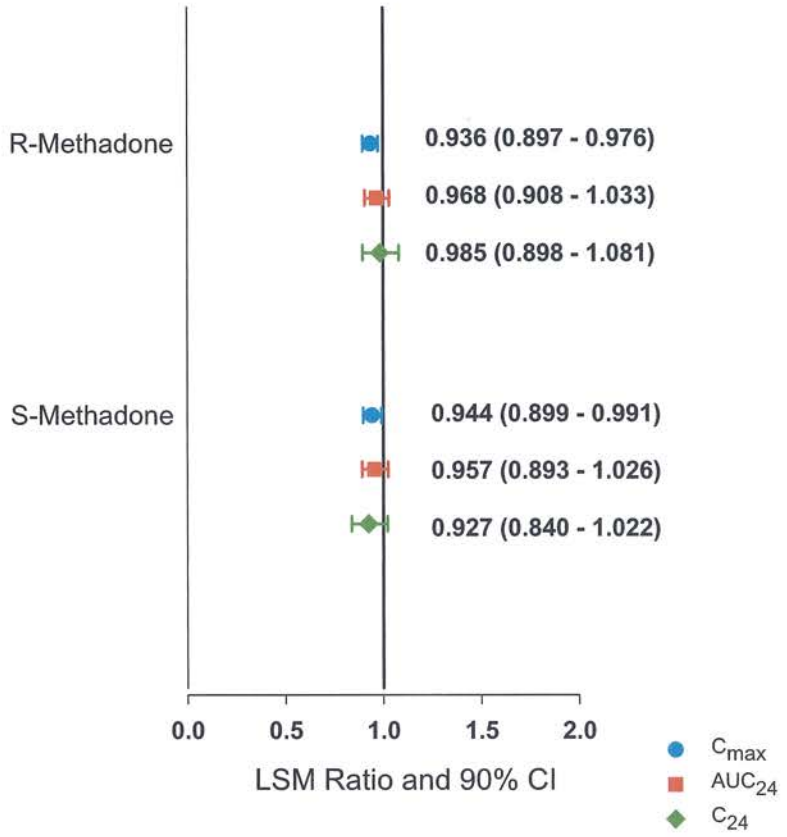
DAA 製剤：第 1 群及び第 2 群：パリタプレビル（50 mg [redacted]D 錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）；第 3 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 配合錠）及び dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

第 1 群及び第 3 群の結果は，これらの群の DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：メサドンでの比較（試験 22 日目対試験 8 日目）のため，用量で正規化した C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-20 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-20. M[redacted]-997 試験，メサドン DDI，第 2 群：LSM 比及び 90%信頼区間



第 2 群は，パリタプレビル（[redacted]錠），リトナビル（カプセル）及びオムビタスビル（[redacted]錠）を別々の製剤として投与した。

メサドンを DAA 2 剤併用レジメンと併用投与したとき，メサドンの薬物動態は影響を受けなかった。パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルから成る DAA 2 剤併用と共に投与したとき（第 2 群）も，*R*-メサドン及び *S*-メサドンいずれも平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度であった。

DAA の曝露量に関する試験間比較から，パリタプレビル[redacted]錠を用いた DAA 2 剤レジメンをメサドンと併用投与したとき，DAA 2 剤レジメンのみを単独投与したときと比較して，パリタプレビルの C_{max} は同程度又は 70%低く，AUC は 14%から 70%低いことがわかった。

更に第 3 群では市販予定のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠が dasabuvir* と共に使用された。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠をメサドンと併用投与している間のパリタプレビルの曝露量はメサドンを投与されていない患者におけるパリタプレビルの[redacted]製剤を用いた DAA 3 剤レジメンにおける投与で得られた有効性が示された曝露量と同程度

*新薬承認情報提供時に置き換え

であった。パリタプレビルの曝露量の減少はメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンを投与中の HCV 感染被験者においても認められなかった（M[redacted]-103 試験）。

メサドンを併用投与したときにオムビタスビル及びリトナビルの曝露量に及ぼす影響は，ごくわずかであった（試験間比較）。

メサドンを DAA と併用投与するとき，両剤とも用量調節は不要である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-997 試験）に示されている。

