	試験日							
レジメン	1	2	3	4	5	6	7	8
パリタプレビル/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted]mg	X					X		
ゲムフィブロジル 600 mg BID				X	X	X	X	X

DAA は非絶食下で投与した。
ゲムフィブロジルは，試験 6 日目の朝に DAA と朝食開始後併用投与したときを除いて，朝食を開始する約 30 分前及び軽い夕食を開始する約 30 分前に投与した。
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），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）

試験結果及び結論：ゲムフィブロジルと併用投与したとき，パリタプレビルの曝露量は 21%から 38%増加した。リトナビルの曝露量は，ゲムフィブロジルを併用投与有り無しで同程度（20%未満の減少）であった。パリタプレビル及びリトナビルの $t_{1/2}$ 値は，ゲムフィブロジル併用投与による影響を受けなかった。

ゲムフィブロジルと併用投与した後，パリタプレビルの曝露量は約 38%増加した。これは，OATP 阻害に起因すると考えられる。*in vitro* のデータによればオムビタスビルは CYP2C8 により代謝されないので，オムビタスビルの曝露量に及ぼすゲムフィブロジルの影響は評価されなかった。パリタプレビルの曝露量はゲムフィブロジル存在下の方が高かったが，それは臨床的に意義があるとは考えられなかった。したがって，パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルはゲムフィブロジルと共に投与することができる。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-196 試験）に示されている。

M[redacted]-027 試験：CYP3A 誘導剤カルバマゼピンとの DDI 試験

目的：CYP3A 誘導剤カルバマゼピン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 ± dasabuvir*の薬物動態，安全性及び忍容性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*有無と併用投与したときのカルバマゼピンの薬物動態，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 = 24）を組入れた。第 1 群（DAA 3 剤併用レジメン）は，試験期間 1 及び 2 の両方を完了した被験者 12 例から成った。治験薬の濃度測定用に，試験 1 日目（試験期間 1）並びに試験 21 日目及び 22 日目（試験期間 2）に血液試料を採取した。第 1 群の結果に基づいて，第 2 群（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルによる DAA 2 剤レジメン）は実施しなかった。

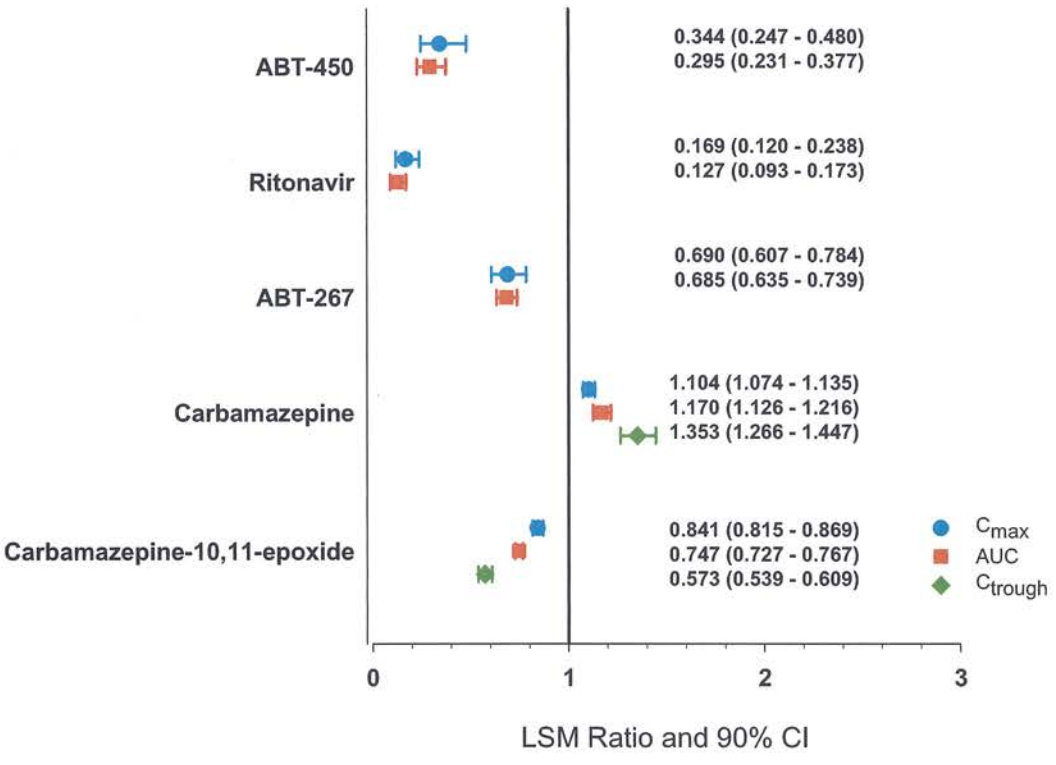
*新薬承認情報提供時に置き換え

	試験期間 1		試験期間 2			
第 1 群	試験 1 日目	7 日間ウォッシュアウト	試験 1–3 日目	試験 4–21 日目	試験 22 日目	試験 23–24 日目
	DAA 単回投与		CBZ 200 mg QD	CBZ 200 mg BID	CBZ 200 mg BID + DAA 単回併用投与	CBZ 200 mg BID

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/オムビタスビル 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted] mg 単回併用投与
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)

試験結果及び結論：DAA に関して（試験 22 日目対試験期間 1）並びにカルバマゼピン及びそのエポキシド代謝物に関して（試験 22 日目対試験 21 日目）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 2.7.2-23 に示す。

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



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
AUC_{∞}：DAA；AUC_{12} 及び C_{12}：カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10,11-エポキシド

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 CYP3A4 による代謝がごくわずかである（2.6.4 項）。DAA 3 剤を定常状態のカル

*新薬承認情報提供時に置き換え

バマゼピ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（C_{max}及びAUC_{∞}）は，カルバマゼピンを併用せずにDAAを投与したときと比較して，各々66%–71%，83%–87%及び31%–32%低下した。DAAと単回併用投与したとき，カルバマゼピンを単独投与したときと比較して，カルバマゼピンのC_{max}及びAUCは同程度であり（20%未満の変化），C_{trough}は35%増加し，カルバマゼピンの代謝物の曝露量（C_{max}，AUC_{12}，C_{trough}）は最大43%低下した。

強力なCYP3A4誘導剤カルバマゼピンの存在下，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量の有意な低下は，DAA 2剤併用レジメンの治療効果の低下及びウイルス反応の損失につながると思われる。したがって，DAA併用レジメンをカルバマゼピンのような強力なCYP3A誘導剤と併用投与することは禁忌である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-027試験）に示されている。

M[redacted]-205試験：経口避妊薬とのDDI試験

目的：エチニルエストラジオール（以下「EE」）及びnorgestimate（以下「NGM」）を含有する複合経口避妊薬（以下「COC」），ノルエチステロン（以下「NET」）を含有する黄体ホルモン単独ピル（以下「POP」）又はEE及びNETを含有するCOCと併用投与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明らかにすること，並びにパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル ± dasabuvir* と併用投与したときのこれら避妊薬をパリタプレビル/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明らかにすること。

試験デザイン：これは，単施設無作為化反復投与非盲検 4 群試験であった。第 1 群及び第 2 群の被験者登録は，安全性の理由のために早期に中止した。第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した

*新薬承認情報提供時に置き換え

第 1 群 [a] 及び第 2 群 [b]	試験 1–9 日目	試験 10–21 日目	試験 22–28 日目
DAA	--	X	X
Ortho-Cyclen®(EE/NGM 35/250 µg)	X	X	--
第 3 群 [a]	試験 1–3 日目	試験 4–17 日目	試験 18–24 日目
DAA	--	X	X
Jolivette® (NET 0.35 mg)	X	X	--
第 4 群 [a]	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目 [c]	試験 22–28 日目
DAA	--	X	X
Balziva® (EE/NET 35 µg/0.4 mg)	X	X	--

a. 第 1 群，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 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回

b. 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 1 日 1 回

c. 第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した。

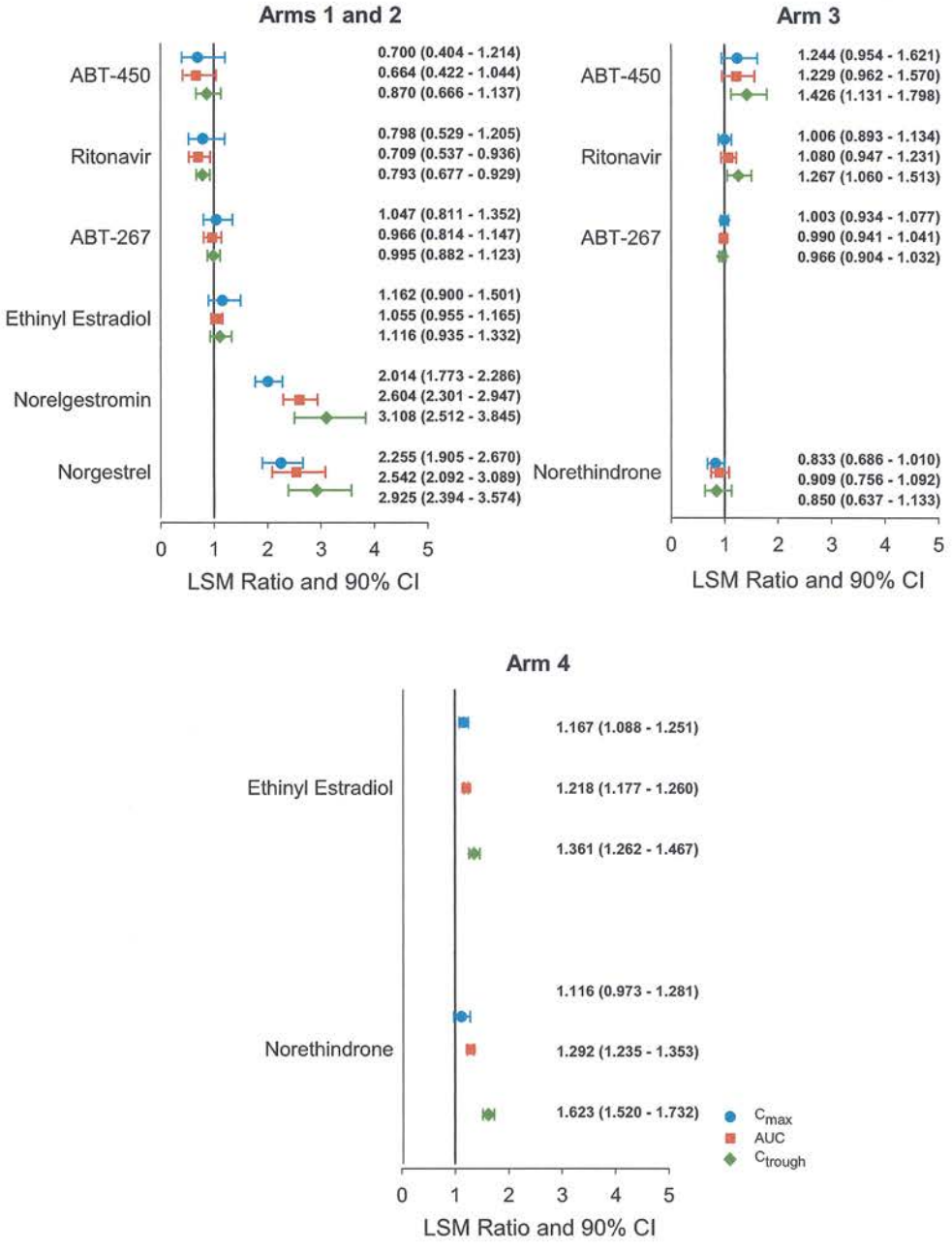
治験薬はいずれも非絶食下で投与し，経口避妊薬はいずれも 1 日 1 回投与した。

DAA 製剤：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠，dasabuvir* 2[redacted] mg 錠

試験結果及び結論：比較（第 1 群及び第 2 群：EE，norelgestromin［以下「NGMN」］及びノルゲストレル［以下「NG」］ = 試験 21 日目対試験 9 日目，DAA = 試験 21 日目対試験 28 日目；第 3 群：NET = 試験 17 日目対試験 3 日目，DAA = 試験 17 日目対試験 24 日目；第 4 群：EE 及び NET = 試験 8 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 2.7.2-24 に示す。第 1 群（N = 3）及び第 2 群（N =6）から入手することのできるデータは限定的であるため，第 1 群と第 2 群のデータを統合して統計学的解析を実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



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，エチニルエストラジオール，norelgestromin，ノルゲストレル及びノルエチステロンでは AUC_{24}

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin，ノルゲストレル及びノルエチステロンでは C_{24}

第 1 群及び第 2 群（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル ± dasabuvir* + EE +NGM）：エチニルエストラジオール及び norgestimate の複合経口避妊薬をパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル又はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* の併用レジメンと併用投与したとき，エチニルエストラジオールの曝露量が受ける影響はごくわずか（17%未満の増加）であったが，norgestimate の代謝物 norelgestromin 及びノルゲストレルの C_{max} 値及び AUC 値は約 100%から 160%増加した。

オムビタスビルの定常状態下薬物動態は変化しなかったが，パリタプレビルの曝露量は約 30%減少し，リトナビルの曝露量は 20%から 30%減少した。

DAA を経口避妊薬と併用投与したときに DAA の曝露量が低下しても，DAA の安全性や有効性に臨床的な意味を持つ影響は及ぼさないと考えられるため，DAA の用量調節は推奨されない。

第 3 群（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* + NET）：黄体ホルモン単独経口避妊薬ノルエチステロンをパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* レジメンと併用投与したとき，ノルエチステロンの曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は影響を受けなかった（17%以下の減少）。ノルエチステロンは，DAA 3 剤併用レジメンと併用投与する場合に用量調節が不要であると考えられる。

ノルエチステロン及び DAA 3 剤レジメンを併用投与することによって，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC の値が各々24%及び 23%増加した。オムビタスビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ノルエチステロンを併用投与しなかったときと同程度であった。

黄体ホルモン単独経口避妊薬ノルエチステロンと併用投与したときにパリタプレビルの曝露量が増加しても，DAA の安全性には臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられるため，DAA の用量調節は推奨されない。

第 4 群（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir*+ EE + NET）：エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの複合経口避妊薬をパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* の併用レジメンと併用投与したとき，エチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC はやや影響を受けたが（17%から 22%増加），ノルエチステロンの AUC 値は約 29%増加した。

第 1 群，第 2 群及び第 4 群では，DAA をエチニルエストラジオール及び黄体ホルモンと併用投与したとき，5 例の被験者にグレード 3+ の ALT 上昇が認められた。第 3 群（黄体ホルモン単独投与）には，グレード 3+ の ALT 上昇はみられなかった。EE を含有する COC を DAA 2 剤レジメンを含む DAA と併用投与することは禁忌である。

ノルエチステロンのみを含有する避妊薬では用量調節が不要である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-205 試験）に示されている。

M[redacted]-324 試験：アルプラゾラム及びゾルピデム酒石酸塩との 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 + dasabuvir*がアルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩単回投与時の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにアルプ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩単回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*の定常状態における薬物動態，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：成人男女被験者（N = 24）を対象とするこの2パートから成る第I相試験は，パートIではDAAとアルプラゾラムとの間の相互作用，パートIIではDAAとゾルピデム酒石酸塩との間の相互作用を評価した。パートIでは，治験薬の濃度測定用に試験1，17及び18日目に血液試料を採取した。パートIIでは，治験薬の濃度測定用に試験1，16及び17日目に血液試料を採取した。

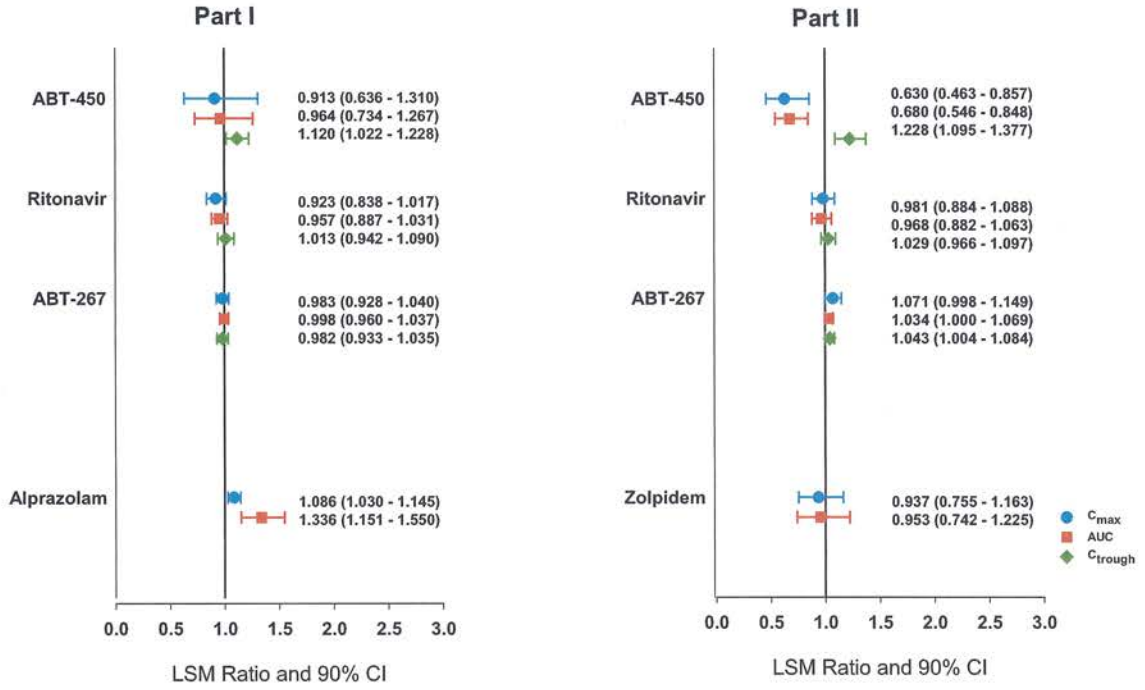
		治験薬レジメン	
パート	N	相互作用薬	DAA 3剤併用レジメン
I	12	アルプラゾラム 0.5 mg： 試験1日目及び18日目	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted]mg BID: 試験4–21日目
II	12	ゾルピデム酒石酸塩 5 mg: 試験1日目及び17日目	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted]mg BID: 試験3–18日目

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

試験結果及び結論：比較（パートI：DAAでは試験18日目対試験17日目，アルプラゾラムでは試験18日目対試験1日目；パートII：DAAでは試験17日目対試験16日目，ゾルピデムでは試験17日目対試験1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2.7.2-25に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



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_{∞}：アルプラゾラム及びゾルピデム

DAA 3 剤併用レジメン（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回）をアルプラゾラム 0.5 mg 単回経口投与と併用したとき，定常状態に到達したパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は影響を受けなかった（20%未満の変化）。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与したとき，アルプラゾラムの C_{max} は影響を受けなかったが（9%増加），アルプラゾラムの AUC 値は 34%増加した。アルプラゾラムの曝露量増加はリトナビルによる CYP3A4 阻害に起因すると考えられる。dasabuvir* は CYP3A の阻害剤ではないので，これらの結果は DAA 2 剤レジメンに外挿することができる。臨床反応に基づいて，アルプラゾラムの用量を減量することを考えてもよい。DAA をアルプラゾラムと併用投与するとき，パリタプレビルや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。

DAA 3 剤併用レジメン（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回）をゾルピデム酒石酸塩 5 m 単回経口投与と併用したとき，定常状態に到達したリトナビル及びオムビタス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，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC_{24} の値は，各々最大 37%及び 32%減少した。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回

*新薬承認情報提供時に置き換え

をゾルピデム酒石酸塩と併用投与したとき，ゾルピデム酒石酸塩の C_{max} 及び AUC の値は影響を受けなかった（20%未満の変化）。

ゾルピデム酒石酸塩を DAA 2 剤レジメン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]-324 試験）に示されている。

M[redacted]-325 試験：フロセミド及びアムロジピンベシル酸塩との 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 + dasabuvir*が単回投与したフロセミド又はアムロジピンベシル酸塩の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにフロセミド又はアムロジピンアムロジピンベシル酸塩の単回投与がパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル + dasabuvir* の定常状態における薬物動態，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：成人男女被験者（N = 26）を対象とするこの 2 パートから成る第 I 相試験は，パート I では DAA とフロセミドとの間の相互作用，パート II では DAA とアムロジピンアムロジピンベシル酸塩との間の相互作用を評価するものであった。パート I では，治験薬の濃度測定用に試験 1，16 及び 17 日目に血液試料を採取した。パート II では，治験薬の濃度測定用に試験 1，24 及び 25 日目に血液試料を採取した。

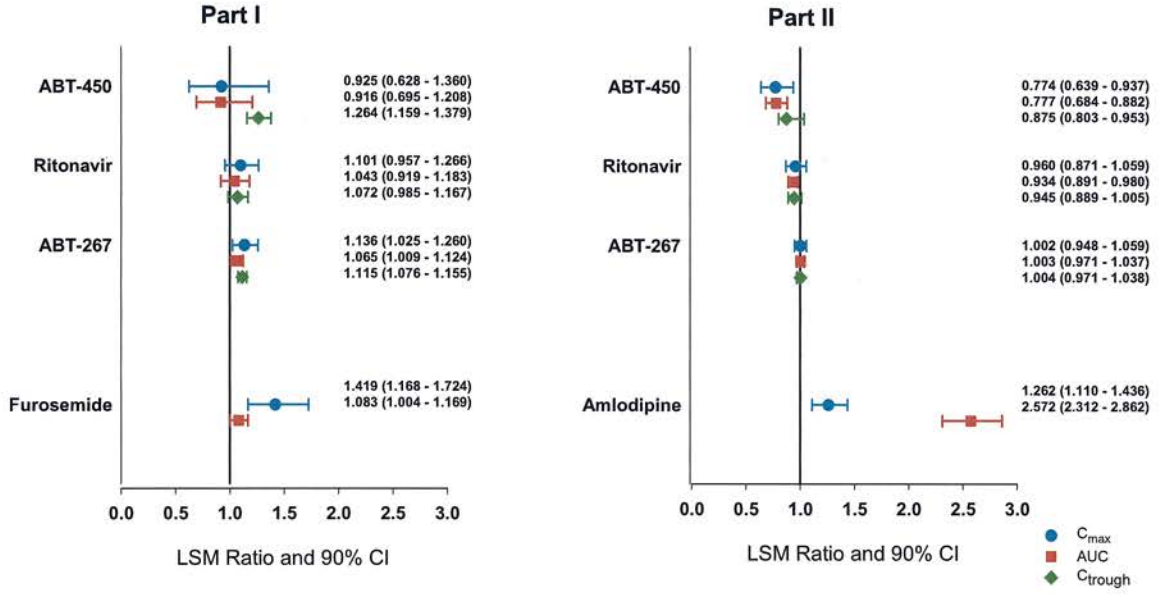
		治験薬レジメン	
パート	N	相互作用薬	DAA 3 剤併用レジメン
I	12	フロセミド 20 mg: 試験 1 日目及び 17 日目	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted]mg BID: 試験 3–18 日目
II	14	アムロジピンベシル酸塩 5 mg: 試験 1 日目及び 25 日目	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID: 試験 11–34 日目

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

試験結果及び結論：比較（パート I：DAA では試験 17 日目対試験 16 日目，フロセミドでは試験 17 日目対試験 1 日目；パート II：DAA では試験 25 日目対試験 24 日目，アムロジピンでは試験 25 日目対試験 1 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 2.7.2-26 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



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_{∞}：フロセミド及びアムロジピン

DAA 3 剤併用レジメン（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回＋dasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回）をフロセミド 20 mg と単回経口併用投与したとき，定常状態に到達したパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{max} 値及び AUC 値は影響を受けなかった（20%未満の変化）。DAA 3 剤併用レジメンとの併用投与はフロセミドの AUC に影響を及ぼさなかったが，フロセミドの C_{max} は 42%増加した。この相互作用の機序は，DAA による UGT1A1 阻害によるものであると考えられる。フロセミドが早く高いピーク濃度に達するため，被験者の臨床モニタリングが推奨される。dasabuvir* は UGT1A1 の阻害剤であり DAA 2 剤レジメンの影響は少ない可能性がある。前もってフロセミドの用量を減量することは必要ないと考えられるが，臨床反応に基づいて，フロセミドの用量を 50%まで減量することを考えることも可能である。DAA をフロセミド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。

DAA 3 剤併用レジメンをアムロジピンベシル酸塩 5 mg と単回経口併用投与したとき，定常状態に到達したリトナビル及びオムビタスビルの曝露量は影響を受けなかったが，パリタプレビルの C_{max} 値及び AUC 値は最大 23%減少した。DAA 3 剤レジメンとの併用投与は，リトナビルによる CYP3A 阻害が原因でアムロジピンの C_{max} 及び AUC を各々26%及び 157%増加させた。dasabuvir* は CYP3A の阻害剤ではないので，これらの結果は DAA 2 剤レジメンに外挿することができる。この相互作用に基づき，欧米人被験者では DAA と共に投与するときアムロジピンの

*新薬承認情報提供時に置き換え

用量の 50%減量が推奨される。日本人被験者においては更にセーフティーマージンを付与するために，アムロジピン又は他の Ca 拮抗剤を最低用量から開始することが推奨される。

DAA をアムロジピ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]-325 試験）に示されている。

M[redacted]-104 試験：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®）との DDI 試験

目的：定常状態下でエファビレンツ，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®）と併用投与したパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* ±オムビタスビルの薬物動態，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 + dasabuvir* ±オムビタスビルと併用投与したエファビレンツ，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 = 16）を組入れた。第 1 群及び第 2 群は各々18 例から成ることとし，無作為に 1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に割付けることになっていた（1 コホート当たり 9 例）。実際には，第 1 群はコホート 1（N = 9）及びコホート 2（N = 7）の 16 例から成った。第 1 群を実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に安全性の理由から試験を中止したために，この試験の第 2 群は実施しなかった。治験薬の濃度測定用に試験 14 日目及び第 28 日目に血液試料を採取した。

第 1 群	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		DAA	DAA + Atripla
	コホート 2	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		Atripla	DAA + Atripla

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*
DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回, dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回.
Atripla レジメン：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 600/200/300 mg 1 日 1 回
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg SDD 錠），リトナビル（100 mg カプセル），dasabuvir*([redacted]mg 錠）

試験結果及び結論：この試験は，第 1 群を実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に安全性の懸念（忍容性及び肝酵素値上昇）が原因で打ち切ったことから，DAA を Atripla と併用投与したときの定常状態での薬物動態データを収集することができなかった。したがって，薬物動態データに関して統計学的解析は実施せず，Atripla と DAA（dasabuvir* 及びパリタプレビル/リトナビル）との間の薬物間相互作用を評価しなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

パリタプレビル及びリトナビルの定常状態下薬物動態パラメータ並びにトラフ濃度は，同じ又は同様の用量レベルを用いた他の DAA 2 剤試験で認められた値と同程度であった。Atripla 単独投与後，定常状態に到達したエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの曝露量は，Atripla の処方情報に報告されている定常状態下のデータと同程度であった。

エファビレンツ（CYP3A4 誘導剤）をベースとするレジメンをパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir*と併用投与することによって ALT の上昇が生じ，それによってこの試験が早期中止となったことから，エファビレンツをベースとするレジメンを DAA 2 剤併用と共に投与することは禁忌とすべきである。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-104 試験）に示されている。

M[redacted]-506 試験：ダルナビル 1 日 2 回投与との DDI 試験

目的：定常状態下でダルナビルと併用投与したパリタプレビル/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*と併用投与したダルナビルの薬物動態，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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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，朝にリトナビル 100 mg をダルナビル 800 mg と併用投与した。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），リトナビル 100 mg をダルナビルと共に夕投与した。試験 1 日目から 14 日目まで（コホート 2）リトナビル 100 mg を朝夕投与のダルナビルと共に投与した。試験 15 日目から 28 日目まで（コホート 2），リトナビル 100 mg をダルナビルとともに夕投与した。

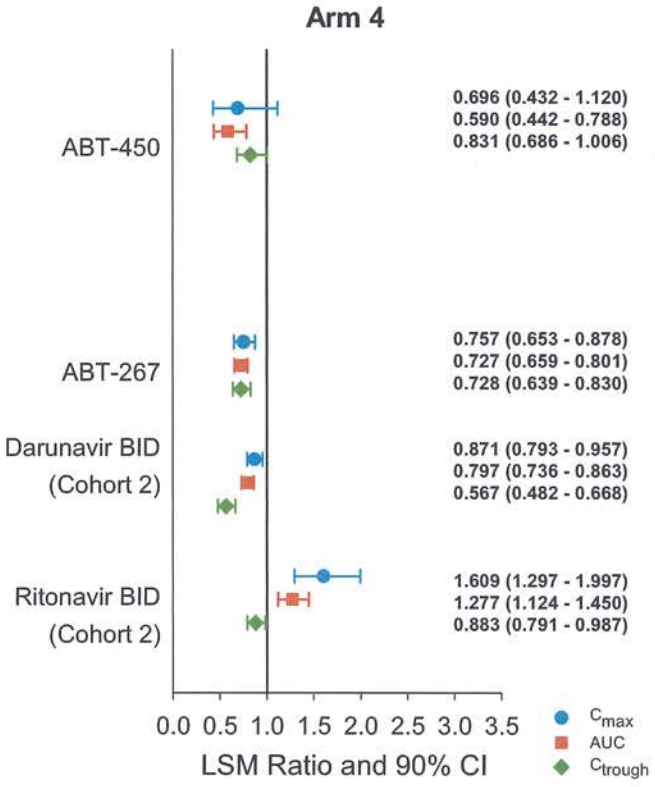
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted] mg 錠）

本項では本試験の第 4 群（ダルナビル 1 日 2 回）の結果を記載した。ダルナビル 1 日 1 回レジメンによる第 2 群の詳細は 2.7.2.2.6.2.項に記載した。

試験結果及び結論（第 4 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 2.7.2-27 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル
第 4 群（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir* + ダルナビル 1 日 2 回
AUC_{24} 及び C_{24}：パリタプレビル及びオムビタスビル
AUC_{12} 及び C_{12}：ダルナビル及びリトナビル

第 4 群（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* + ダルナビル 1 日 2 回）：ダルナビルの C_{max} 及び AUC の値は DAA を併用しない 1 日 2 回投与時と同程度であったが，ダルナビルのトラフ値は DAA が存在すると 43%低かった。パリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量は各々30%–41%及び 24%–27%減少した。一方，リトナビルの曝露量は 28%-61%増加した。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ので，用量調節は推奨されない。

パリタプレビルの曝露量は DAA のレジメンに依存するとともに，ダルナビルの投与頻度にも依存する。より高いパリタプレビルの曝露量が 1 日 1 回レジメンで認められた（2.7.2.2.6.2.項）。これらの相互作用のメカニズムは明らかではない。

ダルナビルを DAA と併用投与するとき，ダルナビルの用量調節は不要であるが，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと同時投与する際には追加のリトナビルは不要である。ダルナビルをパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと同時投与しない場合，リトナビル 100 mg

*新薬承認情報提供時に置き換え

と共に投与する必要がある。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-506 試験）に示されている。

M[redacted]-202 試験：リトナビルと共に 1 日 1 回夕投与するダルナビルとの DDI 試験

目的：定常状態下でダルナビル及びリトナビルの 1 日 1 回夕（QPM）投与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 ± 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 ± dasabuvir*と併用投与したときのダルナビル及びリトナビル（1 日 1 回夕）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（計画被験者数 48 例，実際の被験者数 24 例）を組入れた。試験は，1 群当たり 24 例の 2 投与群から成り，投与群ごとに無作為に 1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に被験者を割付けた（1 コホート当たり 12 例）。治験薬の濃度測定用に試験 13，14，27 及び 28 日目に血液試料を採取した。第 1 群の結果に基づいて，この試験の第 2 群は実施しなかった。

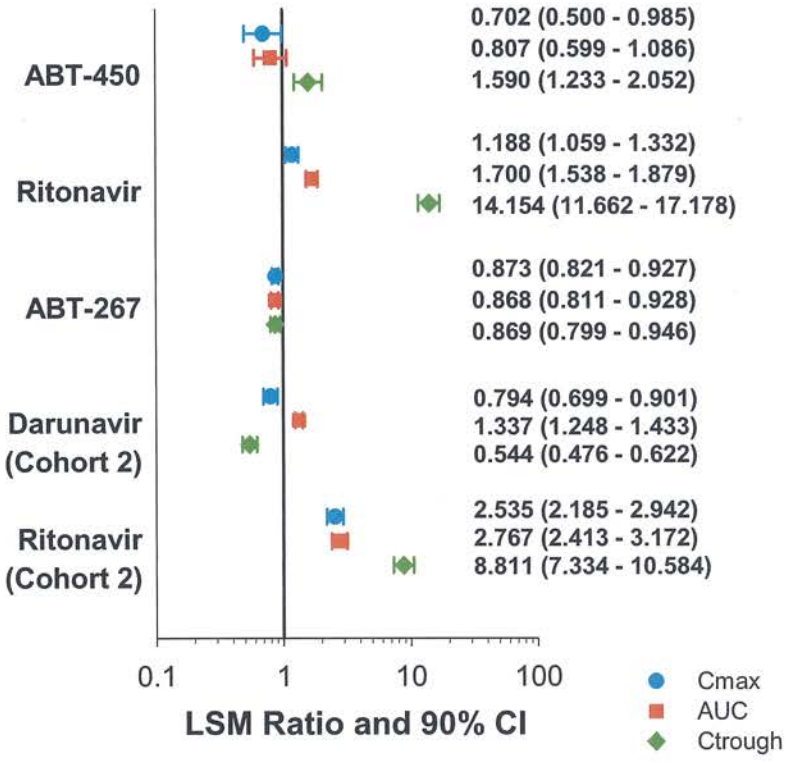
第 1 群 及び第 2 群	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		DAA	DAA + ダルナビル + リトナビル
	コホート 2	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		ダルナビル + リトナビル	DAA + ダルナビル + リトナビル

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（投与せず）
DAA レジメン：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
ダルナビルレジメン：ダルナビル 800 mg 1 日 1 回夕 + リトナビル 100 mg 1 日 1 回夕
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

試験結果及び結論：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 のダルナビル及びリトナビルでは試験 27 日目対試験 13 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 2.7.2-28 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



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，オムビタスビル，ダルナビル及びリトナビル
注： リトナビルレジメンは，1 日目から 14 日目までは 100 mg 1 日 1 回で，15 日目から 28 日目までは 100 mg 1 日 2 回であった。

ダルナビル及びリトナビルを DAA 3 剤レジメンと 1 日 1 回夕併用投与したとき，オムビタスビルの曝露量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} 及び AUC の値は最大 30%という軽度の低下を示した。併用投与している間，リトナビルの曝露量は増加した。これは主として，DAA レジメン又はダルナビル + リトナビルの 1 日 1 回夕レジメンではリトナビルの用量が 100 mg であったのに対して，併用投与の間リトナビルの用量が 200 mg と高用量になることに主として起因すると考えられた。リトナビルの C_{trough} が大幅に増加したのは，併用投与期間中にリトナビルの用量が増加したこと及び投与頻度が増加（1 日 1 回から 1 日 2 回）したことの両方に原因があった。これらの DAA の曝露量の減少が DAA の安全性及び有効性に影響を及ぼすとは考えられない。

ダルナビル + リトナビルを 1 日 1 回夕（QPM）DAA 3 剤と併用投与したとき，ダルナビル + リトナビルのみを投与したときと比較して，定常状態でのダルナビルの C_{max} が 21%低下し，AUC は 34%増加したのに対して，ダルナビルの C_{trough} は約 45%低くなった。

ダルナビル又は DAA の曝露量の変化が臨床的な意味を持つとは考えられず，用量変更は推奨されない。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-202 試験）に示されている。

M[redacted]-782 試験：リルピビリンとの DDI 試験

目的：定常状態下でリルピビリンと併用投与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 + dasabuvir* と併用投与したリルピビリンの薬物動態，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 = 60）を組入れた。試験は 1 群当たり 20 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（1 コホート当たり 10 例）。第 1 群では，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 2 群及び第 3 群では，治験薬の濃度測定用に試験 13，14，15，27 及び 28 日目に血液試料を採取した。

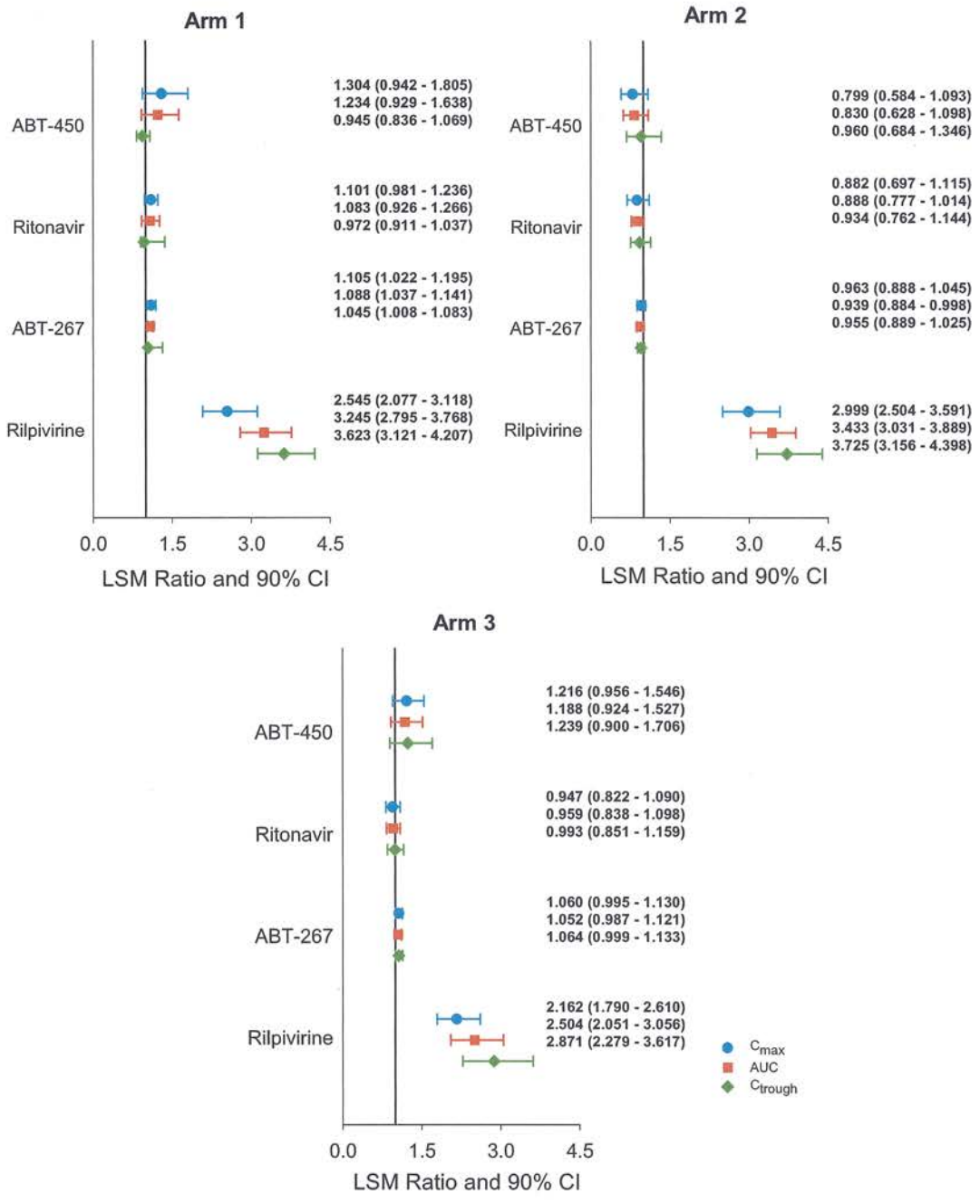
第 1 群から第 3 群	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		DAA	DAA + リルピビリン 25 mg
	コホート 2	試験 1–14 日目	試験 15–28 日目
		リルピビリン 25 mg	DAA + リルピビリン 25 mg

第 1 群：コホート 1 及びコホート 2 とも，治験薬はいずれも非絶食下で投与した。リルピビリンは朝投与した。
第 2 群：コホート 1 及びコホート 2 とも，DAA は非絶食下で投与した。リルピビリンは，コホート 2 の試験 1 日目から 14 日目までは夜に非絶食下で投与し，コホート 1 及びコホート 2 の試験 15 日目から 28 日目までは，夕食の 4 時間後（半ば空腹の条件）に投与した。
第 3 群：コホート 1 及びコホート 2 とも，治験薬はいずれも非絶食下で投与した。リルピビリンは，夕食と共に夕投与した。
第 1 群から第 3 群まで（DAA 3 剤）：パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*
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，リルピビリン 25 mg 1 日 1 回
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

試験結果及び結論：比較（DAA 及びリトナビルでは試験 28 日目対試験 14 日目，リルピビリンでは試験 28 日目対試験 14 日目［第 1 群］並びに試験 27 日目対試験 13 日目［第 2 群及び第 3 群］）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 2.7.2-29 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



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，オムビタスビル及びリルピビリン（第 1 群から第 3 群）

定常状態に到達したオムビタスビル及びリトナビルの曝露量は，リルピビリンの影響を受けなかった（20%未満の変化）。しかし，パリタプレビルの曝露量は，リルピビリンを併用投与したときに最大 30%増加した。これらの変化は DAA の安全性及び有効性に影響を及ぼさないことが予想される。しかし，リルピビリンを DAA 3 剤レジメンと併用投与したとき，定常状態下のリルピビリンの曝露量は，投与スケジュールに関わらず，リトナビルによる CYP3A 阻害により有意に増加した（C_{max}，AUC_{24} 及び C_{trough} が約 100%から 300%増加）。

DAA 3 剤レジメンと併用投与した後にみられるリルピビリンの C_{max} の増加の大きさ（約 100%から 200%）及びリルピビリン 25 mg 1 日 1 回レジメンによってリルピビリンの曝露量が 2.6 倍増加することに伴って QTc が約 11 ms 延長されるとの報告（エジュラント添付文書）から考えて，リルピビリンは，ラベル表示されている 25 mg 1 日 1 回という用量で DAA 2 剤併用レジメンと併用投与するとき注意が必要である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-782 試験）に示されている。

M[redacted]-197 試験：ジアゼパムとの DDI 試験（パート I）

目的：健康成人被験者において，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 + dasabuvir* が単回投与したジアゼパムの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにジアゼパムの単回投与がパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル + dasabuvir* の定常状態における薬物動態，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：健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 30）を本試験に組入れた。試験は各パート 15 例の 2 パートからなった。パート I では DAA 及びリトナビルの分析のために試験 35 日目及び 36 日目に，更にジアゼパム，ノルジアゼパム及びマイナーな代謝物であるオキサゼパム及びテマゼパムの分析のために試験 1 日目及び 36 日目に血液試料を採取した。

	レジメン	
パート	ジアゼパム単回投与（パート I）	パリタプレビル/r/オムビタスビル（QD）及び dasabuvir*（BID）
I	試験 1 及び 36 日目	試験 22–45 日目

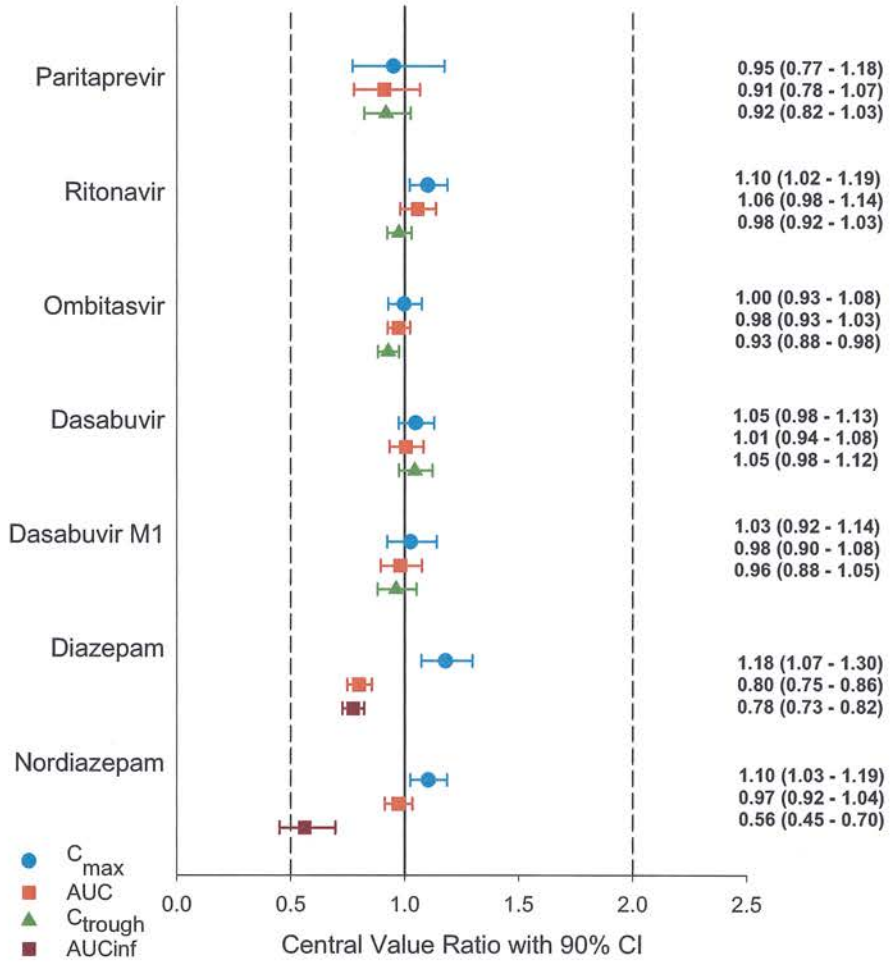
用量： ジアゼパム 2 mg，パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25/ mg 1 日 1 回 +dasabuvir*[redacted]mg1 日 2 回

パート II の結果及び考察を本文書には記載していない。

パート I の試験結果及び結論：DAA 3 剤レジメン + ジアゼパム：DAA 3 剤レジメンの比較（試験 36 日目対 35 日目）並びにジアゼパム及びノルジアゼパムの比較（試験 36 日目対 1 日目）のための中心値の比及び 90% CI を図 2.7.2-30 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



a. ノルジアゼパムの AUC_t は 3%だけ低く，外挿部分の AUC は DAA 3 剤レジメン併用で 19.5%，ジアゼパム単独投与で 46%であった。

注：AUC = AUC_{0-24}（パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル）；AUC_{0-12}（dasabuvir*及び dasabuvir*の代謝物 M1）；AUC_∞（ジアゼパム及びノルジアゼパム）；トラフ濃度（C_{trough}）= C_{24}（パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル）；C_{12}（dasabuvir*及び dasabuvir*の代謝物 [redacted]）

DAA 3 剤レジメンはジアゼパム及びノルジアゼパムの C_{max} の値を各々約 18%及び 10%増加させ，ジアゼパム及びノルジアゼパムの AUC の値を各々約 22%及び 44%減少させた。一方，ノルジアゼパムの AUC_{inf} の 44%の低下が認められたが，AUC_t の減少はわずか 3%であった。この差はおそらくノルジアゼパムのより大きな外挿面積を反映していると考えられる（DAA 有り無しで 19.5%及び 46%）。DAA 3 剤レジメン併用により，ジアゼパム及びノルジアゼパムの半減期は各々36 時間から 31 時間及び 137 時間から 66 時間に減少した。ジアゼパムのマイナーな代謝

*新薬承認情報提供時に置き換え

物であるオキサゼパム及びテマゼパムの測定した濃度の大部分は定量下限未満であったので，オキサゼパム及びテマゼパムに関する統計解析は提示しなかった。ジアゼパム 2 mg の単回経口投与はパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの定常状態曝露量に影響を及ぼさなかった（10%以下の変化）。

ジアゼパムは CYP3A4/5 でマイナーな代謝物であるテマゼパムに代謝され，CYP3A4 及び CYP2C19 により主代謝物のノルジアゼパムに代謝される。ノルジアゼパム及びテマゼパムは CYP3A4 により，更にもう一つのマイナーな活性代謝物であるオキサゼパムに代謝される。テマゼパム及びオキサゼパムは多くの部分がグルクロン酸抱合により消失する。リトナビルは CYP3A の強力な阻害剤であるが，ジアゼパムの曝露量は DAA 3 剤レジメン存在下で顕著に増加しなかった。ジアゼパムの C_{max} は 18%増加し，これはおそらく腸管の CYP3A 阻害によると考えられる。ジアゼパムの AUC の 22%の減少は，おそらくリトナビルによる CYP2C19 の誘導に起因すると考えられる。DAA 3 剤レジメンによる CYP3A4/5 の阻害は，ジアゼパムの代謝を主として CYP2C19 にシフトさせ，リトナビルは CYP2C19 による代謝を誘導し，結果としてノルジアゼパムの AUC の減少をもたらしたと考えられる。DAA 3 剤レジメンがオメプラゾール（CYP2C19 基質）の曝露量を約 40%減少させたとき，同様の相互作用が認められた。dasabuvir* は CYP3A4 の阻害剤ではなく，CYP2C19 の誘導剤でもないので，これらの結果は DAA 2 剤レジメンに外挿できる。

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，前もってジアゼパムの用量調節は必要ないが，臨床的に示唆されることがあれば，より高用量のジアゼパムを考慮することができる。ジアゼパムと併用投与するときパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの用量調節は必要とされない。

本試験結果の詳細は治験総括報告書（M[redacted]-197 試験）に示されている。

2.7.2.2.8 特別な患者集団における試験

M[redacted]-215 試験：肝機能障害に関する試験

目的：Child-Pugh スコアによって評価される肝機能が正常な被験者並びに軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象としてパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* を単回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：この試験では，成人男女被験者（N = 24）を 4 投与群に組入れた。内訳は，軽度肝機能障害被験者（6 例，Child-Pugh A），中等度肝機能障害被験者（6 例，Child-Pugh B），重度肝機能障害被験者（5 例，Child-Pugh C）及び肝機能正常被験者（7 例）であった。肝機能が正常な被験者を，年齢（± 5 歳），体重（± 5 kg），性別，喫煙状況（喫煙者対非喫煙者）及び民族に基づいて軽度肝機能障害を有する被験者とマッチさせた。非絶食下で，パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg（パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠及びリトナビル 100 mg カプセルを用

*新薬承認情報提供時に置き換え

いて投与）をオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠及び dasabuvir* [redacted]mg 錠と単回併用投与した。治験薬の薬物動態評価用に，投与 144 時間後まで集中的に血液検体採取を実施した。

試験結果及び結論：対照群（肝機能が正常なグループ）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の比を表 2.7.2-23 にまとめた。

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）

薬物動態パラメータ (単位)	LSM 比（90%信頼区間）：肝機能障害群対肝機能正常群		
	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
		パリタプレビル	
Total C_{max} (ng/mL)	0.519 (0.213 – 1.266)	1.261 (0.511 – 3.111)	4.247 (1.660 – 10.868)
Total AUC_{∞} (ng•h/mL)	0.708 (0.273 – 1.839)	1.616 (0.615 – 4.244)	10.456 (3.828 – 28.559)
% f_u	0.698 (0.579 – 0.817)	0.674 (0.559 – 0.788)	1.072 (0.880 – 1.264)
		リトナビル	
Total C_{max} (ng/mL)	0.596 (0.328 – 1.083)	0.671 (0.367 – 1.227)	0.647 (0.345 – 1.212)
Total AUC_{∞} (ng•h/mL)	0.659 (0.356 – 1.218)	0.700 (0.378 – 1.294)	1.129 (0.591 – 2.156)
% f_u	0.790 (0.550 – 1.030)	0.917 (0.638 – 1.196)	1.083 (0.737 – 1.430)
		オムビタスビル	
Total C_{max} (ng/mL)	1.002 (0.769 – 1.306)	0.708 (0.542 – 0.926)	0.317 (0.240 – 0.419)
Total AUC_{∞} (ng•h/mL)	0.921 (0.669 – 1.269)	0.699 (0.505 – 0.966)	0.456 (0.325 – 0.638)
% f_u	1.038 (0.745 – 1.330)	1.001 (0.712 – 1.290)	2.244 (1.611 – 2.876)

% f_u =非結合型分率（%）
DAA レジメン：パリタプレビル/r 200/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg, 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）

軽度及び中等度肝機能障害被験者及び正常な肝機能の被験者では，パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの半減期が同程度であった。重度肝機能障害被験者及び健康な対照被験者では，パリタプレビル及びオムビタスビルの半減期が同程度であった。しかし，重度肝機能障害被験者は，リトナビルの半減期の値が健康対照被験者と比較して有意に長かった（約 18 時間対 5 時間）。

肝機能障害が軽度及び中等度の被験者での DAA 曝露量の変化は，臨床的な意義を有するとは考えられない。このため，肝機能障害が軽度又は中等度の HCV 感染被験者では，DAA の用量調節は推奨されない。重度肝機能障害を有する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の変化は，臨床的な意義を有さなかった。しかし，重度肝機能障害を有する被験者は，パリタプレビルの曝露量が有意に高かった。このため，オムビタスビル又はリトナビルの用量調節は推奨されないが，パリタプレビルはリトナビルに更にオムビタスビルを加えて配合錠に

*新薬承認情報提供時に置き換え

していることから，オムビタスビル及びリトナビルの用量を減量することなくパリタプレビルの用量のみを減量することはできない。したがって，重度肝機能障害を有する被験者には，DAA 3 剤併用のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル + dasabuvir* を投与することは推奨されない。これらの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することができる。したがって，重度肝機能障害を有する被験者には，DAA 2 剤併用のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与することは禁忌である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-215 試験）に示されている。

M[redacted]-193 試験：腎機能障害に関する試験

目的：腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者並びに腎機能が正常な被験者を対象として，DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル）及び DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir*）を単回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：成人男女被験者（N = 24）を 4 投与群に組入れた。各投与群は，Cockcroft-Gault（以下「C-G」）式により見積もられるクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）によって評価される軽度腎機能障害を有する被験者，中等度腎機能障害を有する被験者又は重度腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者各 6 例から成った。年齢（± 10 歳），体重（± 10%），性別，喫煙状況（喫煙者対非喫煙者）及び民族性 / 人種に基づいて，腎機能が正常な被験者を重度腎機能障害を有する被験者とマッチさせた。投与間に 14 日間のウォッシュアウト期間を置いて試験期間 1 の 1 日目に DAA 3 剤併用を，試験期間 2 の 1 日目に DAA 2 剤併用を各々単回投与した。非絶食下で，DAA はパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg（パリタプレビル/リトナビル配合錠），オムビタスビル 25 mg（[redacted] 錠）及び dasabuvir* [redacted] mg 錠を投与した。治験薬の濃度測定用に，投与後 144 時間まで血液試料を採取（集中的薬物動態サンプリング）した。

試験結果及び結論：DAA 2 剤併用の結果を示す。予測因子として CL_{cr} を用い，DAA 2 剤併用での対照群（正常腎機能）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曝露量（総濃度に基づく C_{max} 及び AUC）の比を各々表 2.7.2-24 にまとめる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）

	比（90%信頼区間）：腎機能障害群対腎機能正常群		
薬物動態パラメータ (単位)	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害
		パリタプレビル	
C_{max} (ng/mL)	0.892 (0.556 – 1.431)	0.827 (0.376 – 1.818)	0.781 (0.281 – 2.175)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	1.107 (0.765 – 1.602)	1.185 (0.640 – 2.194)	1.247 (0.560 – 2.777)
		リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	1.282 (1.030 – 1.597)	1.514 (1.050 – 2.183)	1.714 (1.065 – 2.758)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	1.404 (1.127 – 1.748)	1.759 (1.221 – 2.536)	2.084 (1.296 – 3.353)
		オムビタスビル	
C_{max} (ng/mL)	0.913 (0.818 – 1.019)	0.859 (0.715 – 1.032)	0.820 (0.646 – 1.041)
AUC_{∞} (ng•h/mL)	1.010 (0.891 – 1.145)	1.017 (0.825 – 1.254)	1.022 (0.779 – 1.342)

DAA レジメン：パリタプレビル/r 150/100 mg，オムビタスビル 25 mg 及び dasabuvir* [redacted]mg を試験期間 1 に単回投与並びにパリタプレビル/r 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を試験期間 2 に単回投与.
DAA 製剤：パリタプレビル/r（配合錠 150/100 mg），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted]mg 錠）.

