した。チプラナビルの米国処方情報によると，これらのラミブジンの曝露量の変化に臨床的意義はない（Aptivus® [tipranavir] Prescribing Information, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.）。チプラナビルの欧州連合処方情報によると，臨床的に意義のある相互作用はなく，チプラナビル/r 750/100 mg 1 日 2 回をラミブジン 150 mg 1 日 2 回と併用投与するとき用量調節は必要ない（Aptivus [tipranavir] Summary of Product Characteristics, Boehringer Ingelheim International GmbH）。OBV/PTV/r 及びアバカビル / ラミブジンを併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

2.7.2.2.3 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

M[redacted]-527 試験（アーム 2）：ソホスブビルとの DDI 試験

目的：健康被験者を対象として，dasabuvir 併用下及び非併用下での OBV/PTV/r が定常状態にあるソホスブビルの薬物動態，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 32 名の成人男女被験者を試験に組入れた。試験は 2 アーム（各アーム 16 名及び各コホート 8 名）で構成された。アーム 1 の被験者には DAA 3 剤レジメンを，アーム 2 の被験者には DAA 2 剤レジメンを投与した。投与方法及び投与時期を次の表に記載する。

アーム	コホート	1 期	2 期
アーム 1	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–21 日目
		DAA 3 剤レジメン	DAA 3 剤レジメン+ ソホスブビル
	コホート 2	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目
		ソホスブビル	DAA 3 剤レジメン+ ソホスブビル
アーム 2	コホート 1	試験 1–14 日目	試験 15–21 日目
		DAA 2 剤レジメン	DAA 2 剤レジメン+ ソホスブビル
	コホート 2	試験 1–7 日目	試験 8–21 日目
		ソホスブビル	DAA 2 剤レジメン+ ソホスブビル

治験薬はいずれも非絶食条件下で投与した。
アーム 1：ソホスブビル 400 mg QD，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir [redacted] mg BID
アーム 2：ソホスブビル 400 mg QD，OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD

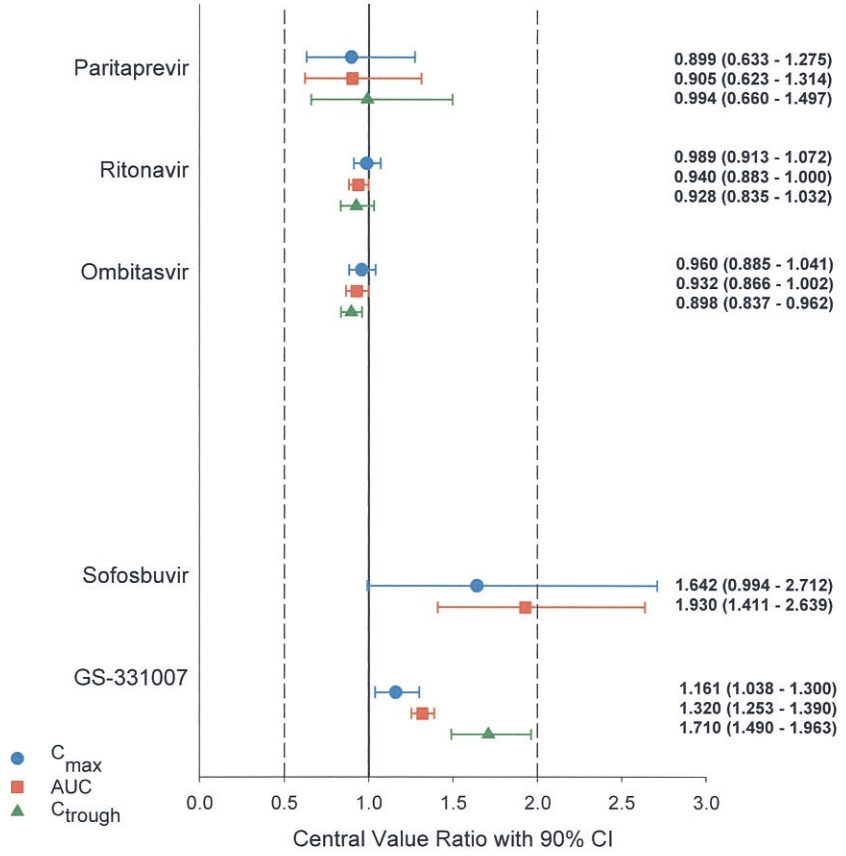
DAA 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を試験 14 日目，15 日目及び 21 日目（コホート 1）並びに試験 8 日目及び 21 日目（コホート 2）に採取した。ソホスブビル及びその主代謝物である GS-331007 の濃度測定用血液試料を試験 15 日目及び 21 日目（コホート 1）並びに試験 7 日目，8 日目及び 21 日目（コホート 2）に採取した。

アーム 1 の DAA 3 剤レジメンは日本で評価していないレジメンのため，結果を示していない。

アーム 2 の試験結果及び結論：DAA 2 剤レジメン + ソホスブビル：

OBV，PTV 及びリトナビル（試験 21 日目対 14 日目）並びにソホスブビル及び GS-331007（試験 21 日目対 7 日目）を比較するため，中心値比及び 90%CI を図 2.7.2-9 に示す。

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



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，ソホスブビル及び GS-331007 の場合 AUC_{24}，C_{trough} = OBV，PTV，リトナビル及び GS-331007 の場合 C_{24}

ソホスブビルと併用しても，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 10%以下）。ソホスブビルの C_{max} 及び AUC は各々64%及び 93%増加し，GS-331007 の AUC は 32%増加した。終末相 $t_{1/2}$ が 12 時間から 27 時間に延長したため，GS-331007 の C_{trough} は 71%高値となった。しかし，C_{max} は DAA 2 剤レジメンと併用投与中にも影響を受けなかった（16%増加）。ソホスブビルの曝露量の増加はおそらく DAA 2

剤レジメンにより P-gp 及び BCRP が阻害されたためと考えられる（Sovaldi® [sofosbuvir] Prescribing Information, Gilead Sciences 及びソバルディ®［ソホスブビル］添付文書，ギリアド・サイエンシズ）。

DAA 2 剤レジメンと併用投与中のソホスブビルの曝露量の変化は，シクロスポリンと併用した場合の変化よりも小さく，国内ソホスブビル添付文書（ソバルディ®添付文書，ギリアド・サイエンシズ）によるとシクロスポリンとの用量調節は不要である。したがって，OBV/PTV/r とソホスブビルを併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

2.7.2.2.4 薬力学試験

M12-536 試験における HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者のウイルス学的反応データを 2.7.2.3.3.1 項に示す。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

HCV ジェノタイプ 1 に関する国内初回申請以降，欧米人被験者を対象とする薬物間相互作用 5 試験を新たに実施した。これらの試験には DAA 併用投与を用い，併用投与時の投与方法に関する推奨事項を決定した。5 試験の 12 アームから DAA 3 剤又は DAA 2 剤投与後の定常状態 C_{max} 及び AUC 値が得られた。OBV の幾何平均 C_{max} 及び AUC 値は各々100 ng/mL から 167 ng/mL 及び 1120 ng•h/mL から 1830 ng•h/mL であった。PTV の幾何平均 C_{max} 及び AUC 値は各々758 ng/mL から 3950 ng/mL 及び 3390 ng•h/mL から 19600 ng•h/mL であった。リトナビルの幾何平均 C_{max} 及び AUC 値は各々1160 ng/mL から 2100 ng/mL 及び 6880 ng•h/mL から 12000 ng•h/mL であった。PTV で例外があるものの，DAA 及びリトナビルの曝露量の範囲は同程度であり，これらの DDI 5 試験を通して約 2 倍の変動を示した。PTV で認められた広範囲の曝露量は非線形薬物動態に起因する PTV の既知の変動と整合性が認められた。

2.7.2.3.1 内因性因子

2.7.2.3.1.1 HCV 感染日本人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

M12-536 試験（アーム 5 及び 6）では，PTV をリトナビル及び OBV と併用投与したときの PTV 及びリトナビルの薬物動態について，HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に PTV/r を 100/100 mg から 150/100 mg の用量で 1 日 1 回投与して評価した。PTV/r 及び OBV を投与後の PTV 及びリトナビルの投与 1 日目の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に要約する。

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）

薬物動態パラメータ (単位)	PTV		リトナビル	
	100/100 mg N = 19	150/100 mg N = 18	100/100 mg N = 19	150/100 mg N = 18
C_{max} (ng/mL)	653 (109)	2650 (92)	901 (60)	1070 (49)
T_{max} (h)[a]	3.79 (26)	3.83 (30)	4.00 (38)	3.78 (37)
AUC_{24} (ng•h/mL)	5640 (104)	18100 (87)	8930 (60)	9180 (47)

a. 算術平均

健康被験者での結果と同様に HCV 感染日本人被験者でも，PTV の曝露量は用量比を上回る増加を示した。試験 1 日目において，PTV の用量が 100 mg から 150 mg の範囲内でリトナビルの曝露量幾何平均値（C_{max} 及び AUC_{24}）は同程度であった。

