2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.1.1 分析方法 2
2.7.1.1.1.1 分析方法の背景 2
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7

表一覧

表 2.7.1-1. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ 3
表 2.7.1-2. 分析方法の概要 4

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
BID	twice daily	1 日 2 回
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CV	coefficient of variation	変動係数
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス剤
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
ISR	incurred samples reanalysis	-
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NS	Nonstructural protein	非構造たん白質
OBV	ombitasvir	オムビタスビル
OBV/PTV/r	ombitasvir /ritonavir/ paritaprevir	オムビタスビル/リトナビル/パリタプレビル
PTV	paritaprevir	パリタプレビル
PTV /r	paritaprevir with ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル
QD	once a day	1 日 1 回
r	Ritonavir	リトナビル

2.7.1.1 背景及び概観

背景

パリタプレビル（ABT-450，以下「PTV」）は C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の非構造たん白質（NS）NS3/NS4A プロテアーゼの強力な阻害剤であり，NS5A 阻害剤であるオムビタスビル（ABT-267，以下「OBV」）とリバビリン併用又は非併用投与で開発された。PTV はリトナビルと共に（以下「PTV/r」）投与される。リトナビルは HCV に対して活性を持たず，薬物動態学的エンハンサー（その強力なチトクロム P450 3A4［CYP3A4］阻害による）として用いられ PTV のバイオアベイラビリティ及び終末相の消失半減期を増加させ，より低用量の PTV の 1 日 1 回投与を可能にする。

OBV/PTV/r 配合錠 12.5/75/50 mg は HCV ジェノタイプ 1 感染日本人患者に対するヴィキラックス®の市販製剤である。成人における推奨投与方法は，2 錠（OBV 25 mg，PTV 150 mg 及びリトナビル 100 mg）を 1 日 1 回（QD）食後投与である。これは HCV ジェノタイプ 2 感染日本人患者に対する剤形及び投与方法でもあり，第 III 相試験（M14-153 試験）では HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者にリバビリン 1 日 2 回（BID）との併用で使用された。

本申請では新たな生物薬剤学試験を実施していない。2.7.2 項に記載した第 I 相薬物相互作用試験は，いずれも OBV/PTV/r 12.5/75/50 mg 配合錠を用いて 25/150/100 mg 1 日 1 回投与で実施された。

2.7.1.1.1 分析方法

2.7.1.1.1.1 分析方法の背景

HCV 治療を目的とした米国アッヴィ社の直接作用型抗ウイルス薬（DAA）の開発の間に，ヒト血漿中の PTV，OBV 及びリトナビルを定量分析するために高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析（以下「LC-MS/MS」）を用いた特異的で高感度のバイオアナリシスの測定法が開発され，バリデーションが実施された（表 2.7.1-1）。その測定法では，個々の測定対象物質又はそれらの組み合わせの定量に対してバリデーションが実施された。凍結マトリクス中約–20°C での測定対象物質の長期安定性はいずれの試験に対しても試料測定期間に対して保証された（表 2.7.1-2）。定量の再現性は incurred samples reanalysis（以下「ISR」）の方法（Viswanathan, 2007）を用いて試料測定期間中に示された。

LC-MS/MS を用いた特異的で高感度のバイオアナリシスの測定法は，ヒト血漿中の以下のものの定量のために開発されバリデーションが実施された（表 2.7.1-2）。それらは，リバビリン，ジアゼパム，ノルジアゼパム，hydrocodone，アセトアミノフェン，carisoprodol，meprobamate，cyclobenzaprine，norcyclobenzaprine，メトホルミン，スルファメトキサゾール，トリメトプリム，ドルテグラビル，アバカビル，ラミブジン，ソホスブビル及びその代謝物 GS-331007 であった。すべてのバリデーションは定量法バリデーションが行われた各々の実験施設の社内標準操作手順書に従って実施された。定量の再現性は ISR の方法を用いて試料分析の間に各定量法につき少なくとも 1 回は示された（表 2.7.1-2）。

すべての試験のいずれの分析対象物質に対しても，すべての併用薬物が影響を及ぼさないことを確認するために測定の妨害に関する試験が実施された。

表 2.7.1-1. バリデーションが実施された分析方法報告書のまとめ

バリデーション報告書	報告施設	試験	化合物	マトリクス
R&D/[redacted]/184 並びに R&D/[redacted]/1095, R&D/[redacted]/1121, R&D/[redacted]/1250 で改訂	AbbVie	M14-153, M[redacted]-197, M[redacted]-012, M[redacted]-230, M[redacted]-228, M[redacted]-527	PTV，リトナビル，OBV, Dasabuvir, Dasabuvir の M1	血漿
c-da-1004243-val-lcms-pla-diazepam	Worldwide Clinical Trials	M[redacted]-197	ジアゼパム，ノルジアゼパム，オキサゼパム，テマゼパム	血漿
c-da-p1213-val-lcms-pla-hyd-apap	PPD	M[redacted]-197	Hydrocodone, アセトアミノフェン	血漿
m[redacted]012-analytical-plasma-car-cbp （バリデーション報告書は Appendix D として分析報告書に含まれる）	InVentiv Health Clinique	M[redacted]-012	Carisoprodol, Meprobamate, Cyclobenzaprine, Norcyclobenzaprine	血漿
c-da-11744v2-val-lcms-pla-metformin	CEDRA	M[redacted]-230	メトホルミン	血漿
m[redacted]230-analytical-plasma-smz-tmp （バリデーション報告書は Appendix D として分析報告書に含まれる）	InVentiv Health Clinique	M[redacted]-230	スルファメトキサゾール，トリメトプリム	血漿
c-da-p1297-val-lcms-pla-dolutegravir	PPD	M[redacted]-228	ドルテグラビル	血漿
m[redacted]228-analytical-plasma-abc-3tc （バリデーション報告書は Appendix D として分析報告書に含まれる）	InVentiv Health Clinique	M[redacted]-228	アバカビル，ラミブジン	血漿
c-da-4691401-val-lcms-pla-sofosbuvir	QPS	M[redacted]-527	ソホスブビル, GS-331007	血漿

表 2.7.1-2. 分析方法の概要

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度 (%Bias)[a]	分析間精度 (%CV)[a]	安定性	ISR
AbbVie R&D/[redacted]/184 並びに R&D/[redacted]/1095, R&D/[redacted]/1121, R&D/[redacted]/1250 で改訂	PTV	LC-MS/MS 5 in 1 untreated	0.601	0.601 から 408	–1.1% から 6.2% (isocratic) –1.0% から 4.5% (gradient)	2.5%から 3.9% (isocratic) 5.0%から 7.0% (gradient)	940 日 (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/184 並びに R&D/[redacted]/1095, R&D/[redacted]/1121, R&D/[redacted]/1250 で改訂	OBV	LC-MS/MS 5 in 1 untreated	0.462	0.462 から 313	–1.0% から 3.7% (isocratic) 0.7% から 4.7% (gradient)	2.7%から 4.2% (isocratic) 3.8%から 5.3% (gradient)	940 日 (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/184 並びに R&D/[redacted]/1095, R&D/[redacted]/1121, R&D/[redacted]/1250 で改訂	リトナビル	LC-MS/MS 5 in 1 untreated	4.93	4.93 から 3340	–1.9%から 4.1% (isocratic) –4.3%から –0.1% (gradient)	2.7%から 7.1% (isocratic) 2.8%から 4.2% (gradient)	940 日 (–20°C)	あり
AbbVie R&D/[redacted]/1047 並びに R&D/[redacted]/1094 で改訂	リバビリン	LC-MS/MS	98.1	98.1 から 20200	1.2%から 3.9%	2.0%から 3.1%	973 日 (–20°C)	あり
Worldwide Clinical Trials c-da-1004243-val-lcms-pla-diazepam	ジアゼパム ノルジアゼパム オキサゼパム[b] テマゼパム[b]	LC-MS/MS	いずれも 1.00	いずれも 1.00 から 500	0.5%から 9.7% 1.5%から 5.7% 3.0% から 9.3% -5.3%から 4.3%	5.6%から 7.1% 6.8%から 8.1% 6.2%から 7.4% 5.8%から 8.6%	95 日 (–20°C)	あり M[redacted]-197

表 2.7.1-2. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度 (%Bias)[a]	分析間精度 (%CV)[a]	安定性	ISR
PPD c-da-p1213-val-lcms-pla-hyd-apap	Hydrocodone アセトアミノフェン	LC-MS/MS	0.100 100	0.100 から 50.0 100 から 15000	-8.15%から 4.11% -6.33%から 3.46%	3.19%から 19.0% 3.64%から 5.19%	636 日 (–20°C)	あり M[redacted]-197
InVentiv Health Clinique m[redacted]012-analytical-plasma-car-cbp （バリデーション報告書は Appendix D として分析報告書に含まれる）	Carisoprodol Meprobamate Cyclobenzaprine Norcyclobenzaprine	LC-MS/MS	30.0 30.0 0.050 0.005	30.0 から 3000 30.0 から 3000 0.050 から 12.5 0.005 から 2.50	-4.10%から 0.96% -1.13%から 1.46% -5.38%から 0.07% -7.03%から 0.03%	3.29%から 8.73% 3.35%から 7.80% 2.05%から 4.91% 2.82%から 9.28%	39 日 68 日 (–20°C)	あり M[redacted]-012
CEDRA c-da-11744v2-val-lcms-pla-metformin	メトホルミン	LC-MS/MS	20.0	20.0 から 3000	-2.9%から -0.8%	3.1%から 5.2%	104 日 (–20°C)	あり M[redacted]-230
InVentiv Health Clinique m[redacted]230-analytical-plasma-smz-tmp （バリデーション報告書は Appendix D として分析報告書に含まれる）	スルファメトキサゾール トリメトプリム	LC-MS/MS	500 10.0	500 から 200000 10.0 から 4000	-2.20%から 5.64% -4.95%から 0.12%	2.67%から 3.66% 2.99%から 8.11%	238 日 (–20°C)	あり M[redacted]-230
PPD c-da-p1297-val-lcms-pla-dolutegravir	ドルテグラビル	LC-MS/MS	20.0	20.0 から 20000	-0.80%から 1.12%	3.21%から 5.96%	81 日 (–20°C)	あり M[redacted]-228