回帰分析に基づくと，DAA 2 剤併用投与後，腎機能障害を有する被験者は，腎機能が正常な被験者と比較してオムビタスビルの曝露量に影響は受けなかったが，パリタプレビルの曝露量に最大 ±25%の差がみられた。腎機能障害を有する被験者に DAA 2 剤を併用投与した後，腎機能が正常な被験者と比較してリトナビルの曝露量が最大 108%高くなった。腎機能の尺度として Modification of Diet Renal Disease（MDRD）の式によって見積もる糸球体ろ過量（以下「GFR」）（eGFR）を用いたときも，これと類似の試験成績が得られた。この試験で対象とした腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者は，健康被験者でのヒストリカルデータと比較して，DAA 及びリトナビルの $t_{1/2}$ の値は同程度であった。重症度を問わず腎機能障害を有する被験者の非結合型薬物の割合（% f_u）は，腎機能な正常な被験者と同程度であった。腎機能障害を有する被験者及び腎機能が正常な被験者とも，DAA 及びリトナビルの未変化体の尿中排泄率（% f_e）は極めて低く（2%以下），臨床的な意味は持たないと思われる。以上の試験成績に基づくと，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する HCV 感染被験者も，DAA の用量調節が不要である。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-193 試験）に示されている。

2.7.2.2.9 薬力学試験

M[redacted]-680 試験：QT/QTc 評価試験

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，及び dasabuvir* を併用投与した後に QTc 延長が生じないかどうかを明らかにすること。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験デザイン：この第 I 相単回投与二重盲検プラセボ及び実薬対照試験は，4 期無作為化完全クロスオーバーデザインに従って実施した。治験責任医師及び被験者に対して，モキシフロキサシンを除いて全薬剤を盲検化した。投与群は次のとおりであった。

- 投与法 X（レジメン A）：プラセボを単回投与
- 投与法 Y（レジメン B）：オムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 200 mg，リトナビル 150 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg を単回併用投与（治療用量）
- 投与法 Z（レジメン C）：オムビタスビル 50 mg，パリタプレビル 350 mg，リトナビル 150 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg を単回併用投与（治療用量超過用量）
- レジメン D：モキシフロキサシン 400 mg を単回併用投与

		投与法[a]			
逐次群	被験者数	試験期間 1	試験期間 2	試験期間 3	試験期間 4
H	15	X	Y	Z	レジメン D
I	15	Z	X	レジメン D	Y
J	15	Y	レジメン D	X	Z
K	15	レジメン D	Z	Y	X

治験薬はいずれも非絶食下で投与した。

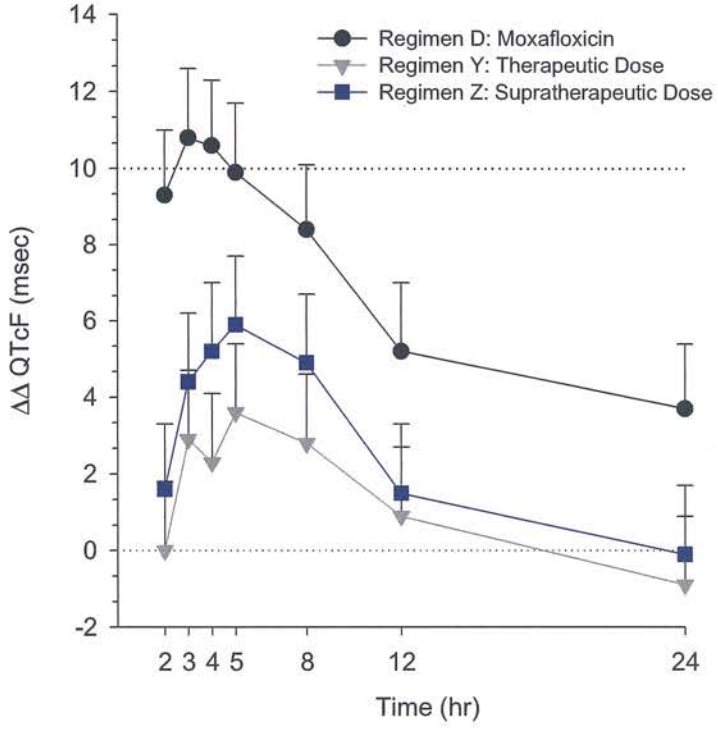
DAA 製剤：パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠），リトナビル（25 mg 及び 100 mg カプセル），オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠），dasabuvir*（[redacted] mg 錠）

a. 試験期間と試験期間との間の最短ウォッシュアウト期間は 10 日間であった。

試験結果及び結論：投与を基準とした時間に対する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）を図 2.7.2-31 に示す。DAA 3 剤レジメンは，治療用量及び治療用量を超過する用量とも，「ICH E14 ガイダンス 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価，2005 年」に従う QTc 延長をもたらさなかった。治療用量を併用したときの QTcF 作用のピークは投与 5 時間後の 3.6 ms に認められ，95%信頼区間の上限は 5.4 ms（10 ms 未満）であった。治療用量を超過する用量を併用したときの QTcF 作用のピークは 5 時間後の 5.9 ms に認められ，信頼区間の上限は 7.7 ms であった（10 ms 未満）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）



注：時間をマッチさせたベースライン及びプラセボからの変化

この試験で治療用量又は治療用量超過用量の DAA 3 剤併用レジメンを投与したとき，QT 間隔又は QTc 間隔の値が 450 ms を超えた被験者も，ベースラインからの変化が 30 ms を超えた被験者もみられなかった。この試験結果の詳細は，治験総括報告書（M[redacted]-680 試験）に示されている。

この試験の曝露量（C_{max}）及び他の第 I 相から第 III 相試験までの試験で観察された C_{max} を表 2.7.2-25 にまとめた。

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

	C_{max} (ng/mL) (最小二乗平均値又は幾何平均値)		
	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
M[redacted]-680 試験治療用量	2970	2340	135
M[redacted]-680 試験治療用量超過用量	9200	2190	232
M[redacted]-771 試験（第 III 相製剤を用いた単回投与第 I 相試験）での健康日本人被験者での平均値[a]	1598	1203	115
M[redacted]-771 試験のデータを用いて DAA の蓄積を考慮した C_{max} 見積り値[b]	2413	1877	139
M[redacted]-247 試験（第 III 相製剤を用いた第 I 相試験）での健康日本人被験者の平均値[a]	3840	1748	154
比：超過用量 / 健康日本人被験者での第 III 相製剤	2.4 - 3.8	1.2 - 1.3	1.5 -1.7
肝機能障害における増加の最大倍数	1.26	0.67	0.85
腎機能障害における増加の最大倍数	0.89	1.71	0.91
薬物相互作用後の増加の最大倍数[c]	2.09	1.38	1.16

a. DAA 2 剤併用での幾何平均値。製剤（用量）：配合錠（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg）

b. M[redacted]-771 は単回投与試験である。反復投与後の日本人被験者の曝露量は DAA の C_{max} で認められた蓄積比（R）を用いて見積った（$R_{パリタプレビル}$：1.51 及び $R_{リトナビル}$: 1.56［M[redacted]-384 試験］，$R_{オムビタスビル}$; 1.21［M[redacted]-181 試験］並びに M[redacted]-771 試験での単回投与時曝露量

c. （DAA + 併用薬物療法）/DAA の比。パリタプレビル/r + オムビタスビル又は DAA 3 剤併用（パリタプレビル/r+ オムビタスビルがない場合）から得られたデータ

治療用量での曝露量

表 2.7.2-25 に示すように，本試験における健康被験者のオムビタスビルの平均 C_{max} は，第 III 相試験製剤を用いた第 I 相試験である M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験からのオムビタスビルの C_{max} の幾何平均値と同程度（14%以下の低値）であった。

パリタプレビルの C_{max} の値は第 I 相試験（M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験）で認められた値と比べて 23%以下の差であった。一方，リトナビルの C_{max} の平均値は，第 I 相試験（M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験）で得られたリトナビルの C_{max} の平均値より約 25%–34%高かった。

治療用量超過用量による曝露量

パリタプレビル：この試験での治療用量超過用量による C_{max} は，第 I 相試験 M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 における平均 C_{max} の各々2.4 倍及び 3.8 倍の曝露量をもたらした。薬物間相互作用に起因する C_{max} の最大増加は，ダルナビルを併用投与したときの 2.1 倍であった（M[redacted]-506 試験）。重度肝機能障害を有する被験者は，肝機能が正常な被験者より曝露量が 4.2 倍高かった。しかしながら，重度肝機能障害を有する被験者にはこのレジメンは推奨されない。腎機能障害を有す

る被験者はパリタプレビルの C_{max} が最大 22%減少した（M[redacted]-193 試験）。よって，この QT/QTc 評価試験で用いた治療用量超過用量は，様々な患者集団及び薬物相互作用後にもたらされると考えられるより高いパリタプレビルの C_{max} 値をもたらした。

リトナビル：リトナビルの用量 150 mg を治療用量及び治療用量超過用量レジメンに用いた。この試験で投与した治療用量レジメン及びその超過用量レジメンは，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験で認められた平均 C_{max} 値の各々1.2 倍及び 1.3 倍の平均 C_{max} 値をもたらした。薬物間相互作用に起因する C_{max} の最大増加は，エスシタロプラムと併用投与したときの曝露量の 38%であった（M[redacted]-204 試験）。強力な CYP3A 阻害剤ケトコナゾールは，C_{max} を 27%増加させるにとどまった（M[redacted]-189 試験）。リトナビルの用量を 100 mg から 300 mg に増量（LPV/r を併用投与）したとき，C_{max} には，リトナビル 100 mg 投与時より最大 80%の増加が観察された（M[redacted]-013 試験）。しかしながら，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ることは推奨されない。腎機能障害を有する被験者は曝露量が最大 71%増加した（M[redacted]-193 試験）。よって，この試験でのリトナビルの C_{max} 値は，様々な患者集団を通しての及び薬物相互作用後の C_{max} 値と同程度であった。

オムビタスビル：この試験の治療用量超過用量での C_{max} は，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 で得られた健康日本人被験者での平均 C_{max} の各々1.5 倍及び 1.7 倍の曝露量をもたらした。薬物間相互作用に起因する C_{max} の最大増加は，エスシタロプラムを併用投与したときの 16%であった（M[redacted]-204 試験）。強力な CYP3A 阻害剤ケトコナゾールは C_{max} を増加させなかった（M[redacted]-189 試験）。軽度肝機能障害はオムビタスビルの C_{max} に影響を及ぼさなかったが，中等度 / 重度肝機能障害は平均 C_{max} を低下させた（最大 68%）（M[redacted]-215 試験）。腎機能障害ではオムビタスビルの C_{max} に増加がみられなかった（M[redacted]-193 試験）。よって，この QT/QTc 評価試験で用いた治療用量超過用量は，検討した全試験及び予測される全シナリオでのオムビタスビルの曝露量を十分に範囲にカバーする曝露量をもたらした。

この欧米人被験者を対象とした QT/QTc 評価試験における DAA 3 剤併用からの結果は，日本人被験者で使用されるパリタプレビル/リトナビル+ オムビタスビル併用に外挿される。

異なる試験から得られた DAA の曝露量の QTc に及ぼす影響は 2.7.2.3.7.2 項に記述する。

曝露量-反応解析は R&D/[redacted]/690 項に示されている。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理試験は各 DAA を単独又は併用投与したときの薬物動態を明らかにするために実施された。薬物間相互作用試験及び特別な患者集団における試験（肝機能障害，腎機能障害）は，併用時に推奨される投与方法を得るために主として DAA 併用下で実施した。

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。

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

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て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薬物動態パラメータを表 2.7.2-26 に示す。記載したパラメータは健康被験者における薬物動態に基づく。

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

	C_{max}[a] (ng/mL)	AUC[a] (ng•h/mL)	C_{trough}[a] (ng/mL)	T_{max}[b] (h)	$t_{1/2}$[c] (h)	V_d/F[b] (L)	CL/F[b] (L/h)
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠単回投与（M[redacted]-505 試験［第 1 群］及び M[redacted]-771 試験［非絶食データ］）							
パリタプレビル	1552 (76)	7440 (75)	--	4.6 (24)	5.1 (21)	211 (85)	26.0 (72)
リトナビル	1249 (39)	7226 (41)	--	4.4 (20)	4.1 (19)	95.6 (60)	15.2 (44)
オムビタスビル	122 (25)	1595 (28)	--	5.1 (14)	22.3 (21)	543 (32)	16.2 (27)
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠反復投与[e]（M[redacted]-247 試験，第 1 群及び第 2 群）							
パリタプレビル	3840 (46)	19625 (49)	37.8 (46)	4.3 (28)	--	--	--
リトナビル	1748 (19)	9707 (23)	19.3 (51)	4.0 (16)	--	--	--
オムビタスビル	154 (21)	1558 (21)	29.7 (23)	5.0 (14)	--	--	--

AUC = パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与時の AUC_{24}

a. 幾何平均値（%CV）
b. 算術平均値（%CV）
c. 調和平均値（%CV）

2.7.2.3.1.1 パリタプレビル

ヒト初回投与試験（M[redacted]-749 試験）で単回投与された 3 用量のパリタプレビル（300，600 及び 900 mg）を除き，すべての試験において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た。記載したパリタプレビルの薬物動態の性質はリトナビル存在下のものである。

吸収

欧米人被験者にパリタプレビル 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 C_{max} 及び AUC の平均値は各々28 及び 48 倍増加した（M[redacted]-749 試験）。*in vitro* のデー

タに基づけば，この増加のメカニズムはリトナビルによる CYP3A 及び排出トランスポーターの阻害であると考えられている。日本人被験者を対象として非絶食下パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠 150/100/25 mg を単回及び反復経口投与した後，パリタプレビルの T_{max} は 4 から 5 時間に認められた（表 2.7.2-26）。欧米人被験者に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きのパリタプレビルの絶対的バイオアベイラビリティは 52.6%であった（M[redacted]-229 試験）。

分布

パリタプレビルは 0.1–10 μM（0.08–8 μg/mL）の濃度範囲でヒト血漿たん白に約 97%から 98.6%結合した（2.6.4 項）。たん白結合率は異なる程度の腎機能障害又は肝機能障害被験者から得た血漿において同程度であった（M[redacted]-215 及び M[redacted]-193 試験）。ヒトにおける血液 / 血漿中濃度比は 0.68 であり，パリタプレビルは全血の血漿分画に優先的に分布することが示された（2.6.4 項）。健康欧米人被験者にパリタプレビル 100 μg を静脈内投与したときのパリタプレビルの定常状態分布容積は 103 L であった（M[redacted]-229 試験）。

代謝

パリタプレビルは主として CYP3A により代謝された（R&D/[redacted]/1579）。パリタプレビルは CYP3A の阻害剤であるリトナビルと併用投与され，リトナビルはパリタプレビルの代謝を阻害する。欧米人被験者におけるヒト ADME 試験で放射能標識したパリタプレビルをリトナビルと併用投与したとき（M[redacted]-798 試験），ヒト血漿中に 5 種類の代謝物が同定され，それらには M2（総薬物関連物質の 7.8%），M29（総薬物関連物質の 3.2%）及び痕跡量の M3，M13 及び M6 が含まれていた。尿中では，加水分解生成物の M13 が主成分であり，投与放射能量の 8.6%を占めた。

排泄

欧米人被験者にパリタプレビル 200 mg をリトナビル 100 mg と共に単回投与した後，パリタプレビルは優先的に糞中に排泄され（投与放射能量の約 88%），尿中には投与放射能量の約 8.8%が回収された（M[redacted]-798 試験）。未変化の親化合物は各々糞中及び尿中の総放射能の 1.1%及び 0.05%を占めた。親化合物の低い回収率は消化管内での加水分解によるものと推定される。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合剤としてパリタプレビルを 150 mg 単回投与したときの $t_{1/2}$ は 5.1 時間であった（表 2.7.2-26）。健康欧米人被験者にパリタプレビル 100 μg をリトナビルとの併用下静脈内投与したときのパリタプレビルの全身クリアランスは 25.9 L/h であった（M[redacted]-229 試験）。

用量に対する線形性

健康日本人被験者にリトナビル併用下で単回及び反復投与した後，パリタプレビルは用量比例関係を上回る曝露量の増加を示す。日本人被験者において，リトナビル 100 mg 併用時，パリタプレビルの用量を 50 mg から 200 mg に増量すると用量で正規化したパリタプレビルの C_{max} 及び AUC の曝露量の平均値は各々約 29 倍及び 18 倍増加した（M[redacted]-384 試験）。パリタプレビルの曝露量の用量比例関係を上回る増加は剤形を通じて，オムビタスビル存在下でも認められた（表 2.7.2-27）。

リトナビルの用量 100 mg で国内の第 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で，パリタプレビルの用量を 100 mg から 150 mg に増量したところ，パリタプレビルの曝露量は約 4.7 倍から 6.4 倍になった（表 2.7.2-27）。この非線形性はパリタプレビル[redacted]錠製剤（100 mg のリトナビル[redacted]及びオムビタスビル[redacted]錠と共に投与）で認められた非線形性と整合し，パリタプレビルの用量を 100 から 150 mg に増量するとパリタプレビルの曝露量は約 3 倍から 5 倍になった（表 2.7.2-27）。配合錠で得られたパリタプレビルの曝露量の非線形の増加は欧米人で認められた剤形を通じてのパリタプレビルの非線形性と整合していた（M[redacted]-749，M[redacted]-797，M[redacted]-351，M[redacted]-683 及び M[redacted]-391 試験）。

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

パリタプレビル剤形	試験	パリタプレビル/r 用量	幾何平均又は最小二乗平均曝露量
[redacted]	M[redacted]-384	50/100 mg	C_{max}：36.0 ng/mL[a] AUC_{∞}：324 ng•h/mL[a]
		200/100 mg	C_{max}： 4110 ng/mL[a] AUC_{∞}：20300 ng•h/mL[a]
[redacted]錠	M[redacted]-505	100/100 mg	C_{max}：182 ng/mL[b] AUC_{∞}：1420 ng•h/mL[b]
		150/100 mg	C_{max}： 891 ng/mL[b] AUC_{∞}：4670 ng•h/mL[b]
パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠	M[redacted]-505	100/100 mg	C_{max}：238 ng/mL[b] AUC_{∞}：1530 ng•h/mL[b]
		150/100 mg	C_{max}： 1520 ng/mL[b] AUC_{∞}：7140 ng•h/mL[b]

[redacted]；[redacted]

a. 幾何平均値

b. 最小二乗平均

蓄積

健康日本人及び欧米人被験者にパリタプレビルをリトナビル 100 mg と共に 1 日 1 回反復投与した後，トラフ濃度を比較したところ，曝露量は投与 1 週目を通してはじめに増加したが次いで減少した（M[redacted]-384 及び M[redacted]-861 試験）。日本人被験者における正味の影響は定常状態において 1.1 から 1.5 倍の蓄積であった（M[redacted]-384 試験）。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を 1 日 1 回投与したとき，パリタプレビルは投与開始後 9 から 12 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-247 試験）。

2.7.2.3.1.2 リトナビル

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半減期を増加させるために使われた。そしてリトナビルはすべての試験においてパリタプレビルと共に投与された（M[redacted]-749 試験におけるパリタプレビル 3 用量［300, 600 及び 900 mg］単回投与を除く）。このため，リトナビルの薬物動態特性はパリタプレビル存在下で記述される。

吸収

日本人被験者に非絶食下で 150/100/25 mg の用量でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を単回及び反復投与した後，リトナビルの T_{max} は約 4 から 5 時間に認められた（表 2.7.2-26）。

分布

リトナビルは 0.01–30 μM（0.007–22 μg/mL）の濃度範囲でヒト血漿たん白と 99%を超える結合率を示した。DAA 3 剤レジメンの C_{max} と同程度の濃度で，異なる程度の腎機能障害又は肝機能障害の被験者の血漿で得られたたん白結合は同程度であった（M[redacted]-215 及び M[redacted]-193 試験並びに 2.6.5 項）。

代謝

リトナビルは主として CYP3A で代謝されるが，CYP2D6 も少し寄与する（ノービア添付文書）。

排泄

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を用いてリトナビル 100 mg を単回投与したときリトナビルの $t_{1/2}$ は 4.1 時間であった（表 2.7.2-26）。

用量に対する線形性

リトナビルの用量を増加させると C_{max} 及び AUC の値は用量比例関係を上回って増加した。欧米人被験者においてパリタプレビルの用量 100 mg でリトナビルの用量を 50 mg から 200 mg まで 4 倍に増加させると，リトナビルの平均 C_{max} 及び AUC は各々32 倍及び 30 倍に増加した（M[redacted]-749 試験）。

蓄積

日本人及び欧米人健康被験者にリトナビルをパリタプレビルと共に 1 日 1 回反復投与した後トラフ濃度を比較したところ，リトナビルの曝露量ははじめに投与 1 週間にわたり増加し次いで減少した（M[redacted]-384 及び M[redacted]-861 試験）。日本人被験者にパリタプレビルと共に投与したとき，正味の影響は定常状態での 60%未満の蓄積であった（M[redacted]-384 試験）。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 1 日 1 回投与したとき，リトナビルは投与開始後 9–12 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-247 試験）。

2.7.2.3.1.3 オムビタスビル

吸収

日本人被験者に非絶食下で 150/100/25 mg の用量でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を単回及び反復投与した後，オムビタスビルの T_{max} は約 5 時間に認められた（表 2.7.2-26）。欧米人被験者に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きの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（M[redacted]-229 試験）。

分布

オムビタスビルは 0.1–10 μM（0.09–9 μg/mL）の濃度範囲で約 99.9%のヒト血漿たん白との結合率を示した（2.6.4 項）。異なる程度の腎機能障害又は肝機能障害被験者において，オムビタスビルのたん白結合は意味のある差を示さなかった（M[redacted]-215 及び M[redacted]-193 試験）。ヒトにおいて血液 / 血漿中濃度比は約 0.49 であり，オムビタスビルはヒト全血の血漿分画に優先的に分布することが示された（2.6.4 項）。健康欧米人被験者にオムビタスビル 25 μg を静脈内投与したときのオムビタスビルの定常状態分布容積は 173 L であった（M[redacted]-229 試験）。

代謝

オムビタスビルは主としてアミドの加水分解により代謝され，次いで酸化を受ける（R&D/[redacted]/171）。定常状態のオムビタスビル 5 mg をリトナビル 100 mg 単回と併用投与するとオムビタスビルの曝露量は 60%から 70%増加する（M[redacted]-116 試験）。ヒトにおいてアミドの加水分解生成物である M23 は *t*-ブチル基が主として CYP2C8 による CYP を介して更に代謝され

（ヒト CYP2C8 のインキュベーションで確認された），酸化的代謝物及び / 又は *C*-脱メチル代謝物を生成する。その下流代謝物には M26，M25，M34，M35，M36，M37 及び M29 が含まれる。ヒトに[^{14}C]オムビタスビルを単独で単回経口投与した後，[^{14}C]オムビタスビル，M23，M29，M36 及び M37 は血漿中の主成分であり，血漿中総放射能の約 93%を占めたが，少なくとも 9 種類の代謝物が低濃度又は痕跡量認められた。

ヒト血漿中のオムビタスビルの代謝物プロファイルは，M[redacted]-394 試験において欧米人被験者に DAA 3 剤併用投与後，定常状態で検討された。M23（A-1242846），M29（A-1538855），M36（A-1548255）及び M37（A-1543706）の濃度は，定常状態で得られた血漿検体において合成参照標準物質に対して測定した。親化合物は薬物関連物質の 51.9%を占め，次いで M29（19.9%），M36（13.1%），M37（9.3%）及び M23（5.8%）が認められた（2.6.4.5.2 項）。血漿検体には 8 種類の代謝物が低濃度又は痕跡量認められた。定常状態における代謝物の評価に基づき，M29 及び M36 はヒト特有の主代謝物と定義された（すなわち定常状態において薬物関連物質の AUC の 10%を超過した）。これらの代謝物は *in vitro* において抗 HCV 活性を持たず，臨床的に関連するオフターゲットの薬理活性を有さないことが予想された。M29 及び M36 は非臨床毒性試験動物種又は *in vitro* 系に存在しなかったが，M23 はいずれの種においても認められた。M29 及び M36 の前駆体である M23 はマウス，ラット及びイヌにおいてヒトよりも高濃度存在したが，このオムビタスビルのマイナーな代謝物はマウス，ラット，ウサギ又はイヌに十分量存在した。このヒトに特有な代謝物は非臨床試験動物種に存在しなかったので，M29 及び M36 のさらなる非臨床毒性試験は 2.4.4 項に記載したように実施された。

排泄

欧米人被験者にオムビタスビル 25 mg 投与後，投与放射能の約 90.2%が糞中から回収され，尿中からはわずかな量の放射能（1.91%）が回収された（M[redacted]-186 試験）。未変化体は糞中に回収された総放射能の 87.8%を占め，尿中には 0.03%認められた（M[redacted]-186 試験）。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でオムビタスビルを 25 mg 単回投与したときのオムビタスビルの $t_{1/2}$ は 22.3 時間であった（表 2.7.2-26）。健康欧米人被験者にオムビタスビル 25 μg を静脈内投与したときのオムビタスビルの全身クリアランスは 7.51 L/h であった（M[redacted]-229 試験）。

用量に対する線形性

日本人被験者において 25 mg から 200 mg の用量範囲で用量比例関係をわずかに上回るオムビタスビルの C_{max} 及び AUC の増加が認められた（M[redacted]-181 試験）。日本人被験者にオムビタスビルを反復投与後，オムビタスビルの用量を 25 mg から 200 mg に増加させると用量で正規化したオムビタスビルの C_{max} 及び AUC の平均値は各々38%及び 50%増加した。

一方，欧米人被験者においてオムビタスビルの曝露量は単回経口投与後 [redacted] 錠では 1.5 mg から 200 mg，[redacted] 錠では 200 mg から 350 mg の範囲で，また反復投与では 5 mg から 100 mg の範囲で用量に比例して増加し，線形の薬物動態が示された（M[redacted]-116 試験）。

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。

蓄積

日本人被験者にオムビタスビルを 25 mg から 200 mg の用量範囲で 1 日 1 回 7 日間反復投与したところ，蓄積比は 1.2 から 1.4 の範囲であった（M[redacted]-181 試験）。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，オムビタスビルは投与開始後 9–12 日以内に定常状態に到達した（M[redacted]-247 試験）。

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

パリタプレビル及びリトナビルの交互の影響

欧米人被験者にパリタプレビルをリトナビルと併用投与するとパリタプレビルの曝露量は顕著に増加した（M[redacted]-749 試験）。リトナビル 100 mg の投与はパリタプレビル 300 mg 投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC）を 28 から 48 倍増加させた。パリタプレビルの曝露量の増加はリトナビルの用量に依存した。リトナビルの用量を 50 mg から 100 mg に増量すると，パリタプレビルを 100 mg 単回投与時の曝露量は増加して 3 倍になった。リトナビルの用量を更に 100 mg から 200 mg に増加させると，パリタプレビルの曝露量に及ぼす影響はより小さくなり，C_{max} 及び AUC の平均値は，各々2 倍未満の増加を示した。リトナビルの影響は 400 mg というより高いパリタプレビルの用量でも一貫性があり，リトナビルの用量を 50 mg から 100 mg に増加させるとパリタプレビルの C_{max} 及び AUC は 1.5 から 2 倍増加した。リトナビルによるパリタプレビルの曝露量の増加は CYP3A の阻害によるものであり，腸の排出トランスポーターの阻害の可能性もある（R&D/14/1150）。

日本人においても欧米人被験者と同様にパリタプレビルの用量の増加はリトナビルの曝露量にも影響を及ぼした（M[redacted]-384 及び M[redacted]-749 試験）。日本人及び欧米人被験者においてパリタプレビルの用量を各々50 mg から 200 mg 及び 25 mg から 400 mg に増加させたとき，リトナビルの AUC の平均値は約 2 倍増加した。パリタプレビルは CYP3A の代謝を阻害しないので，このリトナビルの曝露量の増加は，おそらくパリタプレビルのより高い用量における排出トランスポーターである P-gp の阻害を介すると考えられる（R&D/14/1150）。

パリタプレビル/リトナビルのオムビタスビルに及ぼす影響

日本人被験者において，パリタプレビル/リトナビル（200/100 又は 250/100 mg）存在下，オムビタスビル（用量 25 mg）の曝露量は 46%–63%増加した（M[redacted]-221 試験）。パリタプレビル及びリトナビル存在下でのオムビタスビル 25 mg 投与時の曝露量の軽度の増加は，主としてリト

ナビルによるCYP3A及び / 又は排出トランスポーターの阻害によるものである。欧米人被験者においてパリタプレビル非存在下で用量 5 mg のオムビタスビルをリトナビルと併用投与したときにも，リトナビルの影響が認められた（60%–70%の増加，M[redacted]-116 試験）。阻害は飽和するようであり，より高用量のオムビタスビルでは認められなかった（M[redacted]-187 試験）。

オムビタスビルのパリタプレビル/リトナビルに及ぼす影響

日本人被験者において，25 mg のオムビタスビル併用下のパリタプレビル 200 mg 及び 250 mg をリトナビル 100 mg と併用投与した後のパリタプレビルの曝露量は，各々10%未満及び 50%–57%減少した（M[redacted]-221 試験）。オムビタスビルの併用投与はリトナビルの曝露量にごくわずかな影響（21%以下の変化）を及ぼした（M[redacted]-221 試験）。オムビタスビルのパリタプレビルに及ぼす影響に関する根底にある理由は明らかでない。.

dasabuvir* のパリタプレビル/リトナビルに及ぼす影響

国内におけるレジメンの一部ではないが，dasabuvir* は欧米人被験者で評価された DAA 3 剤レジメンの構成成分である。パリタプレビル/リトナビルを dasabuvir* 錠 [redacted]mg と併用投与すると，パリタプレビル 200 mg 投与（[redacted] を使用し，リトナビル 100 mg 併用）で得られた C_{max} 及び AUC を 52%–66%増加させた。リトナビルの曝露量はごくわずかしか影響を受けなかった（19%以下の増加，M[redacted]-603 試験）。

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

臨床試験においてパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルに対して様々な剤形及び / 又は用量が使用された。本項では試験を通して治療用量 / 曝露量でのデータをまとめると共に，DAA が異なる剤形で併用投与されたときの薬物動態の違いについてまとめた。パリタプレビルの試験間変動についても検討した。

2.7.2.3.3.1 パリタプレビル

日本人被験者を対象とする臨床試験において，パリタプレビルは [redacted] 製剤（第 I 相試験），[redacted] 錠（第 I 相試験及び第 II 相試験 M[redacted]-536）並びにパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（第 III 相試験及び市販予定製剤）として投与された。パリタプレビル/リトナビル配合錠は欧米人被験者を対象とした第 I 相試験においてのみ評価された。欧米人被験者においてパリタプレビル/リトナ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は同程度の曝露量を示し（M[redacted]-391 試験），製剤中でパリタプレビル及びリトナビルの占める割合は類似していた。

DAA 2 剤レジメンに関して，[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を用いたときの単回投与後及び定常状態における投与群 / 試験を通したパリタプレビルの曝露量の全体的な幾何平均値及びその範囲を，表 2.7.2-28 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

剤形	レジメン	試験群数	全体的な幾何平均値（試験を通じた範囲）	
			C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)
単回投与				
パリタプレビル/r/オムビタスビル[a]	パリタプレビル/r/オムビタスビル	2	1552 (338 – 7550)	7440 (1836 – 31641)
パリタプレビル [redacted][b]	パリタプレビル+ リトナビル+ オムビタスビル	1	891 (84.5 – 5660)	4666 (853 – 27246)
反復投与				
パリタプレビル/r/オムビタスビル[c]	パリタプレビル/r/オムビタスビル	2	3840 (1010 – 8020)	19625 (7047 – 43463)

AUC は単回投与に関して AUC_{inf} 及び反復投与に関して AUC_{24} を用いた。
用量：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
a. M[redacted]-505 試験（第 1 群）及び M[redacted]-771 試験（非絶食）
b. M[redacted]-505 試験（第 1 群）
c. M[redacted]-247 試験（第 1 群及び第 2 群）

表 2.7.2-28 に示すようにパリタプレビルの曝露量は相当な試験間変動が認められた。試験間変動に加えて，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC の試験内における変動係数（% CV）は 48%–95% であった。

より広範な被験者間変動は試験間変動と共にパリタプレビルの非線形の薬物動態に起因すると考えられる。パリタプレビルは CYP3A の基質であり，更に複数のトランスポーターである P-gp，OATP1B1，OATP1B3，MRP-2 及び BCRP の基質であるため，これらの酵素 / トランスポーター発現の不均質性が曝露量の顕著な差を説明できる可能性がある。更にパリタプレビルは広範に変動するリトナビルと併用される。リトナビルは上述の酵素及びトランスポーターのいくつかを阻害することにより，パリタプレビルの曝露量に顕著に影響を及ぼし，リトナビルの曝露量の変動はパリタプレビルの曝露量にも影響を及ぼす。

2.7.2.3.3.2 リトナビル

臨床試験においてリトナビルはパリタプレビルと併用投与され，剤形として [redacted] 製剤（第 I 相試験及び第 II 相試験 M[redacted]-536）並びにパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（第 III 相試験及び市販予定製剤）が用いられた。リトナビルは欧米人被験者における第 I 相試験においてのみパリタプレビル/リトナビル配合錠としても投与された。欧米人だけでなく日本人被験者において，リトナビルは同一用量のパリタプレビルと単回投与後，これらすべての製剤間で同程度の曝露量が得られている（M[redacted]-683，M[redacted]-391 及び M[redacted]-505 試験）。

DAA 2 剤レジメンに関して，[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を用いたときの単回投与後及び定常状態における投与群 / 試験を通したリトナビルの曝露量の全体的な幾何平均値及びその範囲を 表 2.7.2-29 に示す。

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

剤形	レジメン	試験群数	全体的な幾何平均値（試験を通じた範囲）	
			C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)
		単回投与		
パリタプレビル/r/オムビタスビル[a]	パリタプレビル/r/オムビタスビル	2	1249 (598 – 2790)	7226 (3011 – 14734)
リトナビルカプセル[b]	パリタプレビル+ リトナビル+ オムビタスビル	1	1052 (119 – 2200)	6616 (2200 – 16212)
		反復投与		
パリタプレビル/r/オムビタスビル[c]	パリタプレビル/r/オムビタスビル	2	1748 (1200 – 2490)	9707 (6480 – 13709)

AUC は単回投与に関して AUC_{inf} 及び反復投与に関して AUC_{24} を用いた。
用量：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.
a. M[redacted]-505 試験（第 1 群）及び M[redacted]-771 試験（非絶食）
b. M[redacted]-505 試験（第 1 群）
c. M[redacted]-247 試験（第 1 群及び第 2 群）

リトナビルの C_{max} 及び AUC の試験内における変動係数（% CV）は 23%–45%であった。表 2.7.2-29 のデータは，2 製剤の DAA 2 剤レジメン単回投与後のリトナビルの曝露量が同程度であることも示している。

2.7.2.3.3.3 オムビタスビル

日本人被験者における臨床試験でオムビタスビルは [redacted] 錠（第 I 相試験及び第 II 相試験 M[redacted]-536 で使用）及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠（第 III 相試験で使用及び市販予定製剤）として併用投与された。[redacted] 製剤は欧米人被験者における早期の臨床試験で使用され，HME 製剤と比べて約 50%低いバイオアベイラビリティを示した（M[redacted]-115 試験）。日本人被験者に第 II 相試験において使用された HME 製剤を単回投与したところ，第 III 相試験で使用されたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル錠と同程度の曝露量を示した（M[redacted]-505 試験）。

DAA 2 剤レジメンに関して [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 / 試験を通したオムビタスビルの曝露量の全体的な幾何平均値及びその範囲を 表 2.7.2-30 に示す。

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

剤形	レジメン	試験群数	全体的な幾何平均値（試験を通じた範囲）	
			C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)
単回投与				
パリタプレビル/r/オムビタスビル[a]	パリタプレビル/r/オムビタスビル	2	122 (73.5 – 191)	1595 (906 – 2896)
HME[b]	パリタプレビル + リトナビル+ オムビタスビル	1	137 (78.0 – 196)	1850 (927 – 3203)
反復投与				
パリタプレビル/r/オムビタスビル[c]	パリタプレビル/r/オムビタスビル	2	154 (84.8 – 226)	1558 (906 – 2147)

AUC は単回投与に関して AUC_{inf} 及び反復投与に関して AUC_{24} を用いた。
用量：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg，オムビタスビル 25 mg
a. M[redacted]-505 試験（第 1 群）及び M[redacted]-771 試験（非絶食）
b. M[redacted]-505 試験（第 1 群）
c. M[redacted]-247 試験（第 1 群及び第 2 群）

オムビタスビルの C_{max} 及び AUC の試験内における変動係数（% CV）は 17%–28%であった。

表 2.7.2-30 のデータより 2 製剤の DAA 2 剤レジメン単回投与後のオムビタスビルの曝露量は同程度であることも示している。

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

リトナビル併用パリタプレビル及びオムビタスビルの単独投与時並びに交互に併用投与時又は dasabuvir* と併用投与時の薬物動態を日本人健康被験者における 7 種類の第 I 相試験で評価した（M[redacted]-384，M[redacted]-181，M[redacted]-221，M[redacted]-688，M[redacted]-505，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験）。これらの中で M[redacted]-384，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 の 3 試験は国内で実施されたが，残りの試験は米国で行われた。

健康欧米人被験者に対する健康日本人被験者でのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠単回投与及び反復投与後のリトナビル及びオムビタスビルの曝露量を比較して各々表 2.7.2-31 及び表 2.7.2-32 に示す。比較は日本人被験者での DAA 2 剤レジメン並びに欧米人被験者における DAA 2 剤及び DAA 3 剤レジメンの間で行われた。DAA 3 剤レジメンはパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルに加えて dasabuvir* を含み，欧米人の第 III 相試験で評価されたレジメンである。dasabuvir* はパリタプレビルの曝露量を約 66%増加させたが，オムビタスビルの曝露量には影響しなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

民族	試験 / 投与群 / コホートの数	C_{max} (ng/mL)[a]	AUC (ng•h/mL)[a]
単回投与			
日本人[b]	DAA 2 剤レジメン：2	115 - 129	1462 - 1714
欧米人[c]	DAA 2 剤レジメン：3	103 - 122	1420 - 1690
	DAA 3 剤レジメン：2	135 - 146	1850 - 2010
反復投与			
日本人[d]	DAA 2 剤レジメン：2	139 - 172	1387 - 1750
欧米人[c]	DAA 2 剤レジメン：3	111 - 138	1270 - 1480
	DAA 3 剤レジメン：8	84 - 143	1050 - 1600

a. 個々の試験群 / コホートに対する幾何平均値の範囲
b. パリタプレビル/r/オムビタスビルを投与した M[redacted]-505 試験（第 1 群）及び M[redacted]-771 試験（レジメン B，高脂肪朝食）
c. DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用（パリタプレビル/r/オムビタスビル ±dasabuvir*）投与後のオムビタスビルの曝露量（R&D/14/0050）
d. パリタプレビル/r/オムビタスビルを投与した M[redacted]-247 試験（第 1 及び 2 群）

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

民族	試験 / 投与群 / コホートの数	C_{max} (ng/mL)[a]	AUC (ng•h/mL)[a]
単回投与			
日本人[b]	DAA 2 剤レジメン：2	1203 - 1289	7032 - 7465
欧米人[c]	DAA 2 剤レジメン：3	1330 - 1460	8020 - 9440
	DAA 3 剤レジメン：2	1580 - 1770	9530 - 9530
反復投与			
日本人[d]	DAA 2 剤レジメン：2	1708-1788	9616 - 9798
欧米人[c]	DAA 2 剤レジメン：3	925-2140	5640 - 13600
	DAA 3 剤レジメン：8	1190-2110	7270 - 12700

a. 個々の試験群 / コホートに対する幾何平均値の範囲
b. パリタプレビル/r/オムビタスビルを投与した M[redacted]-505 試験（第 1 群）及び M[redacted]-771 試験（レジメン B，高脂肪朝食）
c. DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用（パリタプレビル/r/オムビタスビル±dasabuvir*）投与後のリトナビルの曝露量（R&D/14/0050）
d. パリタプレビル/r/オムビタスビルを投与した M[redacted]-247 試験（第 1 及び 2 群）

*新薬承認情報提供時に置き換え

全体としてオムビタスビル及びリトナビルの曝露量は製剤に関わらず健康な欧米人及び日本人被験者を通じて同程度であった。

パリタプレビルは非常に変動が大きく，そのことが試験間及び群間比較を全般的に難解にしている。結果として，1 試験又は 1 試験群からの結果の比較は適切でない。日本人と欧米人被験者との間の差を決めるためデータを全体的に評価しなければならない。

第 I 相試験データ

健康日本人被験者において DAA 2 剤レジメン投与後の DAA の薬物動態を 2 種類の異なるパリタプレビルの剤形で評価した。

- [redacted] 錠（リトナビルカプセル及びオムビタスビル [redacted] 錠と共に投与）
- パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠

健康日本人被験者及び白人被験者におけるパリタプレビルの用量 200 及び 250 mg におけるパリタプレビル SDD + RTV + オムビタスビル併用投与後のパリタプレビルの幾何平均曝露量（M[redacted]-221 試験）を表 2.7.2-33 で比較する。

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）**

薬物動態パラメータ	日本人被験者	白人被験者	日本人 / 白人比
パリタプレビル 250 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			
C_{max} (ng/mL)	6405[a] 5852[b]	4676[a] 2868[b]	1.37 2.04
AUC (ng•h/mL)	25295[a] 24547[b]	29787[a] 15188[b]	0.85 1.62
平均比			1.47
パリタプレビル 200 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			
C_{max} (ng/mL)	2012[a] 1685[b]	1245[a] 1067[b]	1.62 1.58
AUC (ng•h/mL)	8534[a] 8835[b]	5670[a] 4893[b]	1.51 1.81
平均比			1.63

a コホート 1，21 日目

b. コホート 2，21 日目

表 2.7.2-33 に示すように，健康日本人被験者における曝露量は健康欧米人被験者で認められた曝露量に比べて同程度又は高かった。パリタプレビルの用量 200 mg 及び 250 mg で DAA 2 剤レジメンを投与後，日本人被験者におけるパリタプレビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は白人被験者における曝露量の 0.85–2 倍であった（M[redacted]-221 試験）。これらの投与群及びコホートを通して，日本人被験者の曝露量は平均で 47%–63%高いと考えられる。しかしながら，dasabuvir*（[redacted]mg）がパリタプレビルの曝露量を 52%–66%増加させると仮定する（M[redacted]-603 試験）と，

*新薬承認情報提供時に置き換え

日本人被験者における DAA 2 剤レジメンから得られるパリタプレビルの曝露量は，欧米人被験者における DAA 3 剤レジメンでの曝露量と同程度であると考えられる。

日本人と欧米人被験者の比較はdasabuvir* 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 150/100/25 mg 単回投与後でも実施された（表 2.7.2-34）。

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**

薬物動態パラメータ	レジメン	日本人被験者	欧米人被験者	日本人 / 欧米人の比 [d]
C_{max} (ng/mL)[a]	DAA 2 剤	1515 - 1598[a]	536 - 972[b]	2.04
	DAA 3 剤	--	1189 – 1678[c]	1.10
AUC (ng•h/mL)[a]	DAA 2 剤	7136 - 7822[a]	3403 - 6066[b]	1.63
	DAA 3 剤	--	6996 – 8616[c]	0.96