オムビタスビル

第 II 相 M12-536 試験（アーム 5 及び 6）では，HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に PTV/r 100/100 mg 又は 150/100 mg との併用下で OBV 25 mg を 1 日 1 回投与したときの OBV の薬物動態を評価した。OBV を 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を表 2.7.2-6 に要約する。

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）

薬物動態パラメータ(単位)	OBV (25 mg)	
	PTV/r (100/100 mg) (N = 19)	PTV/r (150/100 mg) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)	161 (26)	154 (22)
T_{max} (h)[a]	4.05 (24)	4.06 (30)
AUC_{24} (ng•h/mL)	1730 (24)	1720 (21)

a. 算術平均

HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者において，PTV の用量が 100 mg から 150 mg の範囲内で，OBV 25 mg 投与時の OBV の曝露量は同程度であった。

母集団薬物動態解析

国内第 III 相 2 試験（M13-004 及び M14-153 試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析から，PTV の曝露量は健康日本人被験者（M[redacted]-505，M[redacted]-771 及び M[redacted]-247 試験）よりも HCV 感染被験者の方が低いことが示された（R&D/[redacted]/0125）。低値の理由は明らかでないが，この結果と一致して，欧米人での第 III 相試験でも健康被験者に比べ HCV 感染被験者で曝露量は低かった。

PTV，OBV 及びリトナビルの曝露量幾何平均値を，M13-004 及び M14-153 試験の母集団薬物動態解析による事後薬物動態パラメータから算出した。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の結果を表 2.7.2-7 に示す。なお，母集団薬物動態解析において HCV ジェノタイプは有意な共変量ではなかったことから，HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染被験者のデータを併合して表に示す。

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%］）

	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)
化合物		(N = 481)	
OBV	1140 (51)	55 (59)	35 (41)
PTV	2970 (163)	197 (184)	37 (169)
リトナビル	2500 (115)	154 (134)	39 (120)

表 2.7.2-7 に示す曝露量は，HCV ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 2 感染日本人被験者における有効性が至適となるときの値である。

2.7.2.3.1.2 年齢，体重及び性別の影響

第 III 相 M13-004 及び M14-153 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から，年齢，体重及び性別の影響を評価した（R&D/[redacted]/0125）。解析結果から，年齢及び体重は，PTV，OBV 及びリトナビルの母集団薬物動態モデルにおいて有意な共変量でないことが示された。性別は，PTV 又はリトナビルの母集団薬物動態モデルにおいては有意な共変量でなかったが，OBV の母集団薬物動態モデルにおいては有意な共変量であった。女性被験者の OBV の曝露量は，男性被験者に比べ平均で 59%から 79%高かった。ただし，OBV の安全域は広く，健康被験者又は HCV 感染被験者に 200 mg までの用量を 12 週間投与しても安全かつ忍容性が良好であった。

また，日本及び海外におけるすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験で女性は十分評価されており，女性の安全性プロファイルは男性と類似していた（2.7.4 項）。

2.7.2.3.1.3 肝機能障害の影響

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については，HCV ジェノタイプ 1 の初回申請時に既に報告した。

DAA 2 剤併用の薬物動態は，M13-004 及び M14-153 試験で日本人被験者を対象として評価した。これらの試験では，代償性肝硬変のある HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に 12 週間投与し，代償性肝硬変のある HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に 12 又は 16 週間投与した。これらの試験の母集団薬物動態解析から，HCV 感染被験者のうち代償性肝硬変のある被験者では，肝硬変の認められない被験者と比較して，PTV 及びリトナビルの曝露量は高値であったのに対し，OBV の曝露量は同程度であることが示された（表 2.7.2-8）。

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

肝硬変のない被験者と比較した肝硬変被験者の AUC の変動率 [a]		
OBV	PTV	リトナビル
↓ 18%	↑ 115%	↑ 54%

↑= 増加；↓= 減少

a. 第 III 相母集団薬物動態解析の予測に基づく（R&D/[redacted]/0125）。

肝硬変被験者で PTV の曝露量が比較的高かったにもかかわらず，レジメンは概して安全で忍容性は良好であった。これらの結果は，欧米人の肝硬変被験者を対象とした試験（M13-099 試験）の所見と一致する。

2.7.2.3.2 薬物間相互作用試験

欧米人被験者を対象として，併用 DAA レジメンを用いる DDI 試験を計 5 試験実施した。

- OBV/PTV/r の DAA 2 剤レジメン及び OBV/PTV/r +dasabuvir の DAA 3 剤レジメンを評価する DDI 1 試験
- DAA 3 剤レジメンのみを評価する DDI 4 試験

これらの DDI 試験は次の薬物との相互作用を評価するために実施した。

1. 通常併用される薬剤
2. 併用される HIV 治療薬
3. HCV 治療薬ソホスブビル

これらの試験は，併用薬に及ぼす DAA 及びリトナビルの影響及び DAA 及びリトナビルに及ぼす併用薬の影響を評価するために実施した。概して，相互作用により DAA 及びリトナビルの

曝露量が最大 50%減少（0.5 倍）又は最大 100%増加（2.0 倍）することは臨床的に意義がないと考えられ，用量調節は推奨されない（2.7.2.3.2.4 項）。

DDI に関する 5 試験中 4 試験では DAA 3 剤レジメンと併用薬との相互作用のみを評価した。このため，これらの試験の結果を，相互作用のメカニズムに基づき DAA 2 剤レジメンに外挿した。DAA 2 剤レジメンは HCV ジェノタイプ 1 感染日本人被験者について承認されており，DAA 2 剤と RBV との併用は HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者の治療レジメンとして市販予定である。

2.7.2.3.2.1 薬物間相互作用試験

通常併用される薬剤，HIV 薬及びソホスブビルとの薬物動態学的相互作用を表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-9. OBV 及び PTV の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬の用量	N	併用薬存在下/非存在下での OBV の中心値比 (90%信頼区間)		併用薬存在下/非存在下での PTV の中心値比 (90%信頼区間)	
		AUC[a]	C_{max}	AUC[a]	C_{max}
ジアゼパム (2 mg 単回投与) (M[redacted]-197 試験)	13	0.975 (0.927, 1.025)	0.999 (0.928, 1.076)	0.912 (0.778, 1.069)	0.952 (0.772, 1.175)
Hydrocodone Bitartrate/アセトアミノフェン(5/300 mg 単回投与) (M[redacted]-197 試験)	15	0.974 (0.932, 1.018)	1.007 (0.926, 1.096)	1.026 (0.890, 1.182)	1.008 (0.803, 1.265)
Carisoprodol (250 mg 単回投与) (M[redacted]-012 試験)	14	0.949 (0.924, 0.974)	0.980 (0.922, 1.040)	0.957 (0.848, 1.080)	0.877 (0.746, 1.031)
Cyclobenzaprine (5 mg 単回投与) (M[redacted]-012 試験)	14	1.000 (0.966, 1.034)	0.975 (0.915, 1.038)	1.130 (0.995, 1.283)	1.141 (0.986, 1.321)
メトホルミン (500 mg 単回投与) (M[redacted]-230 試験)	12	1.007 (0.969, 1.046)	0.923 (0.871, 0.979)	0.795 (0.611, 1.034)	0.631 (0.436, 0.913)
スルファメトキサゾール/トリメトプリム(800/160 mg BID)[b] (M[redacted]-230 試験)	11	0.848[c] (0.800, 0.899)	0.883 (0.832, 0.937)	0.869[c] (0.715, 1.057)	0.780 (0.606, 1.005)
ドルテグラビル (50 mg QD) (M[redacted]-228 試験)	11	0.952 (0.902, 1.004)	0.960 (0.894, 1.031)	0.835 (0.668, 1.042)	0.888 (0.694, 1.135)
アバカビル/ラミブジン (600/300 mg QD) (M[redacted]-228 試験)	11	0.909 (0.866, 0.953)	0.822 (0.758, 0.891)	0.822 (0.695, 0.971)	0.836 (0.686, 1.019)
ソホスブビル (400 mg QD) (M[redacted]-527 試験)	8	0.932 (0.866, 1.002)	0.960 (0.885, 1.041)	0.905 (0.623, 1.314)	0.899 (0.633, 1.275)

QD: 1 日 1 回投与; BID: 1 日 2 回投与

DDI 試験ではすべて OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir [redacted] mg BID からなる DAA 3 剤レジメンを併用投与した。例外として，ソホスブビルは OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD からなる DAA 2 剤レジメンと併用投与した。

a. $AUC = AUC_{tau}$

b. OBV/PTV/r 25/150/100 mg 及び dasabuvir[redacted] mg の単回投与

c. $AUC = AUC_{inf}$

リトナビルの薬物動態は表 2.7.2-9 に示すいずれの試験においても評価された。リトナビルの C_{max} はアバカビル / ラミブジンに関する試験の 12%低値からジアゼパムに関する試験の 10%高値の範囲で変化した。リトナビルの AUC はドルテグラビルに関する試験の 15%低値からジアゼパムに関する試験の 6%高値の範囲で変化した。これらの変化に基づき用量調節は推奨されない。