M[redacted]-100 試験：ブプレノルフィン / ナロキソンに及ぼす DAA の影響

目的：定常状態下でパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル ± dasabuvir* をブプレノルフィン / ナロキソンと併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：この試験には，健康状態が概して良好で，ブプレノルフィン / ナロキソン維持療法を受けている成人男女被験者（N = 36）を組入れた。試験は 3 投与群から成り，第 1 群は 12 例，第 2 群は 13 例及び第 3 群は 11 例から成った。第 1 群及び第 3 群はブプレノルフィン / ナロキソンを DAA と同時に投与し，第 2 群は DAA を投与した 4 時間後にブプレノルフィン / ナロキソンを投与した。治験薬の濃度測定用に試験 8，9 及び 22 日目に血液試料を採取した。

第 1 群から第 3 群	試験 1–8 日目	試験 9–22 日目	試験 23–25 日目
	ブプレノルフィン / ナロキソン	DAA + ブプレノルフィン / ナロキソン	ブプレノルフィン / ナロキソン

DAA はいずれも非絶食下で投与し，ブプレノルフィン / ナロキソンは食事を開始して 30 分後に投与した。

第 1 群及び第 2 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*；第 3 群（DAA 2 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回，dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回

ブプレノルフィン / ナロキソン：ブプレノルフィンは 4 mg から 24 mg，ナロキソンは 1 mg から 6 mg の用量範囲であった。第 2 群では，ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA 投与 4 時間後に投与した。

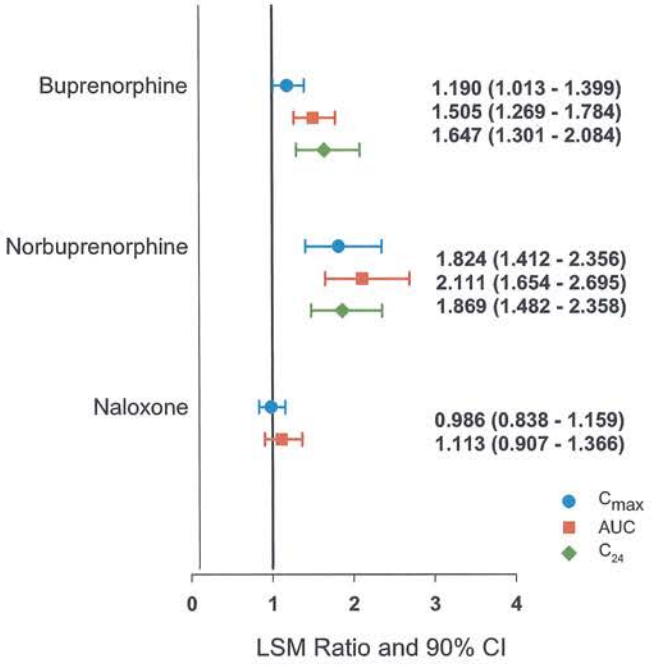
DAA 製剤：第 1 群：パリタプレビル（50 mg[redacted]錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg[redacted]錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）；第 2 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 配合錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）；第 3 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 配合錠）

第 1 群及び第 2 群の結果は，これらの群の DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）が国内における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 3 群）：比較（試験 22 日目対試験 8 日目）のため，（ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの）用量で正規化した C_{max}，AUC 及び C_{24} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-21 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-21. M[redacted]-100 試験，ブプレノルフィン DDI，第 3 群：LSM 比及び 90%信頼区間



第 3 群：パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠の第 III 相製剤
AUC_{24}：ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィン；AUC_t：ナロキソン.

ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA 2 剤併用と共に投与したとき，ナロキソンの曝露量（C_{max} 及び AUC_t）は同程度であった。

ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA 2 剤レジメンと同時に併用投与したとき，ブプレノルフィンの C_{max} 及び AUC の値は 19%から 51%増加した。曝露量のこの増加は，リトナビルによる CYP3A 阻害に起因すると考えられる。

ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA 2 剤レジメンと共に投与したとき，ノルブプレノルフィンの C_{max} 及び AUC の値は 82%から 111%増加した。これは，DAA による UGT1A1 阻害に起因すると考えられる。

ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン又はナロキソンの曝露量のこれらの増加には薬力学的作用の変化を伴わなかった。このため，ブプレノルフィン / ナロキソを DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル）と併用投与するとき，ブプレノルフィン / ナロキソンの用量調節は推奨されない。