表 2.7.1-2. 分析方法の概要（続き）

実施施設 報告書番号	化合物	方法	LLOQ (ng/mL)	線形範囲 (ng/mL)	分析間真度 (%Bias)[a]	分析間精度 (%CV)[a]	安定性	ISR
InVentiv Health Clinique m[redacted]228-analytical-plasma-abc-3tc （バリデーション報告書は Appendix D として分析報告書に含まれる）	アバカビル ラミブジン	LC-MS/MS	5.00 10.0	5.00 から 5000 10.0 から 5000	-2.13%から 1.69% -3.19%から 3.43%	2.78% から 11.89% 2.47%から 4.56%	124 日 (–20°C)	あり M[redacted]-228
QPS c-da-4691401-val-lcms-pla sofosbuvir	ソホスブビル GS-331007	LC-MS/MS	5.00 10.0	5.00 から 5000 10.0 から 10000	0.0%から 8.5% -3.5%から 7.3%	2.8%から 4.4% 2.1%から 4.4%	361 日 (-20°C, –70°C)	あり M[redacted]-527

LLOQ = 定量下限

a. 分析間真度（%bias）及び分析間精度（%CV）は，バリデーションで精度及び真度の評価のために指定した分析から得た統計量であった。

b. ジアゼパムの微量代謝物であるオキサゼパム及びテマゼパムの測定濃度の大部分は LLOQ 未満であったので，M12-197 治験総括報告書にはオキサゼパム及びテマゼパムの統計解析を示さなかった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 1
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした初回申請時の臨床薬理の概要 6
2.7.2.1.2 HCV ジェノタイプ 2 申請における臨床薬理の概要 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 欧米人（海外）被験者を対象とした，通常併用投与される薬剤との薬物間相互作用試験 12
2.7.2.2.2 欧米人（海外）被験者を対象とした HIV 薬との薬物間相互作用試験 25
2.7.2.2.3 欧米人（海外）被験者を対象とした HCV 薬ソホスブビルとの薬物間相互作用試験 29
2.7.2.2.4 薬力学試験 31
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1 内因性因子 31
2.7.2.3.1.1 HCV 感染日本人被験者における薬物動態 31
2.7.2.3.1.2 年齢，体重及び性別の影響 33
2.7.2.3.1.3 肝機能障害の影響 34
2.7.2.3.2 薬物間相互作用試験 34
2.7.2.3.2.1 薬物間相互作用試験 35
2.7.2.3.2.2 DAA 3 剤レジメンの薬物間相互作用データの DAA 2 剤レジメンへの外挿 40
2.7.2.3.2.3 用量調節が必要でない DAA の曝露量変化についての妥当性 42
2.7.2.3.2.4 禁忌となる薬物療法 43
2.7.2.3.3 薬力学 43
2.7.2.3.3.1 HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に DAA 併用療法を投与後のウイルス学的反応 43
2.7.2.3.4 母集団薬物動態と薬力学との関連性 44
2.7.2.3.4.1 母集団薬物動態解析 44
2.7.2.3.4.2 曝露量-反応解析 46
2.7.2.3.4.2.1 曝露量対有効性 46
2.7.2.3.5 用量設定 47
2.7.2.3.5.1 第 II 相試験における OBV，PTV 及びリトナビルの用量設定 47

2.7.2.3.5.2 第 III 相試験におけるオムビタスビル及びパリタプレビルの用量設定 50
2.7.2.3.5.3 リバビリンの影響及びリバビリンの用量 53
2.7.2.3.5.4 用量設定の確認 54
2.7.2.3.6 投与期間の妥当性 55
2.7.2.4 付録 57

表一覧

表 2.7.2-1. CYP アイソフォームによる OBV，PTV 及びリトナビルの *in vitro* 代謝 8
表 2.7.2-2. OBV，PTV 及びリトナビルの薬物相互作用の可能性：メカニズムに基づく静的モデルを基に算出した R 値 9
表 2.7.2-3. *In vitro* データ又はノックアウトマウスのデータに基づくトランスポーターの基質及び阻害剤としての DAA 10
表 2.7.2-4. Dasabuvir 存在下及び非存在下での OBV/PTV/r との第 I 相 DDI 試験 12
表 2.7.2-5. HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者を対象として OBV と併用した PTV 及びリトナビルの投与 1 日目における薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）（M12-536 試験） 32
表 2.7.2-6. HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者を対象として PTV/r と併用したときの投与 1 日目における OBV の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）（M12-536 試験） 32
表 2.7.2-7. HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染非肝硬変日本人被験者に OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg を 1 日 1 回投与後の定常状態曝露量（幾何平均値［CV%］） 33
表 2.7.2-8. OBV，PTV 及びリトナビルに及ぼす肝硬変（Child-Pugh A）の影響 34
表 2.7.2-9. OBV 及び PTV の薬物動態に及ぼす併用薬の影響 36
表 2.7.2-10. OBV/PTV/r 及び Dasabuvir が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 37
表 2.7.2-11. DAA 3 剤レジメンから DAA 2 剤レジメンに外挿した臨床薬物相互作用試験 41
表 2.7.2-12. DAA 3 剤又は DAA 2 剤レジメンとの DDI 試験でみられた OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量（C_{max} 又は AUC）の最大変化率 43
表 2.7.2-13. HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に PTV/r+ OBV を 1 日 1 回，12 週間投与後のウイルス学的反応 44
表 2.7.2-14. 母集団薬物動態モデルの種別及びパラメータ 45
表 2.7.2-15. 母集団薬物動態解析の結果：共変量の影響 46

表 2.7.2-16. 第 II 相 M12-998 及び M12-536 試験で未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に DAA 2 剤（PTV/r + OBV）± RBV を 12 週間投与後の再燃率 53
表 2.7.2-17. M14-153 試験の有効性主要解析対象集団における SVR12 達成率 54
表 2.7.2-18. HCV 感染非肝硬変及び肝硬変日本人被験者における事後定常状態曝露量 55

図一覧

図 2.7.2-1. M[redacted]-197 試験パート I（DAA 3 剤レジメン + ジアゼパム）の中心値比及び 90%信頼区間 14
図 2.7.2-2. M[redacted]-197 試験パート II（DAA 3 剤レジメン + Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェン）の中心値比及び 90%信頼区間 16
図 2.7.2-3. M[redacted]-012 試験パート I（DAA 3 剤レジメン + Carisoprodol）の中心値比及び 90%信頼区間 19
図 2.7.2-4. M[redacted]-012 試験パート II （DAA 3 剤レジメン + Cyclobenzaprine）の中心値比及び 90%信頼区間 21
図 2.7.2-5. M[redacted]-230 試験パート I（DAA 3 剤レジメン + メトホルミン）の中心値比及び 90%信頼区間 23
図 2.7.2-6. M[redacted]-230 試験パート II（DAA 3 剤レジメン + スルファメトキサゾール / トリメトプリム）の中心値比及び 90%信頼区間 24
図 2.7.2-7. M[redacted]-228 試験アーム 1（DAA 3 剤レジメン + ドルテグラビル）の中心値比及び 90%信頼区間 26
図 2.7.2-8. M[redacted]-228 試験アーム 2（DAA 3 剤レジメン + アバカビル / ラミブジン）の中心値比及び 90%信頼区間 28
図 2.7.2-9. M[redacted]-527 試験アーム 2（DAA 2 剤レジメン + ソホスブビル）の中心値比及び 90%信頼区間 30
図 2.7.2-10. PTV の AUC 平均値に及ぼす用量増加の影響（リトナビル対 PTV ） 50
図 2.7.2-11. M12-536 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者における治療中のウイルス学的治療不成功（ウイルス学的リバウンド） 52
図 2.7.2-12. HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に様々な期間で DAA 2 剤 + RBV を投与したときの%SVR の予測中央値及び 90%予測区間 56

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	AUC from 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	-
BSEP	Bile Salt Export Pump	-
BID	twice daily (Latin, bis in die)	1 日 2 回
BMI	Body Mass Index	体容量指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CrCL	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
C_{trough}	trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス剤
DDI	Drug-Drug Interaction	薬物間相互作用
EC_{50}	concentration required for 50% effect	50%有効濃度
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
MRP	Multidrug Resistance-Asscociated Protein	-
NS	Nonstructural protein	非構造たん白質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anioin Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV	ombitasvir	オムビタスビル
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PTV	paritaprevir	パリタプレビル
PTV /r	paritaprevir with ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル
OBV/PTV/r	ombitasvir /ritonavir/ paritaprevir	オムビタスビル/リトナビル/パリタプレビル
pegIFN	Pegylated Interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-Glycoprotein	P 糖たん白質

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
QD	once daily	1日1回
QID	for times a day	1日4回
QTcF	Fridericia's correction formula	Fridericiaの式で算出した心拍数補正QT間隔
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
r	Ritonavir	リトナビル
SD	Standard Deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	半減期
T_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	ウリジン5′-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
SVR	Sustained Virologic Response	持続性ウイルス学的著効
V/F	Apparent Volume of Distribution	見かけの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

オムビタスビル（非構造たん白質［以下「NS」］5A［NS5A］阻害薬，以下「OBV」），パリタプレビル（強力なNS3/NS4Aプロテアーゼ阻害薬，以下「PTV」）及びリトナビル（チトクロムP450 3A［CYP3A］の強力な阻害による薬物動態学的エンハンサー）からなる，リバビリン（以下「RBV」）を含まない2種の直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）レジメンが，C型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ1慢性感染の治療薬として最近日本で承認された。RBV（体重換算量）併用DAA 2剤レジメンはHCVジェノタイプ2慢性感染日本人に対する治療のための「市販予定」レジメンであり，本申請の対象である。

オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）は配合錠2錠より成り，1日1回（以下「QD」）投与される（総用量25/150/100 mg）。OBV/PTV/rは食後投与することが推奨されている。OBVは*in vitro*において動物種を通じてわずかな肝代謝を受けるが，*in vivo*では主にアミド加水分解により代謝される。PTVは主にCYP3Aにより代謝される。用量100 mgのリトナビルは，CYP3Aアイソザイムを強力に阻害することにより PTVの薬物動態学的エンハンサーとして用いられる。HCVジェノタイプ2感染患者に対して，DAA 2剤レジメンはRBVと併用投与され，その際RBVは体重に基づき1日用量400 mgから1000 mgを1日2回（以下「BID」）に分けて投与される。RBVはDAA 2剤レジメンの薬物動態に対して相互作用を示さない。

2.7.2.1.1 HCVジェノタイプ1感染患者を対象とした初回申請時の臨床薬理の概要

OBV，PTV/rの臨床薬理に関する詳細な情報はHCVジェノタイプ1感染患者を対象とした初回申請時に提出した。このHCVジェノタイプ1に対するDAA 2剤併用療法の初回申請時の情報はジェノタイプ2のDAA 2剤 + RBV併用療法にも適用される。レビューにおいて最近新たに実施した薬物間相互作用（以下「DDI」）試験のメカニズムを解りやすくするため，初回申請時に提出したOBV及びPTVの臨床薬理学的性質のまとめを本項で記載した。PTVは，より低用量で1日1回投与を可能とするため，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する。日本人被験者において，リトナビル100 mgと併用投与したときのPTVの終末相の消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）の平均値は4–7時間であり，1日1回反復投与後の蓄積は約1.5倍である。PTVはCYP3Aの基質であることに加え，様々な取込み及び排出トランスポーター（有機アニオン輸送ポリペプチド1Bサブファミリー［以下「OATP1B」］，P糖たん白質（以下「P-gp」），Breast Cancer Resistance Protein（以下「BCRP」）及びMultidrug Resistance-Asscociated Protein 2（以下「MRP2」）の基質及び阻害剤でもある。PTVをリトナビルと共に投与したときの曝露量は用量比を上回る増加を示す。リトナビルはCYP3A基質 / 阻害剤であることに加え，P-gpの基質でもあり，排出トランスポーターであるP-gp及びBCRPの阻害剤でもある。OBVは主としてアミド加水分解により代謝され，P-gpの基質である。

OBVは，欧米人被験者では薬物動態が線形であるが，日本人被験者では曝露量が用量比を上回る。日本人被験者で線形性が認められなかったのは，サンプルサイズが小さく評価用量が2

用量のみであったためと考えられる。OBV を 1 日 1 回投与したときの $t_{1/2}$ は約 24 時間である。OBV は $t_{1/2}$ が長いにもかかわらず，1 日 1 回反復投与後の蓄積が 40%未満である。

PTV 及び OBV の血漿たん白結合率は高く（PTV の場合 97%超，OBV の場合 99%超），主に胆汁中に排泄され腎排泄はわずか（1%未満）である。同様に，リトナビルのたん白結合率は 99%超であり腎排泄はわずかである。

PTV，リトナビル及び OBV の摂食下での曝露量は空腹時の各々約 3–5 倍，1.3–1.4 倍及び 1.7–2 倍であった。このため，日本人被験者を対象とした第 I，II 及び III 相試験ではいずれも，これらの化合物を食後投与した。

PTV/r（250/100 mg 及び 200/100 mg）を OBV 25 mg と併用投与したところ，OBV の曝露量が 46%–63%増加した。日本人被験者において，治療用量（25 mg）の OBV により PTV（用量 200 mg）の曝露量が 50%–57%減少した。

臨床薬理試験を実施し，各 DAA を日本人被験者及び欧米人被験者に単独投与及び併用投与したときの薬物動態の特性を明らかにした。DDI 試験及び特別な集団（腎機能障害及び肝機能障害）を対象とする試験は，欧米人被験者を対象として主に DAA 2 剤（PTV/r + OBV）又は DAA 3 剤（PTV/r + OBV +dasabuvir）を用いて実施し，併用投与時の用量に関する推奨事項を決定した。欧米人被験者におけるこれらのデータを日本人被験者に外挿し，日本で評価されるレジメンの用量に関する推奨事項を決定した。

メカニズムに基づく薬物間相互作用により，取込み及び排出トランスポーター又は CYP3A 酵素の阻害による OBV への影響は軽微であるが，PTV の曝露量は最大 2 倍増加することが示された。CYP3A の誘導により，PTV，リトナビル及び OBV の曝露量が減少した。したがって，中程度及び強力な CYP3A 誘導剤は，DAA 2 剤レジメンとの併用は禁忌である。

鋭敏な CYP3A 基質並びに OATP1B，BCRP 及び P-gp の基質の曝露量は，DAA 併用レジメンにより顕著に増加した。併用レジメンは CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害しなかったが，CYP2C19 基質の曝露量は約 50%減少した。ウリジン 5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（以下「UGT」）1A1 の基質の曝露量の増加はごくわずかから軽度であった。

腎機能障害被験者において，OBV 及び PTV の薬物動態の変化はごくわずかであった（変化率 25%以下）。軽度及び中等度の肝機能障害被験者では，PTV 及び OBV の曝露量に軽微から軽度の変化がみられた（OBV は変化なしから約 30%低下，PTV は約 50%減少から約 60%増加）が，重度の肝機能障害被験者では，PTV の曝露量が顕著に増加した（9 倍超）。

綿密な QTc（TQTc）試験の成績から，DAA 3 剤併用療法は治療用量及び治療用量を上回る用量における曝露量で，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）E14 ガイダンスで定義した Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（QTcF）を延長させないことが示された。

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

PTV，OBV 及びリトナビルの代謝における CYP の関与について表 2.7.2-1 に要約する。

表 2.7.2-1. CYP アイソフォームによる OBV，PTV 及びリトナビルの *in vitro* 代謝

	CYP の関与		
CYP	OBV	PTV	リトナビル
CYP3A4/5	軽度	優位	優位
CYP2C8	重要でない	--	--

in vivo で，OBV はアミド加水分解の後，酸化的代謝を受ける。一部の試験で，OBV/PTV/r をもう一つの DAA である dasabuvir と併用した。dasabuvir は主に CYP2C8 により代謝され，より程度は低いが CYP3A4 により代謝される（R&D/[redacted]/0893）。

薬物相互作用の原因となる DAA 及びリトナビルの CYP/UGT 酵素阻害能について，メカニズムに基づく静的阻害モデルを用いて計算した R 値を基に評価し，表 2.7.2-2 に要約する（R&D/14/1150）。R 値算出に用いた最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）値は，健康日本人被験者に OBV/PTV/r を 25/150/100 mg の用量で 1 日 1 回併用投与後の定常状態での幾何平均濃度を基にした（M[redacted]-247 試験）。PTV は，*in vitro* において CYP3A4 の弱い誘導剤でもある。リトナビルは *in vitro* で CYP3A，CYP2B6 及び CYP2C8 の誘導剤である（R&D/[redacted]/747）。更に，多数の薬物動態試験から，リトナビルは CYP3A，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導することが示唆されている（Foisy 2008）。リトナビルは CYP3A に対し混合的な作用（誘導と阻害の両方）を有すると考えられているが，阻害的相互作用の方がはるかに優位である（Foisy 2008）。

表 2.7.2-2. OBV，PTV 及びリトナビルの薬物相互作用の可能性：メカニズムに基づく静的モデルを基に算出した R 値

	R 値		
酵素	OBV	PTV	リトナビル
C_{max} (ng/mL)[a]	154	3840	1748
CYP3A4	--	--	14.8
CYP2C9	--	--	1.15
CYP2C8	1.00	1.03	1.06
CYP2C19	--	--	1.02
CYP2B6	--	--	1.09
CYP2D6	--	--	1.08
UGT1A1	1.00	1.12	1.05
UGT1A4	--	1.06	--
UGT1A6	--	1.01	--
UGT1A9	--	--	--
UGT2B7	--	--	--

a. 日本人被験者を対象とした第 III 相試験製剤（OBV/PTV/r 配合錠）を評価した M[redacted]-247 試験の定常状態における幾何平均値。

UGT1A1 に関する R 値の予測から，DAA 2 剤レジメンに含まれる個々の化合物は UGT1A1 の基質である化合物と併用しても相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆される（R 値 1.25 未満）。過去の *in vivo* データから，リトナビルが UGT 誘導を引き起こすことが明らかにされている（van der Lee 2006）。

M[redacted]-392 試験において，ラルテグラビル（UGT1A1 基質）と中等度から弱い臨床相互作用（22%以下の増加）が認められた。これは DAA 2 剤レジメンのすべての化合物による UGT1A1 に対する複合的な効果に基づくと説明できる。したがって，この相互作用に基づけば，DAA 2 剤併用による UGT 阻害はリトナビルによる誘導能を上回る可能性がある。

予測 R 値が 1.25 未満であることから，UGT1A4 及び UGT1A6 の基質である薬物と PTV との相互作用の可能性は低いと予測される（R&D/14/1150）。PTV 及びリトナビルは，臨床上関連する濃度で UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しないと予想される（50%阻害濃度［以下「IC_{50}」］> 50 µmol/L）。

OBV は，臨床上意義のある濃度で UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害しないと予想される（IC_{50} > 50 µmol/L）。

DAA は，CYP 阻害剤であることに加え薬物トランスポーターの基質及び / 又は阻害剤でもある。DAA が臨床で基質となる又は阻害する可能性のあるトランスポーターの一覧を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3. *In vitro* データ又はノックアウトマウスのデータに基づくトランスポーターの基質及び阻害剤としての DAA