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

併用薬の用量	N	DAA 併用レジメン存在下/非存在下での併用薬の中心値比 (90%信頼区間)	
		AUC[a]	C_{max}
ジアゼパム (2 mg 単回投与) (M[redacted]-197 試験)	13	0.775 (0.729, 0.824)	1.180 (1.074, 1.298)
ノルジアゼパム (ジアゼパムの代謝物) (M[redacted]-197 試験)	13	0.562 (0.453, 0.697)	1.104 (1.026, 1.187)
Hydrocodone Bitartrate (5 mg 単回投与) (M[redacted]-197 試験)	15	1.899 (1.719, 2.097)	1.265 (1.144, 1.398)
アセトアミノフェン (300 mg 単回投与) (M[redacted]-197 試験)	15	1.169 (1.085, 1.259)	1.021 (0.886, 1.178)
Carisoprodol (250 mg 単回投与) (M[redacted]-012 試験)	14	0.616 (0.545, 0.697)	0.542 (0.470, 0.626)
Meprobamate (metabolite of carisoprodol) (M[redacted]-012 試験)	14	1.091 (1.025, 1.161)	1.174 (1.100, 1.253)
Cyclobenzaprine (5 mg 単回投与) (M[redacted]-012 試験)	14	0.598 (0.529, 0.676)	0.676 (0.613, 0.745)
Norcyclobenzaprine (metabolite of cyclobenzaprine) (M[redacted]-012 試験)	14	0.741 (0.643, 0.854)	1.034 (0.868, 1.230)
メトホルミン (500 mg 単回投与) (M[redacted]-230 試験)	12	0.904 (0.844, 0.968)	0.769 (0.713, 0.829)
スルファメトキサゾール (800 mg BID) (M[redacted]-230 試験)	11	1.171[b] (1.144, 1.197)	1.214 (1.151, 1.281)
トリメトプリム (160 mg BID) (M[redacted]-230 試験)	11	1.219[b] (1.184, 1.256)	1.173 (1.124, 1.224)
ドルテグラビル (50 mg QD) (M[redacted]-228 試験)	11	1.380[c] (1.295, 1.469)	1.219 (1.153, 1.288)
アバカビル (600 mg QD) (M[redacted]-228 試験)	11	0.943[c] (0.901, 0.986)	0.873 (0.777, 0.979)
ラミブジン (300 mg QD) M[redacted]-228 試験)	11	0.876[c] (0.821, 0.934)	0.778 (0.719, 0.842)
ソホスブビル (400 mg) (M[redacted]-527 試験)	7	1.930[c] (1.411, 2.639)	1.642 (0.994, 2.712)
GS-331007 (ソホスブビルの代謝物) (M[redacted]-527 試験)	7	1.320[c] (1.253, 1.390)	1.161 (1.038, 1.300)

QD: 1 日 1 回投与; BID: 1 日 2 回投与

薬物相互作用試験はすべて OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD 及び dasabuvir [redacted] mg BID からなる DAA 3 剤レジメンを併用投与した。例外として，ソホスブビルは OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD からなる DAA 2 剤レジメンと併用投与した。

a. $AUC = AUC_{inf}$

b. $AUC = AUC_{12}$

c. $AUC = AUC_{24}$

抗不安薬（M[redacted]-197 試験：ジアゼパム）

ジアゼパムは PTV，リトナビル及び OBV の曝露量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中に OBV/PTV/r の用量調節は不要である。

ジアゼパムは CYP3A4 及び CYP2C19 の基質である。DAA 3 剤レジメンとの併用投与中に，ジアゼパムの C_{max} は 18%増加し，AUC は 22%減少した。ノルジアゼパムの C_{max} は 10%増加し，AUC_{inf} は 44%減少した。この相互作用に基づくと，あらかじめジアゼパムの用量を調節する必要はない。ただし，OBV/PTV/r を含むレジメンと併用投与する際は，必要に応じて臨床モニタリング及びジアゼパムの増量を行うことが推奨される。

鎮痛剤（M[redacted]-197 試験：Hydrocodone Bitartrate / アセトアミノフェン）

hydrocodone bitartrate 及びアセトアミノフェンは OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量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中に OBV/PTV/r の用量調節は不要である。

hydrocodone bitartrate は CYP3A4 及び CYP2D6 の基質であり，アセトアミノフェンは様々なグルクロン酸転移酵素により代謝される。hydrocodone の C_{max} 及び AUC は，DAA 3 剤レジメンとの併用投与中に各々27%及び 90%増加した。しかし，アセトアミノフェンの曝露量は DAA 3 剤レジメンと併用しても影響を受けなかった（曝露量の変化率は 17%以下）。これらの相互作用に基づくと，OBV/PTV/r を含むレジメンとの併用投与中にアセトアミノフェンの用量調節は不要である。一方，OBV/PTV/r を含むレジメンとの併用投与中に 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るべきである。

筋弛緩薬（M[redacted]-012 試験：Carisoprodol 及び Cyclobenzaprine）

carisoprodol 及び cyclobenzaprine を併用しても OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量は同程度であった（変化率 14%以下）。したがって，carisoprodol 又は cyclobenzaprine の併用投与中に DAA 及びリトナビルの用量調節は不要である。

carisoprodol は CYP2C19 の基質である。DAA 3 剤レジメンと併用投与したところ，carisoprodol の C_{max} 及び AUC は各々46%及び 38%減少した。carisoprodol の代謝物である meprobamate の曝露量は DAA 3 剤レジメンの影響を受けず，C_{max} 及び AUC は各々17%及び 9%増加した。この相互作用を踏まえると，臨床モニタリングに基づき，症状緩和のために必要であれば，OBV/PTV/r を含むレジメンとの併用投与中に carisoprodol の用量を増量してもよい。

cyclobenzaprine は CYP3A4，CYP1A2 及び CYP2D6 の基質である。DAA 3 剤レジメンと併用したところ，cyclobenzaprine の曝露量が減少した（C_{max} 及び AUC が各々32%及び 40%減少）。DAA 3 剤レジメンの併用下で，norcyclobenzaprine の C_{max} は 3%増加したが AUC は 26%減少した。この相互作用に基づくと，臨床モニタリングに基づき，症状緩和のために必要であれば，DAA 及びリトナビルとの併用投与中に cyclobenzaprine の用量を増量してもよい。

抗糖尿病薬（M[redacted]-230 試験：メトホルミン）

OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量は，メトホルミンの単回投与の併用非併用にかかわらず同程度であった（変化率 20%以下）が，例外として，PTV の C_{max} は 37%減少し，C_{trough} は 22%増加した。メトホルミンは主に腎臓から排泄される。DAA 3 剤レジメンの併用投与により，メトホルミンの C_{max} 及び AUC は 23%以下の減少を示した。メトホルミンと OBV，PTV 及びリトナビルとの間のこのような相互作用に基づくと，OBV/PTV/r を含むレジメン及びメトホルミンの併用投与中にこれらの用量調節は不要である。

抗菌薬（M[redacted]-230 試験：スルファメトキサゾール / トリメトプリム）

トリメトプリムは中程度から弱い CYP2C8 阻害剤である。DAA 3 剤レジメンの単回投与を定常状態のスルファメトキサゾール / トリメトプリムと併用投与したところ，PTV の C_{max} が 22%減少したことを除き，OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量は影響を受けなかった（変化率 15%以下）。DAA 3 剤レジメンと併用投与したところ，スルファメトキサゾールの曝露量が約 20%増加し，トリメトプリムの曝露量が約 20%増加した。この相互作用に基づくと，スルファメトキサゾール / トリメトプリム，OBV/PTV/r を含むレジメンを併用投与する際，これらの用量調節は必要ない。

HIV 薬（M[redacted]-228 試験：ドルテグラビル及びアバカビル / ラミブジン）

OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量は，ドルテグラビルの単回投与の併用非併用にかかわらず同程度であった（変化率 17%以下）。例外として，PTV 及びリトナビルの C_{trough} は各々34%及び 28%減少した。ドルテグラビルはグルクロン酸抱合のほかに CYP3A もいくらか関与して代謝されるため，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。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時に比べ，ドルテグラビルの C_{max} が 22%，AUC が 38%，C_{trough} が 36%増加した。ドルテグラビルの国内添付文書（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 を含むレジメン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。

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，OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量への影響はなかった（変化率 18%以下）。例外として，PTV の C_{trough} は 27%減少した。アバカビルは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，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。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%減少したが，ラミブジンの AUC 及びアバカビルの曝露量には変化がなかった（変化率 13%以下）。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%減少した。チプラナビルの米国処方情報によると，このようなラミブジンの曝露量の変