DAA 曝露量に関する試験間比較から，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を用いる DAA 2 剤レジメンをブプレノルフィン / ナロキソンと併用投与したときのパリタプレビルの曝露量は，DAA を単独投与したこれまでの臨床試験で得られたパリタプレビルの曝露量と同程度であった。

試験間比較に基づくと，ブプレノルフィン / ナロキソンを併用投与したとき，オムビタスビル又はリトナビルの曝露量は影響を受けなかった。そのため，DAA 2 剤レジメンをブプレノルフィン / ナロキソンと併用投与するとき，パリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの用量調節は推奨されない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-100 試験）に示されている。

2.7.2.2.6.5　通常併用投与される薬剤との薬物間相互作用試験

M[redacted]-204 試験：抗うつ薬（エスシタロプラム及びデュロキセチン）との DDI 試験

目的：健康成人を対象として，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル ± dasabuvir*と単回併用投与したときのエスシタロプラム又はデュロキセチンの薬物動態，安全性及び忍容性並びにエスシタロプラム又はデュロキセチンと単回併用投与したときのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル ± dasabuvir*の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：2 パート（パート I：エスシタロプラム，パート II：デュロキセチン）から成るこの試験には，健康成人男女被験者（N = 48）を選択して組入れた。各パートは 24 例から成り，パートごとにこの 24 例を 1 : 1 の比率で無作為に第 1 群又は第 2 群に割付けた。治験薬の濃度測定用に試験 1，20 及び 21 日目に血液試料を採取した。

		試験日				
パート	レジメン	1 日目	2–6 日目	7–20 日目	21 日目	22–26 日目(パート I) 22 日目 (パート II)
I	DAA 3 剤 (第 1 群) ; DAA 2 剤 (第 2 群)			X	X	X
	エスシタロプラム 10 mg	X			X	
II	DAA 3 剤 (第 1 群) ; DAA 2 剤 (第 2 群)			X	X	X
	デュロキセチン 60 mg	X			X	

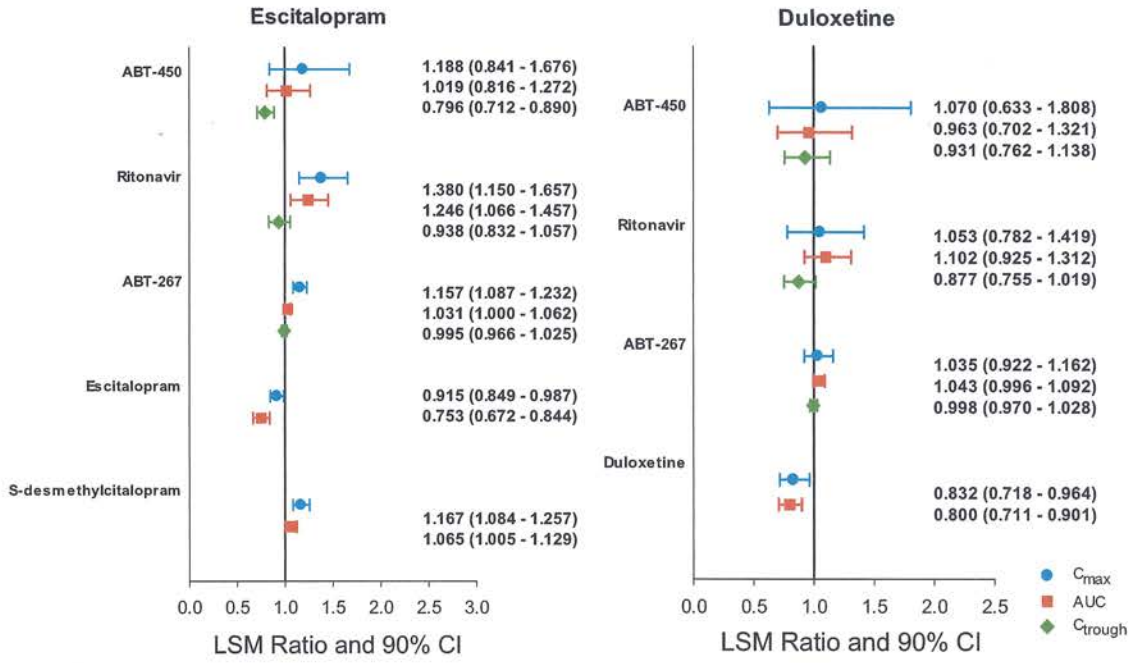
治験薬はいずれも非絶食下で投与した。
DAA 3 剤：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回
DAA 2 剤：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回
DAA 製剤：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠, dasabuvir*[redacted]mg 錠