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*

a. M[redacted]-505 試験（第 1 群）及び M[redacted]-771 試験（レジメン B，高脂肪朝食）
b. M[redacted]-391，M[redacted]-189 及び M[redacted]-389 試験
c. M[redacted]-189 及び M[redacted]-027 試験
d. 試験を通じてプールしたデータを用いた幾何平均比

表 2.7.2-34 に示すように DAA 2 剤レジメン投与後，日本人被験者におけるパリタプレビルの曝露量は欧米人被験者で認められたものの 1.63–2 倍であった。しかしながら，日本人被験者における DAA 2 剤レジメン投与後のパリタプレビルの曝露量は，欧米人被験者における DAA 3 剤レジメン投与後に認められたものと同程度（比：0.96–1.10）であった。これらのデータは日本人被験者における DAA 2 剤レジメンから得られたパリタプレビルの曝露量が，欧米人被験者における DAA 3 剤レジメン（DAA 2 剤 +dasabuvir*）と同程度であることを示唆している。

健康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を用いた反復投与のデータは 1 試験（M[redacted]-247 試験）のみから得られ，それをパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを dasabuvir* 有り無しで投与した健康欧米人被験者から得られた曝露量と比較した（表 2.7.2-35）。

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

薬物動態パラメータ	レジメン	日本人被験者	欧米人被験者
C_{max} (ng/mL)	DAA 2 剤	3307 – 4459[a]	455 – 2022[b]
	DAA 3 剤	--	686 – 3040[c]
AUC (ng•h/mL)	DAA 2 剤	17418 – 22111[a]	2704 – 11083[b]
	DAA 3 剤	--	3765 – 16515[c]

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*

a. M[redacted]-247 試験 (第 1 群及び第 2 群).

b. M[redacted]-199 及び M[redacted]-204 試験（2 投与群）

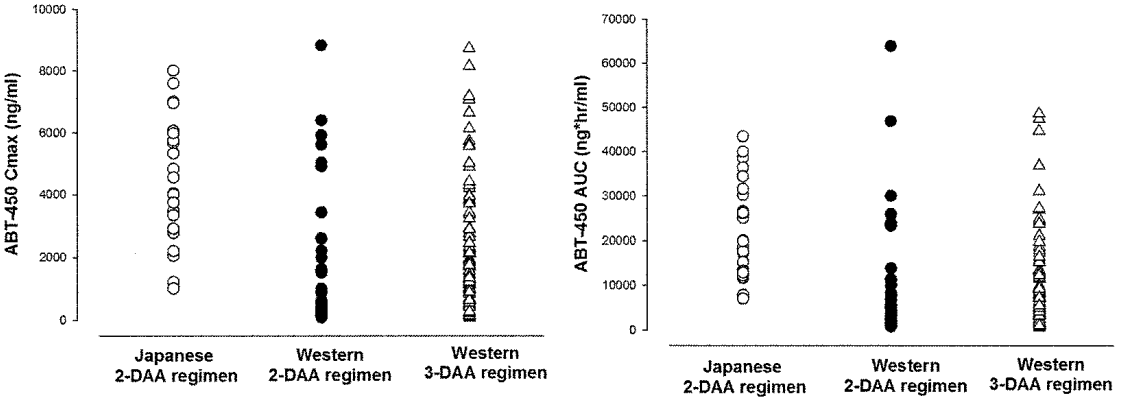
c. M[redacted]-199, M[redacted]-204（2 投与群）, M[redacted]-202, M[redacted]-324（2 投与群）及び M[redacted]-325 試験（2 投与群）

健康な日本人及び欧米人被験者の間で，反復投与試験から得られた曝露量の幾何平均の差はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠又は [redacted] 錠を単回投与後に得られたものに比べて大きくなると思われる（表 2.7.2-33，表 2.7.2-34 及び表 2.7.2-35）。しかしながら，反復投与時の比較は日本人被験者における唯一の試験（M[redacted]-247 試験）データに基づくので，パリタプレビルの試験間変動を考慮した後解釈されるべきである。

健康日本人及び欧米人被験者に反復投与した後の曝露量の散布図を図 2.7.2-32 に示す。散布図で認められるように，パリタプレビルの曝露量は日本人被験者（DAA 2 剤レジメン）及び欧米人被験者（DAA 2 剤及び DAA 3 剤レジメン）のいずれも広い範囲を有している。日本人被験者において DAA 2 剤レジメンで認められたパリタプレビルの曝露量の範囲は，欧米人被験者において DAA 3 剤レジメンでの曝露量の範囲内であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



ABT-450 = パリタプレビル; 2-DAA = パリタプレビル/r/オムビタスビル; 3-DAA = パリタプレビル/r/オムビタスビル + dasabuvir*

第 III 相試験データ

HCV 感染日本人及び欧米人被験者における定常状態曝露量は，日本人及び欧米人第 III 相試験で得られた母集団薬物動態解析を用いて見積られた。日本人と欧米人 HCV 感染被験者との間のパリタプレビルの定常状態幾何平均曝露量の比較を表 2.7.2-36 に示す。

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

	被験者数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	C_{min} (ng/mL)
肝硬変のない被験者				
欧米人被験者 [a]	1968	125	1567	25
日本人被験者 [b]	215	200	3015	37
肝硬変被験者				
欧米人被験者 [c]	380	280	3668	62
日本人被験者 [b]	42	489	7004	72

a. 欧米の第 III 相試験（DAA 3 剤レジメン）をプールした値：M[redacted]-646，M[redacted]-098，M[redacted]-961，M[redacted]-389 及び M[redacted]-002 試験並びに第 II 相 M[redacted]-103 試験
b. 国内第 III 相試験：M13-004 試験
c. M[redacted]-099 試験（DAA 3 剤レジメン + RBV）

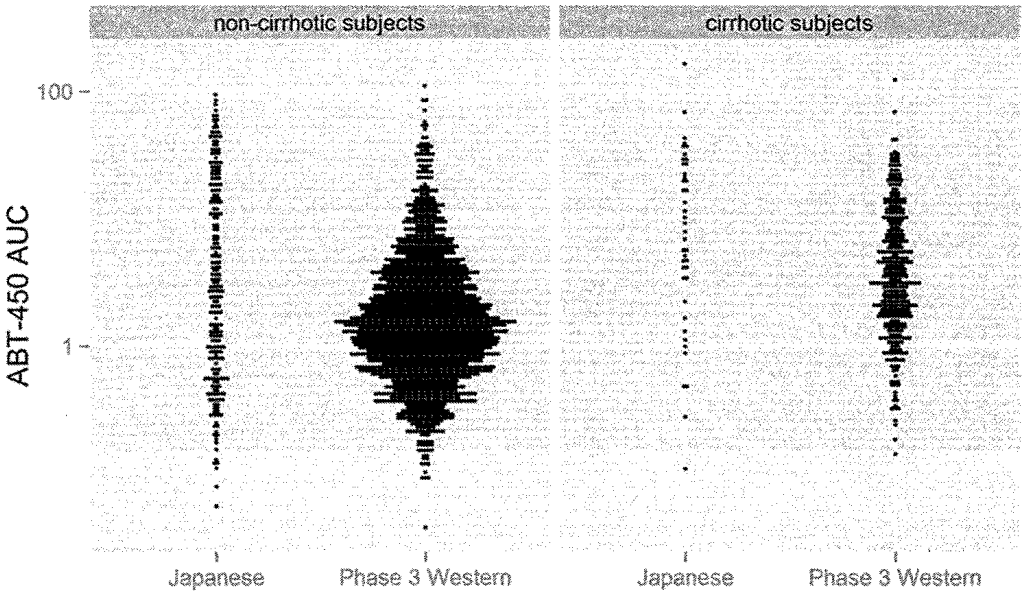
DAA 2 剤レジメンから得られた日本人で肝硬変の認められない被験者におけるパリタプレビルの定常状態幾何平均 C_{max} 及び AUC の値は，DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/リトナビル/

*新薬承認情報提供時に置き換え

オムビタスビル +dasabuvir*）から得られた欧米人被験者で認められたものに比べて各々60%及び92%高かった。日本人と欧米人ので肝硬変の認められない被験者の間の差と整合して，DAA 2剤レジメンから得られた日本人肝硬変患者のパリタプレビルの定常状態幾何平均 C_{max} 及び AUCの値は，DAA 3 剤レジメンから得られた欧米人肝硬変患者での値よりも各々約 75%及び 91%高かった。

日本人被験者におけるパリタプレビルの幾何平均曝露量は欧米人被験者よりも高いにもかかわらず，曝露量（AUC）の範囲は日本人及び欧米人被験者の間で同程度であった（図 2.7.2-33）。

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**



ABT-450 = パリタプレビル

このようにまとめると，日本人被験者に DAA 2 剤レジメンを投与したときの曝露量は，欧米人に DAA 3 剤レジメンを投与したときに比べて，第 I 相試験では同程度であり，第 III 相試験では 100%高かった。より高い平均曝露量にもかかわらず，HCV 感染日本人被験者で認められた曝露量範囲は HCV 感染欧米人被験者と同程度であった。このため，欧米人被験者における DAA 3 剤レジメンでの安全性の結果は，日本人被験者の DAA 2 剤レジメンに外挿することができる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.3.4 内因性要因

2.7.2.3.4.1 HCV 感染被験者における薬物動態

リトナビル併用パリタプレビル

M[redacted]-536 試験で HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者にパリタプレビル/リトナビルを 1 日 1 回 100/100 mg から 150/100 mg の用量でパリタプレビルをリトナビル及びオムビタスビルと併用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を検討した。パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル投与時の試験 1 日目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まとめを表 2.7.2-37 に示す。

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）

薬物動態パラメータ (単位)	パリタプレビル		リトナビル	
	100/100 mg N = 37	150/100 mg N = 36	100/100 mg N = 37	150/100 mg N = 36
C_{max} (ng/mL)	707 (74)	1920 (90)	956 (61)	821 (69)
T_{max} (h)[a]	3.78 (27)	3.92 (31)	4.41 (30)	6.56 (98)
AUC_{24} (ng•h/mL)	6300 (81)	16000 (73)	9930 (63)	8850 (60)

a. 算術平均

健康被験者と同じように，HCV 感染日本人被験者においてパリタプレビルは用量の増加と共に比例関係を上回る曝露量の増加を示した。試験 1 日目においてリトナビルの AUC_{24} の平均値はパリタプレビルの用量 100 mg と 150 mg との間で同程度であった。

オムビタスビル

第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）において，HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者にオムビタスビルを 25 mg の用量で 1 日 1 回パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg 又は 150/100 mg と併用投与したときのオムビタスビルの薬物動態を評価した。オムビタスビルをパリタプレビル/リトナビルと併用投与した後の投与 1 日目のオムビタスビルの薬物動態パラメータのまとめを表 2.7.2-38 に示す。.

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）

薬物動態パラメータ (単位)	オムビタスビル (25 mg)	
	パリタプレビル/r (100/100 mg) (N = 37)	パリタプレビル/r (150/100 mg) (N = 36)
C_{max} (ng/mL)	129 (34)	125 (32)
T_{max} (h)[a]	4.16 (26)	4.28 (27)
AUC_{24} (ng•h/mL)	1500 (28)	1430 (29)

a. 算術平均

HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者において用量 25 mg でのオムビタスビルの曝露量はパリタプレビルの 100 mg 投与群と 150 mg 投与群との間で同程度であった。

母集団薬物動態解析

第 III 相試験（M13-004 試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析により，HCV 感染被験者（M13-004 試験 PopPK Report［R&D/[redacted]/0672］）のパリタプレビルの曝露量は健康被験者（M[redacted]-505，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験）と比べて低かったことが示されている。M13-004 試験における第 III 相試験製剤の曝露量は，M[redacted]-536 において第 II 相試験製剤で認められた曝露量よりも少なかった。減少の理由は明白ではない。しかし，HCV 感染被験者でより低い曝露量が認められたこと及び第 II 相試験製剤に比べて第 III 相試験製剤で曝露量が低かった欧米第 III 相試験プログラムの結果と一致した。

M13-004 試験のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の事後薬物動態パラメータから誘導した曝露量に基づいてパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの幾何平均曝露量をまとめ，HCV ジェノタイプ 1b ウイルス感染で肝硬変の認められない日本人被験者に関して表 2.7.2-39 に示す。

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）

化合物	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)
	(N = 215)		
パリタプレビル	3015	200	37
オムビタスビル	1213	59	38
リトナビル	2521	154	40

日本人と欧米人被験者との間の第 III 相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曝露量の比較を 2.7.2.3.3.4 項で考察する。

2.7.2.3.4.2 年齢，体重及び性別の影響

第 III 相 M13-004 試験（M13-004 試験 PopPK Report［R&D/[redacted]/0672］）のデータを用いた母集団薬物動態解析により年齢，体重及び性別の影響を評価した。解析の結果より，年齢及び体重はパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの母集団薬物動態解析モデルの有意な共変量ではないことが示された。性別はパリタプレビル及びリトナビルの母集団薬物動態解析モデルの有意な共変量ではなかったが，オムビタスビルの母集団薬物動態解析モデルの有意な共変量であった。女性被験者のオムビタスビルの曝露量は男性被験者に比べて約平均で 58%–81%高いと推測された。しかしながら，健康被験者又は HCV 感染被験者においてオムビタスビルは広いセーフティーマージンを有し，200 mg までの用量で 12 週間安全であり忍容性が良好であった。国内及び海外におけるいずれの第 II 相及び第 III 相試験においても女性は良好な挙動を示し，女性で認められた安全性プロファイルは男性と同様であった（2.7.4 項）。末梢性浮腫の発現率は女性でより高かったが，末梢性浮腫はパリタプレビル，リトナビル又はオムビタスビルの曝露量と関連性がなかった（2.7.2.3.9 項）。

2.7.2.3.4.3 肝機能障害の影響

パリタプレビル（[redacted]）200 mg，リトナビル 100 mg，オムビタスビル 25 mg 及び dasabuvir* [redacted]mg を単回併用投与した後，軽度（Child-Pugh A），中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能障害被験者の薬物動態を評価した（M[redacted]-215 試験）。結果を表 2.7.2-40 にまとめる。

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）

	パラメータ	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
軽度の障害 (Child-Pugh A)	C_{max}	↓48%	↓40%	↔
	AUC	↓29%	↓34%	↔
中等度の障害 (Child-Pugh B)	C_{max}	↑26%	↓33%	↓29%
	AUC	↑62%	↓30%	↓30%
重度の障害 (Child-Pugh C)	C_{max}	↑3.2 倍	↓35%	↓68%
	AUC	↑9.5 倍	↔	↓54%

↑= 増加；↓= 減少；↔ = 20%未満の変化
示された結果は正常肝機能被験者に対する比較に基づく。
増加倍率（例えば 3.2 倍とは 320%の上昇又は比が 4.2 であることを指す。）

*新薬承認情報提供時に置き換え

更に，軽度及び中等度肝機能障害被験者の血漿たん白結合率は，正常な対照被験者に比べて意味のある差を示さなかった。軽度及び中等度肝機能障害被験者の DAA の曝露量の変化は臨床的に意義のあるものではないと考えられる（M[redacted]-215 試験）。このため，軽度又は中等度肝機能障害を伴う HCV 感染被験者に対する DAA の用量調節は必要ない。重度肝機能障害被験者ではパリタプレビルの曝露量が顕著に増加するため，重度肝機能障害を伴う HCV 感染被験者に対する併用レジメンは禁忌とする。

日本人被験者における DAA 2 剤併用の薬物動態は M13-004 試験においても評価された。本試験では代償性肝硬変の認められる HCV 感染被験者が 12 週間投与された。本試験の母集団薬物動態解析により代償性肝硬変の認められる HCV 感染被験者での DAA の曝露量は肝硬変の認められない被験者に比べて高かった（表 2.7.2-41）。

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

非肝硬変被験者対する肝硬変被験者の AUC の変化率（%）[a]		
パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
↑ 132%	↑ 65%	↓ 19%

↑ = 増加； ↓ = 減少.

a. 第 III 相試験の母集団薬物動態解析による予測の基づく（M13-004 試験 PopPK Report［R&D[redacted]/0672］）

パリタプレビル及びリトナビルに関して非感染被験者の薬物動態試験（M[redacted]-215 試験）と M13-004 試験との関係の差異の理由は明白ではないが，M[redacted]-215 試験の例数が少ないこと及び / 又は第 III 相試験のまばらな検体採取がパリタプレビル/リトナビルの変動と結びついたことによる可能性がある。パリタプレビルのより高い曝露量にもかかわらず，肝硬変被験者において本レジメンは全般的に安全で忍容性が良好であった。これらの結果は欧米人の肝硬変被験者で認められた事柄（M[redacted]-099 試験）と整合していた。

2.7.2.3.4.4 腎機能障害の影響

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 ± dasabuvir* [redacted]mg を併用投与したときの薬物動態は，軽度（CL_{cr}：60–89 mL/min），中等度（CL_{cr}：30–59 mL/min）及び重度（CL_{cr}：15–29 mL/min）の腎機能障害患者で検討された（M[redacted]-193 試験）。DAA 2 剤併用で得られた結果を表 2.7.2-42 にまとめる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）

	パラメータ	パリタプレビル	リトナビル	オムビタスビル
軽度の障害 (CL_{cr}：60 - 89 mL/min)	C_{max}	↔	↑ 28%	↔
	AUC	↔	↑ 40%	↔
中等度の障害 (CL_{cr}：30 - 59 mL/min)	C_{max}	↔	↑ 51%	↔
	AUC	↔	↑ 76%	↔
重度の障害 (CL_{cr}：15 - 29 mL/min)	C_{max}	↓ 22%	↑ 71%	↔
	AUC	↑ 25%	↑ 108%	↔

↑ = 増加；↓ = 減少；↔ = 20%未満の変化
示された結果は CL_{cr} に対する C_{max} 又は AUC の回帰分析及び正常腎機能被験者に対する比較に基づく。

尿中未変化体排泄率（f_e）は全ての DAA 及びリトナビルに関して 2%未満であった。DAA 及びリトナビルに関する血漿たん白結合率は腎機能障害被験者と腎機能正常被験者との間で同程度であった。

まとめると，軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者における DAA の曝露量の変化に臨床的な意味はないと考えられる（2.7.2.3.6.6 項）。したがって，軽度，中等度及び重度腎機能障害を伴う HCV 感染被験者に対する DAA の用量調節は必要ない。

2.7.2.3.5 外因性要因

2.7.2.3.5.1 食事の影響

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルは水溶性の低い化合物である。したがって食事はこれらの化合物の溶解性及びバイオアベイラビリティを増加させることが予想された。日本人被験者において，予想どおり高脂肪食はパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに顕著な影響を及ぼした（M[redacted]-771 試験）。これは欧米人で認められた中程度脂肪朝食又は高脂肪朝食の影響と整合しており，脂肪又はカロリー含有量は相互作用の大きさに影響しなかったと考えられる（M[redacted]-389 試験）。欧米人の場合と一致して，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を高脂肪朝食と共に投与した後，空腹時投与と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。第 III 相試験で用いた剤形に及ぼす食事の影響を表 2.7.2-43 にまとめた。

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）

	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 試験：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%は脂肪由来		
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 試験：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%は脂肪由来			917 kcal，総カロリーの 59.6%は脂肪由来		
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

したがって，リトナビル併用パリタプレビル及びオムビタスビルは欧米人及び日本人被験者におけるすべての第 I 相から第 III 相試験まで食事と共に又は食後に投与された。食事の影響の大きさを考慮すると，国内第 III 相試験 M13-004 で用いた条件に基づき，日本人 HCV 感染被験者に対してパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルは 1 日 1 回食後に投与すべきである。

2.7.2.3.6 薬物間相互作用試験

全部で 26 種類の DDI 試験が併用 DAA レジメンに関して実施された。

- 国内の日本人被験者によるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルレジメンでの DDI 1 試験
- 欧米人被験者による DDI 25 試験
  - 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）での DDI 17 試験
  - DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir*）での DDI 6 試験
  - パリタプレビル/リトナビル +dasabuvir* レジメンのみを評価した DDI 2 試験

薬物間相互作用試験は以下を評価するために実施された。

1. メカニズムに基づく相互作用
2. 特別の患者集団で用いられる併用薬物療法との相互作用
3. 通常処方される併用薬物療法

これらの試験は DAA の併用薬物療法に及ぼす影響及び併用薬物療法の DAA に及ぼす影響を評価するために実施された。更に first-in-human 試験の一環として，個々の DAA に及ぼす CYP3A 阻害の影響も評価した。

一般的に DAA の曝露量の 50%までの減少（0.5 倍）又は 100%までの増加（2 倍）をもたらす相互作用は臨床的な意義はないと考えられ，用量調節は必要ない（2.7.2.3.6.8 項）。

次項の考察は主として DAA 2 剤レジメンに焦点をあててまとめているが，これは DAA 2 剤レジメンが HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人患者の治療に対して市販される予定のレジメンであるからである。しかしながら，併用薬とパリタプレビル/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* との相互作用しか評価していない薬物相互作用試験がいくつかある。これらの試験から得られた結果はパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用療法に外挿された。

2.7.2.3.6.1 メカニズムに基づく相互作用

代謝酵素及びトランスポーターの阻害 / 誘導が DAA に及ぼす影響を評価するためにメカニズムに基づく DDI のリストを表 2.7.2-44 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-44. 基質としての DAA を評価する DDI 試験

試験	阻害/誘導	阻害剤	デザイン
M[redacted]-189	CYP3A 及び P-gp 阻害	ケトコナゾール	単回投与した DAA に及ぼす定常状態のケトコナゾールの影響 (400 mg 1 日 1 回)
M[redacted]-196	CYP2C8 阻害	ゲムフィブロジル[a]	単回投与した DAA に及ぼす定常状態のゲムフィブロジルの影響 (600 mg 1 日 2 回)[b]
M[redacted]-027	CYP3A 誘導	カルバマゼピン	単回投与した DAA に及ぼす定常状態のカルバマゼピンの影響 (200 mg 1 日 2 回)[c]
M[redacted]-103	P-gp + BCRP + OATP1B1/1B3 阻害	シクロスポリン A[d]	定常状態の DAA に及ぼすシクロスポリン A 30 mg 単回投与の影響
M[redacted]-394	OATP1B1/1B3 阻害	アタザナビル[d]	定常状態の DAA に及ぼす定常状態のアタザナビル (300 mg) の影響

a. OATP1B1 阻害剤でもある
b. パリタプレビル/r + dasabuvir* からなる DAA 2 剤併用
c. パリタプレビル/r + オムビタスビル +dasabuvir* からなる DAA 3 剤併用
d. CYP3A の阻害剤でもある

更に中程度の CYP2D6 阻害剤であるデュロキセチンが DAA に及ぼす影響を評価した。

表 2.7.2-45. 阻害剤としての DAA を評価する DDI 試験

試験	阻害/誘導	阻害剤	デザイン
M[redacted]-198	CYP2C9	ワルファリン	単回投与したワルファリン (5 mg) に及ぼす定常状態の DAA の影響
M[redacted]-199	CYP2C19	オメプラゾール	単回投与したオメプラゾール (40 mg) に及ぼす定常状態の DAA の影響[a]
M[redacted]-392	UGT1A1	ラルテグラビル	定常状態のラルテグラビル (400 mg 1 日 2 回) に及ぼす定常状態の DAA の影響
M[redacted]-201	P-gp	ジゴキシン	単回投与したジゴキシン (0.5 mg) に及ぼす定常状態の DAA の影響
M[redacted]-200	OATP1B1/B3	ロスバスタチン, プラバスタチン	定常状態のロスバスタチン (5 mg) 及びプラバスタチン (10 mg) に及ぼす定常状態の DAA の影響
M[redacted]-200	BCRP	ロスバスタチン	定常状態のロスバスタチン (5 mg) に及ぼす定常状態の DAA の影響
M[redacted]-783	OAT1	テノホビル	定常状態のテノホビル (30 mg 1 日 1 回) + エムトリシタビン (200 mg 1 日 1 回) に及ぼす定常状態の DAA の影響

a. 試験では曝露量に及ぼす胃酸の減少の影響を評価するため，定常状態の DAA に及ぼす定常状態のオメプラゾールの影響も評価した。

表 2.7.2-45 に加えてデュロキセチン及びメサドンを基質として各々CYP1A2 及び CYP2B6 に及ぼす DAA の影響を評価した。メサドンは CYP2B6 に対して推奨されるプローブ基質ではないが，

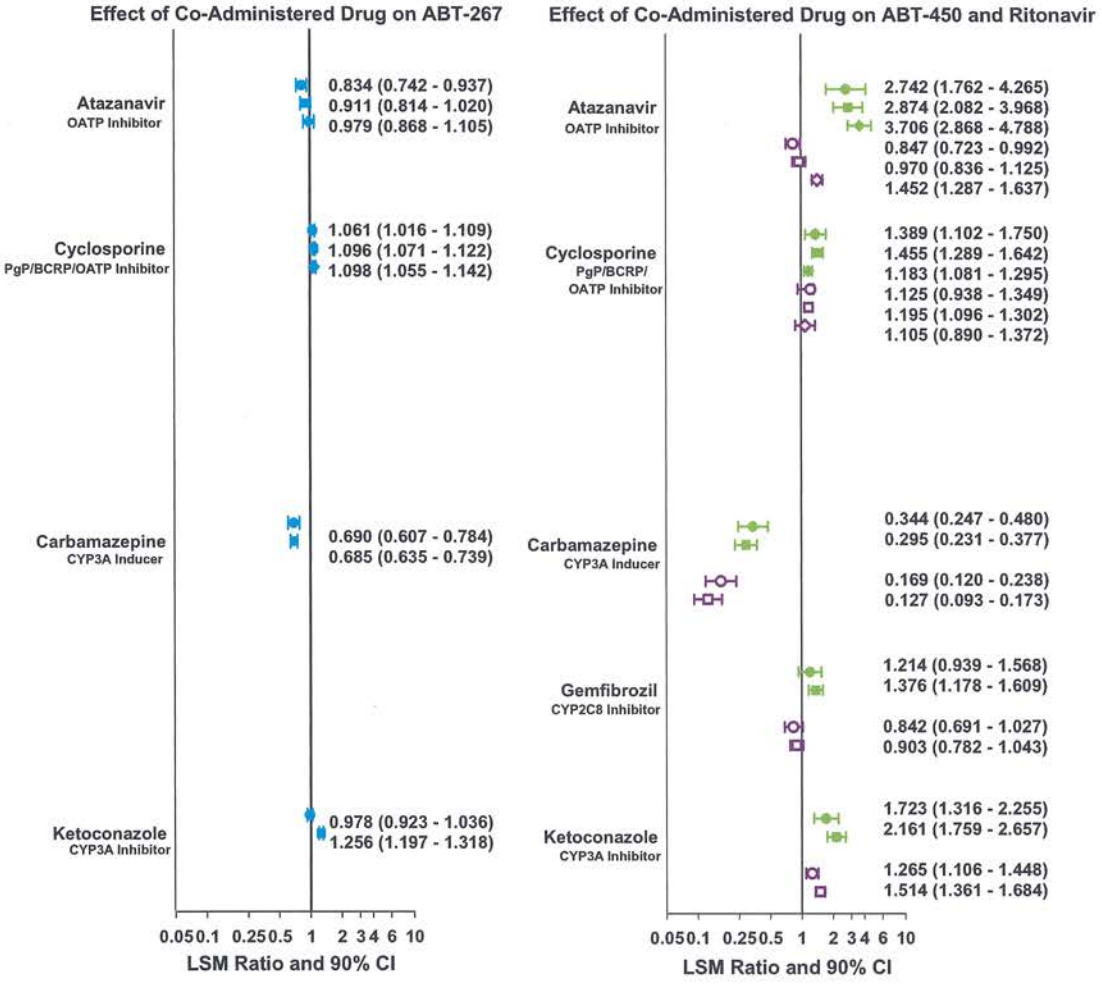
*新薬承認情報提供時に置き換え

in vitro 及び *in vivo* のデータによれば，CYP2B6 がメサドンの体内動態に関与する酵素であることが示されている（Totah 2008，Kharasch 2004，Totah 2007，Chang 2010，Kharasch 2013）。

DAA に及ぼす代謝酵素及びトランスポーターの阻害 / 誘導の影響

DAA の曝露量に及ぼす CYP の阻害 / 誘導及びトランスポーターの阻害の影響を図 2.7.2-34 に示す。

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）



ABT-450 = パリタプレビル; ABT-267 = オムビタスビル

○ = C_{max} ； □ = AUC ； ◇ = C_{trough}

塗りつぶした記号= オムビタスビル又はパリタプレビル ; 塗りつぶしていない記号 = リトナビル

比は併用投与に対する DAA 2 剤若しくは 3 剤単独投与又は単独併用薬物療法を指す。

ケトコナゾールは P-gp の阻害剤でもある。

アタザナビルは 1 日 1 回朝投与した。

カルバマゼピンは DAA 3 剤のレジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*）として，ゲムフィブロジルは DAA 2 剤のレジメン（パリタプレビル/r + dasabuvir*）として，併用薬の残りは DAA 2 剤のレジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）として投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

CYP3A 阻害剤の影響（ケトコナゾール，M[redacted]-189 試験）

ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）はパリタプレビルの曝露量を約 72%から 116%，リトナビルの曝露量を 27%から 51%，オムビタスビルの曝露量を最大 26%増加させた。この相互作用は DAA の用量調節を必要とするほど大きくなかった。ケトコナゾールによる CYP3A の阻害は，レジメンに含まれるリトナビルの阻害効果に付加された。したがって，他の CYP3A 阻害剤は DAA 併用レジメンに対して類似するか又はより少ない効果を及ぼすと予想された。

ケトコナゾール 400 mg の影響は，リトナビルの用量を 100 mg から 200 mg に増量したときの影響と類似していた（M[redacted]-749 試験）。リトナビルの用量を更に 300 mg まで増量し 1 日 2 回投与したところ，リルピビリン / リトナビル（LPV/r）との DDI 試験で認められたようにパリタプレビルの曝露量が更に増加することはなく，オムビタスビルにはごくわずかな影響しかなかった。したがって，ケトコナゾールの増量又はケトコナゾールの投与を 400 mg 1 日 1 回から 200 mg 1 日 2 回に変えることは，相互作用の大きさを変化させることはないと予測された。

ケトコナゾールの AUC 値もリトナビルの CYP3A 阻害により 105%増加した。これらの結果は DAA と併用するときのケトコナゾールの 1 日用量は 200 mg までに制限すべきであることを示している。これらの結果はイトラコナゾールのような他の CYP3A4 阻害剤に外挿可能である。このため，DAA と共に投与するときはイトラコナゾールの 1 日用量は 200 mg までに制限すべきである（イトリゾール添付文書）。

CYP2C8 阻害の影響（ゲムフィブロジル，M[redacted]-196 試験）

この試験の主目的は dasabuvir* に及ぼすゲムフィブロジルによる CYP2C8 阻害効果を評価することであった。ゲムフィブロジルは CYP2C8 の強力な阻害剤であり，dasabuvir* は CYP2C8 の基質である。ゲムフィブロジルは OATP1B1 の阻害剤でもあるが，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC を 21%及び 38%増加させた。このパリタプレビルの増加は臨床的な意義はない。オムビタスビルは CYP2C8 で代謝されないことが *in vitro* のデータにより示唆されたので，ゲムフィブロジルのオムビタスビルの曝露量に及ぼす影響を評価しなかった。したがって，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルは用量調節をすることなくゲムフィブロジルと共に投与することができる。

CYP3A 誘導の影響（カルバマゼピン，M[redacted]-027 試験）

CYP3A の誘導の影響は DAA 3 剤レジメンに関してのみ検討された。カルバマゼピンによる CYP3A の誘導によりパリタプレビル及びリトナビル及びの濃度は顕著に減少し，オムビタスビルの曝露量は中程度減少した。2 例の被験者が DAA をカルバマゼピンと併用投与後 48 時間にグレード 3 の ALT 上昇を示した。相互作用の程度及びもうひとつの CYP3A 誘導剤であるエファビレンツによる ALT レベルの上昇に基づき，CYP3A の誘導剤を DAA と併用することは禁忌である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

最大の酵素誘導が得られるのに要する時間及び酵素誘導剤中止後その酵素が正常な活性に復帰するのに要する時間は一般的に 7 から 14 日である（Reitman 2011，Lee 1993，Imai 2008）。したがって，リトナビルの影響を受ける併用薬物治療は DAA 療法が完了してから 2 週間後に再開できる。

DAA に及ぼすトランスポーターの阻害の影響：

OATP1B1/B3 阻害剤の影響（アタザナビル［M[redacted]-394 試験］及びゲムフィブロジル［M[redacted]-196 試験］）

アタザナビルは OATP1B1/1B3 の阻害剤であり，CYP3A の中程度の阻害剤でもある。DAA 2 剤をアタザナビルと併用投与したとき，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC の値は 174%（比率 = 2.74）及び 187%（比率 = 2.87）増加した。一方，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は臨床上意義のある変化を示さなかった。パリタプレビルの曝露量の増加はアタザナビルによる OATP/CYP3A の阻害が組み合わされた効果による可能性がある。これらの結果に基づき，アタザナビルを DAA と併用することには注意が必要である。

一方，OATP1B1 阻害剤で CYP3A を阻害しないゲムフィブロジルをパリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* と共に投与したところ，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC は 21%から 38%と軽度増加した。このことはゲムフィブロジルによる OATP1B1 の阻害に起因すると考えられる。

OATP1B1/1B3，P-gp 及び BCRP の阻害による影響（シクロスポリン A，M[redacted]-103 試験）

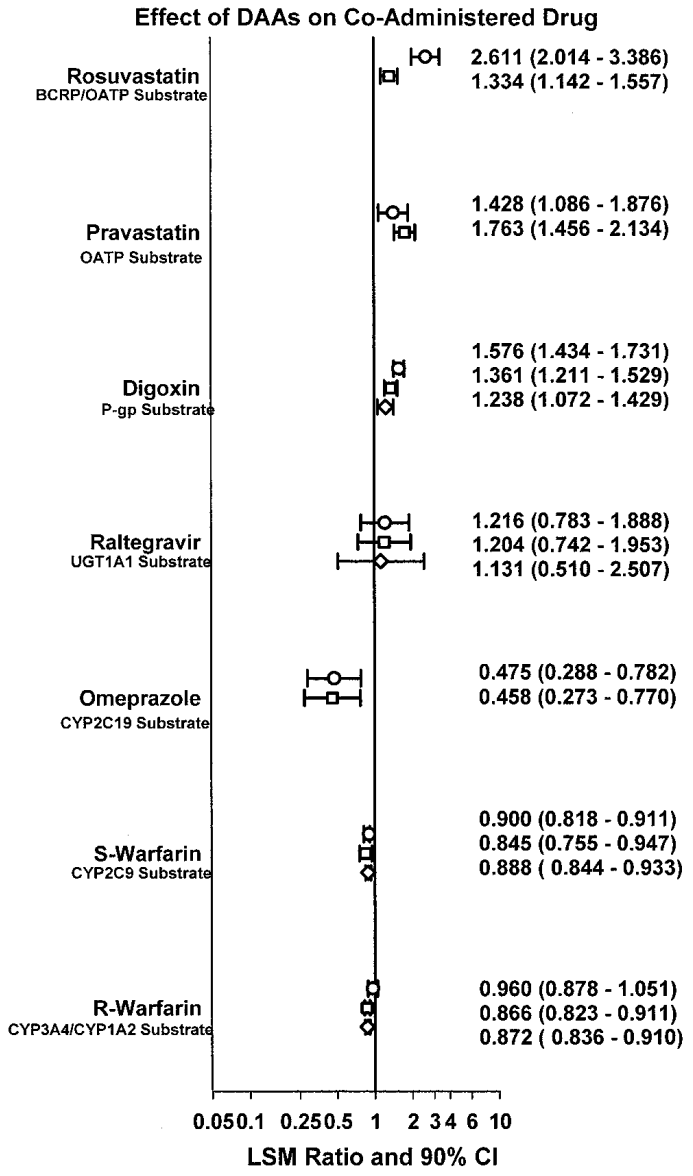
シクロスポリン A（以下「CsA」）は OATP1B1/1B3，P-gp 及び BCRP の阻害剤である。更に，CsA は CYP3A の弱い阻害剤でもある。DAA 2 剤を CsA と併用投与したとき，パリタプレビルの C_{max} 及び AUC は各々39%及び 46%増加した。一方，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は影響を受けなかった。これらのデータは，3 種類のトランスポーターすべての阻害はパリタプレビルにわずかに影響するのみで，DAA レジメンに対する用量調節は必要ないことを示している。

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

様々な CYPs，UGT1A1 並びに P-gp，OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP などの基質に及ぼす DAA の影響を図 2.7.2-35 に示す。この図は DAA に及ぼす CYP 酵素及びトランスポーターの基質の影響についても示している。

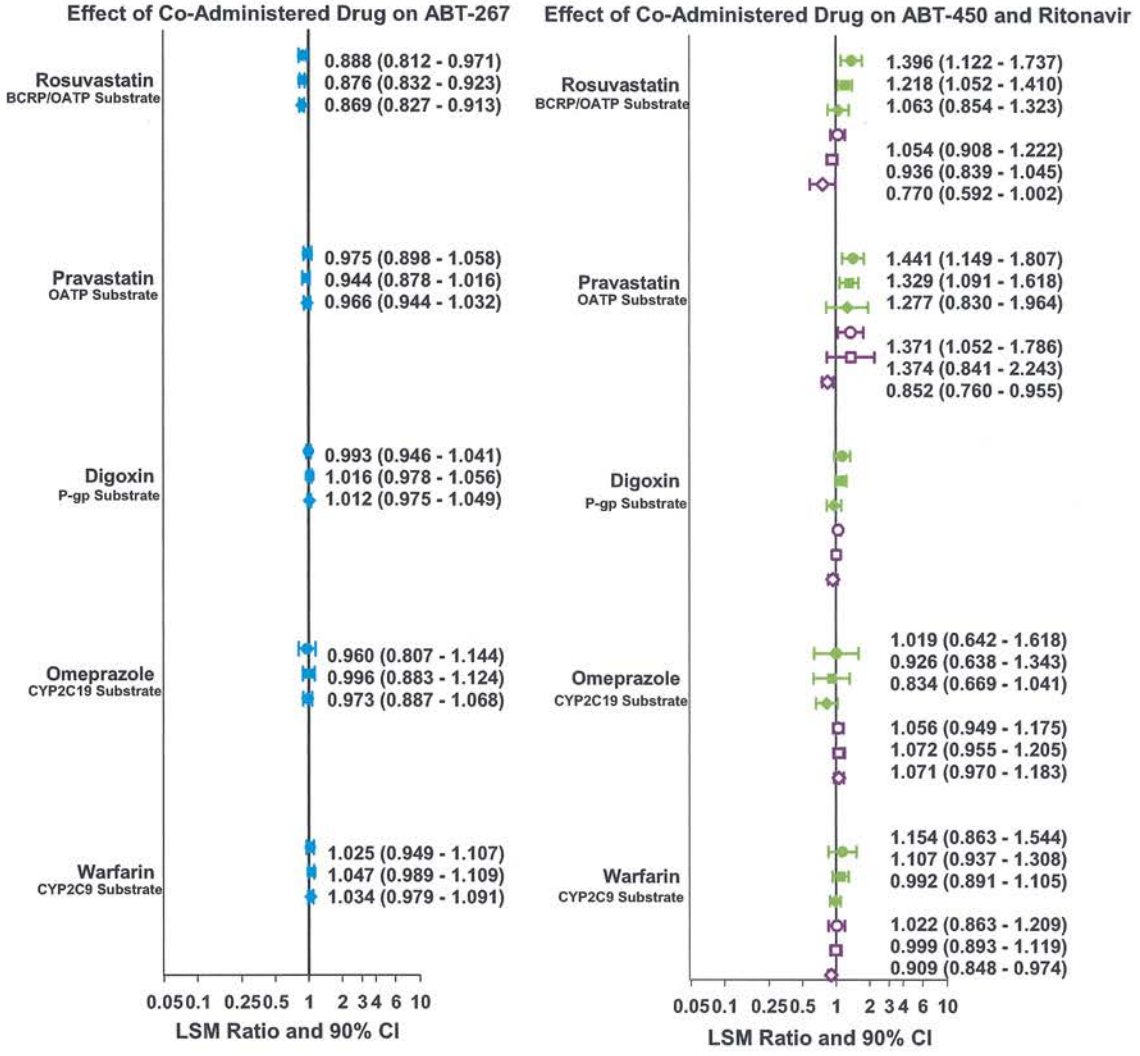
*新薬承認情報提供時に置き換え

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



○ = C_{max} ； □ = AUC ； ◇ = C_{trough}
最小二乗平均比及び 90%信頼区間は(DAA +併用薬) / (DAA)又は(DAA +併用薬) / (併用薬)に対応する。
併用薬はいずれも DAA 2 剤のレジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と併用した。

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（続き）



ABT-450 = パリタプレビル; ABT-267 = オムビタスビル
○ = C_{max} ; □ = AUC ; ◇ = C_{trough}
塗りつぶした記号 = オムビタスビル又はパリタプレビル ; 塗りつぶしていない記号 = リトナビル
最小二乗平均比及び 90%信頼区間は(DAA +併用薬) / (DAA)又は(DAA +併用薬) / (併用薬)に対応する。
併用薬はいずれも DAA 2 剤のレジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と併用した。

CYP2C9 基質に及ぼす影響（ワルファリン, M[redacted]-198 試験）

DAA 2 剤併用は CYP2C9 のプローブ基質であるワルファリンにごくわずかな影響しか及ぼさなかった（15%以下の変化）。したがって DAA と併用投与するとき CYP2C9 基質に対して用量

調節は必要ない。ワルファリンは治療係数の幅が狭いため国際標準化比（INR）のモニタリングが依然として推奨される。

DAA 及びリトナビル（15%以下の変化）は CYP3A を除くいかなる CYP も阻害しないと予想される。

CYP2C19 基質に及ぼす影響（オメプラゾール，M[redacted]-199 試験）

オメプラゾールの曝露量の減少（≤ 54%）が認められた。このことはレジメンにリトナビルを含めたことにより DAA 2 剤併用が CYP2C19 の誘導剤となったことを示している（Yeh 2006）。オメプラゾール又は他の CYP2C19 基質を投与された被験者は臨床的にモニターされるべきであり，臨床評価に基づき増量が考慮されるべきである。

UGT1A1 に及ぼす影響（ラルテグラビル，M[redacted]-392 試験）

パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルは *in vitro* において UGT1A1 の阻害剤である。一方，リトナビルは UGT の誘導剤である。ラルテグラビルを 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）と併用すると，ラルテグラビルの曝露量は 22%増加した。このことは併用による正味の影響はラルテグラビルのクリアランスの UGT1A1 阻害であることを示唆している。したがって，主として UGT1A1 による代謝により消失する薬物は DAA 2 剤レジメンと併用すると曝露量がいくらか増加する可能性がある。

P 糖たん白質に及ぼす影響（ジゴキシン，M[redacted]-201 試験）

ジゴキシンに関する試験結果より DAA 2 剤併用はジゴキシンの C_{max}，AUC 及び C_{24} を各々 58%，36%及び 24%増加させ，P-gp の臨床上意味のある阻害が示唆された。ジゴキシンの用量は 30%から 50%減量すべきで，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルのレジメンと共に投与するときは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 基質を DAA 2 剤レジメンと併用するとき，P-gp 基質に対して用量調節は必要になる場合がある。

OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP に及ぼす影響（プラバスタチン及びロスバスタチン，M[redacted]-200 試験）

プラバスタチンは OATP の基質であり，ロスバスタチンは OATP 及び BCRP の基質である。パリタプレビルによる OATP のみの阻害はプラバスタチンで見られたように，軽度の増加（増加率 43%から 76%）がもたらされた。一方，OATP 及び BCRP のすべての阻害はロスバスタチンで見られたように，より大きな増加（33%から 161%）がもたらされた。

C_{max} における顕著に高い増加（161%）は，パリタプレビル及びリトナビルによる腸内での BCRP の阻害が更に影響したためと推定される。したがって，OATP1B1，OATP1B3 又は BCRP

の基質となる化合物は，用量の減量を必要とするような顕著な相互作用が予想される（2.7.2.3.6.4 項）。

2.7.2.3.6.3 付加的なメカニズムに基づく相互作用

CYP1A2, CYP2B6 及び OAT1/OAT3 の基質に及ぼす DAA の影響

DAA 2 剤併用は鋭敏な CYP1A2 の基質であるデュロキセチンの曝露量を 17%から 20%のみ低下させた。このことより，併用がリトナビルを介する軽度な CYP1A2 の誘導を引き起こした可能性がある（2.7.2.3.6.4 項）。DAA は *in vitro* において CYP1A2 の誘導剤ではなかった。相互作用の大きさがわずかであることを加味すると，CYP1A2 の基質に対して用量調節は必要とされない。

メサドン（CYP2B6 基質）（Totah 2008, Kharasch 2004, Totah 2007, Chang 2010, Kharasch 2013）及びテノホビル（OAT1 基質）を用いた試験に基づけば，DAA 2 剤併用は CYP2B6 又は OAT1 を阻害しなかった（2.7.2.3.6.4 項）。よって，これらの経路で代謝又は輸送される化合物は用量調節が必要ないことが予想される。

CYP3A 基質に及ぼす DAA の影響

リトナビルは CYP3A の強力な阻害剤であり，CYP3A によってのみ代謝される薬物をリトナビルと共に投与すると曝露量の顕著な増加が起こり得る。ミダゾラムは典型的な CYP3A の基質であるが，経口投与及び静脈内投与のミダゾラムはリトナビルと禁忌となる。ミダゾラムに及ぼす DAA 併用レジメンの影響は評価されていないが，CYP3A の阻害効果は他の鋭敏な CYP3A 基質であるタクロリムス（M[redacted]-491 試験）及び CsA（M[redacted]-103 試験)で評価されている。これらの試験ではタクロリムス及び CsA の曝露量及び半減期の顕著な増加が示された。DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，タクロリムス及び CsA の AUC は各々約 86 倍及び 4 倍の増加を示した。これらの結果に基づいて鋭敏な CYP3A の基質を DAA 併用レジメンと共に用いるときは，予想される安全性のリスク評価によって大幅な用量の減量を行うか又は併用禁忌とすることができる。

より鋭敏でない CYP3A の基質であるリルピビリンは曝露量が 3 倍増加した。しかしながら，ゾルピデム酒石酸塩とは相互作用はみられず，アルプラゾラムでは AUC が 34%しか増加しなかった。

CYP2C8 基質に及ぼす DAA の影響

in vitro のデータによればパリタプレビル及びリトナビルは CYP2C8 の弱い阻害剤である。パリタプレビルは OATP の阻害剤であり，推奨される CYP2C8 の基質であるレパグリニドは OATP1B の基質でもあるので，CYP2C8 に及ぼす DAA 併用の影響は明瞭に評価できない。dasabuvir*（M[redacted]-196 試験でゲムフィブロジルによる CYP2C8 阻害によって 10 倍を超える

*新薬承認情報提供時に置き換え

dasabuvir*の曝露量が増加したことに示されるように）CYP2C8 の鋭敏な基質である。dasabuvir*をパリタプレビル/リトナビルと併用投与すると CYP2C8 の阻害があるときに予想される dasabuvir*の曝露量の増加は起こらず，dasabuvir* の曝露量が減少した（M[redacted]-603 試験）。これらのデータにより，パリタプレビル又はリトナビルによる CYP2C8 の阻害は臨床上意義を持たないことが示された。更にパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに関する *in vitro* データに基づく CYP2C8 阻害の R 値は低かった（表 2.7.2-2）。したがって，DAA の併用は *in vivo* で CYP2C8 を阻害しないことが予想される。

2.7.2.3.6.4 通常よく処方される薬剤との相互作用

メカニズムに基づく相互作用に加えて，表 2.7.2-46 に示すように通常よく処方される薬剤との薬物相互作用試験が行われた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

分類	薬剤 / 試験番号	DAA 2 剤との併用投与時の用法・用量
HIV 抗レトロウイルス剤（すべての評価は定常状態の DAA 及び抗レトロウイルス剤で行った）		
HIV プロテアーゼ阻害剤	リトナビル併用 / 非併用下のダルナビル (M[redacted]-506, M[redacted]-202)	リトナビル非併用下ダルナビル 800 mg QD 又は 100 mg リトナビル夕併用下[a] 600 mg BID 又は DAA[a] 朝投与 12 時間後 100 mg リトナビル併用下 800 mgQPM
	ロピナビル / リトナビル (M[redacted]-492, M[redacted]-013)	ロピナビル/r 400/100 mg BID 又は DAA 投与 12 時間後 ロピナビル/r 800/200 mg QD
	アタザナビル (M[redacted]-394)	リトナビル非併用下 DAA と併用投与するアタザナビル 300 mg QD 又は DAA[a] 投与 12 時間後 100 mg リトナビルと共に 300 mg QPM
HIV インテグラーゼ阻害剤	ラルテグラビル(M[redacted]-392)	DAA と併用投与するラルテグラビル 400 mg BID
HIV ヌクレオシド及び非ヌクレオシド阻害剤	エファビレンツ / エムトリシタビン/ テノホビル ジソプロポキシフマル酸塩 (M[redacted]-104)	DAA[b] と共に投与するエファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル ジソプロポキシフマル酸塩 600/200/300 mg QD の固定用量併用 (Atripla)
	エムトリシタビン / テノホビル ジソプロポキシフマル酸塩 / エファビレンツ (M[redacted]-783)	DAA と共に投与するエムトリシタビン 200 mg QD + テノホビル ジソプロポキシフマル酸塩 300 mg QD
	リルピビリン (M[redacted]-782)	朝又は夕に DAA[a] と併用投与するリルピビリン 25 mg
免疫抑制剤	シクロスポリン A (M[redacted]-103)	単回投与及び定常状態の DAA と共に投与する CsA 30 mg 単回投与
	タクロリムス (M[redacted]-491)	単回投与の DAA と併用投与するタクロリムス 2 mg 単回投与
オピオイド依存症処置	メサドン (M[redacted]-997)	定常状態の DAA 併用下定常状態のメサドン（個別化用量 20 mg から 120 mg）
	ブプレノルフィン / ナロキソン (M[redacted]-100)	定常状態の DAA 併用下定常状態のブプレノルフィン / ナロキソン（個別化ブプレノルフィン / ナロキソン最大 24/6 mg 投与）
抗うつ剤	エスシタロプラム (M[redacted]-204)	定常状態の DAA 併用下エスシタロプラム 10 mg 単回投与
	デュロキセチン (M[redacted]-204)	定常状態の DAA 併用下デュロキセチン 60 mg 単回投与
入眠剤	ゾルピデム (M[redacted]-324)	定常状態の DAA[a] 併用下ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 単回投与
	アルプラゾラム (M[redacted]-324)	定常状態の DAA[a] 併用下アルプラゾラム 0.5 mg 単回投与
	ジアゼパム (M[redacted]-197)	定常状態の DAA[a] 併用下ジアゼパム 2 mg 単回投与