化に臨床的意義はない（Aptivus® [tipranavir] Prescribing Information, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.）。チプラナビルの欧州連合処方情報によると，臨床的に意義のある相互作用はなく，チプラナビル/r 750/100 mg 1 日 2 回をラミブジン 150 mg 1 日 2 回と併用投与するとき用量調節は必要ない（Aptivus [tipranavir] Summary of Product Characteristics, Boehringer Ingelheim International GmbH）。したがって，OBV/PTV/r を含むレジメン，アバカビル及びラミブジンを併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

HCV 薬（M[redacted]-527 試験：ソホスブビル）

DAA 2 剤レジメンをソホスブビルと併用投与したところ，OBV，PTV 及びリトナビルの定常状態曝露量は影響を受けなかった（変化率 10%以下）。ソホスブビルの C_{max} 及び AUC は各々64%及び 93%増加し，GS-331007 の AUC は 32%増加した。DAA 2 剤レジメン併用下での GS-331007 の C_{trough} は 71%高値であった。

ソホスブビルは薬物トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質であるが，その代謝物である GS-331007 はこれらの基質ではない。ソホスブビルの曝露量の増加は，おそらく DAA 3 剤レジメンにより BCRP 及び P-gp が阻害されたためと考えられる。DAA 2 剤レジメンと併用投与中のソホスブビルの曝露量の変化は，シクロスポリンとの併用中にみられる変動よりも小さい。ソホスブビルの国内添付文書（ソバルディ®）によると，DAA 2 剤レジメンと併用投与する際にシクロスポリンの用量調節は不要である。したがって，DAA，リトナビル及びソホスブビルを併用投与する際，これらの用量調節は不要である。

2.7.2.3.2.2 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

OBV/PTV/r からなる DAA 2 剤レジメンの相互作用プロファイルはソホスブビルに関して検討された（M[redacted]-527 試験）が，ここで報告したその他の DDI 試験は DAA 3 剤レジメン（OBV/PTV/r+dasabuvir）のみを用いて実施された。相互作用の薬物ごとのメカニズムに基づきこれらの薬物間相互作用試験の結果を DAA 2 剤レジメンに外挿し，表 2.7.2-11 に記載する。

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

試験	併用薬	曝露量の変化（C_{max},及び AUC）	相互作用のメカニズム	併用薬の用量に関する推奨事項
M[redacted]-197	ジアゼパム 2 mg	≤22%：ジアゼパム ↔：OBV，PTV 及びリトナビル	ジアゼパムの減少はリトナビルが CYP2C19 を誘導したためと思われる。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	ジアゼパムの事前の用量調節は不要。臨床モニタリングを推奨。
M[redacted]-197	hydrocodone bitartrate 5 mg	最大 90% ↑：hydrocodone ↔：OBV，PTV 又は リトナビル	hydrocodone の増加はリトナビルが CYP3A4 を阻害したためと思われる。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	hydrocodone の用量を 50%減量及び/又は臨床モニタリングを実施
M[redacted]-197	アセトアミノフェン 300 mg	↔：アセトアミノフェン，OBV，PTV 又はリトナビル	併用薬の血漿中濃度は変動しなかった。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要
M[redacted]-012	carisoprodol 250 mg	≤46% ↓：carisoprodol ↔：OBV，PTV 又はリトナビル	carisoprodol の減少はリトナビルが CYP2C19 を誘導したためと思われる。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	臨床モニタリングに基づき carisoprodol を増量
M[redacted]-012	cyclobenzaprine 5 mg	≤40% ↓：cyclobenzaprine ↔：OBV，PTV 又はリトナビル	cyclobenzaprine の減少はリトナビルが CYP1A2 を誘導したためと思われる。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	臨床モニタリングに基づき cyclobenzaprine を増量

↑=増加; ↓=減少; ↔ = 20%未満の変化

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（続き）

試験	併用薬	曝露量の変化（C_{max}, 及び AUC）	相互作用のメカニズム	併用薬の用量に関する推奨事項
M[redacted]-230	メトホルミン 500 mg	≤23% ↓：メトホルミン ↔：OBV 及びリトナビル ≤37% ↓：PTV	メトホルミンの曝露量の減少はわずかであった。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要
M[redacted]-230	スルファメトキサゾール 800 mg BID	≤21% ↑：スルファメトキサゾール ↔ ：OBV 及びリトナビル ≤22%の変動：PTV	スルファメトキサゾールの曝露量の増加はわずかであった。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要
M[redacted]-230	トリメトプリム 160 mg BID	≤22%↑：トリメトプリム ↔ ：OBV 及びリトナビル ≤22% の変動：PTV	トリメトプリムの曝露量の増加はわずかであった。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要
M[redacted]-228	ドルテグラビル 50 mg QD	≤38%↑：ドルテグラビル ↔：OBV，PTV 又はリトナビル	ドルテグラビルの増加は PTV が UGT1A1 を阻害したため及び / 又はリトナビルが CYP3A を阻害したためと思われる。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要
M[redacted]-228	アバカビル 600 mg QD	↔ ：アバカビル，OBV，PTV 又はリトナビル	併用薬の血漿中濃度は変動しなかった。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要
M[redacted]-228	ラミブジン 300 mg QD	≤22%の変動：ラミブジン ↔ ：OBV，PTV 又はリトナビル	機序は不明である。DAA 2 剤レジメンの場合も同様の相互作用が予想される。	用量調節は不要

↑=増加; ↓=減少; ↔ = 20%未満の変化

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

新規の薬物間相互作用に関する 5 試験で得られた OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量の最大増加率及び最大減少率を表 2.7.2-12 に示す。

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

化合物	最大増加率	最大減少率
OBV (25 mg)	1%：メトホルミン及び hydrocodone (M[redacted]-230 試験)	18%：アバカビル/ラミブジン (M[redacted]-228 試験)
PTV (150 mg)	14%：cyclobenzaprine (M[redacted]-012 試験)	37%：メトホルミン (M[redacted]-230 試験)
リトナビル (100 mg)	10%：ジアゼパム (M[redacted]-197 試験)	15%：ドルテグラビル (M[redacted]-228 試験)

PTV 及び OBV は安全性及び有効性のマージンが広く，表 2.7.2-12 に示す最大変化率は 37%以下であった。抗 HCV 活性のないリトナビルもまた安全域が広く，DDI 5 試験において曝露量は影響を受けなかった（変化率 15%以下）。薬物間相互作用及び特別な集団に関する試験における DAA 及びリトナビルの 50%低値から 100%高値（0.5 倍から 2.0 倍）の曝露量の変化に対して，用量調節は不要である。OBV，PTV 及びリトナビルの用量調節を不要とする曝露量変化の妥当性に関する詳細は HCV ジェノタイプ 1 の初回申請で既に述べた。

2.7.2.3.2.4 禁忌となる薬物療法

DAA 2 剤 + RBV 併用療法に関して禁忌となる薬剤のリストは DAA 2 剤併用療法と同じである。

2.7.2.3.3 薬力学

第 II 相 M12-536 試験では日本人被験者に PTV/r 及び OBV を 12 及び 24 週間併用投与したときの薬力学を評価した。これについて 2.7.3 項に記載する。

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

M12-536 試験において HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に，PTV/r を OBV と 1 日 1 回，12 週間併用投与した。ウイルス学的反応について表 2.7.2-13 に要約する。

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

	M12-536 試験	
変数	PTV/r 100/100 mg + OBV25 mg	PTV/r 150/100 mg +OBV25 mg
N	19	18
早期ウイルス学的反応	15/19 (78.9%)	18/18 (100%)
SVR4	12/19 (63.2%)	13/18 (72.2%)
SVR12	11/19 (57.9%)	13/18 (72.2%)
SVR24	11/19 (57.9%)	13/18 (72.2%)

a. $\log_{10}$ IU/mL として示したベースライン値からの最大変化量の最小二乗平均値

統計学的有意差はなかったものの（Fisher の正確確率検定で P = 0.495），HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者における投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）率は，PTV 100 mg 投与群（11/19 名［57.9%］）よりも PTV 150 mg 投与群（13/18 名［72.2%］）の方が高かった。治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合は，PTV/r 100/100 mg（7/19 名［37%］）と比べて 150/100 mg（3/18 名［17%］）で低かった。PTV/r 150/100 mg を投与した 2 名の被験者及び 100/100 mg を投与した 1 名の被験者は，投与後観察期に再燃が認められた。このことは PTV 150 mg の投与は 100 mg の投与に比べて，より良い有効をもたらすが，12 週間よりも長い投与期間が投与後観察期の再燃率を減少させる可能性が示された。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態と薬力学との関連性

2.7.2.3.4.1 母集団薬物動態解析

第 III 相 M13-004 及び M14-153 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果を R&D/[redacted]/0125 に要約する。肝硬変被験者及び非肝硬変被験者のデータを用いて PTV，OBV，リトナビル及び RBV（M14-153 試験のみ）各々の母集団薬物動態モデルを構築した。母集団薬物動態モデルパラメータの算出値を表 2.7.2-14 に要約する。