第 1 群の結果は，この群の DAA 3 剤併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*）が本邦における評価対象ではないため示していない。

試験結果及び結論（第 2 群）：DAA（試験 21 日目対試験 20 日目）並びにエスシタロプラム及びデュロキセチン（試験 21 日目対試験 1 日目）に関する C_{max}，AUC 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を図 2.7.2-22 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-22. M[redacted]-204 試験，エスシタロプラム及びデュロキセチン DDI，第 2 群： LSM 比及び 90%信頼区間



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル
AUC_{∞}：エスシタロプラム，*S*-デスメチルシタロプラム及びデュロキセチン

エスシタロプラムを単回併用投与により，パリタプレビル及びオムビタスビルの定常状態における曝露量（C_{max} 及び AUC）は影響を受けなかったが（20%未満の変化），リトナビルの曝露量は，エスシタロプラムを併用せずに DAA 2 剤レジメンを投与したときと比較して最大 38%増加した。

エスシタロプラムを DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，エスシタロプラムの AUC は 25%減少したが，エスシタロプラムの C_{max} は影響を受けなかった。*S*-脱メチルシタロプラム（以下「*S*-DCT」）の曝露量は 17%以下の増加を示した。*S*-DCT は活性がエスシタロプラムの 1/7 である。そのため，エスシタロプラムは，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと併用投与するとき，用量調節が不要である。

デュロキセチンを定常状態に到達した DAA 2 剤レジメンと単回併用投与したとき，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，デュロキセチンを併用投与しないで DAA 2 剤を投与したときと比較して影響を受けなかった（20%未満の変化）。

定常状態に到達した DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，デュロキセチンの曝露量は影響を受けなかった（20%以下の変化）。このため，デュロキセチンを DAA 併用レジメンと共に投与するとき，デュロキセチンの用量調節は不要である。DAA 2 剤レジメンをエスシタロプラム

又はデュロキセチンと併用投与するとき，パリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの用量調節は推奨されない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-204 試験）に示されている。

2.7.2.2.7 欧米人（外国人）被験者における併用レジメン（パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* 又はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル+dasabuvir*）の一部として投与した dasabuvir* との薬物間相互作用試験

多数の薬物相互作用試験が他の DAA 併用（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* 又はパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*）とともに実施された。

薬物相互作用が DAA 3 剤併用であるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* に関して評価されたが，DAA 2 剤併用であるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルに関して評価されなかったものとしてカルバマゼピン，経口避妊薬，アルプラゾラム，ゾルピデム，ジアゼパム，アムロジピン，フロセミド，ダルナビル 1 日 2 回，ダルナビルタ 1 日 1 回及びリルピビリンがある。DAA 2 剤又は DAA 3 剤の併用薬物療法に及ぼす影響は既存の試験を通して一般的に整合性が認められたので，これらの薬剤に対してもパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* レジメンの結果をパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルレジメンに外挿することができる。カルバマゼピンによる酵素誘導も DAA 3 剤レジメンから DAA 2 剤レジメンに外挿することができる。

ゲムフィブロジルの影響はパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* 併用で評価された。オムビタスビルは CYP2C8 の基質ではない。しかしながら，dasabuvir* の代謝には CYP2C8 が含まれ，この試験は CYP2C8 の阻害が dasabuvir* の曝露量に及ぼす影響を主として評価するために行われた。この試験結果はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用に外挿できる。

もう一つの薬物相互作用試験では，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩（Atripla として投与）と併用したパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。エファビレンツ（CYP3A4 誘導剤）をベースにしたレジメンをパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* と併用するとアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）の上昇及びその結果として試験の早期中止がもたらされた。よって，エファビレンツをベースとするレジメンと DAA 2 剤又は DAA 3 剤との併用は禁忌とすべきである。

M[redacted]-196 試験：ゲムフィブロジルによる CYP2C8 阻害が DAA に及ぼす影響

目的：CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジルが，パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* 併用の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。

試験デザイン：健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 12）を本試験に組入れ，下表に従って治験薬を投与した。治験薬の濃度測定用に，試験 1 日目及び 6 日目に血液試料を採取した。

*新薬承認情報提供時に置き換え