本文書では，「ABT-450」を「パリタプレビル」に，「ABT-267」を「オムビタスビル」として読み替える。

2.7.6.1 M[redacted]-771 試験（5.3.1.1-1 項）［評価資料］

2.7.6.1.1 試験方法

表 2.7.6.1-1. 試験の概要

治験の標題：日本人健康被験者を対象とし，ABT-450 / リトナビル / ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）配合錠の経口バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する薬物動態試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]（日本，[redacted]）	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 本試験の目的は，ラベルに記載する情報を入手するために，日本人健康被験者を対象として ABT-450/r/ABT-267 配合錠製剤中の ABT-450，リトナビル及び ABT-267 のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を明らかにすることにあった。この ABT-450/r/ABT-267 配合錠製剤は，現在進行中の本邦第 III 相試験で用いている製剤である。	
方法： これは，ABT-450/r/ABT-267 配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食の影響を評価すべくデザインした第 I 相単回投与非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験であった。治験実施計画書の選択基準に従って，健康状態が概して良好な日本人成人男女被験者（N = 20）を選択して本試験に組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，次のとおりレジメン A 及びレジメン B の 2 投与順のいずれかに同数ずつ無作為化に割付けた。	

		レジメン	
投与順	被験者数	試験期間 1	試験期間 2
AB	10	A	B
BA	10	B	A

方法（続き）：
治験薬は各試験期間の試験 1 日目の朝に次のとおり投与した。

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠製剤 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠製剤 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン A では，10 時間絶食後かつ昼食の約 4 時間前に水約 100–200 mL（通常 150 mL）と共に治験薬を経口投与した。レジメン B では，高脂肪朝食を開始して約 30 分後に治験薬経口投与した。レジメンの投与順は，本試験を完了した時点で各被験者が両レジメンを投与されているようにした。7 日間以上のウォッシュアウト期間によって，2 つの試験期間の投与を切り離した。

各試験期間の 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後又は有害事象が原因で被験者が試験を中止した時点で，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェルたん白質沈殿及びオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法（以下「MS/MS」）によって測定した。ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.610 ng/mL，4.98 ng/mL 及び 0.451 ng/mL と定められた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：20 例，組入れ被験者数：20 例，安全性評価被験者数：20 例，薬物動態評価被験者数：20 例，試験完了被験者数：20 例。

本試験に参加した被験者 20 例の平均年齢は 28.9 歳（範囲 20–45 歳）で，平均体重 63.3 kg（範囲 51–78 kg），平均身長 171 cm（範囲 161–182 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，20 歳以上 55 歳以下の日本人男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態がおおむね良好であると判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量，投与方法及びロット番号：

	ABT-450 / リトナビル / ABT-267
剤形	錠剤
含量 (mg)	75/50/12.5
投与方法	経口
バルク製品ロット番号	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]
再検査期日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：試験期間 1 では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬を投与し，試験期間 2 では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬を投与した。

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて見積もった。これらのパラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時間までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），外挿部分の AUC（以下「AUC_{ext}」），見かけの経口クリアランス値（以下「CL/F」，ここで F はバイオアベイラビリティであった）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」又は「VDB/F」）であった。

安全性：

安全性は有害事象，バイタルサイン，身体診察，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

分析対象物質（ABT-450，リトナビル及び ABT-267）ごとに別々に以下の解析を実施した。

T_{max}，見かけの終末相消失速度定数並びに自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ に対して SAS® Version 9.2 PROC MIXED を用いて線形混合効果解析を実施した。モデルには，投与順序，試験期間及びレジメンの効果を組込んだ。レジメンの効果では，繰り返しのステートメントを用いて被験者内変動及び被験者間変動を説明した。自由度の選択では Kenward Roger 法を用い，複合対称性の分散-共分散構造を用いた。混合モデルの枠組み内で，有意水準を 0.05 に設定した検定によって試験レジメン（レジメン B - 高脂肪朝食下で投与）を対照レジメン（レジメン A - 空腹条件下）と比較した。

試験レジメンの対照レジメンに対する相対的バイオアベイラビリティを推定すると共に，自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析から得た最小二乗平均の差の 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，混合モデルの枠組み内で対数変換して得た値での最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限の真数を求めることによって得た。

安全性：

ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）語別及び器官別大分類別に，更にレジメンごとに分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数及び百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。試験期間全体を通して，事前に定めた基準に従って極めて高値又は極めて低値である臨床検査値及びバイタルサインを特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：

ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	レジメン A 空腹時 (N = 20)	レジメン B 高脂肪朝食下 (N = 20)
C_{max}	(ng/mL)	542 ± 669	2040 ± 1390[a]
T_{max}	(h)	4.2 ± 1.1	5.2 ± 0.99[a]
$t_{1/2}$[b,c]	(h)	5.7 ± 1.6	5.4 ± 1.0
β	(1/h)	0.121 ± 0.033	0.129 ± 0.024
AUC_t	(ng•h/mL)	3340 ± 3920	9850 ± 6740[a]
AUC_∞	(ng•h/mL)	3360 ± 3920	9860 ± 6750[a]
CL/F[c]	(L/h)	80.6 ± 55.5	24.4 ± 17.5
Vd_β/F[c]	(L)	674 ± 406	210 ± 185

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a　対照レジメン（レジメン A）との間に統計学的有意差あり（混合効果解析，$p < 0.05$）

b　調和平均値 ± 擬似標準偏差

c　統計学的検定を実施しなかったパラメータ

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

ABT-450 の対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びそれに対応する 90%信頼区間を次の表に示す。

レジメン 試験対対照	薬物動態 パラメータ	中心値 [a] 試験レジメン	対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ (N = 20) 点推定値 [b]	90%信頼区間
B 対 A	C_{max} (ng/mL)	1598	321	4.982	3.253 – 7.628
	AUC_t (ng•h/mL)	7799	2363	3.300	2.372 – 4.592
	AUC_∞ (ng•h/mL)	7822	2383	3.283	2.362 – 4.563

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表に示す。

薬物動態 パラメータ	(単位)	レジメン A 空腹時 (N = 20)	レジメン B 高脂肪朝食下 (N = 20)
C_{max}	(ng/mL)	1090 ± 675	1290 ± 475
T_{max}	(h)	3.4 ± 0.9	4.9 ± 0.8[a]
$t_{1/2}$[b,c]	(h)	4.3 ± 0.7	3.9 ± 0.6
β	(1/h)	0.160 ± 0.026	0.178 ± 0.028[a]
AUC_t	(ng•h/mL)	6380 ± 3370	7970 ± 3040[a]
AUC_∞	(ng•h/mL)	6450 ± 3370	8020 ± 3040[a]
CL/F[c]	(L/h)	21.7 ± 16.0	14.4 ± 5.86
Vd_β/F[c]	(L)	144 ± 114	83.1 ± 37.9

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ

c. 対照レジメン（レジメン A）との間に統計学的有意差あり（混合効果解析，$p < 0.05$）

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

リトナビルの対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びそれに対応する 90%信頼区間を次の表に示す。

				相対的バイオアベイラビリティ (N = 20)	
レジメン 試験対対照	薬物動態 パラメータ	中心値 [a] 試験レジメン	対照レジメン	点推定値 [b]	90%信頼区間
B 対 A	C_{max} (ng/mL)	1203	881	1.366	1.031 – 1.809
	AUC_t (ng•h/mL)	7411	5477	1.353	1.102 – 1.662
	AUC_∞ (ng•h/mL)	7465	5553	1.344	1.097 – 1.647

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表に示す。

薬物動態 パラメータ	(単位)	レジメン A 空腹時 (N = 20)	レジメン B 高脂肪朝食下 (N = 20)
C_{max}	(ng/mL)	61.2 ± 16.7	119 ± 31.0[a]
T_{max}	(h)	4.4 ± 0.8	5.3 ± 0.6[a]
$t_{1/2}$[b,c]	(h)	24.2 ± 4.9	23.5 ± 4.1
β	(1/h)	0.029 ± 0.006	0.030 ± 0.005
AUC_t	(ng•h/mL)	805 ± 203	1370 ± 263[a]
AUC_∞	(ng•h/mL)	876 ± 224	1490 ± 304[a]
CL/F[c]	(L/h)	30.6 ± 9.13	17.4 ± 3.33
Vd_β/F[c]	(L)	1090 ± 305	602 ± 136

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a. 対照レジメン（レジメン A）との間に統計学的有意差あり（混合効果解析，$p < 0.05$）

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

c. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

ABT-267 の対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びそれに対応する 90%信頼区間を次の表に示す。

				相対的バイオアベイラビリティ (N = 20)	
レジメン 試験対対照	薬物動態 パラメータ	中心値 [a] 試験レジメン	対照レジメン	点推定値 [b]	90%信頼区間
B 対 A	C_{max} (ng/mL)	115	59.0	1.953	1.681 – 2.269
	AUC_t (ng•h/mL)	1349	780	1.730	1.526 – 1.961
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1462	847	1.725	1.522 – 1.956