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

化合物	モデル	CL/F (L/day)	Vc/F (L)	Q/F (L/day)	Vp/F (L)
DAA (GT1b 及び GT2 を併合)					
PTV	1 コンパートメントモデル	1160	485	NA	NA
OBV	1 コンパートメントモデル	677	285	NA	NA
リトナビル	1 コンパートメントモデル	933	485	NA	NA
RBV (GT2)					
RBV	2 コンパートメントモデル	304	1800	344	3700

CL/F：見かけのクリアランス
V_c/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_p/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積
Q/F：コンパートメント間クリアランス
NA：適応されず
相互参照：R&D/[redacted]/0125

母集団薬物動態解析で検討した共変量は次のとおりであった。CL/F の場合，年齢，性別，体重（以下「WTKG」），体容量指数（以下「BMI」），クレアチニンクリアランス（以下「CrCL」），RBV の有無（以下「RBVF」）及び肝硬変の有無（CRHS），ジェノタイプ（以下「GTP」：ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2）。Vc/F の場合，年齢，性別，WTKG，BMI，GTP 及び RBVF。有意な共変量及びそれらが AUC に及ぼす影響を表 2.7.2-15 に示す。有意であったすべての共変量の中で肝硬変被験者の PTV の曝露量において最大の変化が認められた（2.7.2.3.1.2 及び 2.7.2.3.1.3 項参照）。

RBV は PTV，OBV 又はリトナビルの CL/F 又は Vc/F に関して有意な共変量ではなかった。この所見は，DAA 2 剤レジメン及び RBV の間で代謝 / 消失経路の重複がないことを裏付けるものであった。

表 2.7.2-15. 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	AUC に及ぼす共変量の影響
PTV	非肝硬変 $C_{max,ss}$： 197 ng/mL $AUC_{24,ss}$： 2970 ng•h/mL $C_{min,ss}$： 37 ng/mL	CL/F の場合：肝硬変 Vc/F の場合：なし	肝硬変：115%高値
OBV	非肝硬変でクレアチニンクリアランス 78 mL/min $C_{max,ss}$： 55 ng/mL $AUC_{24,ss}$： 1140 ng•h/mL $C_{min,ss}$： 35 ng/mL	CL/F の場合：性別，肝硬変の有無及び腎機能 Vc/F の場合：なし	女性 ：男性より 66%高値 肝硬変：18%低値 軽度の腎機能障害 (CrCL75 mL/分)：9%高値 [a]
リトナビル	非肝硬変 $C_{max,ss}$： 154 ng/mL $AUC_{24,ss}$： 2500 ng•h/mL $C_{min,ss}$： 39 ng/mL	CL/F の場合：肝硬変 Vc/F の場合：なし	肝硬変：54%高値
RBV	非肝硬変の男性： $C_{max,ss}$： 1070 ng/mL $AUC_{24,ss}$： 47400 ng•h/mL $C_{min,ss}$： 899 ng/mL	CL/F の場合：体重 (WTKG) Vc/F, Vp/F の場合：年齢及び性別	年齢 ± 10 歳は RBV 曝露量を 3%未満変化させた（参照として体重中央値 61.3 kg の男性被験者） 体重 ± 10 kg は RBV 曝露量を 15%未満変化させた（参照として年齢中央値 59 歳の男性被験者） 女性被験者 13%低値

a. 母集団薬物動態パラメータに基づいており，腎機能が正常な場合（CrCL 105 mL/min）と比較した。

2.7.2.3.4.2 曝露量-反応解析

2.7.2.3.4.2.1 曝露量対有効性

DAA 及び RBV の曝露量（AUC 及び C_{trough}）と，投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）との関係に関する四分位プロットを用いて HCV ジェノタイプ 2a 及びジェノタイプ 2b 感染被験者に対する M14-153 試験のデータを図的に検討した。更に DAA 及び RBV の曝露量と SVR12 との関係に関して多変量ロジスティック回帰分析を実施した（R&D/[redacted]/0125）。

図的検討により，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者において，PTV，OBV 又は RBV の AUC と SVR12（%）との間に一定の傾向は認められなかった。被験者を HCV ジェノタイプサブタイプ，投与期間又は肝硬変の有無で層別しても明白な関係は認められなかった。しかしながら，投与期間 12 週に比べて 16 週では，より高い SVR12 達成率及びより低い再燃率を示す傾向が認められた（再燃率：16 週間投与群 0%に対して 12 週間投与群では 8.5%）。

多変量ロジスティック回帰分析を実施したところ，HCV ジェノタイプ 2a による感染，既治療及び性別（女性）が SVR12 達成確率の有意な予測因子であった。HCV ジェノタイプ 2a による感染及び女性であることは，SVR12 の達成確率を増加させたが，既治療は SVR12 達成確率を減少させた。DAA 及び RBV の曝露量並びに投与期間は，SVR12 達成に対して統計学的に有意な予測因子ではなかった。更に，被験者に特有な共変量，肝硬変の存在，体重，BMI 及び年齢は統計学的に有意ではなかった。

したがって，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者はより高い SVR12 達成率を示し，16 週間の投与期間は SVR12 達成率がより高くなる傾向を示したが，この試験で示された曝露量の範囲は SVR12 達成率との間に一定の傾向を示さなかった。このことは HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に DAA 2 剤 + RBV 併用療法の用量が適切に選択されたことを示唆しており，M14-153 試験で使用された PTV 150 mg（リトナビル 100 mg 併用）及び OBV 25 mg よりも高い用量では SVR12 達成率が向上しないと考えられる。

2.7.2.3.5 用量設定

動物モデルにおける非臨床有効性データは得られていない。細胞培養アッセイで PTV は HCV サブゲノムレプリコンの複製を阻害し，ジェノタイプ 2a 及び 2b を発現する単離細胞での 50% 有効濃度（以下「EC_{50}」）値は各々9.8 及び 107 nmol/L であった。PTV の肝 / 血漿中濃度比は種間で異なり，マウスでは 371 : 1 から 633 : 1（A1043422-memo 26），イヌでは 6 : 1 から 19 : 1（A1043422-memo 09），ラットでは 134 : 1 である（R&D/13/053）。ヒトの肝 / 血漿中濃度比は知られていない。血漿中濃度又は有効用量を予測するための臨床データがない状態で *in vitro* レプリコンデータを用いることは難しい。

日本における HCV ジェノタイプ 2 感染の場合，第 II 相 M12-536 試験の用量設定には，*in vitro* データ，健康被験者の薬物動態データ及び HCV ジェノタイプ 1 感染被験者の安全性 / 有効性データを用いた。第 III 相 M14-153 試験の用量設定には，M12-536 試験並びに HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 感染被験者を対象とした欧米での試験の安全性 / 有効性データを用いた。

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

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者を対象とする国内第 II 相試験の以下に基づき用量設定した。

- HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における 3 日間単独投与データ
- PTV と OBV との間の薬物相互作用
- PTV/r の用量を変化させた欧米人での第 II 相 DAA 併用試験のデータ

パリタプレビル

M11-602 試験で HCV ジェノタイプ 1 感染欧米人被験者を対象として PTV を 50，100 又は 200 mg の用量で 1 日 1 回，3 日間単独投与（リトナビル 100 mg を併用）したところ，用量を通

して平均ウイルス量は 4-log 減少した。PTV のすべての用量でウイルス量の減少は同程度であったが，耐性変異が低用量の 50 及び 100 mg で認められた。HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者から採取した NS3 のクローン配列解析から，リトナビル 100 mg と併用投与した場合，PTV の用量 200 mg で得られた高い曝露量では R155K を有する被験者は 0/5 名であり，低用量である 100 mg（R155K を有する被験者 2/3 名）又は 50 mg（同 5/5 名）に比べ R155K 変異株の抑制効果が高かった。

したがって，HCV ジェノタイプ 1 に対する有効性が最適となるためには，PTV の用量 100 mg 以上の曝露量が必要である。このことは第 II 相試験でさらに確認された。すなわち，低用量の PTV を投与された HCV ジェノタイプ 1a 感染欧米人被験者において，治療不成功時点で R155K 変異がみられた。

PTV の *in vitro* 活性は HCV ジェノタイプ 1（0.21–1.0 nmol/L）よりもジェノタイプ 2（9.8–107 nmol/L）の方が低い（R&D/13/636）ため，ジェノタイプ 2 に最適な PTV の用量及び曝露量はジェノタイプ 1 の場合と同等以上，すなわち用量 100 mg 以上であると予想される。

欧米の第 II 相試験（M12-267，M12-746，M11-652 及び M12-998 試験）において，PTV/r を含むレジメンにより，低頻度かつ用量依存的な ALT の上昇がみられ，200/100 mg 以上の用量において無症候性で一時的かつ可逆的なグレード 3 の ALT 上昇（基準値上限の 5.0 倍超-20.0 倍）がより高い発現率でみられた。したがって，理論上は用量が高いほど有益であるものの，*in vitro* 活性は HCV ジェノタイプ 1 よりもジェノタイプ 2 の方が低いことから，安全性の観点から 200/100 mg 未満の用量が望ましい。