表 2.7.2-46. 通常よく処方される薬剤と DAA 2 剤併用との薬物相互作用試験（続き）

分類	薬剤 / 試験番号	DAA 2 剤との併用投与時の用法・用量
降圧剤	アムロジピン (M[redacted]-325)	定常状態の DAA[a] 併用下アムロジピン 5 mg 単回投与
利尿剤	フロセミド (M[redacted]-325)	定常状態の DAA[a] 併用下フロセミド 20 mg 単回投与
経口避妊薬	エチニルエストラジオール + Norgestimate (M[redacted]-205)	定常状態の DAA[c] 併用下定常状態のエチニルエストラジオール /norgestimate 35/250 µg QD
	ノルエチステロン (M[redacted]-205)	定常状態の DAA[a] 併用下定常状態のノルエチステロン 0.35 mg QD
	エチニルエストラジオール + ノルエチステロン (M[redacted]-205)	定常状態の DAA[a] 併用下定常状態のエチニルエストラジオール / ノルエチステロン 35/400 µg QD

QPM : DAA 朝投与 12 時間後

a. パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir* の併用のみでデータが得られた。

b. パリタプレビル/r + dasabuvir* の併用のみでデータが得られた。

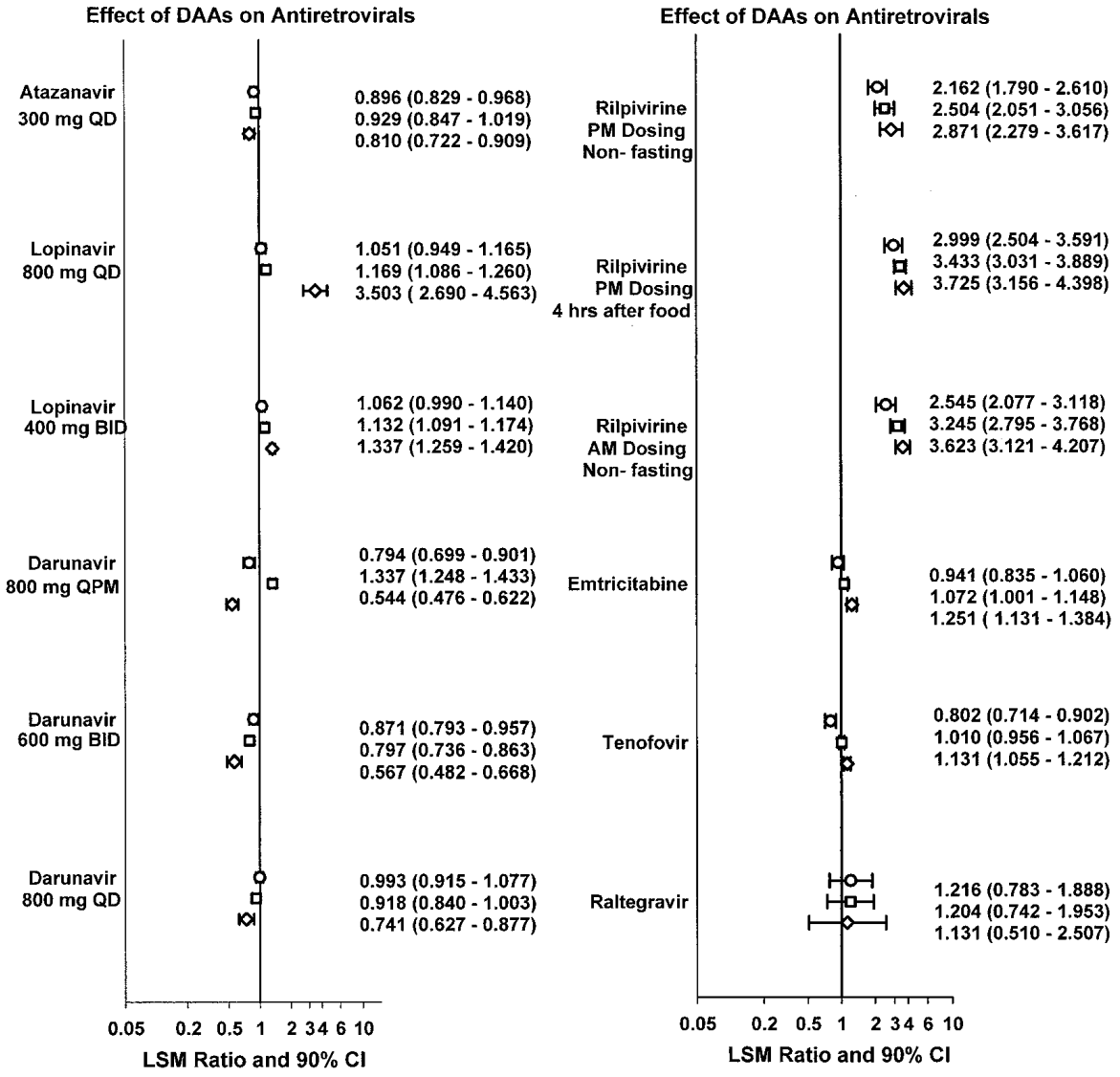
c. エチニルエストラジオール + norgestimate との薬物相互作用試験に対して，パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*（第 1 群，N = 3）及びパリタプレビル/r + オムビタスビル（第 2 群，N = 6）レジメンからの結果を解析のため併合した。

抗レトロウイルス療法（ART）レジメンとの DDI 試験

HIV ART レジメンに及ぼす DAA の影響の結果を図 2.7.2-36 に示す。更に DAA に及ぼす HIV ART レジメンの影響を図 2.7.2-37 に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



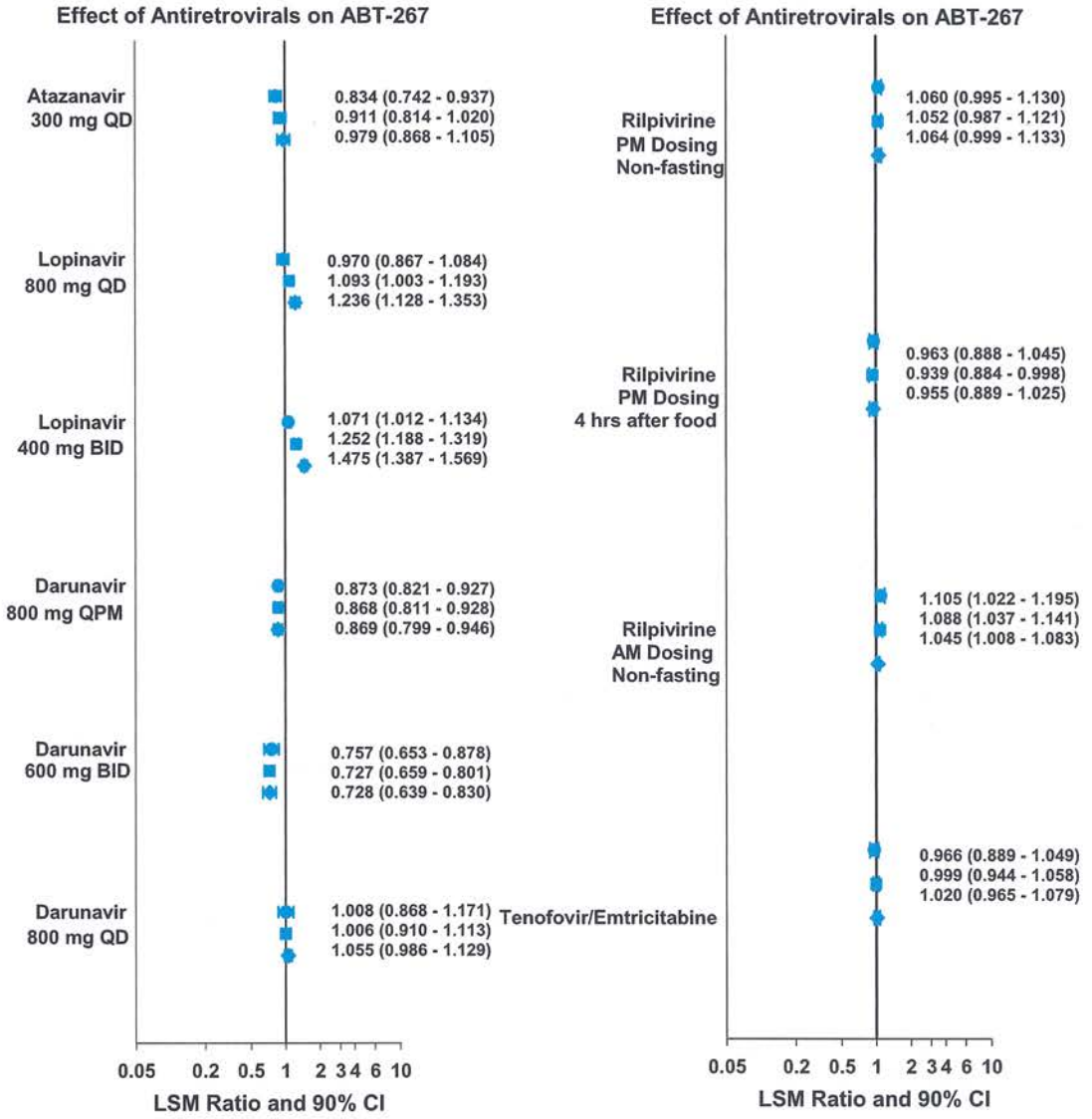
○ = C_{max} ; □ = AUC ; ◇ = C_{trough}

すべての HIV プロテアーゼ阻害剤に関する結果はリトナビル存在下で得られた。ダルナビル 1 日 1 回朝投与又はアタザナビル 1 日 1 回をパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルと併用投与中，リトナビルを別途投与しなかった（DAA レジメン朝投与の一部として投与されたリトナビルは朝投与するダルナビル又はアタザナビルのエンハンサーとして供された）。リトナビルを配合したロピナビル（1 日 2 回に対して 100 mg 及び 1 日 1 回に対して 200 mg）を 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与した。

リルピビリン（すべてのレジメン），ダルナビル 1 日 1 回夕及びダルナビル 1 日 2 回は DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*）と共に投与し，残りの併用薬は DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と共に投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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



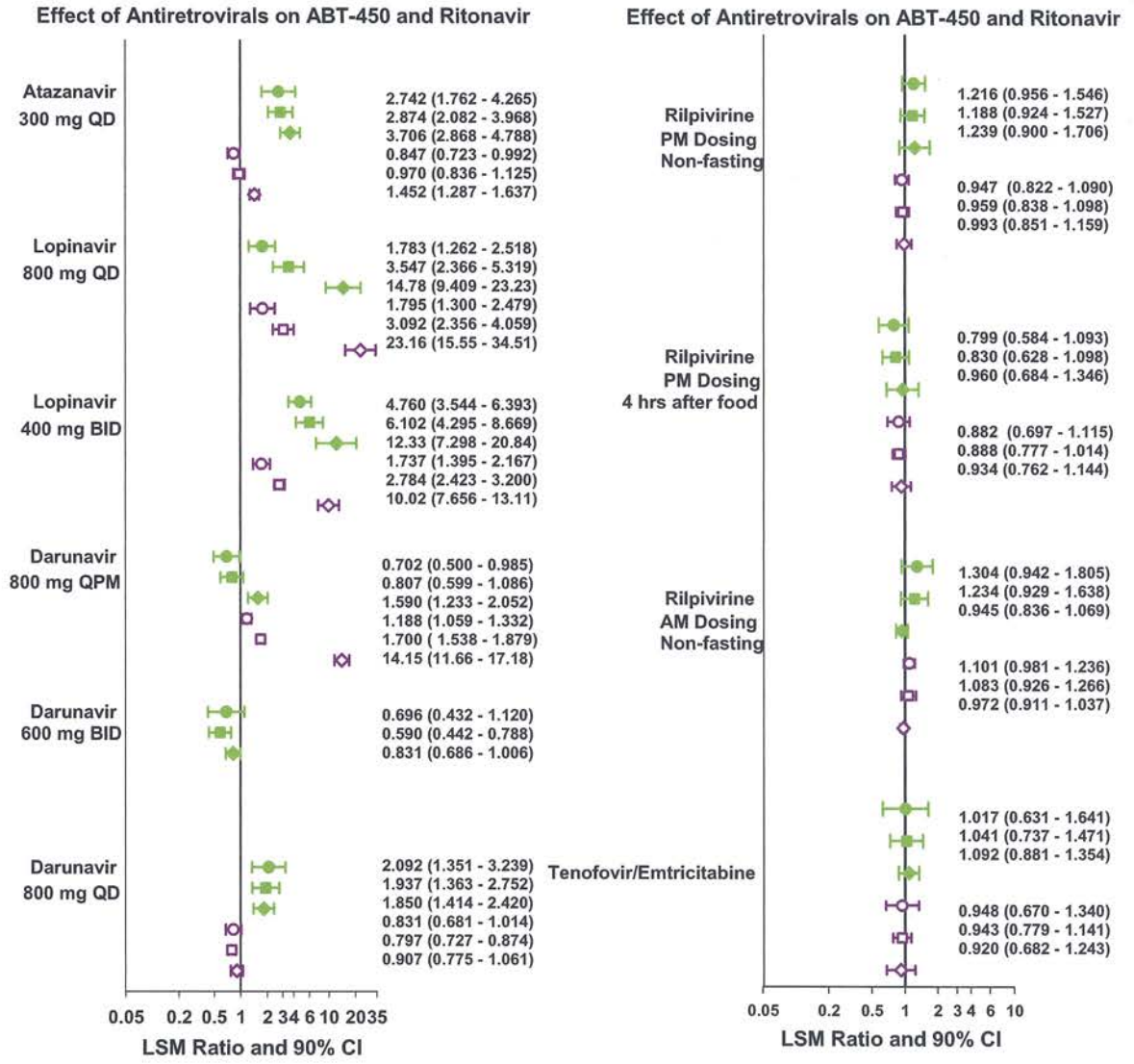
ABT-267 = オムビタスビル

○ = C_{max}；□ = AUC；◇ = C_{trough}

リルピビリン（すべてのレジメン），ダルナビル 1 日 1 回夕及びダルナビル 1 日 2 回は DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*）と共に投与し，残りの併用薬は DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と共に投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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（続き）



ABT-450 = パリタプレビル

○ = C_{max}；□ = AUC；◇ = C_{trough}

塗りつぶした記号 = パリタプレビル；塗りつぶしていない記号 = リトナビル

ロピナビル 1 日 2 回投与及び 1 日 1 回投与に対するリトナビルの比較は 300 mg 対 100 mg であった。

リルピビリン（すべてのレジメン），ダルナビル 1 日 1 回夕及びダルナビル 1 日 2 回は DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*）と共に投与し，残りの併用薬は DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と共に投与した。

HIV プロテアーゼ阻害剤：ダルナビル 1 日 1 回を DAA 2 剤レジメンと共に投与するとダルナビルの C_{max}，AUC 及び C_{trough} はわずかな減少（≤ 26%）を示した。ダルナビルの 1 日 2 回及び 1

*新薬承認情報提供時に置き換え

日 1 回夕レジメンを DAA 3 剤併用と共に投与したとき，C_{max} 及び AUC はわずかな変化（≤34%）が認められたが，C_{trough} は 43%–46%減少した。一方，C_{max}，AUC 及び C_{trough} に及ぼす限られた影響を加味すると，ダルナビルを DAA 2 剤レジメンと併用してもダルナビルの有効性には影響しないことが予想される。ロピナビル及びアタザナビルの曝露量は DAA による影響を受けなかった。図 2.7.2-37 に示すようにパリタプレビルの曝露量が LPV/r 及びアタザナビルにより増加したことを示している。より高用量のリトナビル（1 日あたり総用量 300 mg）と共にパリタプレビルの曝露量が増加することを加味すると，リトナビル含有製剤は DAA 2 剤レジメンと同時に投与することは推奨されない。アタザナビル 1 日 1 回と共に（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルと併用）投与したときのパリタプレビルの曝露量の 200%を超える増加のため，DAA レジメンをアタザナビルと併用することには注意が必要である。パリタプレビル/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，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。

HIV ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤：図 2.7.2-36 及び図 2.7.2-37 に示された結果に基づき，DAA は用量調節をしないでテノホビル及びエムトリシタビンと併用することができる。

HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤：DAA と併用したときリルピビリンの曝露量はより高くなり，リルピビリンのより高い曝露量は QTcF 延長と関係づけられる（エジュラント添付文書）。よってリルピビリンを DAA と併用するとき注意が必要である。エファビレンツを基盤としたレジメンは DAA と併用することは禁忌である。これは併用と関連する安全性及び忍容性に関する懸念（悪心，嘔吐及び肝機能検査値の上昇）があるからである。

HIV インテグラーゼ阻害剤：DAA と共に投与するとラルテグラビルの曝露量は 22%未満増加する。ラルテグラビルの安全性プロファイル（Isentress Prescribing Information）に基づくと，2 倍までの曝露量の増加は用量調節を必要とするほど顕著ではないと考えられる。

免疫抑制剤との DDI 試験

シクロスポリン A 及びタクロリムスに及ぼす影響を評価するため，これらの免疫抑制剤を定常状態の DAA と投与した（各々M[redacted]-103 試験及び M[redacted]-491 試験）。シクロスポリン A（M[redacted]-103 試験）及びタクロリムス（M[redacted]-491 試験）の結果を各々表 2.7.2-21 及び表 2.7.2-22 に示す。

曝露量の増加に基づいて，シクロスポリン A（以下「CsA」）の 1 日 1 回投与時 1 日あたりの総投与量は 1/5 まで減量すべきである。一方，DAA の投与を開始した場合，タクロリムスの用量は 1 週間当たり 0.5 mg とすべきである。これらの用量により，DAA 投与前の CsA 及びタクロリムスの C_{trough} 値が維持されることが期待される。CsA 及びタクロリムスの治療モニタリングに基づいてさらなる用量調節が行われるべきである。CsA 又はタクロリムスを DAA と反復投与すると相互作用の大きさが増加する可能性があるので，CsA 及びタクロリムスの用量を更に減らす必要があるかもしれない。パリタプレビルの曝露量は増加（≤ 46%）するが，用量調節を必要とするほどの大きさではないと考えられえる。CsA 及びタクロリムスの用量及び投与頻度は，

DAA 療法の完了又は中止後 DAA を処置する前のレベルになるように調節し，モニタリングを継続すべきである。シクロスポリン及びタクロリムスに対するこれらの推奨投与方法は CORAL 1 試験（Kwo 2014）で DAA 3 剤レジメン及びリバビリンを 24 週間投与した HCV ジェノタイプ 1 感染移植後被験者に首尾よく採用され，97.1%の被験者が SVR12 を達成し，移植片拒絶反応は生じなかった。

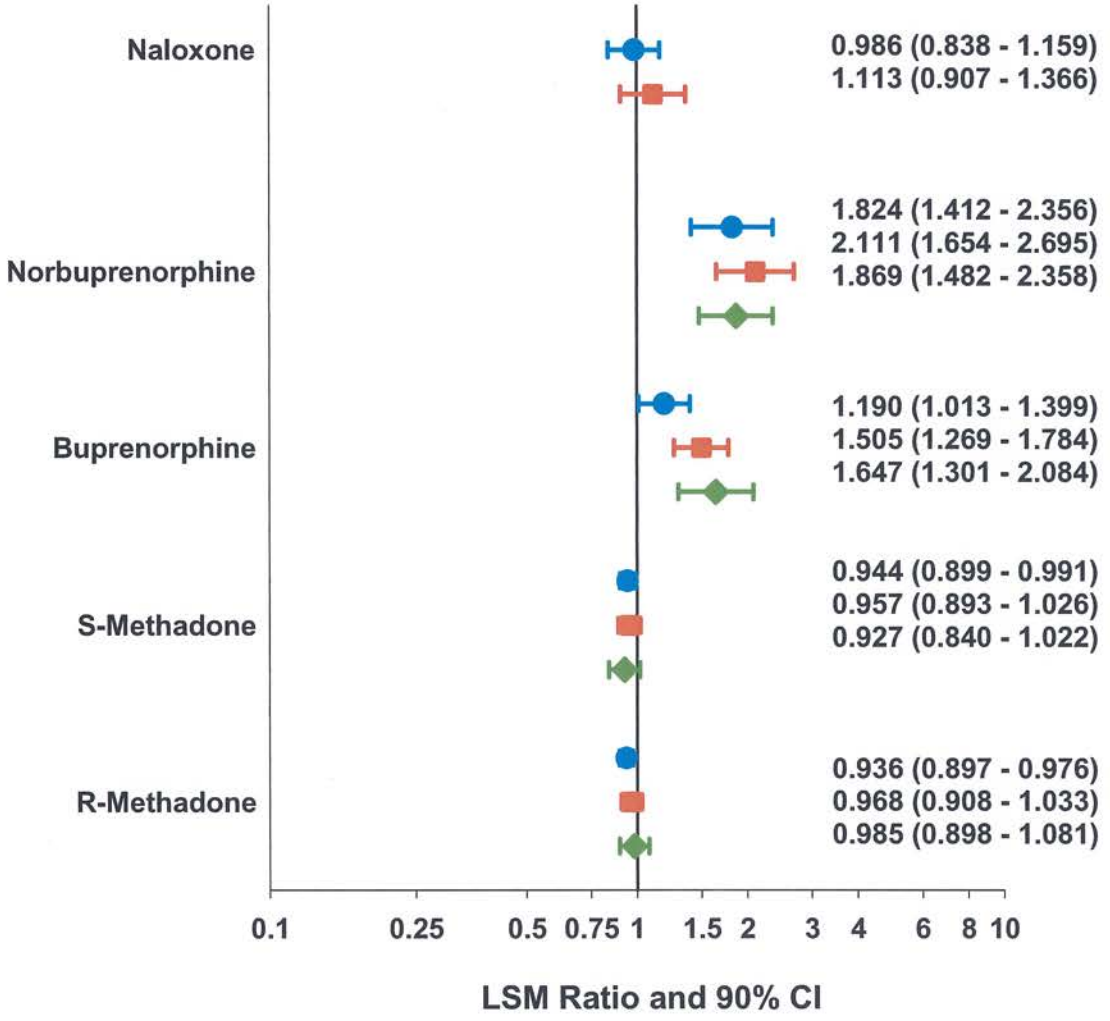
スタチンとの DDI 試験

シンバスタチン及びアトルバスタチンに，リトナビルによる CYP3A 阻害及びパリタプレビルによる OATP1B1 阻害の両方が影響を及ぼす可能性があるため，シンバスタチン及びアトルバスタチンの DAA レジメンとの併用は禁忌となる（2.7.2.3.6.9 項）。ロスバスタチンとの薬物間相互作用試験の結果により，DAA 2 剤レジメンと併用するときロスバスタチンの最大 1 日用量は 5 mg までとすべきである。一方，DAA 2 剤レジメンと併用するときプラバスタチンの用量は 10 mg までに制限すべきである（2.7.2.2.6.1 項）。

メサドン及びブプレノルフィン / ナロキソンとの DDI 試験

DAA 2 剤併用のメサドン並びにブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンに及ぼす影響を図 2.7.2-38 に示す（各々M[redacted]-997 試験及び M[redacted]-100 試験）。

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



● = C_{max} ; ■ = AUC ; ◆ = C_{trough}
DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と共に投与したメサドン，ブプレノルフィン及びナロキソン

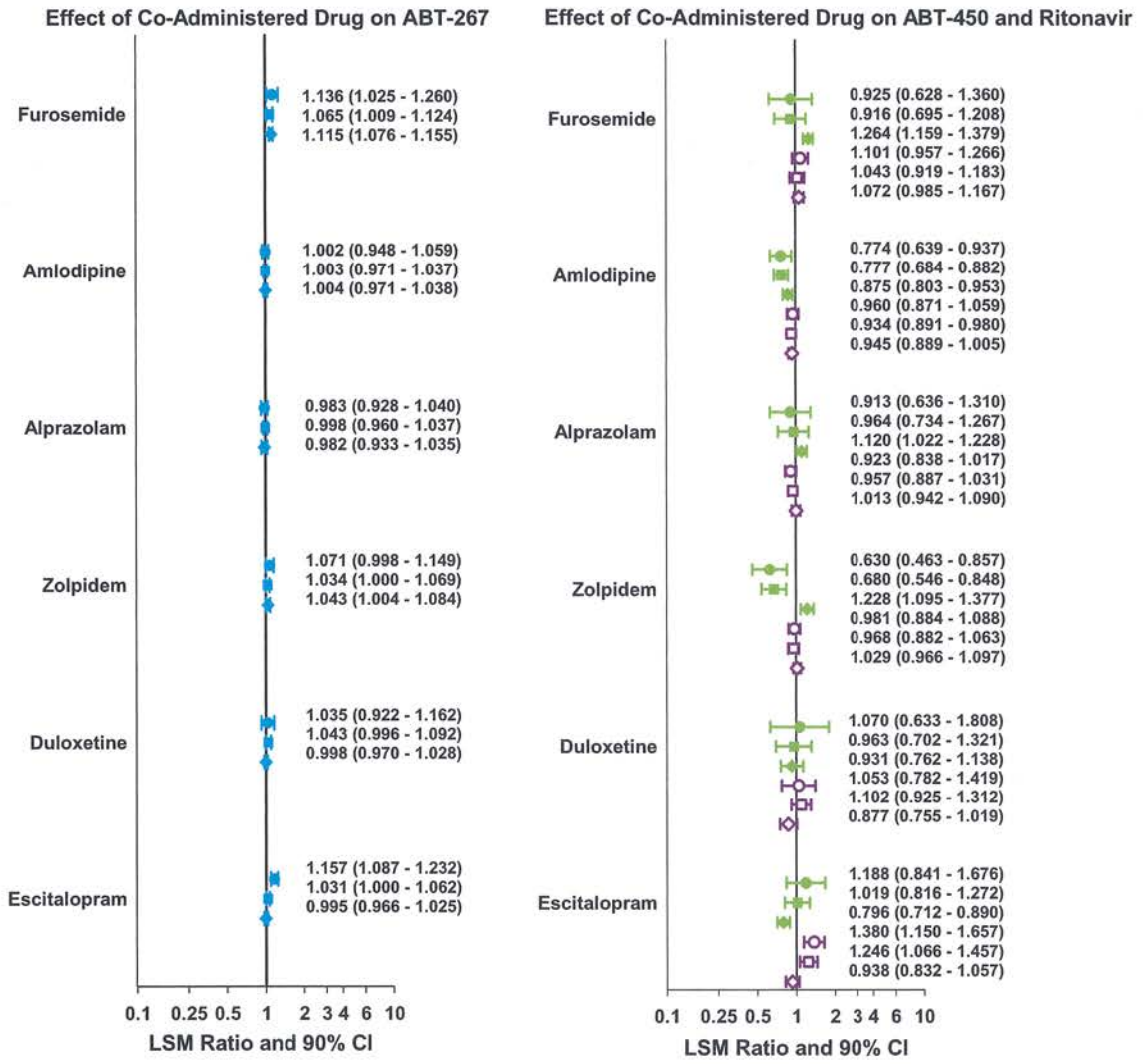
DAA と併用したとき *R*-及び *S*-メサドンの曝露量は影響を受けなかった。同様にナロキソンは有意な曝露量の変化を示さなかったが，ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの濃度は増加し，その原因として CYP3A 及び UGT の阻害が考えられる。これらの変化はブプレノルフィン / ナロキソンの安全性又は忍容性のプロファイルに影響を及ぼさないことが予想された。その根拠として本試験における薬力学的な測定において，瞳孔径，オピオイド離脱スケールスコア又は薬に関する質問票に記載された欲求の結果に意義のある変化が認められなかったこと

が示された。したがって，メサドン，ブプレノルフィン又はナロキソンを DAA と併用するとき用量調節は必要とされない。

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

他の通常よく使用される薬剤との薬物動態学的相互作用を図 2.7.2-39 に示す。

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



ABT-450 = パリタプレビル; ABT-267 = オムビタスビル

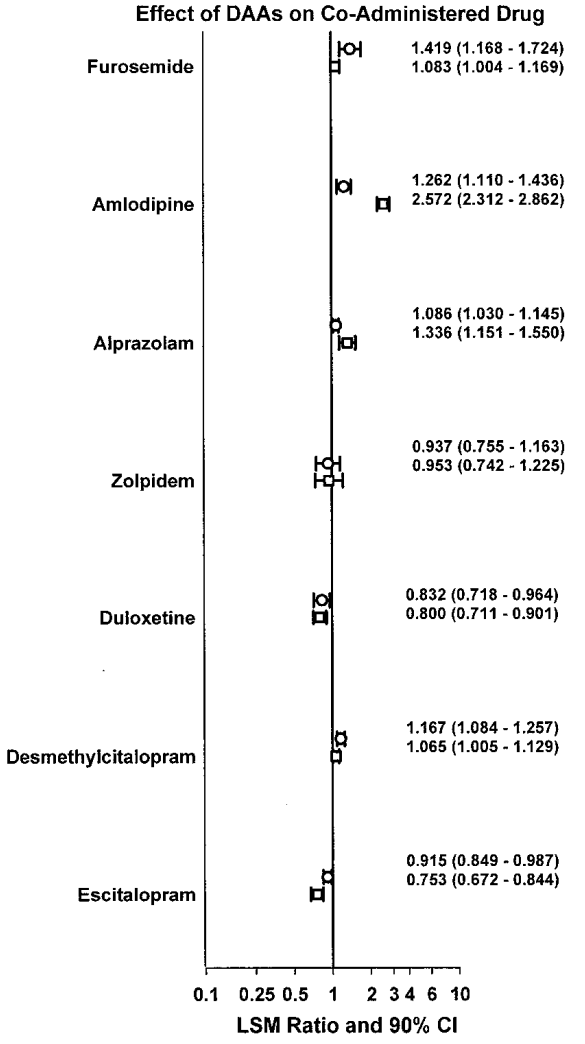
○ = C_{max} ; □ = AUC ; ◇ = C_{trough}

塗りつぶした記号 = オムビタスビル又はパリタプレビル ; 塗りつぶしていない記号 = リトナビル

デュロキセチン及びエスシタロプラムは DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と共に投与し，残りの併用薬は DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*）と共に投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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（続き）



○ = C_{max} ; □ = AUC
デュロキセチン及びエスシタロプラムは DAA 2 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル）と共に投与し，残りの併用薬は DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir* ）と共に投与した。

抗うつ薬（エスシタロプラム及びデュロキセチン）

エスシタロプラム及びデュロキセチンは，DAA の血漿中濃度にごくわずかな影響しか及ぼさない。

エスシタロプラムの曝露量は 25%以下の減少を示したが，代謝物である *S*-脱メチルシタロプラム（*S*-DCT）の曝露量は 17%まで増加した。*S*-DCT はエスシタロプラムに比べて 1/7 の活性しか持たない（Lexapro Prescribing Information）ので，エスシタロプラムに対する用量調節は必要ない。

*新薬承認情報提供時に置き換え

デュロキセチンの濃度はDAA 2剤と併用したとき17%–20%減少した。デュロキセチンの曝露量の30%までの減少は用量調節を必要としない（Cymbalta Prescribing Information）。このため，デュロキセチンをDAA 2剤レジメンと共に投与するとき用量の変更は推奨されない。

降圧剤としてのCa拮抗剤（アムロジピン）

アムロジピンはCYP3Aの基質であり，DAAレジメンとの併用投与はアムロジピンのC_{max}及びAUCを各々26%及び157%（比率 = 2.57）増加させる。この相互作用に基づけば，DAAと併用するときアムロジピン又は他のCa拮抗剤の最低用量を用いることが推奨される。アムロジピンのDAAの曝露量に及ぼす影響はごくわずかであり，アムロジピンと併用投与するときDAA及びリトナビルの用量調節は必要とされない。

利尿剤（フロセミド）

フロセミドは通常よく使われる利尿剤である。フロセミドはCYPの基質ではなくUGTの基質であり，主として尿中に排泄された（Cutler 1979）。DAAの併用はフロセミドの濃度にごくわずかな影響しか及ぼさなかった。DAA併用によりフロセミドのC_{max}は42%増加したが，AUCの平均値は8%増加したのみで，ごくわずかしか影響を受けなかった。この相互作用に基づけば，フロセミドをDAAと併用投与するとき前もってフロセミドの用量調節することは必要とされないが，臨床モニタリングが推奨される。臨床反応性に基づけば50%までの用量の減量が考えられる。フロセミドはDAA及びリトナビルの濃度に影響を及ぼさなかったので，DAA 2剤レジメンの用量調節は必要とされない。

睡眠導入剤（アルプラゾラム，ゾルピデム及びジアゼパム）

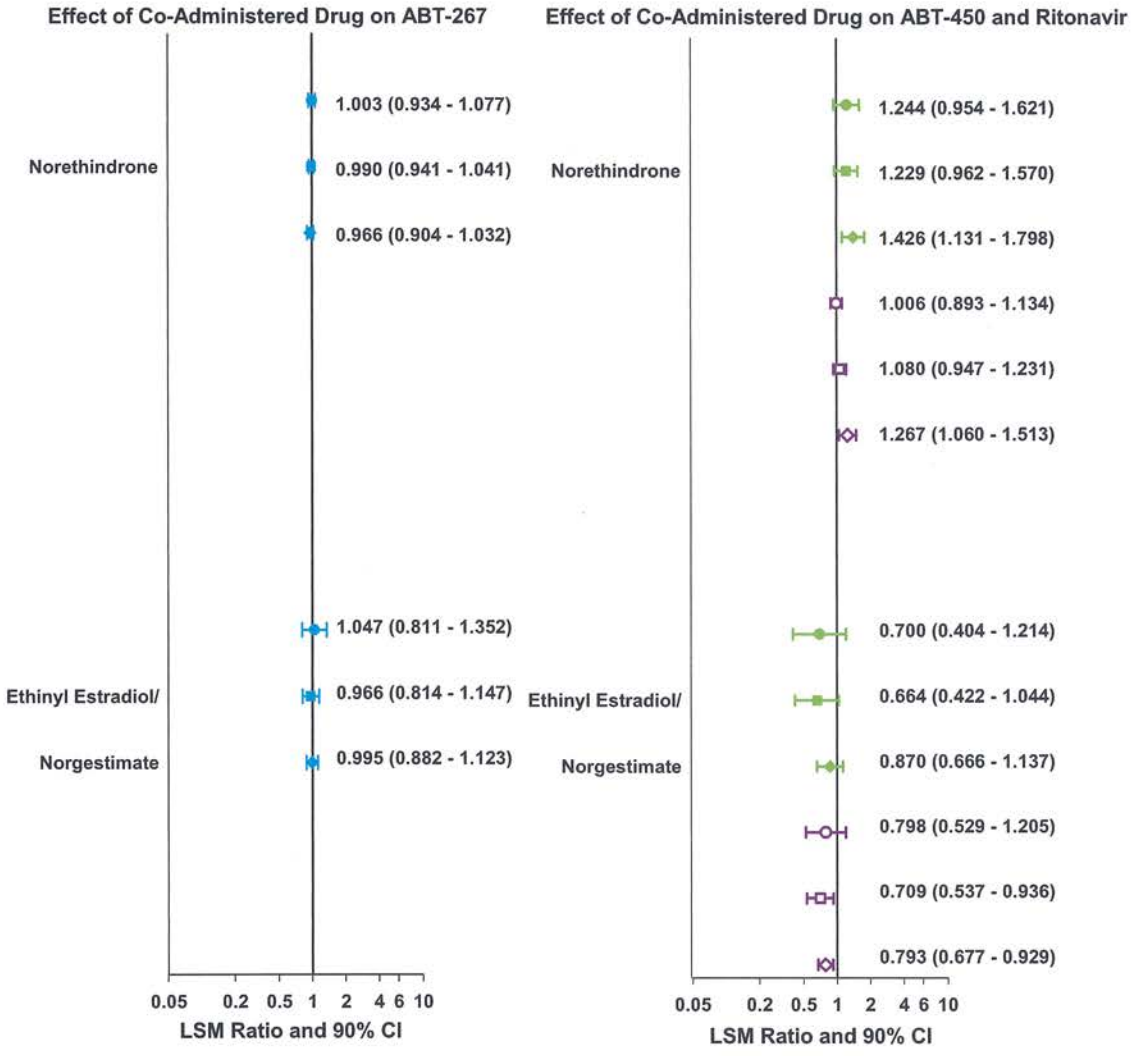
アルプラゾラム及びゾルピデムはいずれもCYP3Aの基質である（Solanax［アルプラゾラム］Prescribing Information；XanaxPrescribing Information；マイスリー［ゾルピデム酒石酸塩］添付文書）。一方，ジアゼパムはCYP3A4及びCYP2C19により代謝される（Valium ［ジアゼパム］, Prescribing Information）。定常状態のDAAと併用投与したとき，アルプラゾラムは34%というAUCの軽度の増加（34%）を示したが，ゾルピデムの曝露量は影響を受けなかった。ゾルピデム併用によりパリタプレビルの曝露量が32%–37%減少したことを除き，アルプラゾラムもゾルピデムもDAAに対して顕著な影響を及ぼさなかった。これらの相互作用に基づき，DAA，アルプラゾラム又はゾルピデムに対する用量調節は必要ない。一方でDAAと併用するときアルプラゾラムの臨床モニタリングが推奨される。

定常状態のDAAと併用したとき，ジアゼパム及びノルジアゼパムのC_{max}の値は各々約18%及び10%増加し，AUCの値は各々約22%及び44%まで減少した。DAA及びリトナビルには顕著な影響はなかった。DAAと併用投与するとき，前もってジアゼパムの用量調節は必要ないが，臨床的に示唆されることがあれば，より高用量のジアゼパムを考慮することができる。

経口避妊薬

DAA 併用と共に 3 種類の異なる経口避妊薬のレジメンが評価された。薬物動態学的相互作用を図 2.7.2-40 にまとめた。

図 2.7.2-40. 経口避妊薬との薬物動態学的相互作用

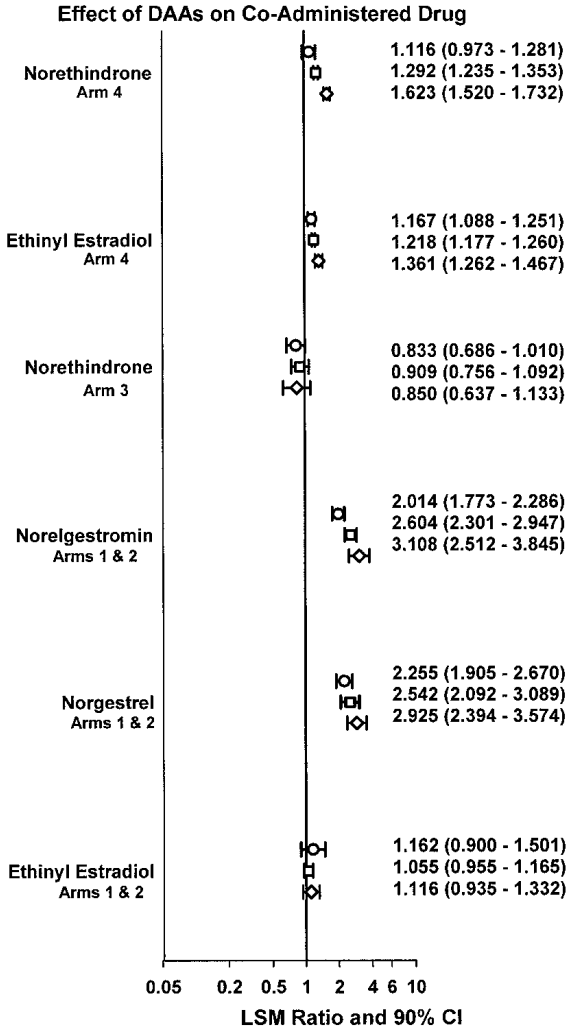


ABT-450 = パリタプレビル; ABT-267 = オムビタスビル

○ = C_{max} ; □ = AUC ; ◇ = C_{trough}

塗りつぶした記号 = オムビタスビル又はパリタプレビル ; 塗りつぶしていない記号 = リトナビル

図 2.7.2-40.　　経口避妊薬との薬物動態学的相互作用（続き）



○ = C_{max} ; □ = AUC ; ◇ = C_{trough}

第 1 群及び第 2 群：試験 9 日目 = Ortho-Cyclen 及び試験 21 日目 = DAA 3 剤（第 1 群）又は DAA 2 剤（パリタプレビル/r/オムビタスビル，第 2 群）+ Ortho-Cyclen.

第 3 群：試験 3 日目 = Jolivette 及び試験 17 日目= DAA 3 剤 + Jolivette.

第 4 群：試験 7 日目 = Balziva 及び試験 8 日目= DAA 3 剤 + Balziva.

ノルエチステロン 0.35 mg を DAA 3 剤併用療法と共に投与したとき，ノルエチステロンに相互作用は認められなかったが，DAA の濃度はごくわずかに変化した（C_{max} 及び AUC に関して 30%未満の変化）。

DAA 2 剤又は 3 剤併用を経口避妊薬の配合剤（COC）である norgestimate（250 μg）+ エチニルエストラジオール（35 μg）と共に投与したとき，norgestimate の代謝物の濃度は顕著に増加したが，エチニルエストラジオールの濃度はごくわずかに影響を受けた。オムビタスビルの濃度

は影響を受けなかったが，パリタプレビル及びリトナビルの濃度は最大 34%減少し，dasabuvir*の濃度は約 52%減少した。また組入れられた DAA レジメン及び COC を投与された 9 例の被験者のうち 2 例において，可逆的で無症候性のグレード 3 の ALT の上昇が併用投与後に認められた。よってこの投与レジメンへの更なる組入れは中止した。

同様にノルエチステロン（0.40 mg）+ エチニルエストラジオール（35 μg）からなる COC を DAA 3 剤併用と共に投与したところ 12 例中 3 例がグレード 3 の ALT 上昇のため中止となった。

これらの試験結果に基づけば，全身性のエチニルエストラジオールを含む薬物療法を受けている患者は，DAA 療法に先立ちこれらの化合物を中止することを考慮すべきである。そして被験者は避妊に対する代替法を考慮すべきである。

ノルエチステロン単独（黄体ホルモンのみを含むピル）は用量調節することなく DAA 2 剤レジメンと併用できる。

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

DAA 2 剤レジメンであるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの相互作用プロファイルは広範囲に検討されたが，いくつかの試験又は評価は DAA 3 剤レジメン（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル +dasabuvir*）のみで実施され，2 種類の評価（ゲムフィブロジル及びエファビレンツ）はパリタプレビル/リトナビル +dasabuvir*レジメンで実施された。薬物間相互作用の結果は薬物の相互作用のメカニズムに基づいて DAA 2 剤レジメンに外挿され，表 2.7.2-47 に記載する。

*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

試験	併用薬	DAA 3 剤レジメンでの曝露量の変化 (C_{max}, AUC 及び C_{trough})	DAA 2 剤レジメン (パリタプレビル/r + オムビタスビル) への外挿根拠
M[redacted]-325	アムロジピン 5 mg	アムロジピン≤157% ↑ オムビタスビル，リトナビル↔ パリタプレビル ≤23% ↓	併用薬の血漿中濃度の増加はリトナビルによる CYP3A 阻害によると考えられる。dasabuvir* は CYP3A4 阻害剤ではなく，このため DAA 3 剤レジメンとのこれらの相互作用はパリタプレビル/r/オムビタスビルレジメンに外挿可能である。
M[redacted]-324	アルプラゾラム 0.5 mg	アルプラゾラム ≤34% ↑ オムビタスビル，リトナビル，パリタプレビル ↔	
M[redacted]-782	リルピビリン 25 mg	リルピビリン~116%–273% ↑ オムビタスビル，リトナビル↔ パリタプレビル ≤30%変化	
M[redacted]-506	ダルナビル 600 mg BID	ダルナビル ≤43% ↓ オムビタスビル ≤27% ↓ パリタプレビル ≤41% ↓	ダルナビル 800 mg QD と DAA 2 剤レジメンとの間の相互作用が得られる。このためパリタプレビル/r/オムビタスビルに関して 600 mg BID との同様な相互作用が予想される。ダルナビル 800 mg QD のデータに基づけばダルナビルの濃度の低下は少ない可能性がある。ダルナビルを BID 投与時 DAA 2 剤レジメンと併用するとき，追加のリトナビルは必要とされない。ダルナビルを DAA 2 剤レジメンと同時投与しないとき，リトナビル 100 mg をダルナビルと共に投与すべきである。
M[redacted]-202	リトナビル 100 mg QPM 併用ダルナビル 800 mg (パリタプレビル/r 12 時間後に投与)	ダルナビル ≤46% 変化 オムビタスビル≤13% ↓ パリタプレビル ≤59% 変化	800mg ダルナビル QD と DAA 2 剤レジメンとの相互作用が得られている。したがって，ダルナビル 800 mg QD のデータに基づきダルナビルの濃度の低下が少ないと推定されるため，パリタプレビル/r/オムビタスビルで同様の相互作用が 800/100 mg のダルナビル / リトナビルとの間で予想される。ダルナビルを QPM 投与するとき，リトナビル 100 mg を，DAA 2 剤レジメンとして同時投与しないダルナビルと共に投与し続けるべきである。
M[redacted]-324	ゾルピデム 5 mg	ゾルピデム ↔ オムビタスビル，リトナビル↔ パリタプレビル ≤37%変化	同様の相互作用がパリタプレビル/r/オムビタスビルでも予想される。併用薬の血漿中濃度は変化しなかった。

↑= 増加； ↓= 減少； ↔= 20%未満の変化

*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（続き）

試験	併用薬	DAA 3 剤レジメンでの曝露量の変化 (C_{max}, AUC 及び C_{trough})	DAA 2 剤レジメン (パリタプレビル/r + オムビタスビル) への外挿根拠
M[redacted]-197	ジアゼパム 2 mg	22% ↓ ジアゼパム, 44% ↓ ノルジアゼパム ↔ オムビタスビル，リトナビル，パリタプレビル	ジアゼパム及びノルジアゼパムの血漿中濃度の減少はリトナビルによる CYP2C19 誘導に起因すると考えられる。dasabuvir* は CYP2C19 の誘導剤ではなく，DAA 3 剤レジメンとのこれらの相互作用はパリタプレビル/r/オムビタスビルレジメンに外挿できる。
M[redacted]-027	カルバマゼピン 200 mg	カルバマゼピン ≤35% ↑ オムビタスビル≤31% ↓ リトナビル，パリタプレビル ≥66%↓	同様の相互作用がパリタプレビル/r/オムビタスビルでも予想される。パリタプレビル及びリトナビルの血漿中濃度の減少はカルバマゼピンの CYP3A 誘導によると推定される。
M[redacted]-325	フロセミド 20 mg	フロセミド ≤42% ↑ パリタプレビル 26% ↑ オムビタスビル，リトナビル ↔	血漿中フロセミド濃度の増加はすべての DAA による UGT1A1 阻害によると推定され, dasabuvir* 非存在下で阻害は減少すると考えられる。
M[redacted]-205	エチニルエストラジオール (0.035 mcg) 含有経口避妊薬	エチニルエストラジオール[b] ≤36% ↑ オムビタスビル，リトナビル，パリタプレビル[c] ≤34% 変化	血漿中濃度の変化は軽度だが，肝酵素が上昇したため禁忌とされる。同様の相互作用がパリタプレビル/r/オムビタスビルでも予想される。
	ノルエチステロン 0.35 mg[d]	NET[d] ≤62% 増加 オムビタスビル ↔ パリタプレビル C_{max}, AUC ≤25%↑; C_{trough} 43% ↑ リトナビル C_{max}, AUC ↔; C_{trough}[e] 27% ↑	ごくわずかな血漿中濃度の変化。同様の相互作用がパリタプレビル/r/オムビタスビルでも予想される。
M[redacted]-196[a]	ゲムフィブロジル 600 mg	リトナビル ↔ パリタプレビル ≤38%↑	本試験はゲムフィブロジルによる CYP2C8 阻害の dasabuvir*に及ぼす影響を評価するために実施された。パリタプレビル/r/オムビタスビルに関して：オムビタスビルは CYP2C8 により代謝されない；パリタプレビル/r の血漿中濃度は軽度増加。
M[redacted]-104[a]	エファビレンツ 600 mg	血漿中濃度測定せず	試験は忍容性がなかったこと及び肝酵素の上昇により早期に中止された。エファビレンツの併用投与は禁忌とされる。同様の相互作用がパリタプレビル/r/オムビタスビルでも予想される。

DAA 3 剤レジメン = パリタプレビル/r/オムビタスビル + dasabuvir*
↑= 増加；↓ = 減少； ↔= 20% 未満の変化
a. パリタプレビル/r + dasabuvir*との相互作用
b. 第 1 群及び第 2 群（併合）並びに第 4 群
c. 第 1 群及び第 2 群（併合）

d. 第3群及び第4群，投与群3：ノルエチステロン 0.35 mg，投与群4：エチニルエストラジオール 0.035 mg＋ノルエチステロン 0.4 mg
e. 第3群