トランスポーター	基質 [a]	阻害剤 [b]
P-gp	PTV，リトナビル，OBV	PTV，リトナビル
BCRP	PTV	PTV，リトナビル
OATP1B1	PTV	PTV
OATP1B3	PTV	PTV
MRP2	PTV	PTV
BSEP	評価せず	PTV，リトナビル

a. P-gp 及び BCRP の正味の efflux 比 ＞2 であること及び OATP のミカエリス定数（K_m）値に基づく。

b. P-gp 及び BCRP の場合，推定腸内濃度（用量/250 mL）/IC_{50}＞10 又は C_{max}/IC_{50}＞0.1 であること，OATP の場合 R 値 ＞1.25 であることに基づく。

BSEP：Bile Salt Export Pump

R&D/14/1150 参照

OBV/PTV/r レジメンの場合，遊離型薬物の血漿中曝露量は腎臓のトランスポーターである有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）2，Multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 又は MATE2K を阻害するほど十分ではないと予想される（非結合 C_{max}/IC_{50}＜0.1）。PTV，リトナビル又は OBV は，臨床上関連する濃度において OCT1 を阻害しないと予想される。

2.7.2.1.2 HCV ジェノタイプ 2 申請における臨床薬理の概要

HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした国内初回申請以降，HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者を対象とした DAA 2 剤 + RBV 併用療法の第 III 相臨床 M14-153 試験（GIFT-2）を実施した。リバビリンは肝で消失することはなく，肝で消失する DAA 又は他の化合物と相互作用しないと推定されるので，HCV ジェノタイプ 1 に対する初回申請で示したリバビリン非併用下での DAA 併用療法を用いて実施した臨床薬理試験は，今回の HCV ジェノタイプ 2 に対する申請にも適用可能である。DAA とリバビリンとの間に相互作用が起こらないことは，母集団薬物動態解析を用いた HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染日本人被験者を対象とした第 III 相試験で確認された。DAA レジメンの推奨投与方法を決めるため，HCV 感染患者で通常用いられる 12 種類の薬物療法に関する第 I 相 DDI 試験が，健康な外国人被験者において追加実施された。その薬物療法のいくつかは CYP3A 及び / 又は CYP2C19 の基質からなり，1 つは CYP2C8 の中程度又は弱い阻害剤であった。

更に，終末相の $t_{1/2}$ の平均値に顕著な変化が認められた相互作用に関してノンパラメトリック重ね合わせを実施した（R&D/[redacted]/0530）。本解析の目的は，単回投与後の濃度－時間プロファイルの変化に基づき，相互作用の程度が定常状態と単回投与後とで異なるかを調べることであっ

た（特に最高血漿中濃度［C_{max}］実測値の差）。R&D/[redacted]/0530 の試験結果及び結論を本要約に示す。

本要約に記載した試験はすべて，OBV/PTV/r の 12.5/75/50 mg 配合錠を総用量 25/150/100 mg となるよう 1 日 1 回投与した。DAA 3 剤レジメンの試験（OBV/PTV/r に NS5B ポリメラーゼ阻害剤の dasabuvir を併用）では，dasabuvir 錠 [redacted] mg を 1 日 2 回投与した。

本臨床薬理概要では，新規第 I 相 DDI 5 試験の結果及びノンパラメトリック重ね合わせ法を用いたこれらの定常状態下 DDI のシミュレーションについて要約する。DAA 3 剤レジメンを用いた DDI 試験の結果を DAA 2 剤レジメンに外挿した。更に，日本人被験者を対象として，RBV の併用下又は非併用下での DAA 2 剤レジメンによる OBV，PTV 及びリトナビルの母集団薬物動態について記載する。HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者における DAA 2 剤 + RBV 併用療法の用量及び投与期間の妥当性についても記載する。

HCV ジェノタイプ 2 申請のための新規第 I 相 DDI 試験の要約を 2.7.2.2 項に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

HCV ジェノタイプ 1 に対する DAA 2 剤療法の初回申請において，臨床薬理に関する 43 試験を要約し提出した。これらの試験の結果及び推奨事項は HCV ジェノタイプ 2 に対する DAA 2 剤 + RBV 併用療法にも適用される。

HCV ジェノタイプ 1 の申請の後，DAA 2 剤及び/又は DAA 3 剤レジメンを用いて第 I 相 DDI 5 試験が完了したので，結果を本項に記載する。適用できる場合，本概要を通して DAA 3 剤レジメンを評価した試験の結論を DAA 2 剤レジメンに外挿した。

本項で述べる第 I 相 DDI 臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-4 に示す。これには次の試験が含まれる。

- 欧米人被験者を対象とする通常併用投与される 8 種類の薬剤との DDI 3 試験
- 欧米人被験者を対象とする 3 種類のヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）感染治療薬との DDI 1 試験
- 欧米人被験者を対象とする HCV 治療薬ソホスブビルとの DDI 1 試験

表 2.7.2-4. Dasabuvir 存在下及び非存在下での OBV/PTV/r との第 I 相 DDI 試験

試験	内容
通常併用投与投与される薬剤との薬物間相互作用	
OBV/PTV/r + Dasabuvir	
M[redacted]-197	ジアゼパム及び hydrocodone bitartrate*/ アセトアミノフェン
M[redacted]-012	筋弛緩薬（carisoprodol*及び cyclobenzaprine*）
M[redacted]-230	メトホルミン及びスルファメトキサゾール / トリメトプリム
HIV 薬との薬物間相互作用試験	
OBV/PTV/r + Dasabuvir	
M[redacted]-228	ドルテグラビル及びアバカビル / ラミブジン
HCV 薬との薬物間相互作用試験	
OBV/PTV/r	
M[redacted]-527	ソホスブビル

* 国内未承認

第 I 相 DDI 試験各々の試験デザイン，結果及び結論は本臨床薬理試験概要で論述する。これらの試験の一覧表を付録 2.7.2.4 に示し，要旨を 2.7.6 項に示す。

2.7.2.2.1 欧米人（海外）被験者を対象とした，通常併用投与される薬剤との薬物間相互作用試験

M[redacted]-197 試験：ジアゼパム又は Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェンとの DDI 試験

目的：健康成人被験者を対象として，定常状態にある OBV/PTV/r 及び dasabuvir が，ジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン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その逆について調べる。

試験デザイン：健康状態が概して良好な 30 名の成人男女被験者を，各パート 15 名，2 パートからなる試験に組入れた。投与方法及び投与時期を次の表に記載する。

	レジメン	
パート	ジアゼパムの単回投与（パート I）又は Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェンの単回投与（パート II）	OBV/PTV/r (QD)及び Dasabuvir (BID)
I	試験 1 日目及び 36 日目	試験 22–45 日目
II	試験 1 日目及び 17 日目	試験 3–18 日目

治験薬はいずれも非絶食条件下で投与した。

パート I：ジアゼパム 2 mg，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD +dasabuvir [redacted] mg BID

パート II：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID

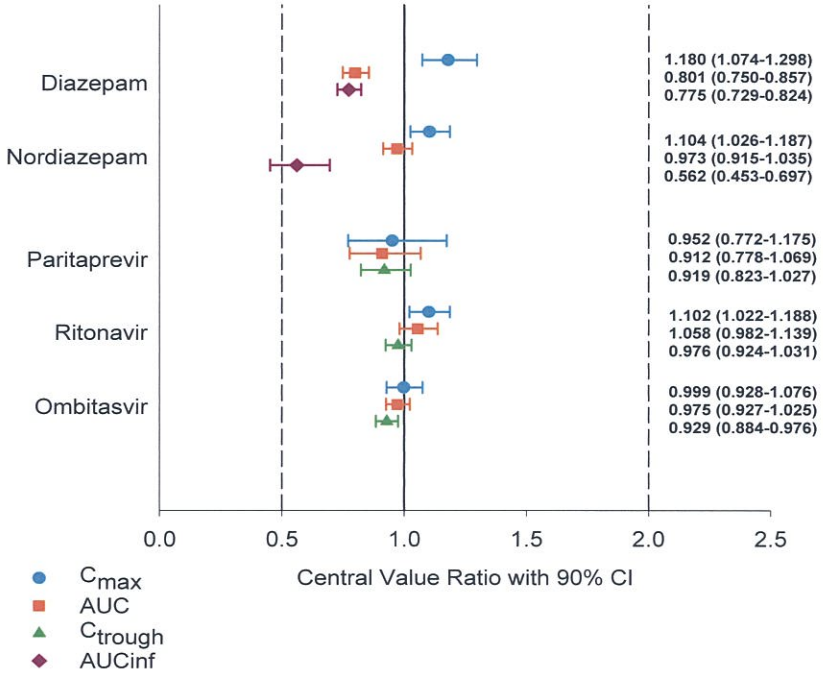
パートIでは，DAA及びリトナビルの濃度測定用血液試料を試験35日目及び36日目に採取し，ジアゼパム，ノルジアゼパム及び微量代謝物であるオキサゼパム及びテマゼパムの濃度測定用血液試料を試験1日目及び36日目に採取した。パートIIでは，DAA及びリトナビルの濃度測定用血液試料を試験16日目及び17日目に採取し，hydrocodone及びアセトアミノフェンの濃度測定用血液試料を試験1日目及び17日目に採取した。

パートIの試験結果：DAA 3剤レジメン + ジアゼパム：

単回投与したジアゼパムと定常状態にあるDAA 3剤レジメンとの間の薬物動態学的相互作用

OBV，PTV及びリトナビル（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（試験36日目対1日目）を比較するため，中心値比及び90%信頼区間（以下「CI」）を図2.7.2-1に示す。

図 2.7.2-1. M[redacted]-197 試験パートⅠ（DAA 3 剤レジメン + ジアゼパム）の中心値比及び 90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
ノルジアゼパムの 0 時点から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t）は，DAA 3 剤レジメン併用併用時でジアゼパム単独投与時に比べわずか 3%低かった。外挿した部分の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の比率は，ジアゼパム単独投与時は 46%，DAA 3 剤レジメン併用投与時は 20%であった。
AUC = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 0 時点から 24 時間までの AUC（AUC_{24}），ジアゼパム及びノルジアゼパムの場合 AUC_t，血漿中トラフ濃度（C_{trough}）= OBV，PTV 及びリトナビルの場合 C_{24}
AUC_{inf} = 0 時点から無限大時間までの AUC