したがって，国内第 II 相 M12-536 試験では，日本人患者における PTV/r による用量依存的な ALT 上昇の発現率を最小限とするため，PTV/r の最高用量は 150/100 mg を毎日 12 週間投与とすることとした。これは，HCV ジェノタイプ 1 型感染被験者を対象とした欧米の第 III 相試験の用量と同じである。

国内第 II 相 M12-536 試験の場合，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者への単独投与データに基づくと DAA 2 剤の中で PTV の効果の方が強いため，PTV/r の用量範囲を 100/100 mg 及び 150/100 mg に設定した。

オムビタスビル

in vitro レプリコンデータから，HCV ジェノタイプ 2 に対する OBV の活性（EC_{50} 値 4.3–12 pmol/L）はジェノタイプ 1（EC_{50} 値 5–14 pmol/L）と同程度であることが示されている。したがって，HCV ジェノタイプ 2 に対する OBV の用量は HCV ジェノタイプ 1 感染被験者のデータに基づいて設定した。

M12-116 試験で HCV ジェノタイプ 1 感染欧米人被験者を対象として OBV を 5，25，50 及び 200 mg の用量で 1 日 1 回，3 日間単独投与したところ，用量間で平均ウイルス量は 2-log から 3-log 減少した。しかし，用量 5 mg コホートにおけるウイルス学的反応から，投与間隔の終わりにかけていくらかウイルス学的リバウンドがみられることが示唆されている（5 mg 投与群の被

験者 4 名全例で，投与 24 時間後までにウイルス量が最低値から 0.2-log から 0.3-log 増加）。このリバウンドの臨床的意義は明らかではない。

海外で実施した M12-114 試験において，低用量（5 mg）の OBV をペグインターフェロン（以下「pegIFN」） + RBV と併用投与したところ，HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者 2/6 名及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 1/3 名で，投与終了時にはウイルス量が定量下限未満であったにもかかわらず再燃が認められた。25，50 又は 200 mg の用量を投与された被験者ではいずれも再燃はみられなかったことから，HCV ジェノタイプ 1a 及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において 5 mg は至適用量ではなく，有効性が最適となるためにはより高い用量が必要であることが示された。

第 1b 相 M12-116 試験の耐性解析から，OBV を 25 mg から 50 mg の用量で 1 日 1 回投与しても，一般に選択される耐性の抑制に対する利点はないことが示唆される。さらに，OBV の用量が高いほど PTV の曝露量が減少した（M[redacted]-187 試験）。OBV を 200 mg 投与した場合 PTV の曝露量が約 80%減少するが，OBV を 25 mg 投与した場合 PTV の曝露量への影響はごくわずかであった。日本人被験者において，OBV を 25 mg 投与した場合 PTV の曝露量が 50%減少した（M[redacted]-221 試験）。これらの結果から，OBV の用量を高くすることは，有効性の観点において有益性が得られないまま PTV の曝露量が減少することになるため，望ましくない。

以上より，第 II 相 M12-536 試験において OBV の用量は 25 mg を選択した。

リトナビル

PTV と併用するときのリトナビルの用量は 100 mg である。これは，リトナビルの用量を変えたときの PTV の薬物動態及び過去に HCV ジェノタイプ 1 感染被験者にリトナビルを 100 mg の用量で投与したときのデータに基づいている。

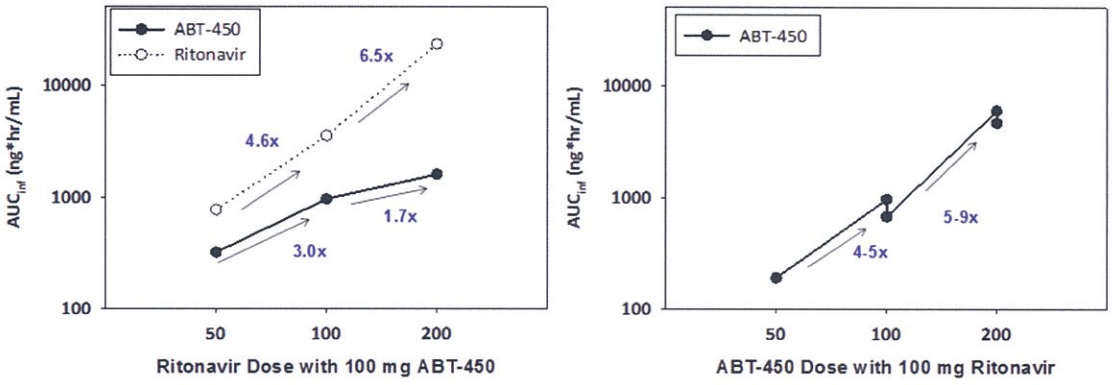
リトナビルの用量を変えたときのパリタプレビルの曝露量に及ぼす影響

用量 100 mg の PTV にリトナビルが及ぼす影響について，リトナビルを 3 用量（50，100 及び 200 mg）投与して評価した（図 2.7.2-10）。

- リトナビルの用量を 2 倍（50 mg から 100 mg）にすると PTV の曝露量が 3 倍増加した。
- リトナビルの用量をさらに 2 倍（100 mg から 200 mg）にすると，リトナビルの AUC は 6.5 倍増加したにもかかわらず PTV の AUC の増加は 2 倍未満であった。
- リトナビルの用量を 100 mg として PTV の用量を 2 倍（100 mg から 200 mg）にすると，PTV の AUC は 5–9 倍増加した。
- よって，リトナビルの用量が 100 mg を超える場合，PTV の用量を増加させるとリトナビルの用量を増加させるよりも PTV の曝露量はより増加する。

したがって，PTV の曝露量増加に最適なリトナビルの用量は 100 mg である。

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）



ABT-450：PTV.
左図：ヒトにおける最初の試験である M10-749 試験のデータ。
右図：M10-749，M10-923，M10-797 及び M[redacted]-388 試験のデータ。

HIV 被験者におけるリトナビル 100 mg の過去のデータ

HIV-1 抗ウイルス剤（例えばアタザナビル，ダルナビル）の曝露量を増加させるのに，リトナビルの用量 100 mg が最も一般的に用いられる。OBV/PTV/r からなる DAA 併用療法は HIV/HCV 重複感染患者に投与されるため，リトナビル 100 mg の投与は，PTV 及び併用される可能性のあるリトナビルのブーストが必要な HIV-1 抗ウイルス薬（例えばアタザナビル）の両方に対しブースター効果をもたらす。

まとめると，リトナビル 100 mg の投与は PTV のブーストに最適であるため PTV の薬物動態の改善に使用されており，この用量はまた HIV プロテアーゼ阻害剤のブーストにもしばしば使われている。

この理論的根拠を OBV/PTV/r の HCV ジェノタイプ 1 の承認審査照会事項回答として用いた。

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

HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者を対象とした第 III 相 M14-153 試験では，DAA 2 剤 + RBV（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回投与 +RBV 1 日 2 回投与）からなる治療レジメンを選択した。

パリタプレビル

HCV ジェノタイプ 2 に対する PTV の *in vitro* 活性は，HCV ジェノタイプ 1 に対する活性に比べると低い。第 II 相 M12-536 試験で評価した 2 用量のデータを中心に，第 III 相試験で使用する

用量を検討した。以下の根拠に基づいて第 III 相試験用量として高用量である 150 mg を選択した。

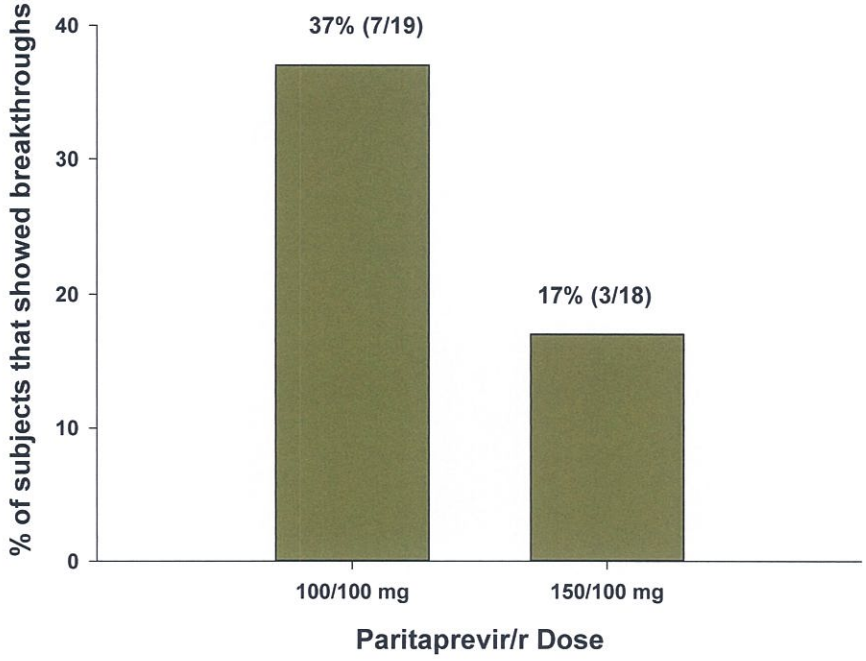
- 治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合は，PTV/r 100/100 mg と比べて 150/100 mg で低かった。
- PTV/r 100/100 及び 150/100 mg の間で類似した安全性プロファイルを示す一方，200/100 mg 以上の用量で無症候性かつ可逆的なグレード 3 の ALT 上昇の発現率が上昇した。