レジメン A　空腹時に ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

レジメン B　高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。この試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG，臨床検査値，身体所見は観察されなかった。本試験中，死亡例も，他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止も生じなかった。報告された有害事象にパターンはみられなかった。

試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，高脂肪朝食下のレジメン B（3/20，15%）の方が空腹時のレジメン A（0/20，0%）と比較して数値的に高かった。しかし，いずれの有害事象も，報告された被験者は最大 1 例であった。また，試験投与下で発現した有害事象はいずれも，治験責任医師によって重症度が軽度であり，治験薬との因果関係は関連なしと評価された。これらの有害事象は，これまでの第 I 相試験で報告されているものと合致する。

結論：

日本人健康成人被験者では，高脂肪朝食と共に ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を配合錠として単回投与したとき，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量が，空腹時に観察された曝露量のそれぞれ約 3 倍から 5 倍，1.34 倍から 1.37 倍及び 1.7 倍から 2 倍となった。高脂肪朝食と共に配合錠を投与した時，空腹時投与したときと比較して ABT-450 及び ABT-267 の平均 T_{max} が約 1 時間遅延し，リトナビルの平均 T_{max} は約 1.5 時間遅延した。高脂肪朝食後，日本人被験者における ABT-450/r/ABT-267 配合錠に及ぼす食事の影響の大きさは，中程度脂肪食又は高脂肪朝食後に欧米人被験者にこれまで観察された食事の影響と合致する。本試験での日本人被験者における ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量は，海外在住日本人被験者にこれまでに観察された曝露量と同程度である。日本人被験者には，欧米人被験者と同じように ABT-450/r/ABT-267 配合錠を食事と共に投与する必要がある。

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。この試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG，臨床検査値，身体所見は観察されなかった。本試験中，死亡例も，他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止も生じなかった。報告された有害事象にパターンはみられず，これまでの第 I 相試験で観察された ABT-450 / リトナビル及び ABT-267 の安全性プロファイルと合致する。

2.7.6.2 M[redacted]-229 試験（5.3.1.1-2 項）［参考資料］

2.7.6.2.1 試験方法

表 2.7.6.2-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-450（150 mg），ABT-267（25 mg）及びリトナビル（100 mg）から成る配合製剤 ABT-450/r/ABT-267 を健康成人被験者に経口で投与したときの ABT-450 及び ABT-267 の絶対的バイオアベイラビリティを明らかにすべくデザインした第 I 相非盲検単施設試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted], UK	
公表文献（参考文献）：なし	
試験期間：2014 年 1 月 14 日から 2014 年 2 月 13 日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 本試験の主な目的は次のとおりであった。 •ABT-450（150 mg），ABT-267（25 mg）及びリトナビル（100 mg）から成る配合製剤を経口で投与したときの ABT-450 の絶対的バイオアベイラビリティを明らかにすること。 •ABT-450（150 mg），ABT-267（25 mg）及びリトナビル（100 mg）から成る配合製剤を経口で投与したときの ABT-267 の絶対的バイオアベイラビリティを明らかにすること。 本試験の副次的目的は次のとおりであった。 •ABT-450（150 mg），ABT-267（25 mg）及びリトナビル（100 mg）の配合製剤の経口投与に加えて「ピギーバック法」で静脈内（以下「IV」）に ABT-450 を追加投与したときの同剤の IV 投与後の薬物動態（以下「PK」）を記述すること。 •ABT-450（150 mg），ABT-267（25 mg）及びリトナビル（100 mg）を配合製剤として経口投与した後，更に「ピギーバック法」で IV 投与に ABT-267 を追加投与したときの同剤の IV 投与後の PK を記述すること。 •ABT-450，ABT-267 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。	
方法： 本試験は，健康成人被験者を対象とした非無作為化単施設非盲検単回投与試験であった。被験者を 2 とおりの個別の第 I 群又は第 II 群の 1 つに割付け，主目的ごとに評価可能である被験者 6 例のデータが確実に得られるように，各投与群に 8 例を組入れた。第 I 群又は第 II 群に割り付けられたかによって，各被験者に次のレジメンの 1 つを投与した。 第 I 群 – レジメン A： ABT-450 150 mg，ABT-267 25 mg 及びリトナビル 100 mg を含有する ABT-450/リトナビル/ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）配合錠製剤を投与した後，炭素 14（以下「[^{14}C]」）ABT-450（^{14}C を 1 μCi 含有［37 kBq］を超えない［以下「NMT」］）100 μg を ABT-450 経口投与時の T_{max} の中央値（経口投与 5 時間後）の時点で投与が終了するように 15 分かけて静脈内注入した。 第 II 群 – レジメン B： ABT-450 150 mg，ABT-267 25 mg 及びリトナビル 100 mg を含有する ABT-450/r/ABT-267 配合錠製剤を投与した後，[^{14}C]ABT-267（^{14}C を 1 μCi 含有［37 kBq］NMT）25 μg を ABT-267 経口投与時の T_{max} の中央値（経口投与 5 時間後）の時点で投与が終了するように 15 分かけて静脈内注入した。 両群とも同じ試験デザインに従った。被験者を投与前日（試験–1 日）の朝 8 時頃，治験実施施設の臨床ユニットに入院させて，試験 1 日目の朝，中程度脂肪食の朝食後に経口投与を開始した。被験者を経口投与 72 時間後まで治験実施施設にとどめた。経口投与後 5 から 7 日後にフォローアップのために被験者に電話をし，健康状態を確認した。	