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

薬物相互作用と関連したパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量の最大の増加及び減少を表2.7.2-48に示す。

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

化合物	最大の増加	最大の減少	コメント
パリタプレビル (150 mg)	116% (M[redacted]-189試験) ケトコナゾールDDI試験	ゾルピデムによる37% (M[redacted]-324試験) ダルナビルBIDによる41% (M[redacted]-506試験)[b]	禁忌となる又はそのレジメンとの併用を推奨されない化合物は含まれない（例えばエチニルエストラジオール含有避妊薬，カルバマゼピン，ロピナビル / リトナビル，アタザナビル ± リトナビル，リルピビリン）
オムビタスビル (25 mg)	26% (M[redacted]-189試験) ケトコナゾールDDI試験	ロスバスタチンによる12% (M[redacted]-200試験) ダルナビルBIDによる27% (M[redacted]-506試験)[b]	
リトナビル (100 mg)	51%[a] (M[redacted]-189試験) ケトコナゾールDDI試験	ダルナビルQDによる20% (M[redacted]-506試験)	

a. リトナビル（RTV）をダルナビルと共に投与するとき（M[redacted]-202試験），リトナビルの1日総投与量が100 mgから200 mgに増加したことにより，リトナビルの曝露量は最大70%増加した。
b. ダルナビル1日2回とDAA 3剤レジメンとの間で評価した相互作用。DAA 3剤レジメンで得られたデータに基づき，ダルナビル1日2回はDAA 2剤レジメンとの併用が推奨される。

パリタプレビル及びオムビタスビルは安全域と有効域のマージンが広い。したがって，薬物相互作用及び特別な集団における試験にみられる曝露量の変化（2.7.2.2.8項）が50%の減少から100%の増加（0.5倍から2.0倍）の範囲にあるとき，DAAレジメンの安全性又は有効性プロファイルに好ましくない影響を及ぼすことはないと予想される。パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルに対する設定根拠の詳細を示す。

パリタプレビル及びリトナビル

既治療のHCV感染日本人被験者にオムビタスビルと共に投与したとき，100及び150 mgの用量のパリタプレビル1日1回投与は12週間まで忍容性が良好であった（M[redacted]-536試験）。

日本人被験者を対象とした第I相試験（M[redacted]-221試験）においてオムビタスビル併用下及び非併用下でパリタプレビルを用量250 mgは14から21日間安全に投与され，忍容性が良好であった。

M[redacted]-746 試験で欧米人 HCV 感染被験者にパリタプレビル 250 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したところ，C_{max} 及び AUC の平均値は各々1185 ng/mL 及び 17647 ng•h/mL であった。これらの曝露量は，第 III 相 M13-004 試験での HCV 感染日本人被験者の曝露量（C_{max} = 200 ng/mL 及び AUC = 3015 ng•h/mL）の 5.9 倍（490%高い値）であった。

更に，M[redacted]-602 試験において欧米人 HCV 感染被験者にパリタプレビル用量 200 mg を（pegIFN + リバビリンと共に）12 週間投与した。パリタプレビルのカプセル剤は評価されたパリタプレビルのすべての剤形の中で最も高いバイオアベイラビリティを有していた。用量 200 mg における AUC の平均値は第 III 相 M13-004 試験で日本人被験者において認められた値の 3.5 倍（250%高い値）であった。

HCV 感染日本人被験者を用いた曝露量-反応解析において，第 III 相試験で得られたパリタプレビルの曝露量の 2 倍において日本人被験者の DAA 2 剤レジメンの安全性プロファイルに良くない影響及ぼさないと予想される（M13-004 試験 PKPD Report [R&D/[redacted]/0673] ；2.7.2.3.9 項）。

第 III 相試験製剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠）を用いてパリタプレビル 150 mg を投与したとき得られたパリタプレビルの AUC は第 II 相試験製剤（[redacted] 錠）を用いてパリタプレビル 100 及び 150 mg を投与するときに比べて各々約 5 倍（400%高い値）及び 1.5 倍（53%高い）であった。第 II 相 M[redacted]-536 試験においてパリタプレビルの用量 100 及び 150 mg は，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において非常に高い SVR を示した（1 例のみウイルス学的治療不成功）。したがって，最大 50%低い曝露量は有効性に影響を及ぼさないことが予想される。

リトナビルは通常 HIV プロテアーゼ阻害剤（ロピナビル及びダルナビル）の薬物動態（血中濃度）を改善するため 100 mg を 1 日 2 回投与される。リトナビルは抗 HCV 活性を持たない。欧米人被験者において 100 mg 1 日 2 回投与時の AUC の平均値は 100 mg 1 日 1 回投与で得られる値の約 2 倍であった（M[redacted]-861 試験）。ダルナビル（M[redacted]-506 及び M[redacted]-202 試験に関して N = 42）及びリトナビル 1 日 2 回と併用投与する DAA に対してリトナビル 100 mg 1 日 2 回投与も評価された。その結果健康欧米人被験者において安全で忍容性が良好であることがわかった。

第 III 相試験のデータを用いた曝露量–安全性解析により，有害事象の重篤度又は臨床検査値異常のグレードとリトナビルの曝露量との間に浅い傾向が認められた。多くの症例で，この見かけの関連性はパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの AUC の間の高い相関関係に帰属された（M13-004 試験 PKPD Report [R&D/[redacted]/0673]）。したがって，リトナビルの曝露量が最大 100%増加（2 倍）してもそのレジメンの安全性に良くない影響を及ぼさないと予想される。

オムビタスビル

オムビタスビルの広い安全性及び有効性のマージンに基づけば，曝露量の 50%減少から 100%増加（2 倍）は，用量調節を必要としないことが期待される。

未治療の HCV 感染欧米人被験者に pegIFN 及びリバビリン併用下でオムビタスビルを最大 200 mg 1 日 1 回 12 週間まで投与したところ，忍容性が良好であった。日本人及び欧米人被験者

に他の DAA 存在下及び非存在下でオムビタスビル 200 mg を 1 日 1 回 7 から 21 日間反復投与したとき忍容性は良好であった（M[redacted]-116，M[redacted]-181，M[redacted]-187 及び M[redacted]-221 試験）。日本人被験者におけるオムビタスビルの曝露量は欧米人被験者と比べて同程度であった（M[redacted]-221 及び M[redacted]-505 試験）ので，欧米人被験者におけるオムビタスビルに関する安全性と忍容性のデータは日本人被験者に外挿することができる。オムビタスビルをパリタプレビル及びリトナビルと併用投与したとき，オムビタスビルの曝露量は 46%–63%増加した。したがって，この曝露量の増加を調節したとしても，オムビタスビルの 200 mg の投与は，日本人被験者における 25 mg の治療に関連する曝露量の約 4 倍の曝露量をもたらす（M[redacted]-181 及び M[redacted]-247 試験）。

第 III 相 M13-004 試験のデータを用いた曝露量-反応解析により，有害事象の重篤度又は臨床検査値異常のグレードとオムビタスビルの曝露量との間に浅い傾向が認められた。多くの症例で，この見かけの関連性はパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの AUC の間の高い相関関係に帰属された（M13-004 試験 PKPD Report［R&D/[redacted]/0673］）。したがって，オムビタスビルの曝露量が最大 100%増加（2 倍）してもそのレジメンの安全性に良くない影響を及ぼさないと予想される。

単剤療法で報告された曝露量に基づいてオムビタスビル 25 mg を第 III 相試験に選択した。パリタプレビル/リトナビルと併用することを仮定すると，オムビタスビルの曝露量は 46%–63%増加する。このため，DAA 2 剤併用によりオムビタスビルの曝露量が 50%減少しても，オムビタスビル 25 mg 単剤療法のものと同程度の曝露量をもたらされた。

まとめると，薬物間相互作用及び特別の患者集団における DAA 及びリトナビルの曝露量の変化が 50%の減少から 100%の増加（0.5 倍から 2.0 倍）であることは安全性及び有効性が保たれることが予想され，用量調節は必要とされない。

2.7.2.3.6.8 禁忌の薬物療法

鋭敏な CYP3A 基質である薬剤及びそれに対して上昇した血漿中濃度が重篤な及び / 又は生命を脅かす有害事象につながる場合，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル併用と共に投与すべきではない。CYP3A を誘導する薬剤でそのことが血漿中濃度の実質的な低下をもたし有効性の低下をもたらしうる薬剤はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと併用投与されるべきではない。

DAA レジメンと併用したときの薬物動態及び / 又は安全性データに基づき，エファビレンツ及びカルバマゼピンは DAA との併用を禁忌とすべきである。禁忌とすべき薬剤のリストを表 2.7.2-49 に示す。

表 2.7.2-49. DAA 2 剤のレジメンと禁忌とすべき薬剤

薬剤分類	併用投与すべきでない分類内の薬剤	臨床上のコメント
抗凝固剤	リバーロキサバン	臨床上重篤な又は生命を脅かす事象の可能性
抗痙攣薬	カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール	DAA の曝露量減少及び治療活性の損失の可能性
降圧剤	リオシグアト	臨床上重篤な又は生命を脅かす事象の可能性
抗マイコバクテリア剤	リファンピシン	DAA の曝露量減少及び治療活性の損失の可能性
抗精神病薬	ブロナンセリン	臨床上重篤な又は生命を脅かす事象の可能性
ベンゾジアゼピン類	ミダゾラム（静脈内），トリアゾラム	鎮静作用の延長又は増強又は呼吸抑制の可能性
Ca 拮抗剤	アゼルニジピン	臨床上重篤な又は生命を脅かす事象の可能性
麦角誘導体	エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン	血管攣縮及び組織虚血で特徴付けられる急性の麦角毒性はリトナビル及びエルゴメトリン，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン若しくはメチルエルゴメトリンの併用投与と関連付けられた。
薬草製品	セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）含有食品	DAA の曝露量減少及び治療活性の損失の可能性
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	シンバスタチン，アトルバスタチン	横紋筋融解症を含む筋障害の可能性
神経遮断剤	ピモジド	不整脈の可能性
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤	エファビレンツ	健康被験者にエファビレンツをベースとするレジメンをパリタプレビル/リトナビル及びdasabuvir*と併用したところ忍容性に乏しく肝酵素の上昇が認められた。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール含有医薬品	ALT 上昇の可能性
PDE5 酵素阻害剤	シルデナフィル[a]，タダラフィル[a]，バルデナフィル	PDE5 酵素阻害剤と関連した低血圧及び失神などの有害事象の可能性

a. 肺動脈高血圧症のための製品

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.3.7 薬力学

日本人被験者においてパリタプレビルをリトナビル及びオムビタスビルと併用し 12 及び 24 週間投与したときの薬力学を検討した第 II 相 M[redacted]-536 試験を 2.7.3 項に記述した。

2.7.2.3.7.1 単剤療法後のウイルス量の減少

リトナビル併用パリタプレビル

M[redacted]-602 試験においてリトナビル併用パリタプレビルは 3 日間単剤療法として欧米人被験者に投与され，続いてパリタプレビル/リトナビル + pegIFN + リバビリンを 12 週間まで投与し，更に pegIFN + リバビリンを 12 週間から 36 週間投与した。HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるパリタプレビル/リトナビル単剤療法後のウイルス量の減少及び SVR 達成率を表 2.7.2-50 に示す。

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

変数	M[redacted]-602 試験		
	パリタプレビル/r 50/100 mg	パリタプレビル/r 100/100 mg	パリタプレビル/r 200/100 mg
N	8	8	8
平均変化率 [a]	–4.07	–3.91	–4.11
SVR12	62.5%	87.5%	100.0%
SVR24	62.5%	87.5%	100.0%

a. log_{10} IU/mL で表したベースラインからの最大変化率の最小二乗平均値

3 日間のパリタプレビル/リトナビル単剤療法後のウイルス量の減少は，3 投与群のいずれもが同程度であった。pegIFN + リバビリン投与後の SVR 達成率より，より高用量のパリタプレビル/リトナビルが低用量よりもより良好な有効性をもたらすことが示された。この観測結果は単剤療法後，より低用量において耐性変異株の出現頻度がより高いことと一致した。

オムビタスビル

M[redacted]-116 及び M[redacted]-386 試験において HCV ジェノタイプ 1 感染欧米人被験者に単剤療法としてオムビタスビルを 2 から 3 日投与した。M[redacted]-386 試験において 2 日間のオムビタスビルの単剤療法の後，パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル，dasabuvir* 及びリバビリンを 12 週間まで投与した（表 2.7.2-51）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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

オムビタスビル	M[redacted]-116 試験				M[redacted]-386 試験	
変数	5 mg QD	25 mg QD	50 mg QD	200 mg QD	1.5 mg QD	25 mg QD
N	4	2	2	4	6	6
平均変化率[a]	–2.89	–3.33	–2.21	–3.10	–1.6	–3.1

a. log_{10} IU/mL で表したベースラインからの最大変化率の最小二乗平均値

オムビタスビルを 5 から 200 mg 1 日 1 回，2 から 3 日間単剤療法した後のベースラインからの平均最大変化率は約 3 log_{10} であった。しかしながら，用量 5 mg では投与間でリバウンド効果が認められたが，より高い用量ではみられなかった。M[redacted]-386 試験において認められた SVR12 達成率は 1.5 及び 25 mg のいずれの用量でも 83%であったが，いずれのレジメンもウイルス学的治療不成功は示さなかった。

2.7.2.3.7.2 QT 間隔に及ぼす DAA の影響

QTc に及ぼす単剤として投与したパリタプレビル/リトナビルの影響及びオムビタスビルの影響は単回及び反復投与用量漸増試験（欧米人被験者における M[redacted]-749 及び M[redacted]-116 試験並びに日本人被験者における M[redacted]-384 及び M[redacted]-181 試験）のある範囲の用量を通じて検討された。これらの試験で評価されたパリタプレビル/リトナビルの用量は 25/100 から 400/100 mg の範囲にあり，オムビタスビルの用量は 1.5 から 350 mg の範囲にあった。これらのいずれの用量でもパリタプレビル/リトナビルもオムビタスビルも QTc に及ぼす影響はなく，第 III 相試験で評価される用量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は QT 延長のリスクが提起されないことが示された。

dasabuvir* は非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤であり，国内で評価されている IFN を含まない DAA 2 剤レジメンには含まれない。dasabuvir* は治療用量及び治療用量超過用量を単独投与したとき，わずかではあるが統計学的に有意な QTcF の増加が認められた（M[redacted]-990 及び R&D/[redacted]/690 試験）。

更に，dasabuvir* 有り無しでパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル併用の影響を 2 試験で評価し以下に記述する。

M[redacted]-990 試験

M[redacted]-990 試験ではパリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の治療用量超過用量を DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用で単回投与したときの忍容性，薬物動態及び安全性のプロファイルを評価した。この 12 例の被験者からなる試験は，DAA 併用又はプラセボを投与するクロスオーバー試験であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

パリタプレビル/リトナビル 300/100 mg + オムビタスビル 100 mg からなる DAA 2 剤併用投与後，0–24 時間のどの時点においても QTcF 間隔に統計学的に有意な変化は認められなかった。ベースライン及びプラセボからの平均 QTcF の最大変化は投与 1 時間後の 2.11 ms であり，90%信頼区間の下限は–1.21 ms であり，90%信頼区間の上限は 5.42 ms であった。本試験におけるパリタプレビル及びオムビタスビルの C_{max} の平均値は各々4260 ng/mL 及び 325 ng/mL であり，これらの値は日本人の健康被験者における第 I 相試験及び HCV 感染被験者における第 III 相試験（M[redacted]-247，M[redacted]-771 及び M13-004 試験）で認められた曝露量よりも高かった。しかしながら，dasabuvir* を併用に加えると，パリタプレビル/リトナビル 400/100 mg + オムビタスビル 100 mg + dasabuvir* [redacted] mg からなる DAA 3 剤併用は統計学的に有意な QTcF の増加を示し，投与 4 時間後に平均 QTcF の最大増加である 7.1 ms が認められ，90%信頼区間の上限は 10.5 ms であった。パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* の併用に対する QTcF の増加は dasabuvir* 単独投与で認められたものと整合しており，パリタプレビル又はオムビタスビルによるものではないと考えられた。

QT/QTc 評価試験（M[redacted]-680 試験）

M[redacted]-680 試験は健康成人でのパリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の併用による QT/QTc 評価試験であり，欧米第 III 相試験をサポートするために実施された。このプラセボ対照及び陽性対照（400 mg モキシフロキサシン）試験は以下に示すように治療用量及び治療用量超過用量の DAA を評価した。

- 治療用量：200 mg パリタプレビル [redacted] + 150 mg リトナビル + 25 mg オムビタスビル + [redacted] mg dasabuvir*
- 治療用量超過用量：350 mg パリタプレビル [redacted] + 150 mg リトナビル + 50 mg オムビタスビル + [redacted] mg dasabuvir*

本試験では IFN を用いない DAA 3 剤併用である 350 mg パリタプレビル，150 mg リトナビル，50 mg オムビタスビル及び [redacted] mg dasabuvir* は ICH E14 ガイドラインに基づく QTcF 延長に対する閾値を満たさなかった。治療用量超過用量とプラセボ群との間の差に関する 95%信頼区間上限は，投与後 24 時間にわたるすべての測定時点に対して 10 ms 未満の平均 QTcF 延長を示した（95%信頼区間上限の最大値 7.7 ms）。本試験の治療用量超過用量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に関する C_{max} の幾何平均値は各々9200，2190 及び 232 ng/mL であった。パリタプレビル及びオムビタスビルの C_{max} の値は，第 I 相試験で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 投与後に認められた値よりも顕著に高く，第 III 相 M13-004 試験で得られた値よりも高かった。リトナビルの曝露量は日本人被験者に予想される曝露量の範囲内であった。更に，本試験の治療用量超過用量は，肝機能障害又は腎機能障害の被験者及び薬物相互作用によるより高い曝露量に対しても十分なマージンをもたらすのに十分高い C_{max} の値を与えた。HCV 感染被験者の C_{max} の値は健康被験者の値よりも低かった。肝硬変の認められない及び肝硬変被験者における C_{max} の平均値はパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルに対して各々200–489 ng/mL，48–59 ng/mL 及び 154–258 ng/mL であ

った。したがって，M[redacted]-680 試験で得られた曝露量は HCV 感染被験者で認められた曝露量よりも極めて高かった。

健康欧米成人にパリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* を併用した後の QTc 解析の結果（M[redacted]-680 試験）を 2.7.2.2.9 項で考察する。

更に日本人被験者を含む第 I 相試験 7 試験で QTc の延長に関連する有害事象は認められなかった。これらに試験には，M[redacted]-384 試験（パリタプレビル/リトナビル単回投与及び反復投与試験），M[redacted]-688 試験（パリタプレビル単回投与及び反復投与試験），M[redacted]-221 試験（パリタプレビル/リトナビル単独及びオムビタスビル単独反復投与並びに併用反復投与［パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル及びパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル +dasabuvir*］），M[redacted]-181 試験（オムビタスビル単回投与及び反復投与試験），M[redacted]-505 及び M[redacted]-771 試験（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル単回併用投与）及び M[redacted]-247 試験（パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル反復併用投与）が含まれる。国内第 II 相及び第 III 相試験（M[redacted]-536 及び M13-004 試験）において QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.2.3.8 薬物動態-薬力学の関係：曝露量-反応解析

2.7.2.3.8.1 母集団薬物動態解析

第 III 相試験 M13-004（投与群 A 及び C）のデータを用いた母集団薬物動態解析を M13-004 試験 PopPK Report［R&D/[redacted]/0672］にまとめる。肝硬変及び肝硬変の認められない被験者のデータを用いてパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルに関する個別の母集団薬物動態解析モデルを構築した。母集団薬物動態解析モデルのパラメータの見積りを表 2.7.2-52 に示す。

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

化合物	モデル	CL/F (L/day)	Vc/F (L)
パリタプレビル	1 コンパートメントモデル	1090	459
オムビタスビル	1 コンパートメントモデル	639	261
リトナビル	1 コンパートメントモデル	905	475

母集団薬物動態解析において，以下の共変量を試した：CL/F に関して年齢，性別，体重（WTKG），体容積指数（BMI），体表面積（BSA），クレアチニンクリアランス（CL_{cr} 又は CLC）及び肝硬変（CRHS）並びに Vc/F に関して年齢，性別， WTKG，BMI 及び BSA。有意な共変量及びそれらの AUC に及ぼす影響を表 2.7.2-53 に示す。有意であると判明した共変量の中でパリタプレビルの肝硬変被験者において最大の変化が認められ，その意義を 2.7.2.3.4.3 項で考察する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-53. 母集団薬物動態解析の結果：共変量の影響

化合物	事後曝露量（幾何平均）	有意な共変量	共変量の AUC への影響
パリタプレビル	非肝硬変 $C_{max,ss}$：200 ng/mL $AUC_{24,ss}$：3015 ng•h/mL $C_{min,ss}$：37 ng/mL	CL/F：肝硬変 V_c/F：なし	肝硬変：132%増加
オムビタスビル	クレアチニンクリアランス 77 mL/min 非肝硬変 $C_{max,ss}$：59 ng/mL $AUC_{24,ss}$：1213 ng•h/mL $C_{min,ss}$：38 ng/mL	CL/F：性別，肝硬変，腎機能 V_c/F：なし	女性非肝硬変：69% 増加 肝硬変：19% 減少 非肝硬変軽度腎機能障害（CLcr 75 mL/min）：10%増加 [a]
リトナビル	非肝硬変 $C_{max,ss}$：154 ng/mL $AUC_{24,ss}$：2521 ng•h/mL $C_{min,ss}$：40 ng/mL	CL/F：肝硬変 V_c/F：なし	肝硬変：65%増加

a. 母集団薬物動態パラメータに基づき正常腎機能（CLcr 105 mL/min）と比較

2.7.2.3.8.2 曝露量-反応解析

2.7.2.3.8.2.1 曝露量-ウイルス量解析

第 III 相試験（M13-004 試験）の投与群 A 及び投与群 C で DAA 2 剤レジメンを投与された被験者において高い SVR 達成率及びわずかなウイルス学的治療不成功（9/257 例）が認められた。これらの投与群においてウイルス学的治療不成功であった被験者は，SVR12 を達成した被験者（N = 242）又はウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR12 を達成しなかった被験者（N =6）に比べてパリタプレビルの平均曝露量が低かった。

ウイルス学的治療不成功であった被験者（N = 9）に関するパリタプレビル及びオムビタスビルの定常状態曝露量の幾何平均値は，その試験におけるその他の 248 例の被験者（SVR12 を達成した 242 例の被験者及びウイルス学的治療不成功以外の理由により SVR を達成しなかった 6 例の被験者）よりも各々約 40%低い値及び同程度（17%未満低い値）であった。

これらのデータは，選択された用量の曝露量が高い SVR 達成率をもたらす一方で，用量をより低くするとにより，より高いウイルス学的治療不成功が生じる可能性を示唆している。

2.7.2.3.9 曝露量-安全性解析

第 III 相 M13-004 試験における 363 例の HCV ジェノタイプ 1b 感染日本人被験者から得られたデータは，曝露量と有害事象又は臨床検査値異常との関係を決めるために評価された（M13-004 試験 PKPD Report［R&D[redacted]/0673］）。257 例の被験者（投与群 A における 215 例の肝硬変の認められない被験者，投与群 C における 42 例の肝硬変被験者）がパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与された。更に投与群 B における 106 例の肝

硬変の認められない被験者がプラセボを 12 週間投与された。母集団薬物動態解析モデルから得られた事後 AUC の値は曝露量と安全性パラメータを関係づけるために用いられた。

M13-004 試験ではごく少数の被験者に重篤な安全性上の有害事象が認められた。薬物誘発性発疹の事象の大部分は，依頼者が定義した MedDRA 検索（以下「CMQ」）においてグレード 1 で，少数がグレード 2（実薬投与群の 4.3%及びプラセボ投与群の 2.8%）であり，CMQ においてグレード 3 の薬物誘発性発疹が認められた被験者はいなかった。12 例の被験者（4 例が DAA 2 剤投与，8 例がプラセボ投与）に少なくともグレード 2 の ALT 上昇が認められ，そのうち 2 例の被験者（1 例は DAA 2 剤投与及び 1 例がプラセボ投与）にグレード 3 の ALT 上昇が認められた。DAA 2 剤を投与された 12 例の被験者に少なくともグレード 2 の総ビリルビン上昇が認められ，そのうち 1 例の被験者のみにグレード 3 の総ビリルビン上昇が認められた。DAA 2 剤を投与された 3 例の被験者にグレード 2 のヘモグロビン低下が認められ，グレード 3 のヘモグロビン低下が認められた被験者はいなかった。これらの結果により，HCV 感染日本人被験者に DAA 2 剤を 12 週間投与時の忍容性が良好であったことが示されている。

有害事象の重篤度及び臨床検査値異常の AUC に対するプロットにより，多くの症例でそれらの事象と曝露量との間に浅い傾向が認められることが示された。有害事象の発現率及び臨床検査値異常の AUC の四分位数に対する関係は，CMQ における薬物誘発性発疹とパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルのより高い AUC との間に弱い関連性があることを示した。総ビリルビンの上昇又はヘモグロビンの低下を伴う被験者の割合（%）は，パリタプレビル及びリトナビルのより高い AUC を有する被験者で高くなると思われる。ヘモグロビンの低下の発生率及び重篤度は，オムビタスビルの AUC の上昇によっても増加するようであった。末梢性浮腫はいずれも DAA を投与され Ca 拮抗剤も投与されている被験者で発生した。しかしながら，パリタプレビル，オムビタスビル又はリトナビルの AUC と末梢性浮腫の発現率との間に明らかな関係は認められなかった。薬物曝露量とベースライン以降の ALT 又は AST の上昇の頻度と重篤度との間にも明らかな関連性は認められなかった。

曝露量-反応モデリングは多変量ロジスティック回帰を用いて実施された。各 DAA 及びリトナビルに関する AUC の値に加えて，性別，年齢，体重，BMI，BSA，肝硬変の状態及び安全性に関する変数のベースラインの状態をロジスティック回帰分析に含めた。表 2.7.2-54 に示すように，曝露量-反応解析の結果は図を用いた解析で認められた傾向と一致した。

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

応答変数	予測変数	見積り値	標準誤差	p 値
CMQ での薬剤誘発性発疹 (≥ 中等度)	切片	–3.41	0.321	< 0.0001
	パリタプレビルの $\log_{10}$ AUC	1.00	0.443	0.0239
末梢性浮腫 (≥ グレード 1)	切片	–3.33	1.02	0.00106
	女性	2.95	1.08	0.00623
総ビリルビン上昇 (≥ グレード 2)	切片	–5.81	1.15	< 0.0001
	パリタプレビルの $\log_{10}$ AUC	3.6	1.06	0.0007
	年齢	–0.102	0.0412	0.0135
	ベースライン ≥ グレード 1	2.29	0.95	0.0158

a. 有害事象又は臨床検査値異常

薬物誘発性発疹 (≥ グレード 2)

日本人被験者における薬剤誘発性発疹の発現率は，パリタプレビルの AUC の上昇と関連が認められた。パリタプレビルの曝露量が 2 倍増加すると CMQ でのグレード 2 以上の薬剤誘発性発疹の事象が起こる確率が 1.35 倍増加すると予測される。パリタプレビルの曝露量が 2 倍増加するとグレード 2 以上の発疹発現の確率は 4.3%から 5.7%に増加すると予測される。発疹増加の確率は欧米人被験者でも同様で，パリタプレビルの曝露量の 2 倍の増加が中等度の発疹 (≥グレード 2) を 3.0%から 4.2%に増加させると予測された。

末梢性浮腫 (≥ グレード 1)

末梢性浮腫は日本人被験者で投与時に出現する有害事象で，DAA 2 剤及び Ca 拮抗剤 (CCBs) を併用投与された被験者にのみ生じた。しかし，末梢性浮腫の発現率とパリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの曝露量との間には明白な関連性はなかった。この観測結果は，M13-004 試験での末梢性浮腫は DAA の曝露量の増加とは関連性がなく，CCBs の曝露量の増加と関連する可能性がある (アムロジピンは最も頻繁に使われる CCB であり，末梢性浮腫は CCBa と関連する一般的な有害事象である)。健康被験者において，アムロジピンを DAA と単回経口併用投与するとアムロジピンの C_{max} 及び AUC は各々26%及び 157%増加した。これはリトナビルによる CYP3A 阻害による。M13-004 試験で多くの HCV 感染日本人被験者において推奨されたように Ca 拮抗剤の用量は調節しなかった。このことが，CCB の曝露により末梢性浮腫の発現率上昇につながった可能性がある。

総ビリルビン上昇 (≥グレード 2)

DAA 2 剤を投与した日本人被験者においてすべてのグレード 2 以上の総ビリルビン上昇が生じたので，実薬を投与した被験者のみを総ビリルビン上昇のモデリングに組入れた。

パリタプレビルは有機アニオン輸送ポリペプチド (血液からビリルビンを除去するのに関与するトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド 1B が含まれる) を阻害する。健康

被験者での第 I 相試験においてパリタプレビルの曝露量の増加に伴って総ビリルビン及び間接ビリルビン濃度の上昇が認められた。ビリルビンの上昇は HCV 感染被験者においても予想される。典型的にはビリルビンの上昇は投与 1 週目から始まり，投与 4 週目の終わりまでにベースラインまで回復する。

予想されたとおり，日本人被験者においてパリタプレビルの AUC はグレード 2 以上の総ビリルビン上昇と関連付けられた。

日本人被験者において，パリタプレビルの曝露量が 2 倍増加するとグレード 2 以上の総ビリルビン上昇のオッズが 2.95 倍になると予測される。パリタプレビルの曝露量の 2 倍の増加は総ビリルビンのグレード 2 以上の上昇の確率を 4.7%から 12.7%に増加させることが予測される。更に欧米人被験者では，パリタプレビルの曝露量がより低いにも関わらず，グレード 2 以上の総ビリルビン上昇の発現率は 21.85%であった。グレード 2 以上のビリルビン上昇の増加は，増加が主としてパリタプレビルによるビリルビントランスポーターである OATP1B1 の阻害を介する間接ビリルビンに起因すること及び投与の継続中又は投与完了時に回復することにより臨床的に意味はないと考えられる。

曝露量-反応関係の日本人と欧米人被験者間での比較

7 種類の欧米の臨床試験（第 III 相 6 試験及び第 II 相 1 試験）においてリバビリン有り無しで DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回）を投与された 2346 例の欧米人被験者に対して同様な曝露量-安全性解析が実施された（R&D/[redacted]/0048）。欧米人被験者で以下のことが見い出された。

- 薬剤誘発性発疹はパリタプレビルの AUC 及び薬剤投与の影響（リバビリンの使用及び実薬投与）と関連性が認められた。
- パリタプレビルの AUC 及びベースラインの ALT 濃度は，ベースライン後のグレード 3 以上の ALT 上昇と関連性が認められた。
- パリタプレビル及びリバビリンの AUC 並びに総ビリルビンのベースラインの上昇は，ベースライン後のグレード 2/3 以上の総ビリルビンの上昇と関連性が認められた。
- ヘモグロビン濃度の低下（≥ グレード 2）は，リバビリンの曝露量がより高いことと関連していた。女性であること，ヘモグロビンのベースラインの状態（ベースライン ≥ グレード 1）及び肝硬変の存在はヘモグロビン濃度の低下と関連する共変量であった。

M13-004 試験における DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回）を投与された日本人被験者に対する曝露量-安全性解析は，欧米人被験者で認められたものとおおむね同様な薬物曝露量と有害事象又は臨床検査値異常との関連性を示した。発疹及び総ビリルビンの上昇はパリタプレビルの曝露量と関連性が認められた。

欧米人と異なり，日本人被験者の ALT 上昇はパリタプレビルの曝露量との相関性が示されなかった。このことは日本人被験者のより高い曝露量が安全性の懸念につながらないことを示していると思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

欧米人第 III 相試験におけるヘモグロビンの低下は M13-004 試験のレジメンに含まれないリバビリンの曝露量と主として関連付けられた。日本人被験者においてグレード 1 のヘモグロビンの低下の例が認められたが，グレード 2 以上のヘモグロビン低下の発現率は低く，このことはこれらの発生がリバビリンに関連付けられるという欧米の第 III 相試験の知見と一致した。

まとめると，非常に低い有害事象又は臨床検査値異常の発現率を考慮すると，パリタプレビルの曝露量の 2 倍までの増加は日本人被験者における DAA 2 剤レジメンの安全性プロファイルに良くない影響を及ぼさないことが予想される。

2.7.2.3.10 用量選択

各々の DAA を単剤療法及び pegIFN + RBV との併用療法で用量設定試験を実施したが，pegIFN 非併用 DAA 併用による用量設定は，パリタプレビルのみについてオムビタスビルの用量を一定に保って実施した。この方策は治療経験のない HCV 感染欧米人被験者における単剤療法後のパリタプレビルのより大きい効力に基づいていた。パリタプレビルの単剤療法はウイルス量の 4.0 $\log_{10}$ の低下をもたらし，オムビタスビルではウイルス量の 3.0 $\log_{10}$ の低下が認められた。したがって，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を併用した 2 用量のパリタプレビル，100 及び 150 mg が評価された。

HCV ジェノタイプ 1b 感染患者に関するパリタプレビル/リトナビルの用量 150/100 mg 及びオムビタスビルの用量 25 mg を以下のことに基づいて選択した。

パリタプレビル

- M[redacted]-536 試験において HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル 100 又は 150 mg をリトナビル 100 mg と共にオムビタスビル 25 mg と 12 週間併用投与したところ，高い SVR24 達成率を示した。ウイルス学的治療不成功は 35 例の被験者中 1 例のみであった。
- 外国における M[redacted]-393 試験においてパリタプレビル 150 mg をリトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg との併用で 12 週間投与した被験者において，既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 40 例中 4 例にウイルス学的治療不成功が認められた。M[redacted]3-393 試験で外国人被験者にパリタプレビル 150 mg を投与したときの曝露量は，日本人被験者に 100 mg 投与したときの曝露量と 150 mg 投与した曝露量との間の値を示した。このことは日本人患者において 100 mg 投与でのより低い曝露量ではウイルス学的治療不成功が生じる可能性を示している。
- M[redacted]-393 試験でウイルス学的治療不成功となった 4 例（既治療例に 12 週間投与）中 3 例の被験者で，ウイルス学的治療不成功時にプロテアーゼ領域に D168V の耐性変異が認められ，1 例は Y56H + D168A が認められた。D168V 変異は野生型のジェノタイプ 1b レプリコンに比べてパリタプレビルの活性が 1/159 に低下するが，HCV ジェノタイプ 1a R155K 変異に比べて *in vitro* の EC_{50} は 1/3 である。HCV ジェノタイプ 1a に感染した外国人被験者において，R155K 変異は 3 日間のパリタプレビル 200 mg 単剤投与で抑制された（M[redacted]-602 試験）。この結果はパリタプレビルの曝露量が高いほど D168V 変異を抑制することができ，HCV ジェノタイプ 1b 被験者においてウ

イルス学的治療不成功率は低下することを示唆している。したがってパリタプレビルの用量 150 mg は用量 100 mg よりも望ましい。

- M[redacted]-536 試験ではパリタプレビルの [redacted] 錠を用いた。一方，第 III 相試験及び市販予定製剤にはパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を用いるが，この錠剤は 150 mg の用量において [redacted] 錠に比べて 53%高いパリタプレビルの平均 AUC 値を示す。第 III 相 M13-004 試験において低いウイルス学的治療不成功の発生率は低く，安全性プロファイル上の問題はなかった（投与群 A 及び C の 257 例の被験者中有害事象により投与を中止したのは 3 例のみ）。配合錠で得られるより高い曝露量は安全性のプロファイルに好ましくない影響を及ぼすことがなく，かつ D168V 変異株に対する抗ウイルス活性も期待できる。

オムビタスビル

- HCV ジェノタイプ 1 感染外国人被験者に 2 から 3 日間単剤投与したところ，オムビタスビル用量 25 mg での曝露量において最大のウイルス量の低下が示された（M[redacted]-116 試験及び M[redacted]-386 試験）。8 倍まで高い用量（200 mg 投与）及びその曝露量において抗ウイルス活性の更なる増加は認められなかった。一方，低用量の 5 mg では投与間でウイルス量のリバウンドが認められた。M[redacted]-116 及び M[redacted]-386 試験の単剤投与で選択された NS5A 領域の耐性変異のほとんど（M28T，Q30R 又は Y93C/H）はオムビタスビルに対して 800 倍を超える耐性を示す。したがって，25 mg よりも高い用量及びそのときの曝露量でもこれらの変異を十分に抑制することは期待できない。単剤療法のデータは主として HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者において得られたが，サブジェノミックレプリコン系の *in vitro* データでは，HCV ジェノタイプ 1a と HCV ジェノタイプ 1b との間の EC_{50} の値の差異は比較的小さい（HCV ジェノタイプ 1a において 14 pmol/L に対して HCV ジェノタイプ 1b において 5 pmol/L）ことから，オムビタスビル 25 mg は HCV ジェノタイプ 1b に対しても HCV ジェノタイプ 1a に対しても至適用量である。
- 海外における M[redacted]-114 試験でオムビタスビルの低用量である 5 mg と peg-IFN 及び RBV の併用投与したところ，6 例中 2 例の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者及び 3 例中 1 例の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，投与終了時のウイルス量は定量限界未満であったが，投与終了後に再燃が認められた。オムビタスビル 25，50 又は 200 mg を投与された被験者では再燃は認められず，5 mg は至適用量ではないことが示され，より高い用量が HCV ジェノタイプ 1a 又は HCV ジェノタイプ 1b 感染患者に対して必要とされる。
- より高いオムビタスビルの用量はパリタプレビルの曝露量の減少と関係する（M[redacted]-187 試験）。外国人被験者においてオムビタスビルの用量 200 mg はパリタプレビルの曝露量を約 80%低下させたが，オムビタスビル 25 mg はパリタプレビルの曝露量にごくわずかな影響しか及ぼさなかった。日本人被験者において，オムビタスビルの用量 25 mg でもパリタプレビルの曝露量を 50%低下させた（M[redacted]-221 試験）。これらの結果より，高用量のオムビタスビルはパリタプレビルの曝露量を減少させ，有効性に関して付加的なメリットはないため望ましくない。

- HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，RBV の存在下及び非存在下でオムビタスビル 25 mg とパリタプレビルを併用投与すると，高い SVR 達成率を示した（M[redacted]-536，M[redacted]-393，M[redacted]-652 及び M[redacted]-998 試験）。

国内第 II 相又は第 III 相試験では HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者は評価されていないが，海外第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者において，DAA 3 剤レジメンの同じ用量のパリタプレビル及びオムビタスビルが評価された。このため，HCV ジェノタイプ 1a 感染日本人被験者に対しても，DAA 2 剤レジメンを用いた同一用量が推奨される。この項で既に考察したように，オムビタスビルの効力はジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 1a のいずれに対しても同程度である（4.2.1.1 項）。同様に，150 mg 投与時のパリタプレビルの曝露量は野生型ウイルス及び通常認められるジェノタイプ 1a R155K 変異に対する抗ウイルス活性が十分期待できる（M[redacted]-602 試験，M[redacted]-746 試験及び M[redacted]-652 試験）。

まとめると，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者でウイルス学的治療不成功率が低いこと及び安全性プロファイルが容認できることに基づき，各々150 mg，100 mg 及び 25 mg の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選択し，1 つの錠剤に配合し HCV ジェノタイプ 1 感染日本人患者に対する市販予定の用量とした。

2.7.2.3.11 投与期間の妥当性

国内の M[redacted]-536 試験で評価された DAA 2 剤レジメンであるパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを 12 及び 24 週間投与した後の再燃の比較，並びに参考資料の第 II 相試験である M11-652 試験に基づき，至適投与期間を選択した。

国内の第 II 相試験である M[redacted]-536 試験で HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者における SVR24 達成率は，12 週間投与群に対して 88.9%（16/18 例，パリタプレビル/リトナビル用量 150/100 mg）及び 100%（18/18 例，パリタプレビル/リトナビル用量 100/100 mg）であり，24 週間投与群に対して SVR12 達成率は 100%であった。更に重要なことに，12 週間投与群で 1 例の被験者が有害事象の発現により投与を中止し，SVR を達成しなかった。投与を完了した 35 例の被験者中 1 例のみに再燃が認められ，12 週の投与は十分で，投与期間をより長くしても，臨床上更に意味のある利点をもたらすことはないことが示された。以上より，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの至適投与期間は 12 週間であると考えられた。

DAA 2 剤及び DAA 3 剤 ± RBV レジメンを 8，12 又は 24 週間投与した非盲検複数投与群無作為化試験である M[redacted]-652 試験において，DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir*）+ RBV を用いてより短い 8 週の投与期間が評価された。dasabuvir* 及び RBV を追加しても，80 例の被験者中 10 例（24 例中 1 例の HCV ジェノタイプ 1b 被験者を含む）が再燃した。結果として，M[redacted]-652 試験で評価された 4 薬剤中 2 剤の投与では，12 週よりも短い期間は至適投与期間ではないと考えられる。

以上のことから，HCV ジェノタイプ 1 感染日本人患者に対する至適投与期間 12 週を選択した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 薬理遺伝学的解析

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

代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす多型の影響を決定するための薬理遺伝学的解析は様々な試験において実施され R&D/[redacted]/0052 にまとめられている。

薬物代謝酵素及びトランスポーターで認められるいくつかの遺伝子多型をパリタプレビルの曝露量との関連の可能性という観点から検討したが，全体として関連性は特定されなかった。パリタプレビル及びオムビタスビルに対して検討された主要代謝酵素及びトランスポーターに関する知見をまとめて表 2.7.2-55 に示す。

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

遺伝子	検討された多型	被験者数	解析結果
代謝酵素			
UGT1A1, 4, 7 及び UGT2B7,15,17	14	219	パリタプレビルの曝露量に関連性なし
CYP2C9, CYP2C19	13	118	パリタプレビルの曝露量に関連性なし
CYP2D6	24	48	DAA 3 剤，エスシタロプラム又はデュロキセチンの曝露量に関連性なし
トランスポーター			
ABCB1 (MDR1)	3	236	パリタプレビルの曝露量に関連性なし
ABCC2 (MRP2)	5	146	パリタプレビルの曝露量に関連性なし
ABCG2 (BCRP)	2	236	パリタプレビルの曝露量に関連性なし
SLCO1B1 (OATP1B1)	4	360	パリタプレビルの曝露量に関連性なし

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

パリタプレビル及びリトナビルは bile salt export pump（BSEP）の *in vitro* における阻害剤である。BSEP における多型 rs2287622 はよく文献報告されており，BSEP の発現下で C/C アレルを保持する被験者の存在を示唆する証拠が得られている（R&D/[redacted]/0052）。

BSEP をエンコードする ABC11 遺伝子における rs2287622 のジェノタイプの解析により，C/C アレルを有する被験者がグレード 3 以上の ALT 上昇を引き起こしやすい兆候は認められなかった。同様に卵胞ホルモン誘発性避妊薬を服用していない被験者において，C/C アレルとグレード 3 以上の ALT 上昇との間に関連性は認められなかった。卵胞ホルモン誘発性避妊薬を服用している被験者に関して，C/C アレル保持者はグレード 3 以上の ALT 上昇を引き起こしやすい傾向が示唆された。しかしながら，この評価に組込まれた被験者数は少なく，そして M[redacted]-205 試験（投与群 1，2 及び 4；N=21）から得られた胆汁酸データの評価では胆汁酸濃度が変化するパターンは示されず，また胆汁酸の変化と ALT レベル上昇との間には明確な関係は認められなかっ

た。このことは BSEP を低発現している被験者におけるパリタプレビル及びリトナビルによる BSEP の阻害により ALT 上昇は説明できないことを示唆している。

2.7.2.5 付録

付録 2.7.2.5.1 薬物動態試験のまとめ

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-384（日本）	場所：R&D/10/961
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；リトナビル（100 mg[redacted]）/09-021003
試験目的	健康な日本人成人男性を対象とし，非絶食下でパリタプレビル/r を単回及び反復用量漸増経口投与したときの安全性，忍容性並びに薬物動態
試験デザイン	盲検逐次無作為化プラセボ対照デザイン
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	パート 1：（30 男/0 女）/（30 男/0 女）；パート 2：（24 男/0 女）/（24 男/0 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康な日本人被験者，パート 1：N = 30（28.5 歳，20–43 歳）；パート 2：N = 24（26.9 歳，20–37 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD – パート 1						
パリタプレビル/r 単回投与	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)
	パリタプレビル						
50/100 mg	41.3 ± 22.9	5.0 ± 0.9	6.4 ± 1.8	340 ± 128	349 ± 129	169 ± 81.4	1560 ± 554
100/100 mg	287 ± 183	5.1 ± 0.8	6.4 ± 1.6	1750 ± 956	1760 ± 962	69.5 ± 29.9	671 ± 366
200/100 mg	4870 ± 2600	4.5 ± 0.8	4.3 ± 0.8	24500 ± 13400	24600 ± 13400	12.7 ± 10.4	81.4 ± 64.5
	リトナビル						
50/100 mg	706 ± 223	4.6 ± 2.4	4.9 ± 0.6	4610 ± 1410	4660 ± 1420	23.8 ± 9.31	169 ± 71.7
100/100 mg	1090 ± 533	4.5 ± 0.5	4.7 ± 0.7	6780 ± 3910	6860 ± 3920	18.3 ± 7.85	122 ± 49.0
200/100 mg	1500 ± 422	4.3 ± 1.0	3.5 ± 0.7	8120 ± 2920	8180 ± 2920	13.9 ± 5.61	76.8 ± 47.6

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差値

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-384（日本）（続き）

パリタプレビル/r 反復投与レジメン	日	薬物動態パラメータの平均値 ± SD – パート 2 C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{0-24} (ng•h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	V_{ss}/F (L)
		パリタプレビル					
50/100 mg QD	1 日目	41.7 ± 23.1	3.6 ± 1.4	--	364 ± 210	--	--
	14 日目	48.6 ± 17.4	4.9 ± 1.6	7.0 ± 1.4	380 ± 167	156 ± 72.1	1628 ± 850
200/100 mg QD	1 日目	4730 ± 1970	4.6 ± 0.7	--	25000 ± 13200	--	--
	14 日目	6770 ± 2330	4.0 ± 0.9	4.2 ± 1.2	32500 ± 15100	8.03 ± 5.64	50.3 ± 34.2
		リトナビル					
50/100 mg QD	1 日目	860 ± 319	4.0 ± 0.9	--	5340 ± 2080	--	--
	14 日目	1210 ± 267	4.1 ± 2.1	5.3 ± 0.6	7260 ± 1030	14.1 ± 2.5	109 ± 20.5
200/100 mg QD	1 日目	1560 ± 296	4.4 ± 0.5	--	10200 ± 2920	--	--
	14 日目	1710 ± 470	3.6 ± 0.9	3.8 ± 0.6	10000 ± 2830	10.9 ± 3.8	59.8 ± 20.4

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差値

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-688（米国）	場所：R&D/[redacted]/071
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg 錠）/10-003507；リトナビル（100 mg [redacted]）/10-002930
試験目的	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，非絶食下でパリタプレビル/r を単回投与したときの薬物動態，安全性並びに忍容性を比較すること
試験デザイン	単施設単回投与非絶食下非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（15 男/15 女）/（15 男/15F）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，中国人（漢民族）：N = 10：（35.6 歳，26–49 歳）；日本人：N = 10：（38.6 歳，24–51 歳）；欧米人：N = 10：（34.4 歳，21–54 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD						
投与群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)
	パリタプレビル 250 mg						
中国人（漢民族）	3450 ± 4030	2.9 ± 1.1	5.8 ± 1.8	15900 ± 21200	15900 ± 21200	76.6 ± 77.9	732 ± 715
日本人	5530 ± 5190	3.7 ± 1.3	4.5 ± 1.3	25100 ± 24000	25100 ± 24000	71.1 ± 127	723 ± 1540
欧米人	2920 ± 2040	3.8 ± 1.1	5.9 ± 1.4	12900 ± 10200	12900 ± 10300	55.2 ± 71.7	618 ± 919
	リトナビル 100 mg						
中国人（漢民族）	1040 ± 497	5.2 ± 1.8	4.1 ± 1.0	6060 ± 2670	6120 ± 2670	21.7 ± 15.8	133 ± 101
日本人	1060 ± 499	7.3 ± 3.0	3.8 ± 0.7	6930 ± 2780	6990 ± 2760	16.4 ± 6.5	94.3 ± 48.7
欧米人	788 ± 322	8.1 ± 5.9	4.5 ± 0.7	6030 ± 2780	6080 ± 2780	20.4 ± 11.0	139 ± 98.0

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

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-688（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	点推定値[b]	90%信頼区間
		パリタプレビル			
中国人（漢民族）	C_{max}	1404	1975	0.711	0.265 – 1.905
対欧米人	AUC_t	5851	8294	0.705	0.278 – 1.792
	AUC_∞	5884	8339	0.706	0.279 – 1.787
日本人	C_{max}	3040	1975	1.540	0.458 – 5.173
対欧米人	AUC_t	13081	8294	1.577	0.449 – 5.538
	AUC_∞	13097	8339	1.571	0.449 – 5.495
		リトナビル			
中国人（漢民族）	C_{max}	836	657	1.274	0.797 – 2.036
対欧米人	AUC_t	5118	5302	0.965	0.643 – 1.449
	AUC_∞	5192	5358	0.969	0.649 – 1.448
日本人	C_{max}	1057	657	1.610	0.884 – 2.931
対欧米人	AUC_t	6940	5302	1.309	0.825 – 2.077
	AUC_∞	7003	5358	1.307	0.828 – 2.063

a. 対数変換した値での最小二乗平均値の真数
b. 対数変換した値での最小二乗平均値の差（試験群-対照群）の真数

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-181（米国）	場所：R&D/[redacted]/160
製品 ID / バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg 錠）/10-003611
試験目的	日本人，中国人（漢民族）及び欧米人の健康成人被験者を対象とし，非絶食下でオムビタスビルを投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態
試験デザイン	2 逐次グループを用いた盲検用量増量反復投与
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（42 男/6 女）/（42 男/6 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，オムビタスビル，N = 36（38.4 歳，22–55 歳），プラセボ，，N = 12（35.9 歳，21–54 歳）