詳細を以下に記載する。

M12-536 試験は，2 用量の PTV/r（100/100 mg 又は 150/100 mg）を OBV 25 mg と共に，既治療のジェノタイプ 1b 型 HCV 感染日本人被験者に 12 又は 24 週間，既治療の HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に 12 週間投与した場合について評価する第 II 相試験であった。PTV/r 100/100 mg 及び OBV 25 mg を 12 週間投与された HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，11/19 名中（58%）が SVR24 を達成した。一方，PTV/r 150/100 mg 及び OBV 25 mg を 12 週間投与された HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，13/18 名（72%）が SVR24 を達成した。

治療中のウイルス学的治療不成功が本レジメンの効果の指標の一つである。所定のレジメンで効果は用量に関連するため，治療中のウイルス学的治療不成功を PTV の至適用量を決定するために用いた。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に PTV/r を 100/100 mg 又は 150/100 mg の用量で 25 mg OBV とともに投与し，治療中のウイルス学的治療不成功を評価し図 2.7.2-11 に示す。

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）



M12-536 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の中で，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合は，PTV/r 100/100 mg（37%）と比べて 150/100 mg（17%）で低く，用量が高いほど有効性が高いことが示された。

PTV/r を OBV と併用投与したときの安全性プロファイルは，M12-536 試験では，PTV/r 100/100 mg と 150/100 mg で類似していたが，欧米の第 II 相試験では，200/100 mg 以上の用量で無症候性かつ可逆的なグレード 3 の ALT 上昇（基準値上限の 5.0 倍超–20.0 倍）の発現率が上昇した（M12-267，M12-746，M11-652，M13-393 及び M12-998）。したがって，HCV ジェノタイプ 1 と比べて HCV ジェノタイプ 2 での *in vitro* 活性が低いことを考慮すると，理論上は用量が高い方が有益であると考えられるが，安全性の観点からは 200/100 mg 未満の用量が望ましい。

OBV/PTV/r 配合錠における PTV の曝露量は 53%高かったが，日本人被験者に DAA 2 剤併用療法（OBV/PTV/r 配合錠として 25/150/100 mg）投与後の PTV の曝露量は，広範な HCV ジェノタイプ 1 に関する第 III 相試験において欧米人被験者に DAA 3 剤併用療法（OBV/PTV/r 配合錠 25/150/100 mg を dasabuvir と併用）投与後の PTV の曝露量と同程度であると推定された（R&D/14/0672）。

したがって，第 III 相 M14-153 試験の PTV/r の用量として 150/100 mg を選択した。

オムビタスビル

第 III 相試験用の OBV の用量として 25 mg を選択した根拠は，欧米人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を対象とした第 II 相試験と同じく，単独投与データから用量 25 mg の OBV により PTV の曝露量が減少することなくウイルス量の減少が最大となったことである。レプリコンの *in vitro* データからは，OBV の HCV ジェノタイプ 2 に対する活性（EC_{50} 値 4.3–12 pmol/L）が HCV ジェノタイプ 1b に対する活性（5 pmol/L）と同程度であることが示された（R&D/13/635）。

したがって，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する OBV の用量を，国内及び海外の第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1b 被験者に投与した用量と同じ 25 mg に設定した。

2.7.2.3.5.3 リバビリンの影響及びリバビリンの用量

リバビリンの影響

M12-536 試験で RBV 非併用下で DAA 2 剤レジメンを投与したところ，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者でウイルス学的治療不成功が認められた。このことから，第三の薬剤を追加すると SVR 達成率が改善しうることが示唆された。欧米人被験者を対象とした第 II 相試験（M12-998 試験）のデータに基づき，RBV を第三の薬剤に選択した。

M12-998 試験は，pegINF/RBV 未治療の HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 に感染した海外の成人に，RBV の併用及び非併用下 PTV/r と OBV の 12 週間併用投与を評価する第 II 相試験であった。PTV/r 150/100 mg 及び OBV25 mg からなる DAA 2 剤レジメンを投与された HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の 6/10 名（60%）で SVR24 を達成した。一方，DAA 2 剤 + RBV レジメンを投与された HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では 8/10 名（80%）で SVR24 を達成した。このことから，DAA 2 剤療法に RBV を追加することは，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR 達成率に有益であることが示された。

M12-998 及び M12-536 試験において RBV 併用及び非併用下で PTV/r 及び OBV を 12 週間投与後の再燃率を表 2.7.2-16 に示す。

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

	M12-998 未治療例(海外の被験者)		M12-536 既治療例（日本人被験者）
	2-DAA+RBV	2-DAA	2-DAA
後観察期の再燃率	0/10 (0%)	2/10 (20%)	3/37 (8%)

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 併用下で DAA 2 剤併用療法を 12 週間行ったときの再燃率は 0%（M12-998 試験）であったのに対し，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行ったときの再燃率は 8%から 20%（M12-998 及び M12-536 試験）で

あった。このことはRBVの併用により効果が増強され，SVR12達成率を改善することを示している。

したがって，第III相M14-153試験では，未治療及び既治療のHCVジェノタイプ2感染日本人被験者で高いSVR達成率が得られるよう，RBVをDAA 2剤レジメンと併用投与した。

RBVの用量

国内のHCVジェノタイプ2の開発で用いたRBVの1日用量は被験者の体重に基づき400 mg，600 mg，800 mg又は1000 mgとし，1日2回に分けて投与した。この用量はpegIFNとの併用下，慢性HCV感染の成人日本人患者に適用するため承認された。pegIFNと併用投与したときの溶血及び貧血の発現率を含むRBVの安全性プロファイルは十分評価されており，RBV誘発性貧血が発現したときの用量調節基準が明確に定義されているため，本申請でも同じ用量を選択した。

要約すると，第II相M12-536及びM12-998試験のデータから，OBV/PTV/rはHCVジェノタイプ2に対し強力な抗ウイルス活性を有することが示された。PTV 150 mg，リトナビル100 mg及びOBV 25 mgとRBVとの併用投与が，HCVジェノタイプ2感染被験者の大多数でSVRを達成するのに最も適していると推定される。

2.7.2.3.5.4 用量設定の確認

国内第III相M14-153試験で，有効性主要解析対象集団である未治療の非肝硬変被験者で得られたSVR達成率を表2.7.2-17に示す。

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

被験者集団	SVR12 % (n/N)	95% CI[a]
有効性主要解析対象集団-投与群B (16週間)	91.5 (43/47)	83.5, 99.5
有効性主要解析対象集団-投与群A (12週間)	75.0 (36/48)	62.8, 87.2

有効性主要解析対象集団 = 未治療の非肝硬変被験者，SVR12 = 投与終了後12週時点の持続ウイルス学的著効
a. CI =二項への正規近似を用いて算出した信頼区間

2.7.2.3.4.2.1項で考察したとおり，第III相M14-153試験のデータの曝露量-有効性解析から，HCVジェノタイプ2感染被験者全例について，PTV，OBV又はRBVのAUCとSVR12との間に一定の傾向はみられないことが示された。被験者をジェノタイプのサブタイプ，治療期間又は肝硬変の有無で層別化した場合にも，明らかな関連性は認められなかった。多変量ロジスティック回帰分析で，DAA及びRBVの曝露量はSVR12達成の統計学的有意な予測因子ではなかった。

このことは，日本人被験者においてOBV/PTV/r 25/150/100 mg 1日1回投与で得られる曝露量が，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に最適な有効曝露量であることを示している。これについて表 2.7.2-18 に示す。

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

化合物	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)
HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染非肝硬変日本人被験者 (N = 481) (OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD ± RBV)			
OBV	1140 (51) 1100 [514, 2640]	54.7 (59) 51.8 [22.7, 149]	35.4 (41) 36.0 [17.8, 66.3]
PTV	2970 (163) 2580 [228, 49900]	197 (184) 149 [10.5, 5680]	36.6 (169) 36.3 [7.31, 193]
リトナビル	2500 (115) 2080 [373, 19724]	154 (134) 106 [16.3, 2000]	38.6 (120) 38.9 [14.2, 104]
HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 感染肝硬変日本人被験者 (N = 53) (OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD ±RBV)			
OBV	932 (49) 984 [426, 1910]	45.9 (57) 47.7 [18.2, 109]	27.8 (41) 28.8 [14.9, 55.5]
PTV	6380 (154) 7740 [288, 42300]	439 (143) 516 [12.2, 5170]	69.0 (181) 67.8 [11.3, 386]
リトナビル	3840 (103) 3880 [573, 19600]	238 (110) 276 [25.0, 1800]	57.6 (96) 54.9 [21.8, 168]