ジアゼパム 2 mg を単回経口投与しても，OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC 及び血漿中トラフ濃度［C_{trough}］）に影響を及ぼさなかった（変化率 10%以下）。したがって，ジアゼパムと併用投与する際，OBV/PTV/r の用量調節は不要である。

DAA 3 剤レジメンと併用投与したところ，ジアゼパム及びノルジアゼパムの C_{max} 値は各々約 18%及び 10%増加し，0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_{inf}）値は各々約 22%及び 44%減少した。ノルジアゼパムの AUC_{inf} は 44%減少したが，AUC_t の減少はわずか 3%であった。この差はおそらく，ノルジアゼパムについて外挿した部分の面積が大きかったことを反映していると考えられる（DAA 3 剤レジメン併用時及び非併用時に各々20%及び 46%）。ジアゼパムの微量代謝物であるオキサゼパム及びテマゼパムの薬物動態パラメータは，オキサゼパム及びテマゼパムの測定濃度の大部分が定量限界未満であったため，示していない。

定常状態にあるジアゼパムと DAA 3 剤レジメンとの相互作用の予測

ジアゼパム 2 mg の 1 日 4 回（QID）投与を DAA 3 剤レジメンと併用したときの定常状態シミュレーションの結果，ジアゼパムの C_{max} 及び投与間隔の AUC（以下「AUC_{tau}」）は 20%–23%減少したのに対し，ノルジアゼパムの定常状態曝露量は C_{max} 及び AUC_{tau} ともに 35%減少した（R&D/[redacted]/0530）。

したがって，DAA 及びリトナビルと併用するときのジアゼパムの用量に関する推奨事項は，定常状態にある場合と単回投与後とで同じである。定常状態にあるジアゼパムの予測に関する詳細は別の報告書（R&D/[redacted]/0530）に記載する。

パート I の結論：DAA 3 剤レジメン + ジアゼパム：

ジアゼパムは CYP3A4 により微量代謝物であるテマゼパムに代謝され，CYP3A4 及び CYP2C19 により主代謝物ノルジアゼパムに代謝される（Valium® [diazepam] Prescribing Information, Hoffmann-La Roche Inc.）。ノルジアゼパム及びテマゼパムは，CYP3A によりさらに代謝され，別の微量活性代謝物であるオキサゼパムとなる。テマゼパム及びオキサゼパムは大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，DAA 3 剤レジメン併用下でもジアゼパムの曝露量は顕著に増加しなかった。ジアゼパムの C_{max} は 18%増加したが，これはおそらく腸の CYP3A が阻害されたためと思われる。ジアゼパムの AUC は 22%減少したが，これはおそらくリトナビルにより CYP2C19 が誘導されたためと考えられる。DAA 3 剤レジメンにより CYP3A4 が阻害されたため，ジアゼパムが主に CYP2C19 により代謝されるようになったこと，及びリトナビルが CYP2C19 の代謝を誘導したことにより，ジアゼパムの AUC が減少した可能性がある。

リトナビルを介して CYP2C19 が誘導された後にノルジアゼパムの曝露量が増加すると予想されるにもかかわらず，実際にはノルジアゼパムの AUC は DAA レジメンの併用下で減少した。ジアゼパムの AUC が減少したときにノルジアゼパムの AUC が増加しなかった理由は不明である。考えられる原因として，リトナビルがノルジアゼパムからオキサゼパムへのさらなる代謝も誘導した可能性がある。

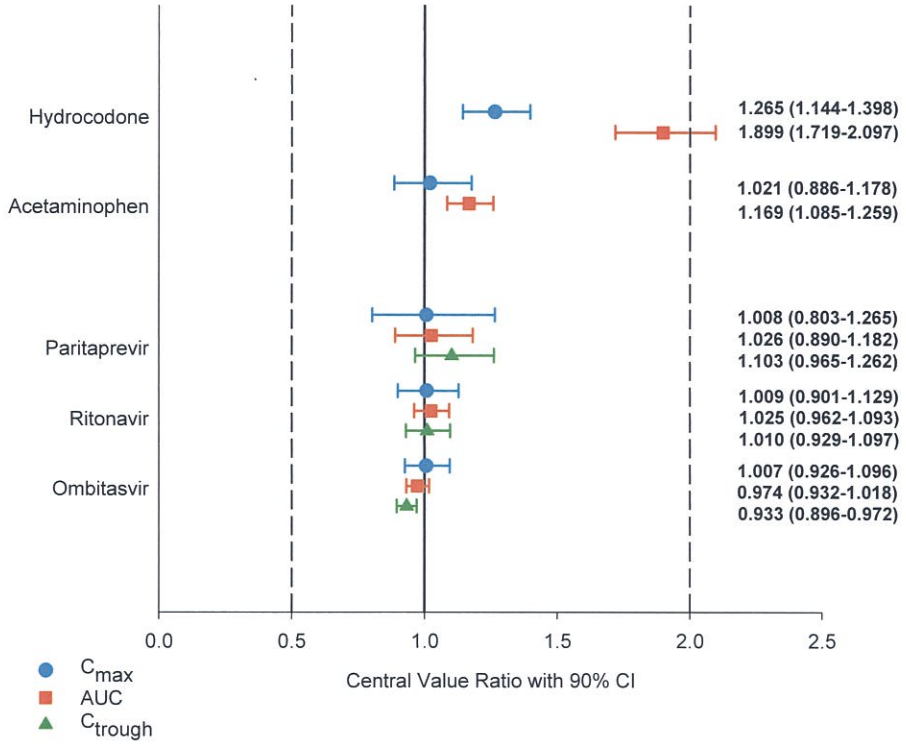
要約すると，ジアゼパムの曝露量の変動がごくわずかであったことに基づき，ジアゼパムの用量をあらかじめ調節することは推奨しない。ただし，OBV/PTV/r と併用するときに臨床的に必要であれば，より高い用量のジアゼパムを使用することを考慮してもよい。

パート II の試験結果：DAA 3 剤レジメン + Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェン：

単回投与した Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェンと定常状態にある DAA 3 剤レジメンとの薬物動態学的相互作用

OBV，PTV 及びリトナビル（試験 17 日目対 16 日目）並びに hydrocodone 及びアセトアミノフェン（試験 17 日目対 1 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-2 に示す。

図 2.7.2-2. M[redacted]-197 試験パート II（DAA 3 剤レジメン + Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェン）の中心値比及び 90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 AUC_{24}，hydrocodone 及びアセトアミノフェンの場合 0 時点から無限大時間までの AUC（AUC_{inf}），C_{trough} = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 C_{24}

hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン（5/300 mg）の単回経口併用投与は，OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）に影響を及ぼさなかった（変化率 10%以下）。したがって，hydrocodone bitartrate 又はアセトアミノフェンと併用投与する際，OBV/PTV/r の用量調節は不要である。

DAA 3 剤レジメンとの併用により，hydrocodone の C_{max} 及び AUC 値は各々約 27%及び 90%増加し，アセトアミノフェンの C_{max} 及び AUC 値は各々2%及び 17%増加した。

定常状態にある Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェンと DAA 3 剤レジメンとの相互作用の予測

hydrocodone bitartrate /アセトアミノフェン 5/300 mg を 4 時間ごと（q4h）に投与し，定常状態の DAA 3 剤レジメンと併用したときの定常状態シミュレーションによると，hydrocodone の C_{max} 及び AUC_{tau} は各々80%及び 88%増加した。定常状態の DAA 及びリトナビルと併用してもアセト

アミノフェンの定常状態の曝露量は変動しなかった（AUC_{tau} 及び C_{max} が各々17%及び 19%増加）。

したがって，DAA 及びリトナビルと併用するときの hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンの用量に関する推奨事項は，定常状態にある場合と単回投与後とで同じである。定常状態にある hydrocodone bitartrate 及びアセトアミノフェンの予測に関する詳細は別の報告書（R&D/[redacted]/0530）に記載する。

パート II の結論：DAA 3 剤レジメン + Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェン：

hydrocodone は CYP3A4 及び CYP2D6 の基質である。hydrocodone の曝露量が増加したのは，DAA 3 剤レジメンの一部であるリトナビルにより CYP3A4 が阻害された結果であると考えられる。しかし，アセトアミノフェンの曝露量は影響を受けなかった。アセトアミノフェンは様々なグルクロン酸転移酵素で代謝され，DAA 3 剤レジメンは主に UGT1A1 を阻害する（R&D/[redacted]/893）。したがって，UGT1A1 のみを阻害してもアセトアミノフェンの血漿中曝露量には影響が生じない。

OBV/PTV/r と併用投与するときには，hydrocodone bitartrate の用量を 50%減量すること及び/又は臨床モニタリング実施を考慮すべきである。DAA 及びリトナビルはアセトアミノフェンの C_{max} 及び AUC 値をごくわずかしか増加させなかったため，OBV/PTV/r と併用投与する際にアセトアミノフェンの用量調節は不要である。

M[redacted]-012 試験：Carisprodol 又は Cyclobenzaprine との DDI 試験

目的：健康成人被験者を対象として，定常状態にある OBV/PTV/r 及び dasabuvir が，carisprodol 又は cyclobenzaprine を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その逆について調べる。

試験デザイン：健康状態が概して良好な 28 名の成人男女被験者を，各パート 14 名，2 パートからなる試験のうち一つのパートに組入れた。投与方法及び投与時期を次の表に記載する。

パート I	試験 1 日目	試験 2–3 日目	試験 4–17 日目	試験 18 日目	試験 19–20 日目
	Carisoprodol	休薬期間	DAA 3 剤レジメン	Carisoprodol 単回投与+ DAA 3 剤レジメン	DAA 3 剤レジメン
パート II	試験 1 日目	試験 2–5 日目	試験 6–19 日目	試験 20 日目	試験 21–25 日目
	Cyclobenzaprine	休薬期間	DAA 3 剤レジメン	Cyclobenzaprine 単回投与 + DAA 3 剤レジメン	DAA 3 剤レジメン

治験薬はいずれも非絶食条件下で投与した。.