薬物動態パラメータ	（単位）	オムビタスビル 25 mg QD			オムビタスビル 200 mg QD		
		中国人（漢民族）(N = 6)	日本人 (N = 6)	欧米人 (N = 6)	中国人（漢民族）(N = 6)	日本人 (N = 6)	欧米人 (N = 6)
		試験 1 日目					
C_{max}	(ng/mL)	58.5 ± 23.7	60.0 ± 26.0	40.1 ± 3.48	637 ± 130	688 ± 244	451 ± 94.8
T_{max}	(h)	4.2 ± 1.0	4.7 ± 0.5	4.7 ± 1.0	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.5
AUC_{24}	(ng•h/mL)	486 ± 156	503 ± 182	363 ± 50.2	5260 ± 921	6310 ± 2810	4070 ± 839
		試験 7 日目					
C_{max}	(ng/mL)	76.4 ± 20.1	72.0 ± 33.0	44.8 ± 12.9	683 ± 167	797 ± 312	475 ± 114
T_{max}	(h)	4.3 ± 0.8	4.7 ± 0.5	4.3 ± 1.0	4.8 ± 0.4	5.0 ± 0.0	4.2 ± 1.0
AUC_{24}	(ng•h/mL)	646 ± 166	704 ± 351	463 ± 137	6640 ± 1480	8570 ± 4320	5110 ± 1220
$t_{1/2}$[a]	(h)	26.6 ± 4.54	25.1 ± 7.23	25.3 ± 12.5	31.4 ± 11.4	26.7 ± 5.90	23.1 ± 5.80
CL_{ss}/F	(L/h)	40.9 ± 10.5	43.8 ± 20.5	57.6 ± 15.1	31.3 ± 6.40	26.9 ± 9.00	41.1 ± 9.65
Vd_{ss}/F	(L)	1580 ± 352	1530 ± 383	2260 ± 596	1650 ± 891	1050 ± 382	1420 ± 364

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-181（米国）（続き）

民族 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a]		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	点推定値[b]	90%信頼区間
中国人（漢民族）対欧米人	C_{max}	3.1	2.1	1.468	1.225 – 1.757
	AUC_{24}	28.6	21.1	1.354	1.141 – 1.606
日本人対欧米人	C_{max}	3.0	2.1	1.385	1.065 – 1.802
	AUC_{24}	31.6	21.1	1.498	1.157 – 1.939
日本人対中国人（漢民族）	C_{max}	3.0	3.1	0.944	0.737 – 1.209
	AUC_{24}	31.6	28.6	1.107	0.858 – 1.427

a. 対数変換した値での最小二乗平均値の真数
b. 対数変換した値での最小二乗平均値の差（試験群-対照群）の真数

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）	場所：R&D/[redacted]/1024
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg 錠）/10-003507；オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠）/10-004949，リトナビル（100 mg [redacted]）/ 10-002930； dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-000511
試験目的	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，a) 非絶食下でオムビタスビル及びパリタプレビル/r を各々反復経口投与したとき及び両剤を反復経口併用投与したとき並びに b) 非絶食下でオムビタスビル及びパリタプレビル/r 及び dasabuvir* を反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性
試験デザイン	3 投与群で実施する単施設反復投与非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（86 男/4 女）/（86 男/4 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 90（35.2 歳，21–55 歳）

第 1 群　オムビタスビル

コホート 1

	オムビタスビル 25 mg [redacted]（1 日目）			オムビタスビル 25 mg [redacted]（7 日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.7 ± 1.4	3.3 ± 1.4	3.5 ± 1.4	2.7 ± 0.5	3.7 ± 0.5	3.5 ± 0.6
C_{max} (ng/mL)	65.8 ± 21.8	62.6 ± 15.5	58.8 ± 17.3	64.7 ± 17.9	59.2 ± 19.3	66.4 ± 18.3
AUC_{24} (ng•h/mL)	505 ± 100	563 ± 108	544 ± 137	602 ± 157	610 ± 208	684 ± 148

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第1群　オムビタスビル

コホート1

薬物動態パラメータ（単位）	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（8日目） 中国人	日本人	欧米人	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（21日目） 中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.5 ± 1.2	3.5 ± 0.6	4.7 ± 1.0	4.8 ± 1.3	4.5 ± 1.2	4.5 ± 1.2
C_{max} (ng/mL)	120 ± 21.8	107 ± 20.4	111 ± 33.3	97.8 ± 13.0	89.9 ± 13.1	83.0 ± 24.4
AUC_{24} (ng•h/mL)	1120 ± 193	1090 ± 276	1140 ± 371	1030 ± 103	1010 ± 223	1050 ± 337
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	33.4 ± 9.08	31.3 ± 11.0	26.8 ± 10.3

コホート2

薬物動態パラメータ（単位）	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（15日目） 中国人	日本人	欧米人	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 200/150 mg（21日目） 中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.8 ± 1.2	4.8 ± 1.3	5.7 ± 0.8	4.3 ± 1.4	3.3 ± 0.5	4.8 ± 1.3
C_{max} (ng/mL)	79.4 ± 15.6	73.4 ± 17.7	68.5 ± 10.6	85.8 ± 19.1	84.6 ± 19.8	87.6 ± 22.9
AUC_{24} (ng•h/mL)	714 ± 137	731 ± 231	664 ± 169	877 ± 86.3	924 ± 246	996 ± 311
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	29.4 ± 9.12	27.2 ± 5.37	35.8 ± 8.12

a.　調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第2群	オムビタスビル					
	コホート1					
	オムビタスビル25 mg [redacted]（1日目）			オムビタスビル25 mg [redacted]（7日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.5 ± 1.4	3.5 ± 0.8	4.2 ± 1.0	3.7 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.5 ± 0.6
C_{max} (ng/mL)	63.6 ± 15.3	72.4 ± 53.5	60.2 ± 23.7	63.7 ± 9.43	75.4 ± 59.0	63.1 ± 26.1
AUC_{24} (ng•h/mL)	536 ± 73.0	617 ± 445	524 ± 157	655 ± 93.3	744 ± 544	675 ± 284
	オムビタスビル25 mg HME +パリタプレビル/r 200/100 mg（8日目）			オムビタスビル25 mg HME +パリタプレビル/r 200/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.2 ± 1.5	5.2 ± 1.3	4.7 ± 1.0	5.2 ± 1.3	5.5 ± 2.0	5.3 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	114 ± 21.4	111 ± 59.9	101 ± 34.8	88.4 ± 17.6	95.6 ± 51.0	79.0 ± 20.4
AUC_{24} (ng•h/mL)	1150 ± 163	1170 ± 683	1050 ± 364	1000 ± 188	1120 ± 630	897 ± 210
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	32.8 ± 6.47	28.5 ± 9.83	31.4 ± 14.9

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第2群	オムビタスビル					
	コホート2					
	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 200/100 mg（15日目）			オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 200/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.3 ± 0.8	5.2 ± 1.3	4.8 ± 1.3	4.7 ± 1.0	5.3 ± 1.0	4.7 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	77.7 ± 24.3	78.9 ± 16.4	68.0 ± 20.9	88.7 ± 27.3	84.5 ± 16.9	74.6 ± 20.1
AUC_{24} (ng•h/mL)	765 ± 251	722 ± 111	643 ± 213	963 ± 365	955 ± 202	852 ± 242
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	29.6 ± 13.1	29.5 ± 10.8	32.5 ± 7.09

第3群	オムビタスビル					
	オムビタスビル25 mg HME + パリタプレビル/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（1日目）			オムビタスビル25 mg HME + パリタプレビル/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.8 ± 1.3	4.5 ± 1.2	4.2 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.3 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	119 ± 14.5	136 ± 30.6	96.6 ± 12.2	102 ± 18.3	116 ± 17.7	87.8 ± 7.09
AUC_{24} (ng•h/mL)	1130 ± 218	1280 ± 254	983 ± 94.9	1210 ± 245	1330 ± 278	1010 ± 101
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	36.2 ± 18.2	30.6 ± 12.0	30.5 ± 10.3

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第1群	パリタプレビル					
	コホート1					
	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（8日目）			オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	4.0 ± 1.1	3.7 ± 1.4	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4	4.7 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	6140 ± 3460	5950 ± 1070	3980 ± 2760	8540 ± 2810	6750 ± 2210	7020 ± 4280
AUC_{24} (ng•h/mL)	29200 ± 16500	28400 ± 7520	16000 ± 9830	41000 ± 12600	30300 ± 16800	49300 ± 40900
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	4.41 ± 0.43	4.96 ± 1.09	4.37 ± 1.20
	コホート2					
	パリタプレビル/r 250/100 mg（1日目）			パリタプレビル/r 250/100 mg（14日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.8	4.5 ± 1.2	3.3 ± 0.8	4.0 ± 0.0	5.2 ± 1.3
C_{max} (ng/mL)	3910 ± 2610	4920 ± 2030	1740 ± 875	5630 ± 2120	6530 ± 2880	3390 ± 1730
AUC_{24} (ng•h/mL)	16400 ± 11400	21300 ± 11500	9310 ± 6220	28500 ± 12300	28300 ± 13500	19600 ± 14200

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第1群	パリタプレビル					
	コホート2					
	オムビタスビル25 mg [redacted]+ パリタプレビル/r 250/100 mg（15日目）			オムビタスビル25 mg [redacted]+ パリタプレビル/r 250/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	4.3 ± 0.8	4.7 ± 1.0	3.7 ± 0.5	3.0 ± 0.9	5.0 ± 2.5
C_{max} (ng/mL)	5330 ± 2570	6490 ± 3250	4180 ± 1780	5290 ± 2180	5950 ± 1160	3630 ± 2400
AUC_{24} (ng•h/mL)	25700 ± 11200	28400 ± 14700	21900 ± 17100	24700 ± 10800	25300 ± 6390	20900 ± 16400
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	4.14 ± 0.48	4.02 ± 0.33	5.59 ± 1.38

第2群	パリタプレビル					
	コホート1					
	オムビタスビル25 mg [redacted]+ パリタプレビル/r 200/100 mg（8日目）			オムビタスビル25 mg [redacted]+ パリタプレビル/r 200/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.7 ± 0.5	5.3 ± 2.2	4.3 ± 1.4	3.7 ± 0.5	5.2 ± 2.0	4.3 ± 0.8
C_{max} (ng/mL)	4010 ± 2950	2830 ± 1890	1230 ± 998	5160 ± 4740	2720 ± 2350	1530 ± 1170
AUC_{24} (ng•h/mL)	17600 ± 14100	11500 ± 8450	5270 ± 3210	18300 ± 15700	11300 ± 10100	6420 ± 3960
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	5.65 ± 0.27	5.46 ± 0.98	6.00 ± 0.87

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第2群	パリタプレビル					
	コホート2					
	パリタプレビル/r 200/100 mg（1日目）			パリタプレビル/r 200/100 mg（14日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.8 ± 0.4	4.3 ± 0.8	3.8 ± 1.3	3.8 ± 0.4	4.2 ± 1.0	3.8 ± 0.4
C_{max} (ng/mL)	3200 ± 2020	2170 ± 2330	497 ± 345	5960 ± 3240	5130 ± 3140	1840 ± 1650
AUC_{24} (ng•h/mL)	16900 ± 11900	9860 ± 9670	2410 ± 1620	28200 ± 21900	21600 ± 12600	6910 ± 6100

	オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 200/100 mg（15日目）			オムビタスビル25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 200/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	5.8 ± 3.3	4.0 ± 1.1	3.8 ± 0.4	4.7 ± 1.0	4.3 ± 0.8
C_{max} (ng/mL)	5330 ± 3530	2490 ± 2520	1500 ± 1750	5000 ± 1970	2370 ± 1690	1630 ± 1420
AUC_{24} (ng•h/mL)	22000 ± 17000	12500 ± 11900	6620 ± 7140	19400 ± 9210	10500 ± 5020	7160 ± 6310
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	5.24 ± 0.78	5.06 ± 0.69	6.45 ± 1.39

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]221（米国）（続き）

第3群	パリタプレビル					
	オムビタスビル 25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（1日目）			オムビタスビル 25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.7 ± 0.5	3.7 ± 0.5	4.2 ± 1.0	4.0 ± 0.0	4.3 ± 0.8	5.0 ± 1.1
C_{max} (ng/mL)	1910 ± 887	2430 ± 1990	413 ± 342	2420 ± 1790	2650 ± 1270	947 ± 990
AUC_{24} (ng•h/mL)	7860 ± 2960	11000 ± 9310	2220 ± 1460	9870 ± 9220	10200 ± 4520	4120 ± 3410
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	5.27 ± 0.63	5.19 ± 0.31	5.64 ± 0.85

第1群	リトナビル					
	コホート1					
	オムビタスビル 25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（8日目）			オムビタスビル 25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.5 ± 2.4	3.3 ± 1.0	5.2 ± 2.4	4.0 ± 1.3	3.0 ± 0.9	5.2 ± 2.0
C_{max} (ng/mL)	1690 ± 213	1280 ± 766	831 ± 257	2170 ± 1550	1750 ± 553	1600 ± 1190
AUC_{24} (ng•h/mL)	10100 ± 2780	8720 ± 5000	6490 ± 2470	13600 ± 7820	10700 ± 3790	11400 ± 7130
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	3.84 ± 0.99	3.89 ± 1.04	4.05 ± 0.70

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第1群	リトナビル					
	コホート2					
	パリタプレビル/r 250/100 mg（1日目）			パリタプレビル/r 250/100 mg（14日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.2 ± 1.0	3.2 ± 1.0	5.3 ± 2.9	3.7 ± 0.8	4.7 ± 1.0	6.3 ± 2.3
C_{max} (ng/mL)	1210 ± 352	1040 ± 334	1020 ± 309	1460 ± 390	1190 ± 243	1010 ± 353
AUC_{24} (ng•h/mL)	7860 ± 3040	7010 ± 2560	7220 ± 2910	9910 ± 3140	7850 ± 1600	7380 ± 1730

第1群	リトナビル					
	コホート2					
	オムビタスビル 25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（15日目）			オムビタスビル 25 mg [redacted] + パリタプレビル/r 250/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.8 ± 2.0	5.3 ± 2.2	5.2 ± 2.0	3.0 ± 0.9	3.2 ± 1.0	5.3 ± 3.2
C_{max} (ng/mL)	1550 ± 534	1180 ± 414	1270 ± 453	1610 ± 519	1420 ± 550	1320 ± 508
AUC_{24} (ng•h/mL)	9610 ± 3910	7770 ± 2050	8610 ± 1390	9870 ± 3720	9010 ± 2800	8680 ± 1160
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	4.10 ± 0.35	4.09 ± 0.67	4.60 ± 0.60

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第2群	リトナビル					
	コホート1					
	オムビタスビル25 mg[redacted]＋パリタプレビル/r 200/100 mg（8日目）			オムビタスビル25 mg[redacted]＋パリタプレビル/r 200/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.3 ± 0.8	6.3 ± 2.3	4.8 ± 2.4	4.7 ± 2.5	4.8 ± 2.4	5.8 ± 1.8
C_{max} (ng/mL)	1140 ± 482	1120 ± 420	884 ± 408	1590 ± 672	1260 ± 411	1190 ± 568
AUC_{24} (ng•h/mL)	7640 ± 2610	7840 ± 1810	5060 ± 2360	9390 ± 2020	9050 ± 1980	8070 ± 3960
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	4.18 ± 1.13	4.75 ± 1.14	4.88 ± 0.77
	コホート2					
	パリタプレビル/r 200/100 mg（1日目）			パリタプレビル/r 200/100 mg（14日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	4.0 ± 1.3	6.5 ± 3.3	4.5 ± 1.6	4.3 ± 0.8	5.2 ± 2.0	3.2 ± 1.6
C_{max} (ng/mL)	1220 ± 481	958 ± 391	897 ± 248	1880 ± 466	1620 ± 774	1980 ± 552
AUC_{24} (ng•h/mL)	7690 ± 2340	7060 ± 3520	6160 ± 1690	11500 ± 2100	10300 ± 3220	11500 ± 1480

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-221（米国）（続き）

第2群	リトナビル					
	コホート2					
	オムビタスビル25 mg[redacted]＋パリタプレビル/r 200/100 mg（15日目）			オムビタスビル25 mg[redacted]＋パリタプレビル/r 200/100 mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	3.3 ± 0.8	6.2 ± 3.2	4.5 ± 1.2	3.8 ± 1.3	6.2 ± 2.5	4.0 ± 1.3
C_{max} (ng/mL)	1640 ± 401	1080 ± 336	1530 ± 672	1970 ± 472	1170 ± 234	1520 ± 370
AUC_{24} (ng•h/mL)	10100 ± 1530	8370 ± 2200	9940 ± 2580	11700 ± 1970	7910 ± 1560	10300 ± 1900
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	4.95 ± 0.66	4.64 ± 1.14	5.53 ± 1.01

第3群	リトナビル					
	オムビタスビル25 mg[redacted]＋パリタプレビル/r 150/100 mg＋dasabuvir*[redacted]mg（1日目）			オムビタスビル25 mg[redacted]＋パリタプレビル/r 150/100 mg＋dasabuvir*[redacted]mg（21日目）		
薬物動態パラメータ（単位）	中国人	日本人	欧米人	中国人	日本人	欧米人
T_{max} (h)	5.0 ± 1.1	3.8 ± 2.0	3.2 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.2 ± 2.0	4.7 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	1340 ± 491	1180 ± 320	1070 ± 360	1830 ± 623	1650 ± 499	1690 ± 502
AUC_{24} (ng•h/mL)	8980 ± 3240	6770 ± 1140	7110 ± 2300	11700 ± 3090	9260 ± 1770	11200 ± 2710
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	5.18 ± 0.69	4.71 ± 0.89	6.44 ± 0.95

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

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/リトナビル/オムビタスビル（50/50/12.5 mg 錠)/13-001137；パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル(75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠）/11-000781；リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635；オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠）/11-002033
試験目的	a) 中国人（漢民族）及び日本人の成人被験者を対象とし，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並びに b) 日本人成人被験者を対象とし，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] 錠と非絶食下で単回併用投与したときとの比較によるパリタプレビル/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
試験デザイン	単施設単回投与無作為化非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	第 1 群（日本人被験者）：（15 男/9 女）/（13 男/9 女）；第 2 群（中国人［漢民族］被験者）：（18 男/6 女）/（15 男/6 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，第 1 群（日本人被験者）：N = 24（38.6 歳，27–53 歳）； 第 2 群（中国人（漢民族）被験者）：N = 24（37.3 歳，21–52 歳）

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD				
投与群	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
		パリタプレビル 100 mg（パリタプレビル/r/オムビタスビル［100 mg/100 mg/25 mg］）				
日本人（第 1 群）	22	302 ± 251	4.2 ± 0.8	5.9 ± 1.4	1790 ± 1180	1810 ± 1180
中国人（漢民族）（第 2 群）	23	213 ± 153	4.3 ± 0.9	6.0 ± 1.1	1270 ± 694	1290 ± 692
		パリタプレビル 150 mg（パリタプレビル/r/オムビタスビル［150 mg/100 mg/25 mg］）				
日本人（第 1 群）	24	2090 ± 1740	4.1 ± 0.9	4.8 ± 1.1	9490 ± 7750	9500 ± 7750
中国人（漢民族）（第 2 群）	23	1290 ± 1070	4.5 ± 0.7	5.5 ± 1.2	5480 ± 3910	5500 ± 3910
		パリタプレビル 100 mg（パリタプレビル 100 mg [redacted] + リトナビル 100 mg [redacted] + オムビタスビル 25 mg [redacted]）				
日本人（第 1 群）	24	234 ± 174	4.2 ± 1.1	5.7 ± 1.3	1670 ± 1020	1690 ± 1020
		パリタプレビル 150 mg（パリタプレビル 100 mg [redacted] + リトナビル 100 mg [redacted] + オムビタスビル 25 mg [redacted]）				
日本人（第 1 群）	24	1350 ± 1280	4.1 ± 0.9	5.0 ± 1.2	6460 ± 5860	6480 ± 5870

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差値

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-505（米国）（続き）

投与群	N	薬物動態パラメータの平均値 ± SD C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
		リトナビル 100 mg（パリタプレビル/r/オムビタスビル［100 mg/100 mg/25 mg］）				
日本人（第 1 群）	22	980 ± 437	4.1 ± 0.7	4.8 ± 0.9	5190 ± 2190	5290 ± 2220
中国人（漢民族）（第 2 群）	23	922 ± 299	4.1 ± 0.8	5.1 ± 1.5	5390 ± 1720	5510 ± 1690
		リトナビル 100 mg（パリタプレビル/r/オムビタスビル［150 mg/100 mg/25 mg］）				
日本人（第 1 群）	24	1400 ± 579	4.0 ± 0.8	4.3 ± 0.7	7660 ± 3380	7750 ± 3380
中国人（漢民族）（第 2 群）	23	1310 ± 490	4.4 ± 0.7	4.6 ± 1.2	7560 ± 2860	7660 ± 2830
		リトナビル 100 mg（パリタプレビル 100 mg[redacted] + リトナビル 100 mg[redacted] + オムビタスビル 25 mg HME）				
日本人（第 1 群）	24	897 ± 477	4.5 ± 1.4	4.9 ± 0.8	5450 ± 2710	5540 ± 2700
		リトナビル 100 mg（パリタプレビル 150 mg[redacted] + リトナビル 100 mg[redacted] + オムビタスビル 25 mg HME）				
日本人（第 1 群）	24	1210 ± 550	4.7 ± 3.1	4.3 ± 0.8	6980 ± 3320	7270 ± 3210

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差値

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-505（米国）（続き）

投与群	N	薬物動態パラメータの平均値 ± SD				
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
		オムビタスビル 50 mg（パリタプレビル/r/オムビタスビル［100 mg/100 mg/25 mg］）				
日本人（第 1 群）	22	114 ± 37.7	4.7 ± 0.6	19.8 ± 10.4	1430 ± 492	1540 ± 535
中国人（漢民族）（第 2 群）	23	109 ± 23.7	5.0 ± 0.5	22.0 ± 5.1	1200 ± 315	1290 ± 371
		オムビタスビル 50 mg（パリタプレビル/r/オムビタスビル［150 mg/100 mg/25 mg］）				
日本人（第 1 群）	24	133 ± 31.1	4.9 ± 0.8	21.4 ± 5.3	1660 ± 471	1790 ± 533
中国人（漢民族）（第 2 群）	23	124 ± 29.5	5.2 ± 0.4	22.9 ± 4.6	1380 ± 329	1490 ± 375
		オムビタスビル 25 mg（パリタプレビル 100 mg[redacted] + リトナビル 100 mg[redacted] + オムビタスビル 25 mg[redacted]）				
日本人（第 1 群）	24	142 ± 38.7	4.6 ± 0.7	21.5 ± 5.6	1770 ± 531	1910 ± 600
		オムビタスビル 25 mg（パリタプレビル 150 mg[redacted] + リトナビル 100 mg[redacted] + オムビタスビル 25 mg[redacted]）				
日本人（第 1 群）	24	141 ± 32.1	4.4 ± 0.8	22.2 ± 5.0	1780 ± 469	1920 ± 541

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差値

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-247 （日本）	場所：R&D/[redacted]/0635
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/ 12-008149; ウルソデオキシコール酸(UDCA) (50 mg 錠)/V198a; グリチルリチン酸 (GCR) (40 mg (グリチルリチン酸として)/20 mL 注射剤/G0383
試験目的	日本人被験者における UDCA 又は GCR に及ぼすパリタプレビル/r/オムビタスビルの影響及び UDCA 又は GCR がパリタプレビル/r/オムビタスビルに及ぼす影響
試験デザイン	2 投与群を用いる無作為化反復投与非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（24 男/0 女）/（24 男/0 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24（28.3 歳，21-41 歳）

相互作用薬：第 1 群 = 試験 1 及び 17 日目に UDCA 50 mg を経口 TID。第 2 群 = 試験 1 及び 24 日目に GCR 80 mg 静脈内 QD

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 1 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	16	3840 ± 1910	4.8 ± 1.3	--	19500 ± 9360	40.9 ± 16.9	3310	17400	38.3
150 mg QD	18	4050 ± 2400	4.4 ± 0.8	--	18400 ± 9880	30.6 ± 13.3	3330	15900	28.5
リトナビル	16	1750 ± 382	4.3 ± 0.5	--	10000 ± 2270	24.2 ± 11.8	1710	9800	21.5
100 mg QD	18	1830 ± 475	4.2 ± 0.4	--	9840 ± 2400	17.0 ± 5.70	1770	9570	16.0
オムビタスビル	16	174 ± 30.6	5.3 ± 0.7	--	1770 ± 295	34.4 ± 6.15	172	1750	33.9
25 mg QD	18	166 ± 32.8	5.3 ± 0.8	--	1720 ± 301	32.7 ± 6.15	163	1690	32.2

AUC_{tau} 又は AUC_t= 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の AUC_{24}

C_{trough} = パリタプレビル,リトナビル, オムビタスビルの C_{24}

a. 最終バルクロット番号

b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-247（日本）（続き）

相互作用薬：第 1 群 = 試験 1 日目及び 17 日目に UDCA 50 mg を経口 TID。第 2 群 = 試験 1 日目及び 24 日目に GCR 80 mg 静脈内 QD

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	23	4850 ± 2020	3.7 ± 0.8	--	24800 ± 12000	42.2 ± 21.8	4460	22100	37.4
150 mg QD	25	4690 ± 2400	3.9 ± 1.4	--	24000 ± 12400	41.9 ± 17.7	4090	20800	38.6
リトナビル	23	1810 ± 310	3.7 ± 0.7	--	9880 ± 2410	19.7 ± 10.7	1790	9620	17.4
100 mg QD	25	1670 ± 353	3.9 ± 0.3	--	9540 ± 2610	17.6 ± 7.56	1630	9210	16.2
オムビタスビル	23	141 ± 26.0	4.6 ± 0.5	--	1410 ± 258	26.6 ± 5.70	139	1390	26.1
25 mg QD	25	144 ± 24.8	4.8 ± 0.5	--	1440 ± 245	27.7 ± 6.17	142	1420	27.1

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
分析対象物質	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
UDCA	2	1090 ± 458	4.1 ± 4.8	--	9300 ± 4470	--	995	8440	--
50 mg（第 1 群）	18	942 ± 317	4.6 ± 3.0	--	7130 ± 2180	--	900	6840	--
GCR 80 mg	2	32700 ± 3060	0.5 ± 0.0	9.00 ± 0.87	106000 ± 24200	--	32600	104000	--
（第 2 群）	25	32900 ± 2980	0.5 ± 0.0	7.24 ± 0.68	162000 ± 48000	--	32700	156000	--
グリチルレチン酸	2	262 ± 30.8	19.3 ± 7.2	7.16 ± 1.12[b]	3490 ± 823	--	260	3400	--
（第 2 群）	25	241 ± 88.2	9.75 ± 9.4	10.4 ± 1.85[c]	3720 ± 1200	--	229	3530	--

AUC_{tau} 又は AUC_t= パリタプレビル,リトナビル, オムビタスビル,UDCA,GCR,グリチルレチン酸の AUC_{24}, C_{trough} = パリタプレビル, リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. N = 3

c. N = 9

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-749（米国）	場所：R&D/[redacted]/1059
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（5 mg [redacted]）/08-019769；パリタプレビル（50 mg [redacted]）/08-019770；リトナビル（25 mg [redacted]）/08-020467； リトナビル（100 mg SGC）/09-021003
試験目的	パリタプレビルを単独で単回経口投与したとき及びパリタプレビルをリトナビルと単回経口併用投与したときの安全性，忍容性並びに薬物動態
試験デザイン	単回投与二重盲検プラセボ対照非絶食下試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	サブ試験 1：（21 男/3 女）/（21 男/3 女）；サブ試験 2：（49 男/14 女）/（49 男/14 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，サブ試験 1：N = 24（33.1 歳，18–55 歳）；サブ試験 2：N = 63（35.1 歳，18–55 歳）
パリタプレビル 300–900 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を表 2.7.2-12 に示す。パリタプレビル/r レジメンを単回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 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14 に示す。	

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-861（米国）	場所：R&D/[redacted]/1212
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（5 mg [redacted]）/08-019769；パリタプレビル（50 mg [redacted]）/08-019770；リトナビル（25 mg [redacted]）/08-020467； リトナビル（100 mg [redacted]）/09-021003
試験目的	非絶食下でパリタプレビルをリトナビルと 14 日間にわたって用量漸増反復経口併用投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態
試験デザイン	盲検逐次無作為化プラセボ対照デザインに従う用量漸増反復投与試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（33 男/5 女）/（29 男/4 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 38（34.8 歳，18–55 歳）
この反復投与レジメンを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 を表 2.7.2-15 に示す。	

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-351（米国）	場所：R&D/[redacted]865
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]）/09-025889；リトナビル（100 mg [redacted]）/09-021003
試験目的	3 種類の含量のパリタプレビル[redacted]錠製剤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	単一期間無作為化デザインに従って単回投与非盲検試験を実施した。
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（17 男/1 女）/（17 男/1 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 18（34.9 歳，19–48 歳）
パリタプレビル[redacted]錠をリトナビルと併用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 を表 2.7.2-16 に示す。	

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-798（米国）	場所：R&D/[redacted]/938
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（200 mg カプセル，100 µCi/dose）/12-003891；リトナビル（100 mg カプセル）/11-005635
試験目的	健康男性被験者において[^{14}C] パリタプレビルの吸収，分布，代謝及び排泄を評価する
試験デザイン	非絶食下で [^{14}C] パリタプレビル（有効成分 200 mg，100 µCi [^{14}C]）をリトナビル（100 mg）と単回経口併用投与
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（4 男/0 女）/（4 男/0 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康男性志願者，N = 4（32.8 歳，25–41 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD				
用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
パリタプレビル 200 mg	886 ± 774	3.0 ± 1.2	5.27 ± 1.08	4610 ± 3440	4630 ± 3430
リトナビル 100 mg	998 ± 569	4.5 ± 1.9	4.01 ± 0.73	5460 ± 1960	5580 ± 1910

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

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）/10-001424，10-003610； 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	サブ試験 1 及びサブ試験 2（各々単回投与及び反復投与）で健康成人被験者を対象とし，サブ試験 4（3 日間反復投与）で未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染成人被験者を対象として非絶食下でオムビタスビルを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。サブ試験 3 で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。サブ試験 5 は，サブ試験 4 の被験者を対象とした耐性モニタリング試験であった。
試験デザイン	無作為化用量漸増単回投与，用量漸増反復投与及び食事の影響試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	サブ試験 1：（56 男/13 女）/（56 男/13 女）；サブ試験 2：（36 男/6 女）/（36 男/6 女）； サブ試験 3：（7 男/1 女）/（7 男/1 女）；サブ試験 4：（16 男/2 女）/（16 男/2 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，サブ試験 1：N = 69（34.8 歳，19–55 歳）；サブ試験 2：N = 42（36.4 歳，22–55 歳）； サブ試験 3：N = 8（32.9 歳，19–46 歳） 未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者，サブ試験 4：N = 18（47.3 歳，27–61 歳）
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。	

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-186（米国）	場所：R&D/[redacted]/1123
製品 ID / バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg カプセル，100 µCi/dose）/12-006325
試験目的	健康男性被験者を対象として [^{14}C]オムビタスビルの吸収，分布，代謝及び排泄を評価すること
試験デザイン	[^{14}C]オムビタスビル（有効成分 25 mg，100 µCi [^{14}C]）を単回経口投与
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（4 男/0 女）/（4 男/0 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 4（37.8 歳，28–52 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD				
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
オムビタスビル 25 mg	27.8 ± 6.08	4.0 ± 0.00	30.3 ± 9.80	359 ± 63.9	366 ± 63.1

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

薬物動態パラメータ（単位）[a]		オムビタスビル	M5	M23	M25	M26	M29	M34	M36	M37	総放射能（平均値 ± SD）[b]
T_{max}	(h)	6.0	6.0	48.0	72	24.0	48.0	96.0	48.0	72.0	24.0 ± 0.0
C_{max}	(ng eq/g)	51.4	5.36	29.8	7.79	7.70	37.9	4.38	23.0	17.6	143 ± 14.3
AUC_t	(ng eq•h/g)	1540	29.2	2610	682	680	5430	151	3730	2430	17400 ± 1700
AUC_∞	(ng eq•h/g)	1830	--	3810	2180	1410	7310	--	7350	--	30500 ± 6570
% AUC_{ext}		16.0	--	31.6	68.7	51.9	25.8	--	49.3	--	41.8 ± 6.80
総薬物に対する% (AUC_t)		8.85	0.168	15.0	3.92	3.91	31.2	0.868	21.4	13.9	--
オムビタスビルに対する% (AUC)		--	1.90	169	44.3	44.2	353	9.81	242	158	--

a. プールした試料から算出。（この試験では，親化合物及び各代謝物で得られる濃度-時間プロファイルが 1 つとなるよう，タイムポイントごとに全被験者の試料をプールした。）
b. 被験者 4 例

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-603（米国）	場所：R&D/[redacted]1366
製品 ID / バルク製品ロット番号	dasabuvir*([redacted] mg カプセル)/08-019531；dasabuvir*([redacted]mg 錠)/10-000479；パリタプレビル (50 mg [redacted])/09-026133；リトナビル (100 mg [redacted])/09-021003
試験目的	非絶食下で dasabuvir*及びパリタプレビル/r を反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性
試験デザイン	単施設反復投与非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（23 男/3 女）/（23 男/3 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 26（34.0 歳，19–53 歳）

	第 1 群 (dasabuvir*[redacted]mg BID + パリタプレビル/r 200/100 mg QD)			第 2 群 (dasabuvir*[redacted] mg BID + パリタプレビル/r 200/100 mg QD)		
薬物動態パラメータ（単位）	1 日目[a] dasabuvir* 単独 N = 14	4 日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 14	17 日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 14	1 日目[a] dasabuvir* 単独 N = 12	4 日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 12	17 日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 12
	dasabuvir*					
C_{max} (ng/mL)	226 ± 77.2	215 ± 44.9	157 ± 34.3	1070 ± 306	626 ± 267	449 ± 190
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	2.26 ± 0.77	2.15 ± 0.45	1.57 ± 0.34	2.66 ± 0.77	1.56 ± 0.67	1.12 ± 0.48
T_{max} (h)	3.5 ± 0.7	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.8	3.3 ± 0.6	3.6 ± 0.8	4.0 ± 1.1
AUC_{12} (ng•h/mL)	1380 ± 429	1390 ± 329	1100 ± 248	5950 ± 1690	4100 ± 1880	2990 ± 1010
AUC_{12}/Dose (ng•h/mL/mg)	13.8 ± 4.29	13.9 ± 3.29	11.0 ± 2.48	14.9 ± 4.23	10.2 ± 4.69	7.47 ± 2.54
	dasabuvir*[redacted]					
C_{max} (ng/mL)	79.9 ± 25.6	126 ± 31.4	146 ± 45.6	439 ± 152	446 ± 235	425 ± 224
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.80 ± 0.26	1.26 ± 0.31	1.46 ± 0.46	1.10 ± 0.38	1.12 ± 0.59	1.06 ± 0.56
T_{max} (h)	4.6 ± 1.1	4.6 ± 1.1	4.5 ± 1.2	3.8 ± 0.5	4.3 ± 0.9	4.1 ± 1.0
AUC_{12} (ng•h/mL)	488 ± 139	779 ± 198	908 ± 285	2420 ± 874	2920 ± 1530	2560 ± 1250
AUC_{12}/Dose (ng•h/mL/mg)	4.88 ± 1.39	7.79 ± 1.98	9.08 ± 2.85	6.06 ± 2.19	7.31 ± 3.84	6.41 ± 3.12

a. dasabuvir*を 1 日 2 回投与したため試験 1 日目の AUC は AUC_{12} である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-603（米国）（続き）

薬物動態パラメータ（単位）	第1群 (dasabuvir*[redacted]mg BID + パリタプレビル/r 200/100 mg QD) 4日目 dasabuvir*+ パリタプレビル/r N = 14	第1群 17日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 14	第1群 20日目 パリタプレビル/r 単独 N = 14	第2群 (dasabuvir*[redacted] mg BID + パリタプレビル/r 200/100 mg QD) 4日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 12	第2群 17日目 dasabuvir* + パリタプレビル/r N = 12	第2群 20日目 パリタプレビル/r 単独 N = 12
	パリタプレビル					
C_{max} (ng/mL)	1340 ± 1300	3140 ± 1840	2520 ± 1800	1770 ± 1460	3170 ± 2320	2150 ± 1690
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	6.69 ± 6.50	15.7 ± 9.21	12.6 ± 8.80	8.87 ± 7.28	15.8 ± 11.6	10.8 ± 8.45
T_{max} (h)	3.4 ± 1.2	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.8	4.2 ± 0.9	3.9 ± 0.8	3.6 ± 0.7
AUC_{24} (ng•h/mL)	5620 ± 4880	14400 ± 9790	9890 ± 6970	9060 ± 7800	13000 ± 9270	8080 ± 6320
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	28.1 ± 24.4	71.9 ± 48.9	49.4 ± 34.9	45.3 ± 39.0	65.0 ± 46.3	40.4 ± 31.6
	リトナビル					
C_{max} (ng/mL)	952 ± 356	1360 ± 330	1280 ± 508	1140 ± 438	1410 ± 444	1340 ± 539
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	9.52 ± 3.56	13.6 ± 3.30	12.8 ± 5.08	11.4 ± 4.38	14.1 ± 4.44	13.4 ± 5.39
T_{max} (h)	4.2 ± 1.4	3.9 ± 1.2	4.6 ± 0.9	4.7 ± 2.4	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	5560 ± 1820	8160 ± 1550	7140 ± 1520	7090 ± 2510	9080 ± 2380	7700 ± 2200
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	55.6 ± 18.2	81.6 ± 15.5	71.4 ± 15.2	70.9 ± 25.1	90.8 ± 23.8	77.0 ± 22.0

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-187（米国）	場所：R&D/[redacted]/1497
製品 ID / バルク製品ロット番号	オムビタスビル（5 mg [redacted] 錠）/10-001424；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；パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠）/10-003507； リトナビル（100 mg [redacted]）/10-002930； 化合物A*（[redacted] mg [redacted] 錠）/10-004387；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/10-000479
試験目的	非絶食下でオムビタスビル及びパリタプレビル/r に 化合物A* 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
試験デザイン	単施設反復投与非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（37 男/14 女）/（31 男/13 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 51（37.3 歳，19–54 歳）

	オムビタスビル					
	オムビタスビル 25 mg QD（[redacted]） + パリタプレビル/r 250/100 mg QD					
	第 1 群 コホート 1				第 1 群 コホート 2	
薬物動態パラメータ（単位）	1 日目 オムビタスビル単独	7 日目 オムビタスビル単独	8 日目 オムビタスビル + パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル + パリタプレビル/r	15 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r
N	6	6	6	5	7	7
C_{max} (ng/mL)	37.4 ± 17.1	39.9 ± 15.7	67.3 ± 30.8	56.6 ± 27.5	64.0 ± 25.7	68.0 ± 29.5
T_{max} (h)	4.7 ± 1.5	4.8 ± 1.3	4.7 ± 1.5	5.0 ± 1.4	4.9 ± 1.1	4.9 ± 1.1
AUC_{24} (ng•h/mL)	343 ± 166	435 ± 214	730 ± 377	667 ± 345	607 ± 234	828 ± 361
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	35.3 ± 8.54	--	42.6 ± 41.6

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-187（米国）（続き）

	オムビタスビル					
	オムビタスビル 200 mg QD（[redacted]）＋パリタプレビル/r 250/100 mg QD					
	第 3 群 コホート 1				第 3 群 コホート 2	
薬物動態パラメータ（単位）	1 日目 オムビタスビル 単独	7 日目 オムビタスビル単独	8 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	15 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r
N	7	7	7	6	7	7
C_{max} (ng/mL)	332 ± 144	404 ± 199	477 ± 225	338 ± 135	296 ± 126	411 ± 140
T_{max} (h)	4.4 ± 1.1	4.0 ± 1.0	4.7 ± 1.3	5.3 ± 1.0	5.4 ± 1.0	5.1 ± 1.1
AUC_{24} (ng•h/mL)	3220 ± 1370	4540 ± 2100	5320 ± 2430	4340 ± 1800	2960 ± 808	4960 ± 1290
$t_{1/2}$[a] (h)	--	--	--	27.5 ± 12.5	--	39.0 ± 10.2

	パリタプレビル					
	オムビタスビル 25 mg QD（[redacted]）＋パリタプレビル/r 250/100 mg QD					
	第 1 群 コホート 1		第 1 群 コホート 2			
薬物動態パラメータ（単位）	8 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	1 日目 パリタプレビル/r 単独	14 日目 パリタプレビル/r 単独	15 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r
N	6	5	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1250 ± 939	5240 ± 4490	1400 ± 1420	4850 ± 4250	4710 ± 3880	4360 ± 4210
T_{max} (h)	5.2 ± 1.8	4.0 ± 1.2	5.1 ± 1.1	4.0 ± 0.0	3.9 ± 0.4	4.3 ± 0.8
AUC_{24} (ng•h/mL)	6310 ± 3820	19800 ± 14000	8240 ± 8110	21200 ± 19500	21600 ± 18100	19100 ± 18600
$t_{1/2}$[a] (h)	--	4.54 ± 0.674	--	--	--	5.20 ± 0.45

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-187（米国）（続き）

	パリタプレビル					
	オムビタスビル 200 mg QD（[redacted]）＋パリタプレビル/r 250/100 mg QD					
	第 3 群 コホート 1		第 3 群 コホート 2			
薬物動態パラメータ（単位）	8 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	1 日目 パリタプレビル/r 単独	14 日目 パリタプレビル/r 単独	15 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r
N	7	6	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1160 ± 1150	375 ± 276	2080 ± 1440	2960 ± 2210	496 ± 562	516 ± 515
T_{max} (h)	4.0 ± 1.0	4.3 ± 0.8	3.7 ± 0.5	4.4 ± 1.1	4.3 ± 0.8	4.3 ± 0.8
AUC_{24} (ng•h/mL)	5290 ± 4630	1700 ± 787	9230 ± 5700	12200 ± 9790	2450 ± 2370	2750 ± 2580
$t_{1/2}$[a] (h)	--	5.41 ± 0.54	--	--	--	5.99 ± 1.13

	リトナビル					
	オムビタスビル 25 mg QD（[redacted]）＋パリタプレビル/r 250/100 mg QD					
	第 1 群 コホート 1		第 1 群 コホート 2			
薬物動態パラメータ（単位）	8 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	1 日目 パリタプレビル/r 単独	14 日目 パリタプレビル/r 単独	15 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r
N	6	5	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1040 ± 463	2640 ± 1170	1090 ± 545	2450 ± 1210	2040 ± 656	1890 ± 855
T_{max} (h)	5.2 ± 1.8	3.8 ± 0.4	5.7 ± 2.9	4.3 ± 0.8	4.6 ± 1.0	4.6 ± 1.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	7450 ± 2690	13400 ± 3210	8610 ± 4570	13600 ± 5730	12900 ± 4670	12200 ± 5390
$t_{1/2}$[a] (h)	--	3.99 ± 1.54	--	--	--	4.53 ± 0.55

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-187（米国）（続き）						
	リトナビル					
	オムビタスビル 25 mg QD（[redacted]） ＋ パリタプレビル/r 250/100 mg QD					
	第 3 群 コホート 1		第 3 群 コホート 2			
薬物動態パラメータ（単位）	8 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	1 日目 パリタプレビル/r 単独	14 日目 パリタプレビル/r 単独	15 日目 オムビタスビル+ パリタプレビル/r	21 日目 オムビタスビル ＋ パリタプレビル/r
N	7	6	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1130 ± 912	1520 ± 523	1360 ± 749	1560 ± 573	1180 ± 312	1340 ± 416
T_{max} (h)	4.4 ± 1.1	4.0 ± 1.3	3.9 ± 0.4	4.7 ± 1.3	4.6 ± 1.0	4.3 ± 0.8
AUC_{24} (ng•h/mL)	6370 ± 4660	7210 ± 2740	6610 ± 2870	9200 ± 3340	6660 ± 2400	7480 ± 2590
$t_{1/2}$[a] (h)	--	5.24 ± 0.55	--	--	--	5.38 ± 0.82

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-990（米国）	場所：R&D/[redacted]/485
製品 ID / バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/11-000867；パリタプレビル（50 mg 錠）/11-000781；リトナビル（100 mg [redacted]）/10-002930；dasabuvir*（4[redacted]mg 錠）/11-000511
試験目的	治療用量超過用量のパリタプレビル/r，オムビタスビル及び dasabuvir* から成る DAA 2 剤又は 3 剤を単回併用投与したときの忍容性並びに薬物動態。また，治療用量超過用量のパリタプレビル/r，オムビタスビル及び dasabuvir* から成る DAA 2 剤又は 3 剤を単回併用投与したときに QTc 延長の可能性を評価すること
試験デザイン	各試験期間の試験 1 日目に治験薬を単回投与
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（22 男/1 女）/（20 男/1 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，第 1 群：N = 12（30.6 歳，20–51 歳）；第 2 群：N = 12（35.8 歳，26–47 歳）
第 2 群の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を表 2.7.2-20 に示す。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-229（米国）	場所：QBR116253
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 75/50/12.5 mg/12-008149；[^{14}C] パリタプレビル/116253/C/02）；[^{14}C]オムビタスビル /116253/C/01
試験目的	パリタプレビル/r/オムビタスビル錠（150/100/25 mg）として経口投与したとき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を明らかにすること,パリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠の経口投与に加えて「ピギー•バック法」による IV 投与を行なったときのパリタプレビル及びオムビタスビルの静脈内投与時の薬物動態を記述すること並びにパリタプレビル,オムビタスビル及びリトナビルの安全性及び忍容性に関して更に情報を得ること
試験デザイン	各試験期間の試験 1 日目に治験薬を単回投与するレジメン
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（10 男/6 女）/（10 男/6 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，第 1 群：N = 8（30.6 歳，20–51 歳）；第 2 群：N = 8（35.8 歳，26–47 歳）

製剤	薬物動態パラメータの平均値 ± SD						
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β (L)
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 +[^{14}C]パリタプレビル							
150 mg パリタプレビル	625 ± 360	4.38 ± 0.92	6.18 ± 1.12	3650 ± 3030	3660 ± 3030	27.1 ± 8.02	250 ± 95.0
100 µg ^{14}C-パリタプレビル(IV)[b]	6390 ± 1140[b]	0.20 ± 0.04	8.71 ± 1.72	4020 ± 1530[b]	4090 ± 1520[b]	27.1 ± 8.02	360 ± 145
25 mg オムビタスビル	116 ± 22.7	5.06 ± 0.73	29.4 ± 10.1	1430 ± 413	1630 ± 497	ND	ND
100 mg リトナビル	1140 ± 442	3.94 ± 1.24	5.68 ± 0.65	7020 ± 2960	7080 ± 2950	ND	ND
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 +[^{14}C]オムビタスビル							
25 mg オムビタスビル	126 ± 40.5	5.38 ± 0.74	25.9 ± 4.97	1560 ± 651	1740 ± 781	7.96 ± 2.84	316 ± 97.5
25 µg ^{14}C-オムビタスビル(IV)[b]	2200 ± 598[b]	0.24 ± 0.03	28.5 ± 5.00	3120 ± 1010[b]	3520 ± 1230[b]	7.96 ± 2.84	324 ± 92.4
150 mg パリタプレビル	1140 ± 1110	5.07 ± 0.90	7.12 ± 1.81	5000 ± 4010	5020 ± 4010	ND	ND
100 mg リトナビル	1440 ± 624	4.69 ± 0.59	5.62 ± 1.65	9550 ± 5350	9610 ± 5360	ND	ND

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
b. C_{max}（pg/mL）及び AUC（pg•h/mL）；ND = 算出せず

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-198（米国）	場所：R&D[redacted]/213
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg[redacted]錠）/11-000781；オムビタスビル（25 mg[redacted]錠）/11-002033，リトナビル（100 mg[redacted]）/11-005635，dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720；ワルファリンナトリウム（5 mg 錠）/ 12-006300，ビタミン K_1（5 mg 錠）/ 12-006299
試験目的	パリタプレビル/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の併用投与下定常状態においてワルファリンナトリウムを併用投与（単回投与）したときの影響
試験デザイン	反復投与非盲検 2 試験期間試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（22 男/2 女）/（21 男/2 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24：（36.9 歳，20–55 歳）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目及び試験期間 2，15 日目にワルファリン 5 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間 / 試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	2/14	1530 ± 1730	4.3 ± 0.9	--	8240 ± 9280	26.7 ± 18.2	934	5300	21.9
150 mg QD	2/15	1850 ± 1970	4.3 ± 1.0	--	8970 ± 9120	27.0 ± 18.9	1080	5870	21.7
リトナビル	2/14	2120 ± 623	4.2 ± 0.6	--	12300 ± 3770	47.6 ± 27.7	2030	11700	40.1
100 mg QD	2/15	2180 ± 764	3.9 ± 0.5	--	12300 ± 3830	42.5 ± 23.1	2070	11700	36.5
オムビタスビル	2/14	125 ± 21.2	5.0 ± 0.0	--	1240 ± 284	23.4 ± 5.83	124	1210	22.8
25 mg QD	2/15	129 ± 22.9	5.1 ± 0.3	--	1290 ± 255	24.2 ± 6.23	127	1270	23.6
第 2 群	試験期間 / 試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
R-ワルファリン：ワルファリンナトリウム 5 mg を単回投与	1/1	270 ± 28.5	2.1 ± 1.2	65.1 ± 8.83	20400 ± 4270	179 ± 24.1	265	19300	175
	2/15	258 ± 41.6	3.6 ± 0.8	72.3 ± 19.4	17000 ± 3150	154 ± 19.7	255	16700	153
S-ワルファリン：ワルファリンナトリウム 5 mg を単回投与	1/1	274 ± 33.9	1.8 ± 1.0	88.9 ± 40.8	13400 ± 3340	109 ± 22.9	267	13000	105
	2/15	242 ± 33.7	2.8 ± 1.1	83.1 ± 28.8	11500 ± 3750	96.5 ± 25.1	240	11000	93.5

a. 調和平均値± 疑似標準偏差 AUC_{tau} =パリタプレビル,オムビタスビル及びリトナビルの AUC_{24};C_{trough} =パリタプレビル,オムビタスビル,ワルファリン及びリトナビルの C_{24}