*幾何平均値 (%CV)，中央値 [5 パーセンタイル，95 パーセンタイル]を示す。
母集団薬物動態解析において，HCV ジェノタイプは有意な共変量でなかったことから，値はジェノタイプ 1b とジェノタイプ 2 を併合している。
相互参照：R&D/[redacted]/0125

2.7.2.3.6 投与期間の妥当性

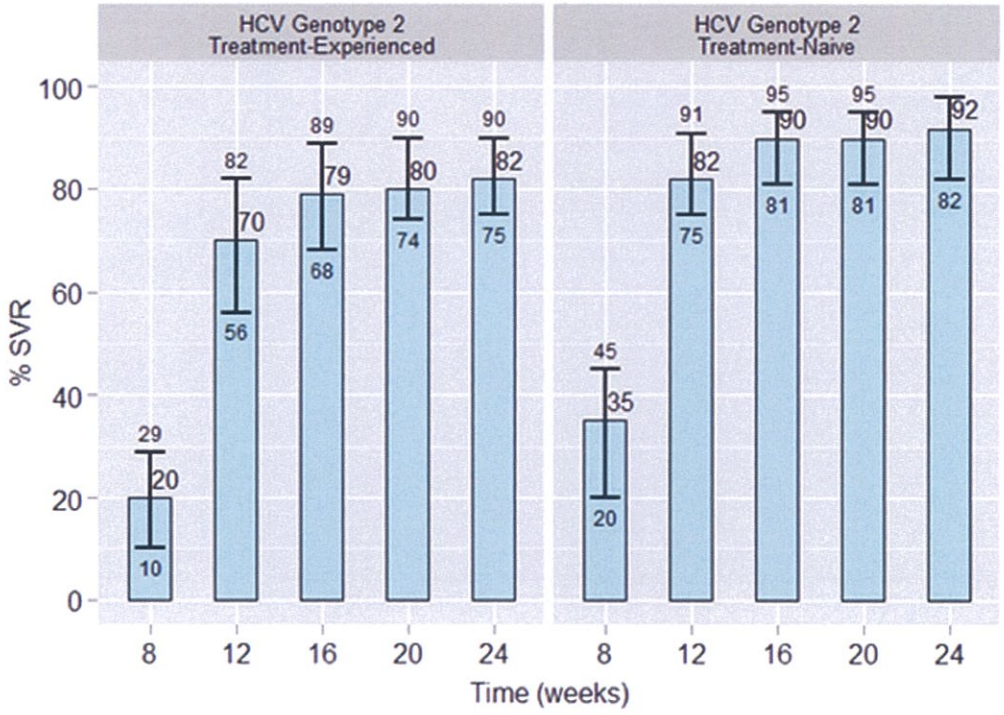
投与後の再燃率は，所定の併用療法及び用量において投与期間が十分であるか否かを示す重要なパラメータである。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に DAA 2 剤併用療法を 12 週間投与したときの再燃率は，M12-536 及び M12-998 試験で各々8%及び 20%であった（表 2.7.2-16）。これらの結果より，RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行う場合は，投与期間を 12 週間より長く設定した方が，SVR 達成率が高くなる可能性が示された。

第 II 相 M12-536 及び M12-998 試験の薬物動態及び HCV リボ核酸（RNA）量の中間解析データを用いて曝露量-反応モデルを構築し，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者における PTV/r + OBV（RBV 併用下/非併用下）の抗ウイルス効果を検討した（R&D/[redacted]/0837）。セミメカニスティックモデルには，肝細胞（非感染細胞又は標的細胞），感染細胞及びウイルスの動力学が含まれた。モデルに含めたウイルスは野生型ウイルス，単一変異体及び二重変異体である。DAA 2 剤

併用療法のモデルには単一変異体が 2 種類，二重変異体が 1 種類含まれる。本モデルは M12-536 及び M12-998 試験において抗ウイルス効果を十分記述した。曝露量-反応解析に基づき，HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に様々な用量の PTV/r，OBV 及び RBV を 8 から 24 週間投与したときの SVR 達成率を予測するため，シミュレーションを行った（R&D/[redacted]/0837）。シミュレーションでは，海外の被験者に比べ日本人被験者で PTV の曝露量が高いと予想される点を考慮した。

これらのシミュレーションでは，被験者の血漿及び細胞外液の総容積中のウイルス量が閾値（1 virion）未満に減少した場合に SVR が達成されると予測した。未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に，IFN を含まない DAA 2 剤レジメンと RBV を併用投与したときの SVR 達成率の予測中央値（及び 90%予測区間）を図 2.7.2-12 に要約する。

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



相互参照：R&D/[redacted]/0837

図 2.7.2-12 に示すシミュレーション結果から，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する，DAA 2 剤（OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与［第 III 相用配合剤］）と RBV 併用の至適

投与期間は 12 から 16 週間であることが示唆される。期間を長く（20 から 24 週間）しても，意味のある SVR の改善はみられない。

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者への投与期間は 12 週間よりも 16 週間の方が SVR 達成率の数値が高いことがシミュレーション結果から予測されたが，第 II 相試験では 16 週間投与は行わなかった。したがって，第 III 相 M14-153 試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する至適投与期間を設定するため，12 週間と 16 週間の両方について評価した。

M14-153 試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に投与完了後の再燃例が，12 週間投与群では 7/69 名（10.1%）であったのに対し，16 週間投与群では 0/70 名（0%）であった。このことは 12 から 16 週に投与期間を延長すると再燃の減少により SVR を改善できるが，投与期間を 16 週よりも長くしても有益でないことを示唆している。したがって，第 III 相試験のデータは，ジェノタイプ 2 感染日本人被験者に関して 16 週間が至適投与期間であることを示している。

2.7.2.4 付録

Appendix 2.7.2.4.1 薬物動態試験のまとめ

試験番号（国）： M[redacted]-228 (米国)	報告書番号： R&D/[redacted]/1144
製品 ID / バルク製品ロット番号	OBV/PTV/r (12.5/75/50 mg 錠)/12-008149; Dasabuvir ([redacted] mg 錠)/13-000242; ドルテグラビル (50 mg 錠)/14-003628; アバカビル (300 mg 錠)/14-004302; ラミブジン (300 mg 錠)/14-004301
試験目的	健康被験者を対象として，定常状態にある OBV/PTV/r 及び dasabuvir が，定常状態にある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	反復投与，2 アーム，2 期，非盲検試験
組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女）	アーム 1：(男性 11/女性 1)/(男性 10/女性 1) アーム 2：(男性 8/女性 4)/(男性 7/女性 4)
健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲）	アーム 1：健康被験者 12 名 (35.0 歳，21-46 歳) アーム 2：健康被験者 12 名 (37.9 歳，22-51 歳)

相互作用薬：試験 7 及び 24 日目にドルテグラビル 50 mg を 1 日 1 回投与

		薬物動態パラメータ (平均 ± SD)					最小二乗平均値		
アーム 1	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (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)
PTV	14	2470 ± 1530	4.0 (2.0 – 5.0)	ND	10700 ± 7520	29.2 ± 28.7	2006	8759	23.5
150 mg QD	24	2050 ± 1210	4.0 (2.0 – 4.0)	4.73 ± 1.18	8370 ± 4920	19.3 ± 15.6	1781	7311	15.6
リトナビル	14	1910 ± 607	4.0 (2.0 – 5.0)	ND	11000 ± 2910	33.4 ± 13.3	1792	10387	29.6
100 mg QD	24	1710 ± 365	4.0 (2.0 – 4.0)	3.96 ± 0.75	9050 ± 1870	23.6 ± 9.98	1671	8853	21.3
OBV	14	132 ± 30.7	5.0 (2.0 – 5.0)	ND	1380 ± 415	28.3 ± 11.2	125	1317	26.3
25 mg QD	24	125 ± 36.4	5.0 (5.0 – 5.0)	21.8 ± 6.15	1320 ± 460	26.3 ± 11.5	120	1253	24.3
ドルテグラビル	7	5350 ± 848	3.0 (1.0 – 6.0)	15.5 ± 1.87	67400 ± 11500	1540 ± 370	5386	67893	1544
50 mg	24	6660 ± 1230	3.0 (1.0 – 4.0)	12.6 ± 1.87	94900 ± 16200	2130 ± 433	6563	93662	2096

試験番号（国）： M[redacted]-228 (米国) (続き)

a. 中央値 (範囲)
b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
AUC_{tau} = PTV，OBV，リトナビル及びドルテグラビルの場合 AUC_{24}； C_{trough} = PTV，OBV，リトナビル及びドルテグラビルの場合 C_{24}
ND = 測定せず