パート I：carisprodol 250 mg，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir [redacted] mg BID

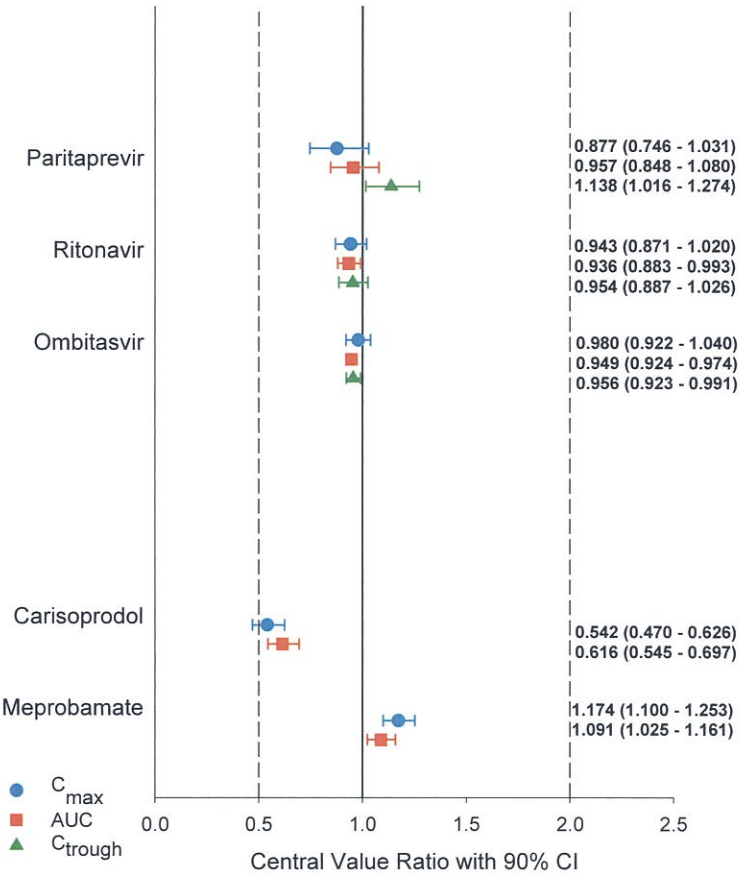
パート II：cyclobenzaprine 5 mg，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir [redacted] mg BID

パート I では，DAA 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を試験 17 日目及び 18 日目に採取し，carisprodol 及びその代謝物である meprobromate の濃度測定用血液試料を試験 1 日目及び 18 日目に採取した。パート II では，DAA 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を試験 19 日目及び 20 日目に採取し，cyclobenzaprine 及びその代謝物である norcyclobenzaprine の濃度測定用血液試料を試験 1 日目及び 20 日目に採取した。

パート I の試験結果及び結論：DAA 3 剤レジメン + Carisoprodol：

OBV，PTV 及びリトナビル（試験 18 日目対 17 日目）並びに carisprodol 及び meprobromate（試験 18 日目対 1 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-3 に示す。

図 2.7.2-3. M[redacted]-012 試験パートⅠ（DAA 3 剤レジメン + Carisoprodol）の中心値比及び 90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 AUC_{24}，carisoprodol 及び meprobamate の場合 AUC_{inf}，Ct_{rough} = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 C_{24}

OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は，carisoprodol 併用の有無にかかわらず同程度（変化率 14%以下）であった。したがって，carisoprodol と併用投与する際，DAA 又はリトナビルの用量調節は不要である。

carisoprodol の単回経口投与を DAA 3 剤レジメンと併用したところ，carisoprodol の C_{max} が 46%，AUC が 38%減少した。carisoprodol の $t_{1/2}$ は DAA 3 剤レジメンの併用下と非併用下とで同程度であった（各々1.6 時間及び 1.7 時間）。carisoprodol の主代謝物である meprobamate の C_{max} 及び AUC は，DAA 3 剤レジメン併用下で各々17%及び 9%増加した。meprobamate の $t_{1/2}$ は DAA 3 剤レジメン併用下で 9.6 時間から 8.6 時間に短縮した。

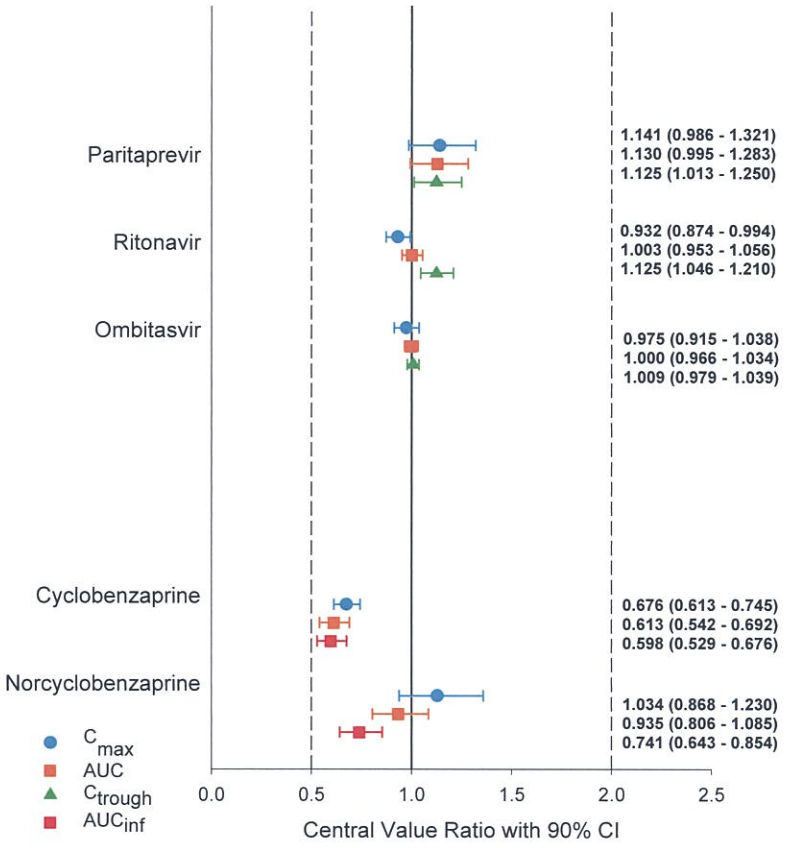
carisoprodol は CYP2C19 により主代謝物 meprobamate に代謝される。CYP2C19 のプローブ基質であるオメプラゾールは，DAA 3 剤レジメンとの併用により曝露量が 40%減少した。これはおそらくリトナビルによる CYP2C19 誘導の結果であると考えられる。DAA 3 剤レジメンと併用した carisoprodol の曝露量も同様に減少した。carisoprodol は一般的に 250 mg 及び 350 mg の用量の 1 日 4 回（QID）投与で処方され，この範囲内で carisoprodol の曝露量は用量に比例する（Soma® [carisoprodol] Prescribing Information，Meda Pharmaceuticals Inc.）。DAA 3 剤レジメンと併用投与中に carisoprodol の曝露量は約 40%減少したため，carisoprodol の用量を 40%増量する（250 mg から 350 mg への増量に等しい）と，減少した曝露量を補うことができる。したがって，OBV/PTV/r との併用投与中に，症状緩和のために必要であれば，患者の臨床モニタリングに基づき carisoprodol の用量を増量してもよい。

パート II の試験結果：DAA 3 剤レジメン+ Cyclobenzaprine：

単回投与した Cyclobenzaprine と定常状態にある DAA 3 剤レジメンとの薬物動態学的相互作用

OBV，PTV 及びリトナビル（試験 20 日目対 19 日目）並びに cyclobenzaprine 及び norcyclobenzaprine（試験 20 日目対 1 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-4 に示す。

図 2.7.2-4. M[redacted]-012 試験パート II （DAA 3 剤レジメン + Cyclobenzaprine）の中心値比及び 90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 AUC_{24}，cyclobenzaprine 及び norcyclobenzaprine の場合 AUC_t
C_{trough} = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 C_{24}

OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は，cyclobenzaprine 併用の有無にかかわらず同程度（変化率 14%以下）であった。したがって，cyclobenzaprine と併用投与する際，DAA 又はリトナビルの用量調節は不要である。

cyclobenzaprine の単回経口投与を DAA 3 剤レジメンと併用したところ，cyclobenzaprine の C_{max} が 32%，AUC が 40%減少し，$t_{1/2}$ が 31.9 時間から 27.8 時間に短縮した。cyclobenzaprine の活性代謝物である norcyclobenzaprine の C_{max} は影響を受けなかった。norcyclobenzaprine の AUC_{inf} は 26%減少したのに対し，AUC_t の減少はわずか 6%であった。この差はおそらく，norcyclobenzaprine について外挿した面積が大きかったことを反映していると考えられる（DAA

3 剤レジメン併用時及び非併用時に各々21%及び 42%）。norcyclobenzaprine の $t_{1/2}$ は 85.5 時間から 52.8 時間に短縮した。

定常状態にある cyclobenzaprine と DAA 3 剤レジメンとの相互作用の予測

cyclobenzaprine 5 mg の 1 日 3 回（TID）投与を DAA 3 剤レジメンと併用したときの定常状態シミュレーションによると，cyclobenzaprine の C_{max} 及び AUC_{tau} は各々40%減少したのに対し，norcyclobenzaprine の定常状態曝露量の場合は C_{max} 及び AUC_{tau} が 26%減少した。

したがって，DAA 及びリトナビルと併用するときの cyclobenzaprine の用量に関する推奨事項は，定常状態にある場合と単回投与後とで同じである。定常状態にある cyclobenzaprine の予測に関する詳細は別の報告書（R&D/[redacted]/0530）に記載する。