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-199（米国）	場所：R&D/[redacted]/439
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-007842；オメプラゾール（40 mg カプセル）/13-001594
試験目的	パリタプレビル/r/オムビタスビルにdasabuvir* 併用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パリタプレビル/r/オムビタスビルにdasabuvir* 併用有無の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（17 男/7 女）/（16 男/7 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24（35.3 歳，24–53 歳）

相互作用薬：試験 20–24 日目にオメプラゾール 40 mg QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	19	2890 ± 2200	4.2 ± 1.0	--	15800 ± 13400	37.0 ± 28.3	2022	11083	29.6
150 mg QD	24	3510 ± 3420	3.7 ± 1.0	5.4 ± 1.9	16900 ± 17000	33.5 ± 30.7	2061	10259	24.7
リトナビル	19	2210 ± 548	4.0 ± 0.9	--	14200 ± 4030	45.4 ± 20.7	2140	13650	41.0
100 mg QD	24	2370 ± 696	3.6 ± 0.8	3.8 ± 0.8	15700 ± 5330	51.1 ± 30.7	2259	14638	43.9
オムビタスビル	19	145 ± 52.9	5.2 ± 0.4	--	1580 ± 611	34.8 ± 14.9	138	1485	31.5
25 mg QD	24	145 ± 51.8	4.9 ± 0.7	25.2 ± 9.0	1620 ± 610	34.4 ± 14.4	132	1479	30.7
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{t} (ng•h/mL)	AUC_{∞} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{t} (ng•h/mL)	AUC_{∞} (ng•h/mL)
オメプラゾール	1	538 ± 574	6.6 ± 3.1	1.8 ± 1.3	1920 ± 2450	2860 ± 3010	334	1168	1883
40 mg QD	20	380 ± 625	6.4 ± 2.9	1.8 ± 1.7	2080 ± 5140	3810 ± 7510	159	535	1753

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-189（米国）	場所：R&D/[redacted]/165
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-006414；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-004533；ケトコナゾール（200 mg 錠）/12-007641
試験目的	ケトコナゾール（以下「KTZ」）がパリタプレビル/r/ オムビタスビルに dasabuvir* 有無の併用レジメンに及ぼす影響及び DAA が KTZ に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（15 男/9 女）/（15 男/9 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24：（33.2 歳，20–54 歳）

相互作用薬：試験 8–13 日目にケトコナゾール 400 mg QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値	
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
パリタプレビル	1	1320 ± 925	4.6 ± 1.7	6.2 ± 1.0	7510 ± 4560	7530 ± 4570	972	6066
150 mg QD	10	2030 ± 1260	4.6 ± 1.1	14.4 ± 3.1	14700 ± 7560	14800 ± 7570	1675	13111
リトナビル	1	1610 ± 666	3.8 ± 1.1	4.2 ± 1.0	10700 ± 5870	10800 ± 5880	1458	9443
100 mg QD	10	1930 ± 559	3.9 ± 0.8	6.0 ± 1.2	15300 ± 5850	15400 ± 5870	1846	14294
オムビタスビル	1	114 ± 16.7	5.6 ± 1.7	24.9 ± 5.0	1570 ± 251	1720 ± 320	113	1695
25 mg QD	10	111 ± 17.8	5.8 ± 0.9	39.5 ± 8.6	1910 ± 285	2160 ± 373	110	2128
ケトコナゾール	9	11.3 ± 2.3	3.2 ± 0.8	4.3 ± 0.9	NA	88.7 ± 19.8[b]	11.1	86.5[b]
400 mg QD	10	12.4 ± 2.4	3.8 ± 0.4	16.0 ± 4.4	NA	181 ± 37.8[b]	12.2	177[b]

NA = 該当なし
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
b. AUC_{0-24}

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-201（米国）	場所：R&D/[redacted]/122
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠）/11-000781；オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠）/11-002033， リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635，dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-005348；Digoxin（Lanoxin®）（0.25 mg 錠）/12-000171
試験目的	定常状態でのパリタプレビル/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir*にジゴキシンを併用投与（単回投与）したときの影響
試験デザイン	反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（17 男/7 女）/（16 男/7 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24：（32.8 歳，21–55 歳）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目及び試験期間 2，15 日目にジゴキシン 0.5 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間/試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	2/14	2090 ± 2100	4.0 ± 0.8	ND	9320 ± 8840	27.8 ± 29.8	1210	5660	16.5
150 mg QD	2/15	2730 ± 2950	3.7 ± 0.5	ND	11600 ± 12300	30.6 ± 37.3	1390	6320	16.0
リトナビル	2/14	2420 ± 1130	4.1 ± 0.7	ND	14200 ± 6960	58.0 ± 42.9	2170	12600	43.3
100 mg QD	2/15	2540 ± 1190	4.1 ± 0.8	ND	14300 ± 6760	55.1 ± 44.0	2290	12800	41.0
オムビタスビル	2/14	154 ± 42.2	4.8 ± 0.6	ND	1500 ± 410	29.7 ± 11.9	148	1430	27.3
25 mg QD	2/15	152 ± 39.0	4.8 ± 0.6	ND	1520 ± 417	30.4 ± 13.0	147	1460	27.6

AUC_{tau} = パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの AUC_{24}；ND = 算出せず
C_{trough} = パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの C_{24}

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-201（米国）（続き）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目及び試験期間 2，15 日目にジゴキシン 0.5 mg を単回投与

第 2 群	試験期間/試験日	薬物動態パラメータの平均値 ± SD C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	最小二乗平均値 C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
ジゴキシン 0.5 mg 単回投与（血漿）	1/1	1.38 ± 0.37	1.6 ± 1.2	37.5 ± 5.85	29.1 ± 8.99	0.35 ± 0.13	1.37	27.5	0.32
	2/15	2.20 ± 0.42	1.7 ± 0.7	38.4 ± 4.78	38.1 ± 6.64	0.40 ± 0.08	2.16	37.5	0.40
第 2 群	試験期間/試験日	腎クリアランス (L/h)	f_e (%)				腎クリアランス (L/h)	f_e (%)	
ジゴキシン 0.5 mg 単回投与（尿）	1/1	6.32 ± 1.14	31.6 ± 8.47				6.23	31	
	2/15	5.20 ± 1.33	34.7 ± 9.24				5.03	34	

C_{trough} = ジゴキシンの C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-200（米国）	場所：R&D[redacted]/026
製品 ID / バルク製品ロット番号	オムビタスビル（25 mg 錠）/11-002033；パリタプレビル（50 mg 錠）/10-003507；リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720；プラバスタチン（10 mg 錠）/12-004051；ロスバスタチン（5 mg 錠）/12-003992
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/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の影響並びにパリタプレビル/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* と併用したときのロスバスタチン又はプラバスタチンの影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検逐次
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（42 男/6 女）/（40 男/5 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 48（33.3 歳，20–55 歳）

相互作用薬：試験期間 2（コホート 1）の試験 1–17 日目にプラバスタチン 10 mg QD 投与又は試験期間 2（コホート 2）の試験 1–21 日目にロスバスタチン 5 mg QD 投与

			薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	1	1	384 ± 404	5.2 ± 1.5	6.3 ± 1.2	2370 ± 2020	23.6 ± 19.1	197	1509	16.5
150 mg QD	2	4	417 ± 599	5.3 ± 1.6	--	2700 ± 3220	23.7 ± 18.2	284	2005	21.1
リトナビル（コホート 1）	1	1	1040 ± 725	4.8 ± 0.6	4.6 ± 1.4	6420 ± 3390	44.0 ± 22.3	594	3919	51.2
100 mg QD	2	4	1040 ± 577	6.8 ± 6.1	--	5800 ± 3650	42.1 ± 21.2	814	5384	43.6
オムビタスビル（コホート 1）	1	1	126 ± 37.3	5.0 ± 0.4	18.9 ± 3.0	1050 ± 258	15.1 ± 4.28	127	1066	15.2
25 mg QD	2	4	128 ± 33.2	5.3 ± 0.5	--	937 ± 373	13.7 ± 5.62	124	1007	14.7
プラバスタチン（コホート 1）	2	3	20.0 ± 7.17	1.8 ± 0.4	1.5 ± 0.6	51.7 ± 15.3	0.00 ± 0.00	18.4	48.8	ND
10 mg QD	2	17	27.3 ± 7.46	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.3	88.7 ± 22.2	0.00 ± 0.00	26.3	86.0	ND

ND = 算出せず
AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びプラバスタチンの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びプラバスタチンの C_{24}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-200（米国）（続き）

相互作用薬：試験期間 2（コホート 1）の試験 1–17 日目にプラバスタチン 10 mg QD 投与又は試験期間 2（コホート 2）の試験 1–21 日目にロスバスタチン 5 mg QD 投与

			薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 2）	1	1	551 ± 831	4.4 ± 1.1	6.3 ± 1.5	2880 ± 2960	18.4 ± 10.5	296	2010	15.0
150 mg QD	2	8	689 ± 975	4.8 ± 0.7	--	3130 ± 2590	18.7 ± 9.88	413	2448	15.9
リトナビル（コホート 2）	1	1	1280 ± 716	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.7	8430 ± 5000	50.9 ± 30.5	1110	7243	40.4
100 mg QD	2	8	1350 ± 772	4.8 ± 0.6	--	7910 ± 4490	41.3 ± 27.4	1169	6783	31.1
オムビタスビル（コホート 2）	1	1	126 ± 28.4	4.9 ± 0.3	18.1 ± 2.9	1040 ± 214	15.4 ± 3.97	123	1023	14.9
25 mg QD	2	8	113 ± 30.4	5.2 ± 0.4	--	919 ± 202	13.4 ± 3.45	110	897	13.0
ロスバスタチン（コホート 2）	2	7	2.59 ± 1.17	3.6 ± 1.7	--	25.8 ± 11.9	0.52 ± 0.25	2.33	23.0	0.502
5 mg QD	2	21	7.37 ± 4.72	4.3 ± 0.9	25.1 ± 4.2	34.0 ± 15.6	0.35 ± 0.15	6.09	30.7	0.327

ND = 算出せず

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びロスバスタチンの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びロスバスタチンの C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-492（米国）	場所：R&D[redacted]/187
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg[redacted]錠）/11-000781；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-000511；オムビタスビル（25 mg[redacted]錠）/11-002033；リトナビル（100 mg[redacted]）/11-005635；ロピナビル/リトナビル（200/50 mg 錠）/11-005630
試験目的	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/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の影響並びにパリタプレビル/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* と併用したときの LPV/r の影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（50 男/10 女）/（50 男/10 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 60（38.6 歳，20–55 歳）

相互作用薬：試験 15–28 日目に LPV/r 400/100 mg BID 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 3 群 + 第 4 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	509 ± 373	5.1 ± 1.4	--	2790 ± 1810	9.43 ± 4.31	385	2330	8.46
150 mg QD	28	2890 ± 4020	4.9 ± 1.5	4.18 ± 0.82	32200 ± 67700	695 ± 2450	1830	14200	104
リトナビル（コホート 1）	14	1610 ± 984	4.6 ± 0.9	--	9110 ± 3920	38.7 ± 25.5	1390	8420	32.6
100 mg QD	28	2680 ± 1470	5.5 ± 3.9	ND	25600 ± 13600	434 ± 528	2410	23500	326
オムビタスビル（コホート 1）	14	117 ± 34.2	5.3 ± 1.0	--	1370 ± 466	26.6 ± 12.3	113	1320	24.9
25 mg QD	28	124 ± 27.1	5.5 ± 1.0	19.4 ± 5.31	1700 ± 501	38.8 ± 16.9	121	1650	36.7
ロピナビル（コホート 2）	14	10700 ± 1740	3.9 ± 0.9	--	97500 ± 19000	5680 ± 1730	10600	95700	5420
400 mg BID	28	11400 ± 1750	4.1 ± 0.8	ND	110000 ± 19700	7480 ± 1830	11200	108000	7250
リトナビル（コホート 2）	14	1150 ± 301	9.4 ± 6.1	--	12600 ± 2950	250 ± 92.1	1110	12300	237
100 mg BID	28	2660 ± 956	5.4 ± 3.9	ND	25400 ± 6210	369 ± 175	2510	24700	331

ND = 算出せず
AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}；ロピナビルの AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}；ロピナビルの C_{12}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-013（米国）	場所：R&D/[redacted]/604
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル(75/50 mg 錠）/12-002722；オムビタスビル（25 mg 錠）/11-002033；dasabuvir*([redacted]mg 錠）/12-001228；ロピナビル/リトナビル（200/50 mg 錠）/12-007812/21096AA
試験目的	LPV/r 1 日 1 回投与と併用投与したときのパリタプレビル/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の影響並びにパリタプレビル/r，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* と併用投与したときの LPV/r 1 日 1 回投与の影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（42 男/6 女）/（41 男/6 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 48（37.8 歳，23–54 歳）

相互作用薬：試験 15–28 日目に LPV/r 800/200 mg QD を併用投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	1840 ± 1550	4.17 ± 1.19	--	7390 ± 5080	23.4 ± 6.43	1318	6172	22.6
150 mg QD	28	3170 ± 2030	7.00 ± 5.80	3.6 ± 0.4	29900 ± 26300	526 ± 640	2348	21894	334
リトナビル（コホート 1）	14	1650 ± 767	4.00 ± 1.04	--	9560 ± 5420	39.3 ± 35.3	1492	8463	28.9
100 mg QD	28	2960 ± 1490	16.6 ± 1.12	3.8 ± 1.2	28300 ± 11300	760 ± 400	2678	26169	668
オムビタスビル（コホート 1）	14	116 ± 25.6	4.67 ± 1.23	--	1280 ± 299	25.6 ± 8.03	115	1271	25.0
25 mg QD	28	113 ± 23.4	4.73 ± 1.27	25.0 ± 6.7	1420 ± 333	32.2 ± 10.5	111	1390	30.9
ロピナビル（コホート 2）	13	16000 ± 4360	5.08 ± 1.16	--	218000 ± 61700	1940 ± 982	15515	209688	1601
800 mg QD	28	16600 ± 3390	5.00 ± 1.04	2.9 ± 1.0	252000 ± 61300	6060 ± 2330	16311	245220	5608
リトナビル（コホート 2）	13	2640 ± 1040	5.33 ± 0.98	--	20300 ± 8840	34.6 ± 17.9	2466	18884	31.1
200 mg QD	28	3370 ± 864	17.5 ± 0.90	4.3 ± 0.5	31800 ± 10000	247 ± 131	3255	30466	222

AUC_{tau} = パリタプレビル，オムビタスビル，リトナビル及びロピナビルの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，オムビタスビル，リトナビル及びロピナビルの C_{24}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-506（米国）	場所：R&D/[redacted]/021
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠）/11-000781；リトナビル（100 mg カプセル）/11-005635； オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠）/11-002033；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-000511； ダルナビル（400 mg 錠）/12-001135；ダルナビル（600 mg 錠）/12-001245
試験目的	パリタプレビル/r 及びオムビタスビルに dasabuvir* 併用有無がダルナビルに及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（66 男/6 女）/（59 男/5 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 72：（34.8 歳，20–54 歳）

相互作用薬：試験 15–28 日目にダルナビル 800 mg QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	1200 ± 1720	4.3 ± 1.0	--	4750 ± 6040	12.9 ± 9.8	443	2546	10.3
150 mg QD	28	1870 ± 2200	3.7 ± 0.5	6.0 ± 1.0	8680 ± 10000	26.6 ± 25.7	927	4930	19.1
リトナビル（コホート 1）	14	1980 ± 838	4.1 ± 0.8	--	10800 ± 4700	43.7 ± 28.6	1798	9940	38.8
100 mg QD	28	1630 ± 725	3.9 ± 0.3	4.7 ± 0.7	8530 ± 3540	40.7 ± 26.2	1494	7922	35.2
オムビタスビル（コホート 1）	14	83.9 ± 14.5	4.6 ± 1.1	--	1010 ± 187	18.8 ± 3.7	82.8	988	18.4
25 mg QD	28	85.4 ± 19.2	5.1 ± 1.1	22.1 ± 6.5	1010 ± 207	19.9 ± 4.2	83.4	994	19.4
ダルナビル（コホート 2）	14	7150 ± 864	3.2 ± 1.3	--	79200 ± 19500	2300 ± 685	7179	76959	2280
800 mg QD	28	7180 ± 990	3.0 ± 0.6	8.7 ± 2.0	71400 ± 11000	1760 ± 490	7126	70648	1690
リトナビル（コホート 2）	14	806 ± 350	5.2 ± 2.2	--	5530 ± 1540	52.2 ± 26.9	712	5255	47.0
100 mg QD	28	1400 ± 481	4.3 ± 0.8	4.6 ± 0.5	7760 ± 1970	29.2 ± 11.2	1324	7555	27.4

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びダルナビルの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びダルナビルの C_{24}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-394（米国）	場所：R&D/[redacted]/583
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル（75/50 mg 錠）/12-002722；リトナビル（100 mg カプセル）/11-005635 及び 11-005635/110262E；オムビタスビル（25 mg 錠）/11-002033；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-001228；アタザナビル（300 mg カプセル）/12-007210
試験目的	パリタプレビル/r 及びオムビタスビルに dasabuvir* 併用有無がアタザナビルに及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非絶食下非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（52 男/20 女）/（49 男/17 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 72：（34.5 歳，20–54 歳）

相互作用薬：試験 1–14 日目（コホート 2）及び試験 15–28 日目（コホート 1 及びコホート 2）にアタザナビル 300 mg QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	2460 ± 1560	4.8 ± 1.0	--	14600 ± 9930	45.0 ± 34.9	1530	9030	26.6
150 mg QD	28	4660 ± 2170	3.9 ± 1.2	4.9 ± 1.3	27800 ± 9340	114 ± 53.3	4200	26000	98.4
リトナビル（コホート 1）	14	1780 ± 307	4.3 ± 0.8	--	11000 ± 2750	32.8 ± 14.0	1730	10100	27.3
100 mg QD	28	1520 ± 409	4.2 ± 0.6	4.9 ± 0.7	9940 ± 1830	44.5 ± 22.6	1470	9760	39.6
オムビタスビル（コホート 1）	14	111 ± 26.0	5.3 ± 1.1	--	1330 ± 356	27.3 ± 9.71	102	1210	23.6
25 mg QD	28	89.3 ± 26.8	5.3 ± 1.2	29.9 ± 7.3	1160 ± 330	24.8 ± 8.24	84.9	1110	23.1
アタザナビル（コホート 2）	14	6930 ± 1630	2.7 ± 0.8	--	68700 ± 19700	1350 ± 659	6770	66400	1220
300 mg QD	28	6220 ± 1460	3.1 ± 1.3	6.5 ± 1.8	63700 ± 17200	1100 ± 503	6060	61700	993
リトナビル（コホート 2）	14	2310 ± 489	3.9 ± 0.3	--	14500 ± 4140	73.5 ± 46.0	2270	13900	60.6
100 mg QD	28	1990 ± 883	4.4 ± 0.8	4.8 ± 0.9	13900 ± 5710	72.8 ± 46.4	1840	13000	57.9

AUC_{tau} = 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の AUC_{24}
C_{trough} = 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の C_{24}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-783（米国）	場所：R&D/[redacted]/009
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/11-000781；リトナビル（100 mg カプセル）/11-005635； オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/11-000867；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720； エムトリバ®（エムトリシタビン，200 mg カプセル）/12-004534；Viread®（テノホビル，300 mg 錠）/12-004537
試験目的	パリタプレビル/r 及びオムビタスビルに dasabuvir* 併用有無が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に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（32 男/4 女）/（31 男/4 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 36：（33.7 歳，19–56 歳）

相互作用薬：試験 15–21 日目にエムトリシタビン 200 mg QD + テノホビル 300 mg QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	14	804 ± 1060	4.7 ± 0.7	--	3810 ± 4320	12.6 ± 7.5	518	2723	10.8
150 mg QD	21	704 ± 612	4.6 ± 0.7	5.7 ± 1.2	3490 ± 2580	13.8 ± 6.8	527	2835	11.8
リトナビル	14	1410 ± 512	4.7 ± 0.5	--	9110 ± 2940	49.4 ± 18.9	1336	8644	45.1
100 mg QD	21	1440 ± 639	5.1 ± 4.4	5.1 ± 1.0	8740 ± 3070	46.0 ± 22.7	1266	8149	41.6
オムビタスビル	14	128 ± 54.9	4.4 ± 0.9	--	1480 ± 810	31.4 ± 23.5	121	1360	27.1
25 mg QD	21	126 ± 62.5	4.9 ± 0.9	31.9 ± 11.4	1480 ± 822	31.8 ± 23.0	117	1359	27.7
エムトリシタビン	7	1670 ± 133	2.3 ± 1.0	--	10800 ± 1450	78.2 ± 19.1	1669	10676	76.2
200 mg QD	21	1590 ± 249	2.6 ± 0.9	25.4 ± 10.5	11500 ± 1310	97.7 ± 22.0	1570	11440	95.3
テノホビル 200 mg QD	7	324 ± 66.6	1.4 ± 0.7	--	3130 ± 591	58.6 ± 10.0	318	3078	57.7
300 mg QD	21	258 ± 40.3	1.9 ± 1.1	21.8 ± 3.3	3180 ± 701	66.6 ± 14.0	255	3109	65.3

AUC_{tau} = 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の AUC_{24}；C_{trough} = 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 C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-392（米国）	場所：R&D/[redacted]/386
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted] 錠）/11-000781；リトナビル（100 mg SGC）/11-005635； オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠）/ 11-002033；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720； ラルテグラビル（400 mg [redacted] 錠）/12-000975 及び 12-001865
試験目的	健康被験者に定常状態においてラルテグラビルを併用投与したときのパリタプレビル/r, dasabuvir* 及び / 又はオムビタスビルの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること
試験デザイン	反復投与逐次非絶食下非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（26 男/10 女）/（26 男/9 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 36：（40.1 歳，20–54 歳）

相互作用薬：試験 4–17 日目にラルテグラビル 400 mg BID 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 3 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	4	600 ± 356	4.7 ± 0.90	--	2920 ± 1380	17.6 ± 9.09	ND	ND	ND
150 mg QD	17	865 ± 836	4.9 ± 1.5	5.86 ± 0.80	4740 ± 4450	17.6 ± 19.5	ND	ND	ND
リトナビル	4	1190 ± 368	4.6 ± 0.69	--	7540 ± 2390	42.5 ± 30.9	ND	ND	ND
100 mg QD	17	1520 ± 323	5.2 ± 2.4	4.88 ± 1.03	9480 ± 1950	46.7 ± 25.1	ND	ND	ND
オムビタスビル	4	110 ± 42.6	5.0 ± 0	--	956 ± 355	14.5 ± 6.09	ND	ND	ND
25 mg QD	17	126 ± 43.8	5.1 ± 0.30	32.5 ± 9.11	1330 ± 424	27.1 ± 9.69	ND	ND	ND
ラルテグラビル 400 mg BID	3	1100 ± 1220	4.8 ± 2.8	--	5200 ± 3870	342 ± 518	710	3840	147
	4	2220 ± 1480	6.9 ± 4.2	--	10700 ± 6050	1340 ± 1520	ND	ND	ND
	17	1400 ± 1140	5.9 ± 2.8	14.8 ± 12.8	7580 ± 5230	377 ± 371	863	4623	166

ND = 算出せず
AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}；ラルテグラビルの AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}；ラルテグラビルの C_{12}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-103（米国）	場所：R&D/[redacted]733
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/11-000781；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/11-002033，リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635，dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720；シクロスポリン（Neoral®）（100 mg SGC）/12-001335 及び 12-003897，シクロスポリン（100 mg /mL 液剤）/12-001330
試験目的	シクロスポリンを併用投与したときの定常状態におけるパリタプレビル/r 及び / 又はオムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の影響
試験デザイン	反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（35 男/1 女）/（34 男/1 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 36：（31.1 歳，20–54 歳）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目に CsA 100 mg を単回投与，試験期間 2，1 日目及び 15 日目に CsA 10 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間/試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	2/14	1020 ± 847	4.9 ± 2.0	ND	5520 ± 3440	27.0 ± 19.6	701	4430	21.9
150 mg QD	2/15	1190 ± 685	5.3 ± 2.0	ND	7640 ± 4210	33.6 ± 29.0	973	6440	25.9
リトナビル	2/14	1400 ± 858	5.4 ± 2.2	ND	9780 ± 3820	60.6 ± 36.6	1190	9130	49.4
100 mg QD	2/15	1500 ± 756	6.3 ± 2.9	ND	11500 ± 4240	69.3 ± 55.1	1340	10900	54.5
オムビタスビル	2/14	106 ± 22.8	4.8 ± 1.1	ND	1260 ± 341	25.7 ± 12.3	104	1230	23.9
25 mg QD	2/15	112 ± 22.0	4.8 ± 1.3	ND	1380 ± 363	28.0 ± 12.1	110	1340	26.2

ND = 算出せず

AUC_{tau} = パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，オムビタスビル，リトナビルの C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-103（米国）（続き）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目に CsA 100 mg を単回投与，試験期間 2，1 日目及び 15 日目に CsA 10 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群（Continued）：	試験期間/試験日	C_{max}[b] (ng/mL/mg)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t[b] (ng•h/mL/mg)	C_{trough}[b] (ng/mL/mg)	C_{max}[b] (ng/mL/mg)	AUC_t[b] (ng•h/mL/mg)	C_{trough}[b] (ng/mL/mg)
CsA 100 mg 単回投与	1/1	5.95 ± 0.74	1.3 ± 0.4	8.7 ± 1.9	17.3 ± 2.51	0.08 ± 0.02	5.90	17.2	0.08
CsA 10 mg 単回投与	2/1	4.19 ± 1.52	4.8 ± 2.1	6.8 ± 2.3	47.4 ± 18.1	0.51 ± 0.34	3.95	44.5	0.52
	2/15	7.98 ± 1.07	5.7 ± 0.8	9.8 ± 2.8	66.9 ± 20.9	1.03 ± 0.27	4.87	64.2	1.00

CsA = シクロスポリン；C_{trough} = CsA の C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. 用量で正規化

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-491（米国）	場所：R&D/[redacted]/732
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/11-000781；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/11-002033， リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635，dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-000511； タクロリムス（0.5 mg カプセル）/12-000662，タクロリムス（1. 0 mg カプセル）/12-000686
試験目的	タクロリムスを併用投与したとき定常状態におけるパリタプレビル/r 及び / 又はオムビタスビル及び / 又は dasabuvir* の影響
試験デザイン	反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（34 男/2 女）/（33 男/2 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 36：（37.0 歳，24–55 歳）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目にタクロリムス 2 mg を単回投与，試験期間 2，15 日目にタクロリムス 0.5 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間/ 試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	2/14	316 ± 262	5.0 ± 1.6	ND	1970 ± 975	12.3 ± 5.73	263	1810	10.8
150 mg QD	2/15	204 ± 81.9	5.4 ± 1.6	ND	1530 ± 581	10.1 ± 4.84	186	1430	9.07
リトナビル	2/14	1800 ± 782	4.6 ± 0.9	ND	10300 ± 3680	45.8 ± 26.7	1650	9690	39.5
100 mg QD	2/15	1520 ± 727	4.7 ± 1.0	ND	9150 ± 3520	46.6 ± 26.2	1390	8630	41.0
オムビタスビル	2/14	96.4 ± 21.3	5.3 ± 1.0	ND	1090 ± 209	22.7 ± 4.92	94.1	1070	22.1
25 mg QD	2/15	90.4 ± 18.3	5.8 ± 0.6	ND	1040 ± 211	21.4 ± 4.20	88.6	1020	21.0

ND = 算出せず

AUC_{tau} = パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの AUC_{24}；C_{trough} = パリタプレビル，オムビタスビル及びリトナビルの C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-491（米国）（続き）

相互作用薬：試験期間 1，1 日目にタクロリムス 2 mg を単回投与，試験期間 2，15 日目にタクロリムス 0.5 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験期間/試験日	C_{max}[b] (ng/mL/mg)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t[b] (ng•h/mL/mg)	C_{trough}[b] (ng/mL/mg)	C_{max}[b] (ng/mL/mg)	AUC_t[b] (ng•h/mL/mg)	C_{trough}[b] (ng/mL/mg)
タクロリムス 2 mg 単回投与	1/1	4.23 ± 1.36	1.6 ± 0.5	32.1 ± 5.25	35.1 ± 15.1	0.39 ± 0.15	4.04	32.6	0.37
タクロリムス 0.5 mg 単回投与	2/15	17.6 ± 3.83	6.2 ± 1.4	253 ± 91.1	2100 ± 524	9.35 ± 2.52	17.2	2040	9.08

C_{trough} =タクロリムスの C_{24}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. 用量で正規化

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-997（米国）	場所：R&D/[redacted]/955
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/11-000781；リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/ 11-002033； dasabuvir*([redacted]mg 錠）/11-005348；パリタプレビル/r/ オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-006414
試験目的	定常状態下のメサドン（*R*-メサドン及び *S*-メサドン）の薬物動態に及ぼす定常状態下の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）投与の影響を評価すること，メサドン安定維持療法の薬力学的作用に及ぼす定常状態下の DAA の影響を評価すること，メサドン安定維持療法中に DAA を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること，メサドンと併用投与したときの DAA 及び代謝物の薬物動態の特徴を明らかにすること並びに様々な投与方法が DAA 及びメサドンの薬物動態に及ぼす影響の特徴を明らかにすること
試験デザイン	多施設共同反復投与逐次非絶食下非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（21 男/15 女）/（19 男/11 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 36：（34.7 歳，21–51 歳）

相互作用薬：試験 9–22 日目にメサドンを QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	9	356 ± 406	4.3 ± 1.2	--	1600 ± 1320	7.62 ± 5.04	ND	ND	ND
150 mg QD	22	466 ± 779	3.9 ± 1.1	6.12 ± 2.60	2180 ± 3160	7.54 ± 6.34	ND	ND	ND
リトナビル	9	1090 ± 445	4.5 ± 1.1	--	7120 ± 2840	50.7 ± 29.2	ND	ND	ND
100 mg QD	22	1560 ± 578	4.0 ± 1.0	5.83 ± 2.21	10400 ± 3250	65.8 ± 24.4	ND	ND	ND
オムビタスビル	9	94.6 ± 29.3	4.8 ± 0.6	--	900 ± 302	13.2 ± 5.47	ND	ND	ND
25 mg QD	22	97.0 ± 36.2	4.9 ± 0.3	28.9 ± 9.50	1150 ± 429	24.2 ± 8.64	ND	ND	ND

ND = 算出せず；$AUC_{tau} = AUC_{24}$；$C_{trough} = C_{24}$

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-997（米国）（続き）

相互作用薬：試験 9–22 日目にメサドンを QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
メサドン 第 2 群	試験日	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau}/Dose (ng•h/mL/mg)	C_{trough}/Dose (ng/mL/mg)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{tau}/Dose (ng•h/mL/mg)	C_{trough}/Dose (ng/mL/mg)
R-メサドン	8	3.69 ± 0.83	2.7 ± 0.8	--	62.6 ± 15.4	2.19 ± 0.64	3.60	60.9	2.10
	9	4.29 ± 1.82	3.0 ± 2.0	--	65.5 ± 12.6	2.27 ± 0.57	ND	ND	ND
	22	3.42 ± 0.56	3.2 ± 2.8	ND	59.7 ± 10.3	2.11 ± 0.43	3.37	58.9	2.07
S-メサドン	8	4.96 ± 1.53	2.4 ± 0.5	--	75.9 ± 27.9	2.45 ± 1.13	4.76	71.7	2.24
	9	5.93 ± 3.36	2.8 ± 2.0	--	80.9 ± 26.6	2.59 ± 1.19	ND	ND	ND
	22	4.70 ± 1.54	2.3 ± 0.5	ND	73.8 ± 31.7	2.33 ± 1.30	4.49	68.6	2.08

ND = 算出せず；$AUC_{tau} = AUC_{24}$；$C_{trough} = C_{24}$

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

Note：メサドンの用量（mg），平均値 ± SD：67.1 ± 30.0

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-100（米国）	場所：R&D/[redacted]956
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/11-000781；リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/ 11-002033； dasabuvir*([redacted]mg 錠）/11-005348；パリタプレビル/r/ オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-006414
試験目的	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定常状態下薬物動態に及ぼす定常状態下の DAA の影響を評価すること，ブプレノルフィン / ナロキソン安定維持療法の薬力学的作用に及ぼす定常状態下の DAA 投与の影響を評価すること，ブプレノルフィン / ナロキソン安定維持療法中に DAA を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること，ブプレノルフィン / ナロキソンと併用投与したときの DAA 及び代謝物の薬物動態の特徴を明らかにすること並びに様々な投与方法が DAA 及びブプレノルフィン / ナロキソンの薬物動態に及ぼす影響の特徴を明らかにすること
試験デザイン	単施設反復投与逐次非絶食下非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（28 男/8 女）/（21 男/3 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 36：（31.8 歳，20–55 歳）

相互作用薬：試験 9–22 日目にブプレノルフィン / ナロキソンを QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 3 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	9	577 ± 562	4.4 ± 0.92	--	2430 ± 2000	12.2 ± 7.44	ND	ND	ND
150 mg QD	22	1250 ± 1530	4.4 ± 0.92	6.38 ± 2.81	4590 ± 5020	14.6 ± 17.0	ND	ND	ND
リトナビル	9	1160 ± 634	4.6 ± 0.69	--	6790 ± 4400	49.7 ± 37.2	ND	ND	ND
100 mg QD	22	1760 ± 475	4.5 ± 0.93	6.17 ± 3.46	10400 ± 3250	65.6 ± 44.8	ND	ND	ND
オムビタスビル	9	96.6 ± 30.4	5.1 ± 0.30	--	819 ± 298	14.6 ± 6.90	ND	ND	ND
25 mg QD	22	100 ± 25.1	4.9 ± 0.30	23.2 ± 3.80	1050 ± 300	22.9 ± 10.6	ND	ND	ND

ND = 算出せず；$AUC_{tau} = AUC_{24}$；$C_{trough} = C_{24}$
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-100（米国）（続き）

相互作用薬：試験 9–22 日目にブプレノルフィン / ナロキソンを QD 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
ブプレノルフィン / ナロキソン第 3 群	試験日	C_{max}/Dose (pg/mL/mg)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a, b] (h)	AUC_{tau}/Dose (pg•h/mL/mg)	C_{trough}/Dose (pg/mL/mg)	C_{max}/Dose (pg/mL/mg)	AUC_{tau}/Dose (pg•h/mL/mg)	C_{trough}/Dose (pg/mL/mg)
ブプレノルフィン	8	697 ± 299	1.9 ± 0.45	ND	5030 ± 2300	104 ± 60.2	642	4614	91.1
	9	878 ± 309	1.6 ± 0.39	ND	7210 ± 3120	141 ± 78.7	ND	ND	ND
	22	821 ± 309	2.0 ± 0.15	ND	7430 ± 2850	165 ± 78.1	764	6942	150
ノルブプレノルフィン	8	464 ± 220	1.9 ± 0.63	ND	7200 ± 3220	252 ± 86.4	416	6527	239
	9	564 ± 235	6.2 ± 3.6	ND	10500 ± 4310	341 ± 134	ND	ND	ND
	22	865 ± 530	5.2 ± 3.6	ND	15600 ± 8720	498 ± 245	758	13781	446
ナロキソン	8	65.7 ± 28.6	1.2 ± 0.34	ND	159 ± 84.2	ND	59.0	139	ND
	9	89.0 ± 39.6	0.91 ± 0.20	ND	194 ± 90.6	ND	ND	ND	ND
	22	71.9 ± 43.8	1.2 ± 0.34	ND	209 ± 159	ND	58.1	154	ND

ND = 算出せず；$AUC_{tau} = AUC_{24}$；$C_{trough} = C_{24}$

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後算出

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-204（米国）	場所：R&D/[redacted]/618
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-007842；エスシタロプラム（10 mg 錠）/13-002269；デュロキセチン（60 mg カプセル）/12-003842
試験目的	パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルにdasabuvir* 有無との併用療法に伴うエスシタロプラム又はデュロキセチンの影響
試験デザイン	単施設反復投与非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（36 男/12 女）/（34 男/12 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 48：パート I（34.4 歳，21–55 歳）；パート II（38.5 歳，23–55 歳）

相互作用薬：試験 1 日目及び 21 日目にエスシタロプラム 10 mg を投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
パート I：第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	20	648 ± 602	5.1 ± 0.8	--	3276 ± 2174	11.9 ± 8.3	455	2704	10
150 mg QD	21	605 ± 271	4.1 ± 1.0	--	2962 ± 1220	9.8 ± 7.2	540	2755	8
リトナビル	20	1288 ± 595	5.0 ± 0.9	--	7412 ± 3081	30.8 ± 15.6	1174	6779	27
100 mg QD	21	1685 ± 496	3.7 ± 0.8	--	8691 ± 2179	29.4 ± 14.7	1620	8446	26
オムビタスビル	20	115 ± 32	5.7 ± 0.8	--	1296 ± 279	26.1 ± 6.4	111	1270	25
25 mg QD	21	133 ± 35	4.8 ± 0.4	--	1331 ± 249	25.8 ± 5.9	128	1309	25
エスシタロプラム	1	9.58 ± 2.73	4.4 ± 1.2	23.5 ± 5.3	276 ± 89.0	--	9.68	278	--
10 mg	21	9.04 ± 1.89	4.8 ± 1.2	20.1 ± 4.6	220 ± 76.3	--	8.86	209	--
S-デスメチルシタロプラム	1	1.56 ± 0.40	17.3 ± 7.0	44.8 ± 9.8	155 ± 24.9	--	1.51	157	--
	21	1.83 ± 0.47	16.1 ± 7.0	41.7 ± 10.6	168 ± 18.9	--	1.77	167	--

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_{∞} = エスシタロプラム及び S-デスメチルシタロプラム
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-204（米国）（続き）

相互作用薬：試験1日目及び21日目にデュロキセチン60 mgを投与

パートII：第2群	試験日	薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	20	1595 ± 2753	4.5 ± 0.8	--	9629 ± 18308	35.4 ± 67.3	545	3448	18
150 mg QD	21	1287 ± 2143	5.2 ± 2.3	--	6983 ± 12200	27.8 ± 39.8	583	3319	16
リトナビル	20	1119 ± 801	4.6 ± 0.7	--	6909 ± 5497	34.7 ± 24.3	925	5641	29
100 mg QD	21	1178 ± 699	5.1 ± 2.3	--	7282 ± 4567	29.1 ± 15.3	975	6215	26
オムビタスビル	20	119 ± 42.7	5.3 ± 0.5	--	1413 ± 507	32.5 ± 15.6	112	1342	30
25 mg QD	21	124 ± 50.3	5.2 ± 0.7	--	1479 ± 563	32.5 ± 15.8	116	1400	30
デュロキセチン	1	40.7 ± 15.4	8.2 ± 2.4	10.8 ± 1.9	708 ± 286	--	38	648	--
60 mg	21	35.9 ± 18.1	8.5 ± 2.3	9.9 ± 1.7	589 ± 321	--	32	519	--

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_{∞} = デュロキセチン

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-027（米国）	場所：R&D/[redacted]/617
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-007842；カルバマゼピン（200 mg 錠）/13-000872
試験目的	CYP3A 誘導剤カルバマゼピンと併用投与したときのパリタプレビル/r/ オムビタスビル及び dasabuvir*有無の影響
試験デザイン	単施設反復投与逐次非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（9 男/3 女）/（9 男/3 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 12（35.7 歳，23–49 歳）

相互作用薬：カルバマゼピン 200 mg，QD 投与（試験 1–3 日目）及びカルバマゼピン 200 mg，BID 投与（試験 4–24 日目）

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 1 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	1	1866 ± 1899	4.2 ± 1.1	5.5 ± 1.2	11536 ± 14126	--	1189	6896	--
150 mg QD	22	815 ± 1115	4.0 ± 1.1	3.4 ± 0.8	3398 ± 3966	--	409	2032	--
リトナビル	1	1992 ± 1129	4.0 ± 1.0	3.8 ± 0.5	10826 ± 6963	--	1770	9354	--
100 mg QD	22	483 ± 555	3.8 ± 1.0	2.3 ± 0.6	1953 ±2249	--	299	1167	--
オムビタスビル	1	152 ± 44.9	5.2 ± 0.4	18.8 ± 3.3	1821 ± 623	--	146	1736	--
12.5 mg QD	22	106 ± 39.5	5.1 ± 0.5	16.4 ± 3.4	1281 ± 492	--	101	1208	--
dasabuvir*	1	1474 ± 569	4.1 ± 1.2	6.2 ± 1.1	13217 ± 5292	--	1379	12208	--
400 mg BID	22	674 ± 283	4.1 ± 1.0	4.2 ± 0.7	3885 ± 1371	--	619	3669	--
dasabuvir* [redacted]	1	780 ± 308	4.7 ± 1.0	5.1 ± 0.8	6201 ± 2826	--	730	5643	--
	22	780 ± 473	4.4 ± 0.9	3.5 ± 0.6	4095 ± 2290	--	677	3614	--

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-027（米国）（続き）

相互作用薬：カルバマゼピン 200 mg，QD 投与（試験 1–3 日目）及びカルバマゼピン 200 mg，BID 投与（試験 4–24 日目）

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 1 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{12} (ng•h/mL)	C_{12} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12} (ng•h/mL)	C_{12} (ng/mL)
カルバマゼピン	21	6.18 ± 1.05	3.8 ± 1.3	--	61.9 ± 8.81	4.42 ± 0.61	6.1	61.4	4.38
200 mg BID	22	6.84 ± 1.34	5.5 ± 2.7	--	73.2 ± 15.5	6.07 ± 1.45	6.73	71.8	5.93
CBZE	21	0.91 ± 0.28	4.6 ± 0.8	--	9.70 ± 2.84	0.72 ± 0.21	0.869	9.36	0.699
	22	0.76 ± 0.22	1.8 ± 0.8	--	7.22 ± 2.06	0.42 ± 0.14	0.732	6.99	0.401

CBZE = カルバマゼピン-10,11-エポキシド

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-205（米国）	場所：R&D/[redacted]/949
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；dasabuvir*（[redacted] mg 錠）/12-007842； Ortho-Cyclen®(EE/ NGM 35/250 µg 錠）/13-002272/2GM500； Jolivette®(NET 0.35 mg 錠）/13-004391/13BM697；Balziva®(EE/NET 35 µg/0.4 mg 錠）/13-004467
試験目的	エチニルエストラジオール（以下「EE」）及び norgestimate（以下「NGM」）を含有する複合経口避妊薬（以下「COC」），ノルエチステロン（以下「NET」）を含有する黄体ホルモン単独ピル（以下「POP」）又は EE 及び NET を含有する COC と併用投与したときのパリタプレビル/r/ オムビタスビル及び dasabuvir* 有無の影響及びパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* 有無と併用投与したときの EE 及び NGM 含有 COC，NET 含有 POP 又は EE 及び NET 含有 COC の影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（34 女）/（19 女）[a]
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 34（31.1 歳，21–49 歳）

相互作用薬：試験 10–21 日目に Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）を投与（第 1 群及び第 2 群）；試験 4–17 日目に Jolivette（NET 0.35 mg）を投与（第 3 群）；試験 8–15 日目に Balziva（EE/NET 35 µg/0.4 mg）を投与（第 4 群）[a]

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値[c]		
第 1 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	21	6000 ± 6960	5.3 ± 2.3	--	72500 ± 109000	1560 ± 2630	4366	28206	128
150 mg QD	28	7310 ± 1860	4.7 ± 1.2	--	73700 ± 71900	1150 ± 1920	6237	42500	147
リトナビル	21	1940 ± 1160	5.3 ± 2.3	--	13400 ± 8820	75.6 ± 99.1	1699	10713	33.5
100 mg QD	28	2440 ± 540	4.7 ± 1.2	--	18700 ± 3960	87.1 ± 109	2129	15115	42.2
オムビタスビル	21	113 ± 47.0	5.3 ± 1.2	--	1540 ± 387	39.9 ± 7.49	113	1437	36.0
25 mg QD	28	123 ± 60.0	4.7 ± 1.2	--	1580 ± 538	37.5 ± 7.19	108	1487	36.1

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin 及びノルゲストレルの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin 及びノルゲストレルの；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の C_{12}
a. 第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した。
b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
c. 第 1 群及び第 2 群に対して統合統計解析

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-205（米国）（続き）

相互作用薬：試験 10–21 日目に Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）を投与（第 1 群及び第 2 群）；試験 4–17 日目に Jolivette（NET 0.35 mg）を投与（第 3 群）；試験 8–21 日目に Balziva（EE/NET 35 µg/0.4 mg）を投与（第 4 群）[a]

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値[c]		
第 1 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
dasabuvir*	21	682 ± 406	5.3 ± 2.3	--	4330 ± 1120	215 ± 64.0	613	4245	208
250 mg BID	28	1330 ± 661	3.3 ± 2.3	--	9510 ± 3960	408 ± 129	1197	8829	393
dasabuvir* [redacted]	21	593 ± 330	6.0 ± 2.0	--	3930 ± 2310	209 ± 135	508	3393	183
	28	869 ± 239	4.7 ± 1.2	--	6450 ± 1490	298 ± 65.6	848	6334	293
エチニルエストラジオール	9	0.11 ± 0.06	2.3 ± 1.5	--	1.27 ± 0.36	0.03 ± 0.00	0.108	1.143	0.023
	21	0.12 ± 0.04	1.7 ± 0.6	17.0 ± 4.50	1.39 ± 0.56	0.03 ± 0.02	0.125	1.205	0.026
Norelgestromin	9	1.66 ± 0.30	2.3 ± 1.5	--	17.5 ± 1.16	0.45 ± 0.09	1.68	16.6	0.421
	21	3.82 ± 1.37	2.0 ± 0.0	37.0 ± 2.54	48.1 ± 14.2	1.53 ± 0.60	3.37	43.2	1.308
ノルゲストレル	9	3.53 ± 1.11	2.3 ± 1.5	--	67.8 ± 25.9	2.37 ± 0.86	2.79	50.9	1.74
	21	8.67 ± 5.65	2.7 ± 2.3	55.2 ± 9.06	179 ± 122	6.75 ± 3.81	6.29	129	5.08

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin 及びノルゲストレルの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の AUC_{12}

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin 及びノルゲストレルの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の C_{12}

a. 第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した。

b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

c. 第 1 群及び第 2 群に対して統合統計解析

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-205（米国）（続き）

相互作用薬：試験 10–21 日目に Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）を投与（第 1 群及び第 2 群）；試験 4–17 日目に Jolivette（NET 0.35 mg）を投与（第 3 群）；試験 8–21 日目に Balziva（EE/NET 35 µg/0.4 mg）を投与（第 4 群）[a]

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値[c]		
第 2 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	21	5530 ± 3750	4.0 ± 0.0	--	34300 ± 35400	144 ± 229	--[c]	--[c]	--[c]
150 mg QD	28	6550 ± 3200	3.0 ± 1.2	--	48600 ± 46100	360 ± 607	--[c]	--[c]	--[c]
リトナビル	21	2010 ± 650	4.0 ± 0.0	--	11400 ± 5140	36.5 ± 38.3	--[c]	--[c]	--[c]
100 mg QD	28	1970 ± 501	2.5 ± 1.0	--	13900 ± 7760	59.0 ± 72.3	--[c]	--[c]	--[c]
オムビタスビル	21	122 ± 15.4	4.0 ± 0.0	--	1460 ± 214	34.9 ± 8.60	--[c]	--[c]	--[c]
25 mg QD	28	106 ± 16.3	4.5 ± 1.0	--	1450 ± 173	35.7 ± 8.46	--[c]	--[c]	--[c]
エチニルエストラジオール	9	0.12 ± 0.06	1.8 ± 0.4	--	1.15 ± 0.51	0.02 ± 0.01	--[c]	--[c]	--[c]
	21	0.14 ± 0.04	1.3 ± 0.5	15.4 ± 2.49	1.16 ± 0.43	0.02 ± 0.01	--[c]	--[c]	--[c]
Norelgestromin	9	1.70 ± 0.43	1.8 ± 0.4	--	16.1 ± 4.31	0.42 ± 0.15	--[c]	--[c]	--[c]
	21	3.25 ± 0.68	2.0 ± 1.1	34.0 ± 5.19	41.7 ± 13.3	1.26 ± 0.45	--[c]	--[c]	--[c]
ノルゲストレル	9	2.49 ± 1.11	4.3 ± 4.1	--	45.1 ± 22.2	1.53 ± 0.77	--[c]	--[c]	--[c]
	21	5.77 ± 3.08	7.0 ± 2.8	41.2 ± 8.77	120 ± 67.4	4.65 ± 2.51	--[c]	--[c]	--[c]

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin 及びノルゲストレルの AUC_{24}；dasabuvir* 及びdasabuvir* [redacted] の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール，norelgestromin 及びノルゲストレルの C_{24}；dasabuvir*及びdasabuvir* [redacted] の C_{12}

a. 第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した。
b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
c. 第 1 群及び第 2 群に対して統合統計解析

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-205（米国）（続き）

相互作用薬：試験 10–21 日目に Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）を投与（第 1 群及び第 2 群）；試験 4–17 日目に Jolivette（NET 0.35 mg）を投与（第 3 群）；試験 8–21 日目に Balziva（EE/NET 35 µg/0.4 mg）を投与（第 4 群）[a]