パート II の結論：DAA 3 剤レジメン + Cyclobenzaprine：

cyclobenzaprine は，CYP3A4，CYP1A2 及び，より程度は低いが CYP2D6 により，主代謝物 norcyclobenzaprine に代謝される。DAA 3 剤レジメン併用下で cyclobenzaprine の曝露量が減少したのは，リトナビルにより CYP1A2 が誘導された結果であると考えられる。OBV/PTV/r と併用投与する際，臨床モニタリングに基づき cyclobenzaprine の増量を検討すべきである。

M[redacted]-230 試験：メトホルミン及びスルファメトキサゾール/トリメトプリム（SMZ/TMP）との DDI 試験

目的：1) 健康被験者を対象として，単回投与したメトホルミンが OBV，PTV，リトナビル及び 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並びにその逆について評価する。2) 健康被験者を対象として，単回投与した OBV，PTV，リトナビル及び dasabuvir がスルファメトキサゾール及びトリメトプリム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並びにその逆について評価する。

試験デザイン：健康状態が概して良好な 24 名の成人男女被験者を，各パート 12 名，2 パートからなる試験のうち一つのパートに組入れた。投与方法及び投与時期を次の表に記載する。

パート	投与	レジメン	
		メトホルミンの単回投与（パート I）又はスルファメトキサゾール/トリメトプリムの投与（BID-パート II）	OBV/PTV/r (QD-パート I，単回投与-パート II)及び Dasabuvir (BID-パート I，単回投与-パート II)
I	メトホルミン	試験 1 及び 19 日目	試験 5–21 日目
II	スルファメトキサゾール/トリメトプリム	試験 9–14 日目	試験 1 及び 11 日目

治験薬はいずれも非絶食条件下で投与した。

パート I：メトホルミンを 500 mg 単回投与，OBV/PTV/r を 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir を [redacted] mg BID

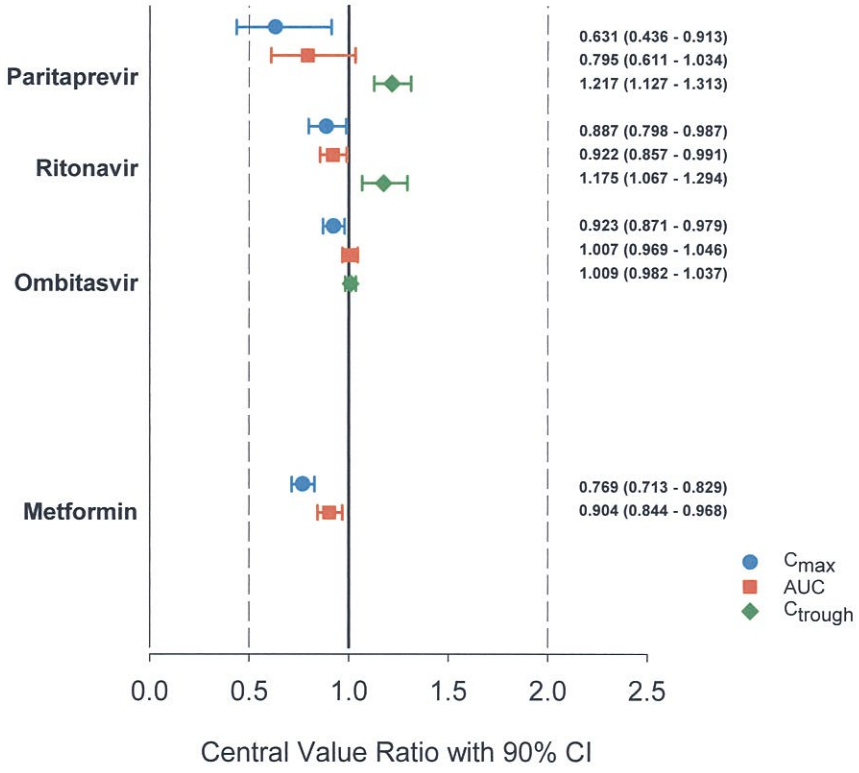
パート II：スルファメトキサゾール / トリメトプリムを 800/160 mg BID，OBV/PTV/r を 25/150/100 mg，dasabuvir を [redacted] mg 単回投与

パートIでは，メトホルミンの血液試料を試験1日目及び19日目に採取し，DAA及びリトナビルの血液試料を試験18日目及び19日目に採取した。パートIIでは，スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの血液試料を試験10日目及び11日目に採取し，DAA及びリトナビルの血液試料を試験1日目及び11日目に採取した。

パートIの試験結果及び結論：DAA 3剤レジメン + メトホルミン：

OBV，PTV及びリトナビル（試験19日目対18日目）及びメトホルミン（試験19日目対1日目）を比較するため，中心値比及び90%CIを図2.7.2-5に示す。

図2.7.2-5. M[redacted]-230試験パートI（DAA 3剤レジメン + メトホルミン）の中心値比及び90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV及びリトナビルの場合 AUC_{24}，メトホルミンの場合 AUC_{inf}，C_{trough} = OBV，PTV及びリトナビルの場合 C_{24}

メトホルミン単回投与と併用しても，OBV及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC及びC_{trough}）は影響を受けなかった（変化率18%以下）。PTVのC_{max}は37%減少したが，AUCは

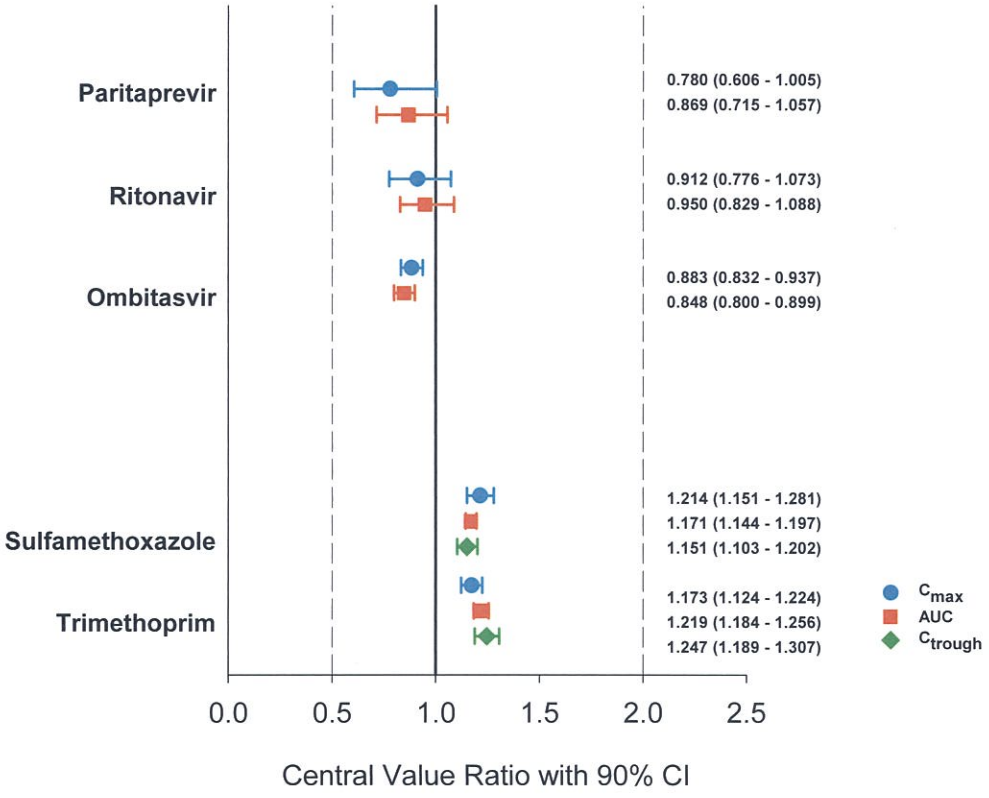
影響を受けなかった（20%減少）。PTV の C_{trough} は 22%増加した。このような曝露量の変化から，メトホルミンと併用投与する際，DAA 又はリトナビルの用量調節は不要である。

DAA 3 剤レジメンを併用したところ，メトホルミンの C_{max} は 23%減少したが，AUC は影響を受けなかった（変化率 10%以下）。DAA 3 剤レジメン併用下で，メトホルミンの $t_{1/2}$ は 3.3 時間から 3.75 時間へとわずかに延長した。変化がごくわずかであったことから，OBV/PTV/r 及びメトホルミンを併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

パート II の試験結果：DAA 3 剤レジメン + スルファメトキサゾール / トリメトプリム：

OBV，PTV 及びリトナビル（試験 11 日目対 1 日目）及びスルファメトキサゾール / トリメトプリム（試験 11 日目対 10 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-6 に示す。

図 2.7.2-6. M[redacted]-230 試験パート II（DAA 3 剤レジメン + スルファメトキサゾール / トリメトプリム）の中心値比及び 90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV 及びリトナビルの場合 AUC_{inf}，スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの場合 AUC_{12}，
C_{trough} =スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの場合 C_{12}

DAA 3 剤レジメンの単回投与をスルファメトキサゾール / トリメトプリムの反復投与と併用したところ，OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は影響を受けなかった（変化率 15%以下）。例外として，PTV の C_{max} は 22%減少した。このような曝露量の変化から，メトホルミンと併用投与する際，DAA 又はリトナビルの用量調節は不要である。

DAA 3 剤レジメンを併用したところ，スルファメトキサゾールの AUC 及び C_{trough} は影響を受けなかった（変化率 17%以下）が，C_{max} は 21%増加した。トリメトプリムの C_{max} は影響を受けなかった（変化率 17%以下）が，AUC 及び C_{trough} は各々22%及び 25%増加した。リトナビルと併用したときの曝露量の変動の程度は，スルファメトキサゾール（AUC が 20%減少）とトリメトプリム（AUC が 20%増加）とで同程度であり，用量調節は不要であった（Norvir [ritonavir] Summary of Product Characteristics, AbbVie Inc.）。