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 3 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	17	3830 ± 2960	4.0 ± 0.0	--	20200 ± 18100	76.6 ± 102	2721	13206	42.0
150 mg QD	24	3260 ± 2770	4.0 ± 0.0	--	16700 ± 14800	44.4 ± 43.7	2188	10748	29.5
リトナビル	17	1930 ± 493	3.8 ± 0.6	--	11300 ± 3370	35.5 ± 17.5	1869	10770	31.3
100 mg QD	24	1930 ± 537	3.8 ± 0.6	--	10600 ± 3310	27.5 ± 12.7	1857	9973	24.7
オムビタスビル	17	102 ± 22.7	4.2 ± 0.6	--	1290 ± 341	32.5 ± 11.3	99.5	1246	30.8
25 mg QD	24	103 ± 31.3	4.0 ± 0.0	--	1300 ± 378	33.4 ± 10.9	99.2	1259	31.9
dasabuvir*	17	1200 ± 357	3.7 ± 0.8	--	8090 ± 2620	341 ± 168	1151	7697	304
250 mg BID	24	1210 ± 388	3.8 ± 0.6	--	8620 ± 3020	357 ± 167	1135	7991	320
dasabuvir* [redacted]	17	655 ± 240	4.0 ± 0.0	--	4380 ± 2120	193 ± 160	604	3904	146
	24	641 ± 231	4.0 ± 0.0	--	4090 ± 1630	153 ± 80.2	584	3667	130
ノルエチステロン	3	4.49 ± 1.59	2.2 ± 0.9	8.0 ± 1.5	31.4 ± 13.7	0.32 ± 0.20	3.50	25.4	0.275
	17	3.70 ± 1.40	2.1 ± 0.7	8.1 ± 1.6	27.1 ± 10.1	0.31 ± 0.14	4.21	28.0	0.324

ND = 算出せず
AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，ノルエチステロンの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，ノルエチステロンの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の C_{12}
a. 第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した。
b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-205（米国）（続き）

相互作用薬：試験 10–21 日目に Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）を投与（第 1 群及び第 2 群）；試験 4–17 日目に Jolivette（NET 0.35 mg）を投与（第 3 群）；試験 8–15 日目に Balziva（EE/NET 35 µg/0.4 mg）を投与（第 4 群）[a]

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 4 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough}[c] (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル 150 mg QD	8	1750 ± 872	4.3 ± 0.8	--	9870 ± 5320	30.7 ± 26.2 (24.9)	--	--	--
リトナビル 100 mg QD	8	1480 ± 424	3.3 ± 1.0	--	8310 ± 2890	14.9 ± 13.6 (12.8)	--	--	--
オムビタスビル 25 mg QD	8	133 ± 33.3	4.7 ± 1.0	--	1250 ± 334	19.5 ± 5.84 (18.7)	--	--	--
dasabuvir* 400 mg BID	8	1340 ± 297	3.2 ± 1.3	--	8310 ± 2310	292 ± 117 (270)	--	--	--
dasabuvir*[redacted]	8	764 ± 130	4.0 ± 0.9	--	4660 ± 1080	169 ± 79.2 (153)	--	--	--
エチニルエストラジオール	7	0.10 ± 0.03	2.8 ± 1.1	--	1.04 ± 0.22	0.02 ± 0.01 (0.02)	0.095	1.014	0.020
	8	0.11 ± 0.03	2.5 ± 0.9	--	1.27 ± 0.27	0.03 ± 0.01 (0.03)	0.110	1.235	0.027
ノルエチステロン	7	7.70 ± 2.22	1.8 ± 0.8	8.7 ± 2.6	62.7 ± 15.0	0.87 ± 0.41 (0.77)	7.45	61.0	0.774
	8	8.57 ± 2.06	2.5 ± 0.9	9.5 ± 3.0	81.5 ± 20.8	1.40 ± 0.70 (1.26)	8.32	78.8	1.26

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted] の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの C_{24}；dasabuvir*及びdasabuvir*[redacted] の C_{12}
a. 第 4 群は，安全性の理由のために試験 15 日目に早期中止した。
b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差
c. 平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-196（米国）	場所：R&D/[redacted]/355
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg 錠）/10-003507；リトナビル（100 mg [redacted]）/11-005635；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720；Lopid®（ゲムフィブロジル，600 mg 錠）/12-000485
試験目的	CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジルが dasabuvir*及びパリタプレビル/r に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（11 男/1 女）/（10 男/1 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 12：（34.8 歳，22–53 歳）

相互作用薬：試験 4–8 日目にゲムフィブロジル 600 mg を BID 投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値	
基質薬	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{0-72} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng•h/mL)
パリタプレビル	1	618 ± 802	5.7 ± 1.8	--	3810 ± 3650	3830 ± 3650	NA	NA
150 mg QD	6	794 ± 814	5.1 ± 0.8	5.05 ± 0.80	5160 ± 4090	5170 ± 4080	NA	NA
リトナビル	1	1080 ± 499	4.6 ± 0.8	--	8410 ± 4850	8490 ± 4830	NA	NA
100 mg QD	6	867 ± 408	4.8 ± 0.9	3.99 ± 0.52	6840 ± 3490	6930 ± 3470	NA	NA
dasabuvir*	1	1120 ± 393	3.3 ± 1.4	--	10200 ± 5700	10300 ± 5830	NA	NA
400 mg QD	6	2140 ± 541	5.4 ± 1.9	90.1 ± 18.9	--	102000 ± 22000	NA	NA
dasabuvir*[redacted]	1	587 ± 159	4.1 ± 1.1	--	4730 ± 1730	4800 ± 1730	NA	NA
	6	30.3 ± 18.0	16.1 ± 9.9	79.6 ± 58.3	--	1080 ± 566	NA	NA

NA = 入手せず

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差。血液試料を採取したのが試験 6 日目の投与 72 時間後までであったため，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の半減期は，算出 $t_{1/2}$ がこの試料採取期間より長いことから短く見積もられる可能性がある。

注：試験 6 日目の AUC_∞ は，外挿した面積が 50%を超えたため報告しなかった。

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-324（米国）	場所：R&D/[redacted]/959
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/ オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；dasabuvir*（[redacted] mg 錠）/13-000242；Xanax® (アルプラゾラム 0.5 mg 錠）/13-004390；Ambien®（ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 錠）/13-004389
試験目的	パリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir*がアルプラゾラム及びゾルピデム酒石酸塩に及ぼす影響並びにアルプラゾラム及びゾルピデム酒石酸塩がパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir*に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 パート試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（19 男/5 女）/（19 男/5 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24：（37.4 歳，22–55 歳）

相互作用薬：パート I = 試験 1 日目及び 18 日目にアルプラゾラム 0.5 mg を投与。パート II =試験 1 日目及び 17 日目にゾルピデム酒石酸塩を投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
パート I	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	17	806 ± 448	5.2 ± 0.7	--	4190 ± 1890	15.0 ± 6.73	686	3765	13.9
150 mg QD	18	904 ± 883	4.8 ± 0.7	--	4960 ± 4930	17.5 ± 10.5	626	3630	15.6
リトナビル	17	1230 ± 352	4.5 ± 0.7	--	7590 ± 2330	34.1 ± 17.4	1187	7273	30.6
100 mg QD	18	1140 ± 361	4.8 ± 0.4	--	7430 ± 2900	35.4 ± 20.6	1095	6957	31.0
オムビタスビル	17	148 ± 43.8	5.6 ± 0.7	--	1690 ± 760	38.1 ± 26.2	143	1587	33.8
25 mg QD	18	146 ± 45.4	5.3 ± 0.5	--	1710 ± 840	37.9 ± 28.1	140	1584	33.2
dasabuvir*	17	867 ± 262	3.8 ± 1.4	--	5830 ± 1920	249 ± 107	850	5539	229
250 mg BID	18	825 ± 323	4.0 ± 1.6	--	5860 ± 2420	253 ± 116	789	5430	229
dasabuvir* [redacted]	17	537 ± 145	4.7 ± 1.0	--	3180 ± 806	114 ± 52.7	517	3075	105
	18	547 ± 298	4.7 ± 1.1	--	3390 ± 1780	126 ± 77.9	485	3032	110

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の C_{12}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-324（米国）（続き）

相互作用薬：パートI＝ 試験1日目及び18日目にアルプラゾラム0.5 mgを投与。パートII＝試験1日目及び17日目にゾルピデム酒石酸塩を投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
パートII	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	16	2970 ± 2150	4.1 ± 0.5	--	12200 ± 8820	29.6 ± 37.9	2295	9240	16.3
150 mg QD	17	2250 ± 2360	4.2 ± 0.7	--	9410 ± 10100	34.5 ± 42.7	1446	6284	20.0
リトナビル	16	1930 ± 615	4.1 ± 0.5	--	11100 ± 3420	43.9 ± 26.9	1849	10587	36.5
100 mg QD	17	1950 ± 823	4.0 ± 0.6	--	11100 ± 4860	46.1 ± 29.7	1813	10248	37.6
オムビタスビル	16	143 ± 33.6	5.2 ± 0.4	--	1580 ± 570	34.6 ± 16.4	139	1498	31.4
25 mg QD	17	155 ± 47.7	5.2 ± 0.4	--	1650 ± 629	36.4 ± 18.1	149	1549	32.8
dasabuvir*	16	1170 ± 243	3.1 ± 1.0	--	7420 ± 1450	268 ± 72.7	1180	7291	259
250 mg BID	17	1140 ± 409	3.4 ± 1.0	--	7260 ± 2410	258 ± 107	1095	6948	238
dasabuvir*[redacted]	16	886 ± 266	3.7 ± 0.8	--	4880 ± 1290	127 ± 41.2	851	4722	121
	17	762 ± 272	3.8 ± 0.6	--	4110 ± 1310	112 ± 47.8	716	3928	104

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
分析対象物質	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
アルプラゾラム	1	6.58 ± 0.86	2.8 ± 1.0	13.5 ± 5.7	139 ± 43.2	146 ± 48.1	6.52	131	137
0.5 mg (パートI)	18	7.13 ± 0.80	2.5 ± 0.8	17.5 ± 6.5	188 ± 74.6	200 ± 85.3	7.09	174	184
ゾルピデム	1	65.0 ± 22.6	1.5 ± 0.8	3.5 ± 1.4	381 ± 224	396 ± 246	61.7	328	337
5 mg (パートII)	17	63.8 ± 26.0	1.4 ± 0.5	3.2 ± 1.9	385 ± 203	388 ± 204	57.8	318	321

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}；dasabuvir* 及びdasabuvir*[redacted]の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}；dasabuvir* 及びdasabuvir*[redacted]の C_{12}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-325（米国）	場所：R&D/[redacted]/1003
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル/ オムビタスビル（75/50/12.5 mg 錠）/12-008149；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/13-000242；フロセミド（20 mg 錠）/13-004117；アムロジピンベシル酸塩（5 mg 錠）/13-004089
試験目的	パリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* がフロセミド及びアムロジピンベシル酸塩に及ぼす影響並びに及びフロセミド及びアムロジピンベシル酸塩がパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 パート試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（23 男/3 女）/（23 男/3 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 26（38.5 歳，22–55 歳）

相互作用薬：パート I = 試験 1 日目及び 17 日目にフロセミド 20 mg を投与。パート II =試験 1 日目及び 25 日目にアムロジピンベシル酸塩 5 mg を投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
パート I	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	16	1820 ± 1330	4.6 ± 0.7	--	8030 ± 6040	19.7 ± 15.5	1440	6390	15.2
150 mg QD	17	1920 ± 1640	4.2 ± 0.8	--	7920 ± 6510	24.9 ± 20.0	1330	5860	19.3
リトナビル	16	1540 ± 519	4.5 ± 0.5	--	9720 ± 3690	38.2 ± 16.7	1460	9070	34.6
100 mg QD	17	1670 ± 459	4.2 ± 0.8	--	10000 ± 3460	42.4 ± 22.0	1610	9460	37.0
オムビタスビル	16	140 ± 32.9	5.3 ± 0.5	--	1530 ± 350	30.6 ± 9.35	136	1490	29.3
25 mg QD	17	159 ± 40.0	5.1 ± 0.5	--	1620 ± 361	33.9 ± 9.55	155	1590	32.7
dasabuvir*	16	1160 ± 370	3.5 ± 1.1	--	7880 ± 2360	329 ± 113	1130	7600	313
250 mg BID	17	1320 ± 410	3.4 ± 0.9	--	8570 ± 2330	343 ± 92.8	1270	8260	330
dasabuvir* [redacted]	16	697 ± 210	4.3 ± 1.0	--	4150 ± 1210	133 ± 49.8	669	4000	126
	17	792 ± 282	4.0 ± 0.9	--	4380 ± 1630	131 ± 41.0	741	4110	125

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の C_{12}
a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-325（米国）（続き）

相互作用薬：パートI＝ 試験1日目及び17日目にフロセミド20 mgを投与。パートII＝試験1日目及び25日目にアムロジピンベシル酸塩5 mgを投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
パートII	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	24	2790 ± 2210	4.3 ± 0.6	--	13200 ± 12500	39.9 ± 47.8	2100	9370	24.5
150 mg QD	25	2400 ± 2120	4.1 ± 0.9	--	10900 ± 10800	35.2 ± 44.2	1620	7280	21.5
リトナビル	24	1900 ± 600	4.2 ± 0.7	--	11200 ± 3930	40.6 ± 25.6	1800	10500	33.1
100 mg QD	25	1800 ± 462	3.9 ± 1.0	--	10400 ± 3530	37.6 ± 22.8	1730	9770	31.3
オムビタスビル	24	147 ± 43.6	5.1 ± 0.5	--	1700 ± 639	36.8 ± 20.3	140	1600	32.9
25 mg QD	25	146 ± 41.0	5.0 ± 0.7	--	1710 ± 636	37.1 ± 21.1	141	1610	33.0
dasabuvir*	24	1170 ± 363	3.6 ± 1.4	--	8220 ± 2970	362 ± 201	1130	7740	318
250 mg BID	25	1230 ± 327	3.2 ± 0.8	--	8260 ± 2890	345 ± 202	1190	7810	302
dasabuvir*[redacted]	24	828 ± 313	4.1 ± 1.0	--	4880 ± 1800	164 ± 85.0	763	4530	147
	25	804 ± 255	3.9 ± 0.8	--	4760 ± 1680	152 ± 83.7	757	4450	134

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
分析対象物質	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
フロセミド	1	166 ± 66.0	2.8 ± 1.1	4.35 ± 1.87	762 ± 191	815 ± 194	156	742	795
20 mg (パートI)	17	227 ± 53.2	2.2 ± 1.0	2.60 ± 1.07	834 ± 154	875 ± 157	222	821	862
アムロジピン	1	3.04 ± 0.65	8.0 ± 2.1	41.9 ± 6.72	173 ± 35.4	178 ± 35.2	2.98	169	175
5 mg (パートII)	25	3.93 ± 1.10	9.9 ± 4.6	104 ± 17.7	369 ± 98.0	471 ± 159	3.76	357	450

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの AUC_{24}； dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の AUC_{12}

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の C_{12}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-782（米国）	場所：R&D/[redacted]/051
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル（75/50 mg 錠）/12-002722；オムビタスビル（25 mg 錠）/11-002033；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-001228；リルピビリン（25 mg 錠）/12-007242
試験目的	定常状態下でリルピビリンと併用投与したときのパリタプレビル/r，オムビタスビル及び dasabuvir*の影響並びに定常状態下でパリタプレビル/r，オムビタスビル及び dasabuvir*と併用投与したときのリルピビリンの影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（43 男/17 女）/（40 男/17 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 60（33.1 歳，20–55 歳）

相互作用薬：リルピビリン 25 mg を QD 投与（第 1 群から第 3 群）

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
第 1 群	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	2450 ± 1970	4.3 ± 0.5	--	12600 ± 11700	34.4 ± 25.1	1627	8206	27.3
150 mg QD	28	2800 ± 2140	4.2 ± 0.6	4.24 ± 0.63	13900 ± 11900	33.7 ± 28.8	2122	10125	25.8
オムビタスビル（コホート 1）	14	127 ± 29.8	5.0 ± 0.0	--	1430 ± 381	30.6 ± 10.3	124	1389	29.2
25 mg QD	28	141 ± 31.0	4.9 ± 0.3	29.2 ± 7.58	1550 ± 350	31.8 ± 9.86	137	1511	30.5
リトナビル（コホート 1）	14	2080 ± 700	4.3 ± 0.5	--	11600 ± 4530	32.6 ± 17.9	1977	10767	29.5
100 mg QD	28	2300 ± 824	4.1 ± 0.7	4.09 ± 0.65	12300 ± 4340	31.8 ± 17.9	2176	11656	28.6
dasabuvir*（コホート 1）	14	1420 ± 510	3.8 ± 0.8	--	8990 ± 3450	368 ± 167	1339	8443	341
400 mg BID	28	1690 ± 630	4.1 ± 0.6	5.76 ± 0.39	10500 ± 3900	400 ± 150	1585	9859	377
dasabuvir* [redacted]（コホート 1）	14	854 ± 282	4.4 ± 0.7	--	5260 ± 2150	211 ± 113	815	4931	190
	28	937 ± 258	4.5 ± 0.5	5.50 ± 0.20[b]	5820 ± 1920	222 ± 98.7	903	5510	202

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差　b. N = 6

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-782（米国）（続き）

相互作用薬：リルピビリン 25 mg を QD 投与（第 1 群から第 3 群）

第 1 群（続き）	試験日	薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
リルピビリン（コホート 2）	14	241 ± 68.9	3.6 ± 0.5	--	3150 ± 1030	101 ± 36.2	228	2970	94.0
25 mg QD	28[b]	615 ± 236	5.3 ± 4.4	63.1 ± 21.1	10300 ± 4330	362 ± 142	579	9638	340

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びリルピビリンの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted] の AUC_{12}

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びリルピビリンの C_{24}；dasabuvir*及び dasabuvir*[redacted] の C_{12}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. N = 8.

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-782（米国）（続き）

相互作用薬：リルピビリン 25 mg を QD 投与（第 1 群から第 3 群）

第 2 群	試験日	薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	2510 ± 2730	4.6 ± 1.0	--	12500 ± 12300	45.3 ± 48.3	1308	7383	31.5
150 mg QD	28	2980 ± 3930	4.6 ± 1.0	5.07 ± 0.94	15200 ± 19300	61.8 ± 85.0	1045	6128	30.2
オムビタスビル（コホート 1）	14	122 ± 37.7	4.9 ± 1.2	--	1480 ± 497	31.9 ± 13.0	118	1418	29.9
25 mg QD	28	119 ± 40.0	5.4 ± 1.0	28.5 ± 7.01	1410 ± 534	30.7 ± 14.4	113	1332	28.5
リトナビル（コホート 1）	14	1960 ± 840	4.6 ± 1.0	--	12000 ± 5920	50.4 ± 41.3	1794	10835	39.8
100 mg QD	28	1870 ± 1110	4.4 ± 0.8	4.58 ± 0.93	11500 ± 6920	49.5 ± 41.5	1582	9621	37.1
dasabuvir*（コホート 1）	14	1380 ± 665	4.2 ± 1.0	--	8280 ± 4030	433 ± 213	1218	7323	388
[redacted]mg BID	28	1270 ± 601	4.4 ± 0.8	6.13 ± 1.79	7690 ± 3230	400 ± 176	1162	7091	365
dasabuvir* [redacted]（コホート 1）	14	838 ± 463	4.6 ± 1.0	--	5120 ± 3050	268 ± 167	729	4339	227
	28	790 ± 449	4.8 ± 1.0	5.45 ± 0.36[b]	4610 ± 2790	252 ± 189	697	3992	203
リルピビリン（コホート 2）	13	217 ± 81.2	4.9 ± 1.2	--	3090 ± 913	88.5 ± 27.5	203	2972	84.1
25 mg QD	27	636 ± 199	5.3 ± 4.6	38.8 ± 10.2[c]	10500 ± 2770	324 ± 86.1	608	10203	313

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びリルピビリンの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の AUC_{11}

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びリルピビリンの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の C_{11}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. N = 4.

c. N = 8

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-782（米国）（続き）

相互作用薬：リルピビリン 25 mg を QD 投与（第 1 群から第 3 群）

第 3 群	試験日	薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル（コホート 1）	14	1890 ± 2620	4.2 ± 1.0	--	11400 ± 17200	41.6 ± 58.7	915	5793	24.0
150 mg QD	28	3000 ± 5350	4.8 ± 1.8	5.59 ± 0.93	19700 ± 38600	83.1 ± 168	1113	6881	29.8
オムビタスビル（コホート 1）	14	103 ± 48.0	4.4 ± 0.8	--	1300 ± 631	28.2 ± 15.8	94.4	1179	24.6
25 mg QD	28	110 ± 50.7	4.9 ± 1.2	32.6 ± 7.43	1400 ± 737	30.5 ± 17.5	100	1240	26.2
リトナビル（コホート 1）	14	2000 ± 825	4.1 ± 0.7	--	12200 ± 5160	55.9 ± 35.9	1837	11394	49.5
100 mg QD	28	1920 ± 888	4.3 ± 0.9	4.72 ± 1.11	12500 ± 8130	65.7 ± 75.7	1739	10929	49.1
dasabuvir*（コホート 1）	14	1440 ± 992	4.1 ± 0.7	--	8920 ± 6360	366 ± 288	1168	7274	293
[redacted]mg BID	28	1430 ± 772	4.2 ± 1.0	6.01 ± 0.96[b]	9140 ± 5600	374 ± 281	1238	7801	304
dasabuvir* [redacted]（コホート 1）	14	857 ± 469	4.4 ± 0.8	--	5050 ± 3470	200 ± 193	752	4293	154
	28	887 ± 457	4.3 ± 0.9	5.58 ± 0.74[c]	5360 ± 3610	215 ± 208	773	4472	161
リルピビリン（コホート 2）	13	245 ± 51.2	5.3 ± 2.6	--	3680 ± 757	106 ± 27.3	240	3612	103
25 mg QD	27	540 ± 170	6.1 ± 4.6	36.4 ± 9.32	9540 ± 3610	324 ± 173	519	9043	295

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びリルピビリンの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted] の AUC_{12}

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及びリルピビリンの C_{24}；dasabuvir*及び dasabuvir* [redacted] の C_{12}

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

b. N = 9

c. N = 5

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-104（米国）	場所：R&D/[redacted]/335
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/11-000781；リトナビル（100 mg カプセル）/11-005635； dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-000511； Atripla®（エファビレンツ，エムトリシタビン，テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 600 mg /200 mg /300 mg 錠）/ ベンダーロット 02010444
試験目的	パリタプレビル/r，dasabuvir* 及びオムビタスビル併用有無がエファビレンツ，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に及ぼす影響
試験デザイン	無作為化反復投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（15 男/1 女）/（0 男/0 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 16：（35.2 歳，24–51 歳）

この試験は，安全性の理由のために第 1 群実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に中止した。

			薬物動態パラメータの平均値 ± SD			
第 1 群	コホート	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル 150 mg QD	1	14	614 ± 311	4.9 ± 0.8	3110 ± 978	11.9 ± 4.81
リトナビル 100 mg QD	1	14	1440 ± 505	4.6 ± 0.5	9440 ± 4230	52.0 ± 31.7
dasabuvir*[redacted]mg BID	1	14	762 ± 208	3.2 ± 1.1	5220 ± 1690	181 ± 80.6
dasabuvir*[redacted]Metabolite	1	14	598 ± 215	4.6 ± 0.7	3390 ± 1040	88.7 ± 30.0
エファビレンツ 600 mg QD	2	14	3910 ± 998	5.0 ± 1.0	49100 ± 14100	1240 ± 373
エムトリシタビン 200 mg QD	2	14	1400 ± 189	2.9 ± 0.9	10000 ± 1670	80.0 ± 10.3
テノホビル 300 mg QD	2	14	213 ± 53.8	2.1 ± 1.1	2260 ± 511	47.2 ± 14.8

AUC_{tau} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの AUC_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の AUC_{12}
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルの C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の C_{12}

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-197（米国）	場所：R&D/[redacted]/0007
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（75/50/12.5 mg 錠）/ 13-001960；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/ 13-000242；ジアゼパム（2 mg 錠）/14-004596
試験目的	ジアゼパムの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼすパリタプレビル/r/オムビタスビルの影響及びパリタプレビル/r/オムビタスビルの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼすジアゼパムの影響
試験デザイン	無作為化，反復投与，非盲検
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	パート I：（9 男/6 女）/（9 男/4 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康被験者，パート 1：N =15（37.7 歳，22–49 歳）

相互作用薬：試験 1 日目及び 36 日目にジアゼパム 2 mg を単回投与

パート I	試験日	薬物動態パラメータの平均値 ±SD					最小二乗平均値		
		C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
パリタプレビル	35	2880 ± 2280	5.0 (3.0 – 6.0)	ND	14500 ± 12300	40.1 ± 42.6	1946	10019	27.0
150 mg QD	36	2550 ± 2080	4.0 (3.0 – 6.0)	ND	12700 ± 11600	36.2 ± 35.2	1854	9141	24.8
リトナビル	35	1730 ± 606	4.5 (3.0 – 6.0)	ND	10200 ± 3480	34.9 ± 15.0	1634	9581	32.3
100 mg QD	36	1780 ± 500	4.0 (4.0 – 6.0)	ND	10300 ± 3300	33.5 ± 12.1	1800	10138	31.5
オムビタスビル	35	123 ± 35.8	5.0 (5.0 – 6.0)	ND	1380 ± 424	29.6 ± 11.3	118	1318	27.8
25 mg QD	36	119 ± 33.0	5.0 (4.0 – 6.0)	ND	1310 ± 424	27.9 ± 11.9	118	1285	25.8
dasabuvir*	35	890 ± 352	4.0 (4.0 – 5.0)	ND	5920 ± 2380	244 ± 121	827	5486	219
[redacted]mg BID	36	887 ± 281	4.0 (4.0 – 5.0)	ND	5880 ± 2350	265 ± 129	868	5526	229
dasabuvir*[redacted]	35	577 ± 214	5.0 (4.0 – 6.0)	ND	3500 ± 1380	134 ± 76.0	539	3242	115
	36	561 ± 179	5.0 (4.0 – 6.0)	ND	3320 ± 1310	130 ± 75.9	554	3185	110

[a] 中央値（範囲）

ND =算出せず。AUC_{tau} = AUC_{24}（パリタプレビル,リトナビル及びオムビタスビル），AUC_{12}（dasabuvir*及び dasabuvir* の[redacted]），C_{trough} = C_{24}（パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル），C_{12}（dasabuvir*及び dasabuvir* の[redacted]）

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-197（米国）（続き）

相互作用薬：試験 1 日目及び 36 日目にジアゼパム 2 mg を単回投与

		薬物動態パラメータの平均値 ± SD					最小二乗平均値		
Part I	Study Day	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$[b] (h)	AUC_{∞} (ng•h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{∞} (ng•h/mL)
ジアゼパム	1	47.5 ± 11.1	2.0 (1.0 – 3.0)	36.2 ± 120	1220 ± 370	ND	46.2	993	1138
2 mg 単回投与	36	56.7 ± 12.5	2.0 (1.0 – 4.0)	30.8 ± 69.4	957 ± 329	ND	54.5	796	882
ノルジアゼパム	1	7.73 ± 7.38	96 (12 – 144)	137 ± 115	2700 ± 1750	ND	6.43	1109	2356
	36	9.10 ± 9.69	48 (2 – 120)	65.6 ± 33.7	1390 ± 400	ND	7.10	1079	1323

a. 中央値（範囲）

b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

ND = 算出せず

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-215（米国）	場所：R&D/[redacted]/975
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg [redacted]錠）/10-003507；リトナビル（100 mg [redacted]）/10-002930 及び 11-003207；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-000511；オムビタスビル（25 mg [redacted]錠）/10-003611
試験目的	Child-Pugh スコアによって評価される肝機能が正常な被験者並びに軽度，中等度及び重度でかつ安定している慢性肝機能障害を有する被験者を対象として非絶食下でオムビタスビル，dasabuvir* 及びパリタプレビル/r を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性
試験デザイン	肝機能正常（N = 7），軽度肝機能障害（N = 6），中等度肝機能障害（N = 6）及び重度肝機能障害（N = 5）
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（18 男/6 女）/（18 男/6 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24（52.6 歳，40–64 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD							
投与群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)	Unbound Fraction（%）
パリタプレビル								
肝機能正常群	2530 ± 2810	4.3 ± 0.49	5.83 ± 1.56	13800 ± 17200	13900 ± 17100	49.2 ± 48.8	431 ± 406	1.13 ± 0.273
軽度肝機能障害群	1650 ± 2140	4.7 ± 2.8	5.94 ± 1.87	11000 ± 15600	11000 ± 15600	74.6 ± 79.0	693 ± 746	0.779 ± 0.134
中等度肝機能障害群	2970 ± 2230	4.2 ± 1.2	6.38 ± 0.70	23300 ± 24700	23300 ± 24700	23.1 ± 25.8	221 ± 250	0.754 ± 0.141
重度肝機能障害群	5580 ± 1970	5.6 ± 2.5	7.90 ± 1.28	73000 ± 29300	73000 ± 29300	3.06 ± 1.06	36.1 ± 16.1	1.19 ± 0.163
リトナビル								
肝機能正常群	2100 ± 1400	4.4 ± 0.53	5.17 ± 1.35	12600 ± 8050	12700 ± 8050	14.9 ± 15.8	119 ± 128	0.634 ± 0.163
軽度肝機能障害群	1100 ± 604	5.0 ± 2.5	5.44 ± 1.53	7110 ± 3160	7190 ± 3150	18.3 ± 13.2	153 ± 104	0.524 ± 0.228
中等度肝機能障害群	1250 ± 380	4.2 ± 0.75	6.74 ± 1.66	7240 ± 2820	7340 ± 2830	15.9 ± 7.41	150 ± 40.3	0.599 ± 0.250
重度肝機能障害群	1090 ± 590	5.0 ± 3.0	18.3 ± 16.0	11900 ± 6620	12200 ± 6850	9.85 ± 4.00	290 ± 108	0.687 ± 0.183

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-215（米国）（続き）

投与群	薬物動態パラメータの平均値 ± SD							
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)	Unbound Fraction（%）
オムビタスビル								
肝機能正常群	108 ± 45.0	4.3 ± 1.1	55.1 ± 14.5	1560 ± 770	1720 ± 877	18.0 ± 8.31	1530 ± 945	0.021 ± 0.005
軽度肝機能障害群	104 ± 24.8	4.3 ± 0.82	46.9 ± 9.88	1410 ± 496	1500 ± 550	18.2 ± 5.31	1240 ± 318	0.023 ± 0.008
中等度肝機能障害群	83.1 ± 30.8	5.2 ± 0.75	42.8 ± 17.3	1220 ± 493	1290 ± 538	22.3 ± 8.89	1520 ± 814	0.020 ± 0.007
重度肝機能障害群	32.9 ± 11.4	4.8 ± 1.3	45.4 ± 6.43	689 ± 293	737 ± 303	39.6 ± 17.8	2750 ± 1560	0.047 ± 0.011

ND = 算出せず

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-215（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
パリタプレビル					
軽度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	738	1423	0.519	0.213 – 1.266
	AUC_t (ng•h/mL)	5193	7341	0.707	0.272 – 1.839
	AUC_∞ (ng•h/mL)	5213	7359	0.708	0.273 – 1.839
	% f_u	0.77	1.1	0.698	0.579 – 0.817
中等度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1794	1423	1.261	0.511 – 3.111
	AUC_t (ng•h/mL)	11868	7341	1.617	0.615 – 4.252
	AUC_∞ (ng•h/mL)	11893	7359	1.616	0.615 – 4.244
	% f_u	0.74	1.1	0.674	0.559 – 0.788
重度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	6042	1423	4.247	1.660 – 10.868
	AUC_t (ng•h/mL)	76925	7341	10.479	3.831 – 28.661
	AUC_∞ (ng•h/mL)	76948	7359	10.456	3.828 – 28.559
	% f_u	1.2	1.1	1.072	0.880 – 1.264

a. C_{max}及びAUCでは対数変換した値での最小二乗平均値の真数，非結合分画では逆変換した逆ロジット

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-215（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
リトナビル					
軽度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	964	1616	0.596	0.328 – 1.083
	AUC_t (ng•h/mL)	6337	9661	0.656	0.353 – 1.220
	AUC_∞ (ng•h/mL)	6425	9754	0.659	0.356 – 1.218
	% f_u	0.48	0.61	0.790	0.550 – 1.030
中等度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1084	1616	0.671	0.367 – 1.227
	AUC_t (ng•h/mL)	6715	9661	0.695	0.374 – 1.293
	AUC_∞ (ng•h/mL)	6824	9754	0.700	0.378 – 1.294
	% f_u	0.56	0.61	0.917	0.638 – 1.196
重度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1045	1616	0.647	0.345 – 1.212
	AUC_t (ng•h/mL)	10717	9661	1.109	0.577 – 2.131
	AUC_∞ (ng•h/mL)	11014	9754	1.129	0.591 – 2.156
	% f_u	0.66	0.61	1.083	0.737 – 1.430

a. C_{max} 及び AUC では対数変換した値での最小二乗平均値の真数，非結合分画では逆変換した逆ロジット

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-215（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
オムビタスビル					
軽度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	103	103	1.002	0.769 – 1.306
	AUC_t (ng•h/mL)	1365	1448	0.943	0.694 – 1.282
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1454	1579	0.921	0.669 – 1.269
	% f_u	0.021	0.020	1.038	0.745 – 1.330
中等度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	72.9	103	0.708	0.542 – 0.926
	AUC_t (ng•/mL)	1040	1448	0.719	0.527 – 0.980
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1103	1579	0.699	0.505 – 0.966
	% f_u	0.020	0.020	1.001	0.712 – 1.290
重度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	32.6	103	0.317	0.240 – 0.419
	AUC_t (ng•h/mL)	670	1448	0.462	0.335 – 0.639
	AUC_∞ (ng•h/mL)	719	1579	0.456	0.325 – 0.638
	% f_u	0.046	0.020	2.244	1.611 – 2.876

a. C_{max} 及び AUC では対数変換した値での最小二乗平均値の真数，非結合分画では逆変換した逆ロジット

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-193（米国）	場所：R&D/[redacted]/329
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル/リトナビル（75/50 mg 錠）/12-002722；オムビタスビル（25 mg [redacted] 錠）/11-002033；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/11-002720
試験目的	Cockcroft Gault（以下「C-G」）式によって推算するクレアチニンクリアランス（以下「CL_{cr}」）によって評価される腎機能が正常な被験者並びに軽度，中等度及び重度腎機能障害を有する被験者を対象として非絶食下で DAA 2 剤（パリタプレビル/r＋ オムビタスビル）併用及び DAA 3 剤（パリタプレビル/r＋ オムビタスビル ＋dasabuvir*）併用を単回投与したときの薬物動態及び安全性
試験デザイン	腎機能正常群，軽度腎機能障害群，中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群という 4 被験者グループを対象として実施する単回投与非盲検 2 期試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（21 男/3 女）/（21 男/3 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 24（62.7 歳，47–71 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD							
投与群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)	Unbound Fraction（%）
	パリタプレビル 150 mg（DAA 2 剤，試験期間 2）							
軽度腎機能障害群	1800 ± 1180	4.7 ± 1.0	6.63 ± 1.75	8560 ± 4510	8590 ± 4520	23.8 ± 15.0	228 ± 120	0.782 ± 0.239
中等度腎機能障害群	787 ± 909	4.3 ± 1.0	6.56 ± 2.87	4820 ± 4390	4850 ± 4400	60.7 ± 48.8	848 ± 1050	0.891 ± 0.223
重度腎機能障害群	470 ± 348	6.2 ± 2.2	7.88 ± 2.96	4230 ± 2770	4250 ± 2770	68.0 ± 73.1	1060 ± 1410	0.859 ± 0.189
腎機能正常群	401 ± 473	3.7 ± 1.5	5.95 ± 1.99	1870 ± 1620	1890 ± 1610	135 ± 84.3	1510 ± 1330	0.777 ± 0.186

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

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-193（米国）（続き）

投与群	薬物動態パラメータの平均値 ± SD							
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)	Unbound Fraction（%）
	リトナビル 100 mg（DAA 2 剤，試験期間 2）							
軽度腎機能障害群	2190 ± 1050	4.3 ± 1.0	4.92 ± 0.86	13900 ± 8000	14000 ± 8020	10.5 ± 7.7	70.7 ± 44.5	0.496 ± 0.182
中等度腎機能障害群	1540 ± 652	4.3 ± 1.0	4.41 ± 2.00	10700 ± 4330	10700 ± 4320	11.2 ± 5.9	88.9 ± 64.8	0.557 ± 0.203
重度腎機能障害群	918 ± 315	4.8 ± 0.8	5.31 ± 1.65	6400 ± 2360	6460 ± 2380	17.6 ± 7.6	139 ± 57.4	0.533 ± 0.101
腎機能正常群	709 ± 429	3.7 ± 1.2	5.14 ± 0.84	3650 ± 2150	3710 ± 2160	32.3 ± 11.6	248 ± 108	0.535 ± 0.188
	オムビタスビル 25 mg（DAA 2 剤，試験期間 2）							
軽度腎機能障害群	138 ± 25	5.2 ± 0.4	45.6 ± 15.3	2060 ± 351	2240 ± 451	11.5 ± 2.4	799 ± 205	0.016 ± 0.007
中等度腎機能障害群	121 ± 29	4.8 ± 0.8	47.0 ± 11.1	1890 ± 537	2020 ± 549	13.3 ± 4.1	953 ± 401	0.019 ± 0.007
重度腎機能障害群	125 ± 44	5.2 ± 0.8	46.1 ± 6.1	1970 ± 768	2110 ± 835	14.0 ± 7.2	948 ± 524	0.014 ± 0.005
腎機能正常群	121 ± 33	5.0 ± 1.1	40.7 ± 9.9	1530 ± 296	1590 ± 304	16.2 ± 3.1	989 ± 288	0.014 ± 0.007

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

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-193（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
パリタプレビル 150 mg（DAA 2 剤，試験期間 2）					
軽度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1326	346	3.835	0.796 – 18.480
	AUC_t (ng•h/mL)	9751	1627	5.995	2.141 – 16.788
	AUC_∞ (ng•h/mL)	9713	1672	5.809	2.094 – 16.115
中等度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	692	346	2.001	0.709 – 5.652
	AUC_t (ng•h/mL)	4618	1627	2.839	1.282 – 6.290
	AUC_∞ (ng•h/mL)	4663	1672	2.789	1.268 – 6.134
重度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	392	346	1.135	0.351 – 3.667
	AUC_t (ng•h/mL)	4288	1627	2.636	1.149 – 6.050
	AUC_∞ (ng•h/mL)	4344	1672	2.598	1.141 – 5.918

a. C_{max} 及び AUC では対数変換した値での最小二乗平均値の真数，非結合分画では逆変換した逆ロジット

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-193（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
リトナビル 100 mg（DAA 2 剤，試験期間 2）					
軽度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	2335	905	2.580	1.542 – 4.316
	AUC_t (ng•h/mL)	13409	5289	2.535	1.478 – 4.347
	AUC_∞ (ng•h/mL)	13491	5378	2.509	1.471 – 4.278
中等度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	2213	905	2.445	1.642 – 3.639
	AUC_t (ng•h/mL)	16962	5289	3.207	2.114 – 4.864
	AUC_∞ (ng•h/mL)	17067	5378	3.174	2.101 – 4.793
重度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1346	905	1.487	0.981 – 2.252
	AUC_t (ng•h/mL)	10332	5289	1.953	1.264 – 3.018
	AUC_∞ (ng•h/mL)	10411	5378	1.936	1.259 – 2.977

a. C_{max} 及び AUC では対数変換した値での最小二乗平均値の真数，非結合分画では逆変換した逆ロジット

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-193（米国）（続き）

投与群 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
		オムビタスビル 25 mg（DAA 2 剤，試験期間 2）			
軽度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	121	133	0.911	0.647 – 1.283
	AUC_t (ng•h/mL)	1784	1725	1.034	0.726 – 1.473
	AUC_∞ (ng•h/mL)	2207	1570	1.405	1.046 – 1.888
中等度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	122	133	0.920	0.698 – 1.212
	AUC_t (ng•h/mL)	1874	1725	1.086	0.816 – 1.446
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1957	1570	1.247	0.928 – 1.675
重度障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	113	133	0.851	0.623 – 1.164
	AUC_t (ng•h/mL)	1752	1725	1.016	0.735 – 1.404
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1953	1570	1.244	0.913 – 1.695

a. C_{max} 及び AUC では対数変換した値での最小二乗平均値の真数，非結合分画では逆変換した逆ロジット

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-680（米国）	場所：R&D/[redacted]/317
製品 ID / バルク製品ロット番号	パリタプレビル（50 mg[redacted]錠）/11-000781；リトナビル（100 mg[redacted]）11-003207； リトナビル（25 mg[redacted]）10-002927；dasabuvir*（[redacted]mg 錠）/12-003057；オムビタスビル（25 mg[redacted]錠）/11-002033
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* を併用投与した後の QTc 延長の有無
試験デザイン	4 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二重盲検プラセボ及び実薬対照試験を実施した。
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	（28 男/32 女）/（27 男/30 女）
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	健康志願者，N = 60（34.1 歳，19–55 歳）

	薬物動態パラメータの平均値 ± SD				
レジメン	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$[a] (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)
			オムビタスビル		
Y：オムビタスビル 25 mg	138 ± 27.9	4.9 ± 0.8	8.2 ± 1.1[b]	1340 ± 269	1610 ± 357[b]
Z：オムビタスビル 50 mg	239 ± 52.1	4.9 ± 1.1	8.4 ± 1.2[b]	2390 ± 488	2900 ± 640[b]
			パリタプレビル		
Y：パリタプレビル 200 mg	3880 ± 2600	4.7 ± 1.1	3.5 ± 0.6[b]	22300 ± 15800	22900 ± 16100[b]
Z：パリタプレビル 350 mg	10100 ± 3950	4.6 ± 1.3	3.4 ± 0.6[b]	79100 ± 39400	80600 ± 40200[b]
			リトナビル		
Y：リトナビル 150 mg	2510 ± 1020	5.3 ± 3.1	3.7 ± 0.7[b]	20100 ± 10100	19700 ± 9890[b]
Z：リトナビル 150 mg	2330 ± 759	6.1 ± 4.0	4.0 ± 0.8[b]	21400 ± 8270	21000 ± 8240[b]

a. 調和平均値 ± 疑似標準偏差値；$t_{1/2}$ の評価は β に関する統計学的検討に基づいた。
b. 終末消失相の濃度測定タイムポイント 3 つを用いて β を求めることができなかったので AUC_∞ 及び $t_{1/2}$ の算出値を得るために用いた N は異なった。
注： レジメン Y：治療用量のオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 250 mg，リトナビル 150 mg，dasabuvir* [redacted]mg.
レジメン Z：治療用量超過用量のオムビタスビル 50 mg，パリタプレビル 350 mg，リトナビル 150 mg，dasabuvir* [redacted]mg.

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験実施計画書番号（国）：M[redacted]-680（米国）（続き）

レジメン 試験群対対照群	薬物動態パラメータ	中心値[a]		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	点推定値[b]	90%信頼区間[c]
		オムビタスビル			
Z 対 Y	C_{max}	232	135	1.72	1.66 – 1.77
	AUC_t	2330	1310	1.77	1.73 – 1.82
	AUC_∞	2820	1570	1.79	1.74 – 1.84
		パリタプレビル			
Z 対 Y	C_{max}	9200	2970	3.10	2.70 – 3.57
	AUC_t	68500	16900	4.05	3.57 – 4.59
	AUC_∞	70900	17500	4.06	3.57 – 4.63
		リトナビル			
Z 対 Y	C_{max}	2190	2340	0.94	0.88 – 1.00
	AUC_t	20100	18000	1.11	1.07 – 1.16
	AUC_∞	20300	17700	1.14	1.09 – 1.20

a. 対数変換した値での最小二乗平均値を指数化
b. 対数変換した値での最小二乗平均値の差（治療用量超過用量群–治療用量群）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
注： レジメンY：治療用量のオムビタスビル 25 mg，パリタプレビル 250 mg，リトナビル 150 mg，dasabuvir* [redacted] mg.
レジメンZ：治療用量超過用量のオムビタスビル 50 mg，パリタプレビル 350 mg，リトナビル 150 mg，dasabuvir* [redacted] mg.

*新薬承認情報提供時に置き換え

付録 2.7.2.5.2　　ヒト生体試料を用いたパリタプレビルの薬物動態に関する試験報告書

試験種別	試験系	試験番号
吸収	Caco-2 細胞	A-1043422 Memo 22
分布	マウス，ラット，サル，イヌ，ヒト血漿	R&D/[redacted]/186
	ヒト血漿 (M[redacted]-215；肝機能障害)	R&D/[redacted]/103
	ヒト血漿 (M[redacted]-193；腎機能障害)	R&D/[redacted]/814
	ラット，イヌ，サル，ヒト血液	R&D/[redacted]/744
代謝	ラット，イヌ，サル，ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞，発現系 CYP アイソフォーム	R&D/[redacted]/1579
	マウス，ラット，イヌ，サル，ヒト肝細胞	R&D/[redacted]/743
薬物動態学的相互作用	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	R&D/[redacted]/1581
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	R&D/[redacted]/204
	ヒト肝ミクロソーム (UGT1A1 阻害)	R&D/[redacted]/914
	ヒト 肝細胞 (誘導)	R&D/[redacted]/1089
	トランスポーター基質 (OATP1B1)	A-1043422 Memo 15
	トランスポーター基質 (OATP1B3)	A-1043422 Memo 25
	トランスポーター基質 (OCT1)	A-1043422 Memo 37
	トランスポーター基質 (MDR1/P-gp，BCRP)	A-1043422 Memo 23
	トランスポーター阻害 (OATP1B1)	A-1043422 Memo 15
	トランスポーター阻害 (OATP2B1)	A-1043422 Memo 31
	トランスポーター阻害 (OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，MATE2K)	A-1043422 Memo 27
	トランスポーター阻害 (OCT2)	A-1043422 Memo 36
	トランスポーター阻害 (MDR1/P-gp)	A-1043422 Memo 24
	トランスポーター阻害 (BCRP)	A-1043422 Memo 24
	トランスポーター阻害 (BCRP)	A-1043422 Memo 28
	トランスポーター阻害 (MRP2)	A-1043422 Memo 29
	トランスポーター阻害 (BSEP)	A-1043422 Memo 30
	薬物相互作用の総括	R&D/[redacted]/811
	薬物相互作用の総括	R&D/[redacted]/1150

付録 2.7.2.5.3　　ヒト生体試料を用いたリトナビルの薬物動態に関する試験報告書

試験種別	試験系	試験番号
分布	ラット，イヌ，サル，ヒト血漿たん白	R&D/[redacted]/243
	ヒト全血	R&D/[redacted]/296 R&D/[redacted]/007
	ヒト血漿 (M96-604；肝機能障害)	R&D/[redacted]/309
薬物動態学的 薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	R&D/1[redacted]/745
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	R&D/[redacted]/746
	ヒト肝細胞 (誘導)	R&D/[redacted]/747
	トランスポーター基質 (OATP1B1，OATP1B3)	A-84538 Memo 49
	トランスポーター基質 (OCT1)	A-84538 Memo 55
	トランスポーター基質 (MDR1/P-gp，BCRP)	A-84538 Memo 50
	トランスポーター阻害 (OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，MATE2K)	A-84538 Memo 45
	トランスポーター阻害 (OCT2)	A-84538 Memo 45
	トランスポーター阻害 (OATP2B1)	A-84538 Memo 52
	トランスポーター阻害 (MDR1/P-gp)	A-84538 Memo 51 A-84538 Memo 53
	トランスポーター阻害 (BCRP)	A-84538 Memo 47 A-84538 Memo 51
	トランスポーター阻害 (MRP2)	A-84538 Memo 48
	トランスポーター阻害 (BSEP)	A-84538 Memo 46
	薬物相互作用の総括	R&D/[redacted]/1150

付録 2.7.2.5.4　　ヒト生体試料を用いたオムビタスビルの薬物動態に関する試験報告書

試験種別	試験系	試験番号
分布	ラット，イヌ，サル，ヒト血液	A-1233617 Memo 11
	マウス，ラット，ウサギ，イヌ，サル，ヒト血漿	R&D/1[redacted]/185
	マウス，ヒト血漿 (M29，M36)	A-1233617 Memo 29
	ヒト血漿 (M[redacted]-215；肝機能障害)	R&D/1[redacted]/103
	ヒト血漿(M[redacted]-193；腎機能障害)	R&D[redacted]/814
代謝	ラット，イヌ，サル，ヒト 肝ミクロソーム及び肝細胞	R&D/[redacted]/171
	発現系 CYP アイソフォーム	R&D/[redacted]/171
薬物動態学的 薬物相互作用	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	R&D/[redacted]/173
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	A-1233617 Memo 09
	ヒト肝ミクロソーム (阻害)	R&D/[redacted]/205
	ヒト肝ミクロソーム (UGT 阻害)	R&D/[redacted]/523
	ヒト肝細胞 (誘導)	R&D/[redacted]/1091
	トランスポーター基質(OATP1B1，OATP1B3)	A-1233617 Memo 23
	トランスポーター基質(OCT1)	A-1233617 Memo 38
	トランスポーター基質(MDR1/P-gp，BCRP)	A-1233617 Memo 40
	トランスポーター阻害(OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，MATE2K)	A-1233617 Memo 24
	トランスポーター阻害(OCT2)	A-1233617 Memo 37
	トランスポーター阻害(MDR1/P-gp，BCRP)	A-1233617 Memo 19
	トランスポーター阻害(MRP2)	A-1233617 Memo 27
	トランスポーター阻害(BSEP)	A-1233617 Memo 28
	薬物相互作用の総括	R&D/[redacted]/1150