パート II の結論：DAA 3 剤レジメン + スルファメトキサゾール / トリメトプリム：

スルファメトキサゾール / トリメトプリムの併用投与中に，OBV，PTV 及びリトナビルはごくわずかに影響を受けた（曝露量の変化率 22%以下）。DAA 3 剤レジメンと併用したところ，スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの曝露量は 25%以下の増加を示した。これらの変化はいずれも臨床的に意義のあるものではなかった。したがって，スルファメトキサゾール / トリメトプリム及び OBV/PTV/r を併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

2.7.2.2.2 欧米人（海外）被験者を対象とした HIV 薬との薬物間相互作用試験

M[redacted]-228 試験：ドルテグラビル又はアバカビル / ラミブジンとの DDI 試験

目的：健康被験者を対象として，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir が，定常状態のドルテグラビル又はアバカビル / ラミブジンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにその逆について評価する。

試験デザイン：健康状態が概して良好な 24 名の成人男女被験者を，各アーム 12 名，2 アームからなる試験のうち一つのアームに組入れた。投与方法及び投与時期を次の表に記載する。

アーム	1 期	休薬期間	2 期	
1	投与 1–7 日目	7 日	投与 1–14 日目	投与 15–24 日目
	ドルテグラビル		DAA 3 剤レジメン	DAA 3 剤レジメン+ドルテグラビル
2	投与 1–4 日目	4 日	投与 1–14 日目	投与 15–24 日目
	アバカビル/ラミブジン		DAA 3 剤レジメン	DAA 3 剤レジメン+アバカビル/ラミブジン

治験薬はいずれも非絶食条件下で投与した。

アーム 1：ドルテグラビル 50 mg QD，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir[redacted] mg BID

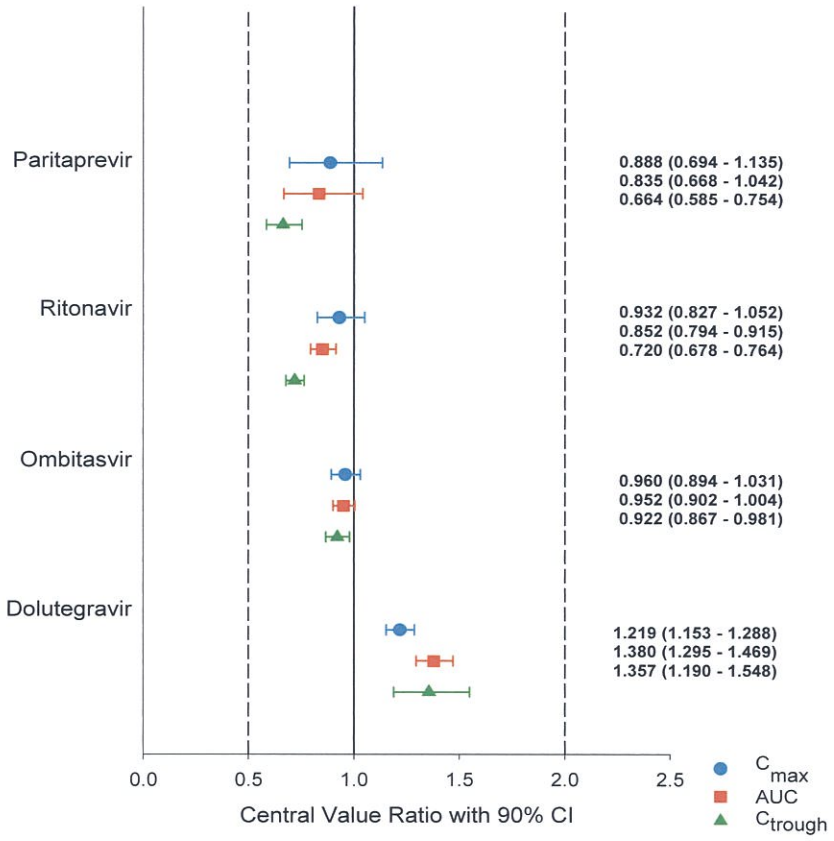
アーム 2：アバカビル / ラミブジン 600/300 mg QD，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir[redacted] mg BID

アーム 1 及び 2 で，DAA 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を 2 期 / 試験 14 日目及び 15 日目並びに 2 期 / 試験 24 日目に採取した。ドルテグラビル（アーム 1）の濃度測定用血液試料は 1 期 / 試験 7 日目及び 2 期 / 試験 24 日目に，アバカビル及びラミブジン（アーム 2）の濃度測定用血液試料は 1 期 / 試験 4 日目及び 2 期 / 試験 24 日目に採取した。

アーム 1 の試験結果及び結論：DAA 3 剤レジメン + ドルテグラビル：

OBV，PTV 及びリトナビル（2 期 / 試験 24 日目対 14 日目）及びドルテグラビル（2 期 / 試験 24 日目対 1 期 / 試験 7 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-7. M[redacted]-228 試験アーム 1（DAA 3 剤レジメン + ドルテグラビル）の中心値比及び 90%信頼区間



注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV，リトナビル及びドルテグラビルの場合 AUC_{24}，C_{trough} = OBV，PTV，リトナビル及びドルテグラビルの場合 C_{24}

ドルテグラビルを併用しても，OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は影響を受けなかった（変化率 16%以下）。例外として，PTV の C_{trough} は 34%減少し，リトナビルの C_{trough} は 28%減少した。

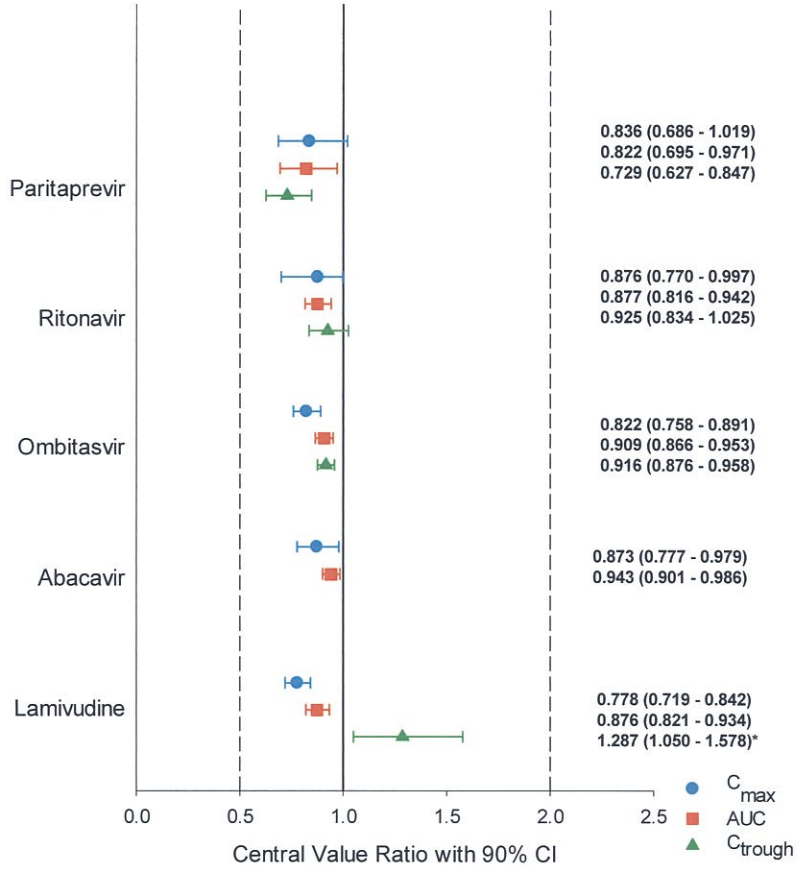
DAA 3 剤レジメンをドルテグラビルと併用投与したところ，ドルテグラビル単独投与に比べ，ドルテグラビルの C_{max} は 22%，AUC は 38%，C_{trough} は 36%増加した。ドルテグラビルはグルクロン酸抱合により代謝され CYP3A がいくらか関与するため，曝露量が増加したのは DAA 3 剤レジメンにより UGT1A1 及び / 又は CYP3A が阻害されたためと考えられる（Tivicay® [dolutegravir] Prescribing Information，GlaxoSmithKline）。

国内におけるドルテグラビル添付文書（テビケイ®添付文書，グラクソ・スミスクライン）に従うと，テラプレビルによりドルテグラビルの C_{max} は 19%，AUC は 25%及び C_{trough} は 37%増加したが，ドルテグラビルの用量調節は不要であった。したがって，OBV/PTV/r 及びドルテグラビルを併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

アーム 2 の試験結果及び結論：DAA 3 剤レジメン + アバカビル / ラミブジン：

OBV，PTV 及びリトナビル（2 期，試験 24 日目対 14 日目）並びにアバカビル及びラミブジン（2 期，試験 24 日目対 1 期，試験 4 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-8 に示す。

図 2.7.2-8. M[redacted]-228 試験アーム 2（DAA 3 剤レジメン + アバカビル / ラミブジン）の中心値比及び 90%信頼区間



* 被験者番号 209 は C_{trough} 解析から除外した。
注：中心値比は，対数変換した最小二乗平均の真数。
AUC = OBV，PTV，リトナビル，アバカビル及びラミブジンの場合 AUC_{24}，C_{trough} = OBV，PTV，リトナビル及びラミブジンの場合 C_{24}

アバカビル / ラミブジンと併用しても，OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は影響を受けなかった（変化率 18%以下）。例外として，PTV の C_{trough} は 27%減少した。DAA 3 剤レジメンをアバカビル / ラミブジンと併用投与したところ，ラミブジンの C_{max} が 22%減少し，C_{trough} が 29%増加した。しかし，ラミブジンの AUC 及びアバカビルの曝露量は影響を受けなかった（変化率 13%以下）。

アバカビルは主にアルコール脱水素酵素及びグルクロン酸抱合により代謝される。ラミブジンは有機カチオントランスポーターにより尿中に能動的に分泌される。HIV-1 感染被験者では，ラミブジンをチプラナビル/r 1250/100 mg 1 日 2 回と併用投与中にラミブジンの C_{max} が 29%減少