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数 16 例；組入れ被験者数 16 例（各レジメンに 8 例を割付け）；試験完了被験者数 16 例 安全性評価対象及び PK 評価対象集団のいずれにも全 16 例を組入れた。
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 65 歳で体容量指数が 18.0 から 30.0 kg/m^2 の健康男性被験者及び健康で妊娠中でも授乳中でもない女性被験者
被験製品，用量，投与方法及びバッチ番号： レジメン A •ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠製剤（ロット識別番号：[redacted]）2 錠として ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を単回経口投与 •経口投与 4.75 時間後から[^{14}C]ABT-450（^{14}C を NMT 1 μCi 含有［37 kBq］）100 μg を 15 分かけて静脈内注入（バッチ番号：[redacted]） レジメン B •ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠製剤（ロット識別番号：[redacted]）2 錠として ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を単回経口投与 •経口投与 4.75 時間後から[^{14}C]ABT-267（^{14}C を NMT 1 μCi 含有［37 kBq］）25 μg を 15 分かけて静脈内注入（バッチ番号：[redacted]）
投与期間： 経口配合製剤を単回投与し，経口投与 4.75 時間後から 15 分かけて点滴静注した。経口投与後 5 から 7 日にフォローアップのために被験者に電話をし，健康状態を確認した。
対照療法，用量，投与方法及びバッチ番号： 該当なし
評価基準： 薬物動態 特に記載する場合を除いて，[redacted]がノンコンパートメント法を用いて血漿中濃度データを解析し，ABT-450，ABT-267，リトナビル，[^{14}C]ABT-450 及び[^{14}C]ABT-267 の以下に挙げるパラメータの推定値を得た。 • C_{max} • T_{max} • $AUC_{(0\text{-last})}$ • $AUC_{(0\text{-inf})}$ • $AUC\%_{extrap}$ • F_{abs}（ABT-450 及び ABT-267） • lambda-z • $t_{1/2}$ • MRT（ABT-450，ABT-267，[^{14}C]ABT-450 及び[^{14}C]ABT-267） • CL（ABT-450，ABT-267，[^{14}C]ABT-450 及び[^{14}C]ABT-267） • V_{dbeta}（ABT-450，ABT-267，[^{14}C]ABT-450 及び[^{14}C]ABT-267） • V_{dss}（[^{14}C]ABT-450 及び[^{14}C]ABT-267）
安全性 安全性パラメータの評価は，有害事象，臨床検査項目，バイタルサイン，心電図（以下「ECG」）及び身体診察所見の解析で行った。

統計手法：

PK パラメータ $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}last)}$に関して正式な統計解析を実施し，ABT-450（第 I 群：レジメン A）及び ABT-267（第 II 群：レジメン B）両剤の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。解析は混合効果モデリングを用いて，レジメン A とレジメン B で別々に解析を実施した。モデルには，固定効果として投与の項（経口投与か IV 投与か）としてフィッティング，及びランダム効果として被験者の項としてフィッティングを組込んだ。解析には用量で正規化した AUC（IV 投与では実際の用量を使用し，経口投与では公称の用量を使用）を用いて，自然対数変換した。

経口投与と IV 投与とを比較するため，点推定値及び 90%信頼区間を求めた。この点推定値及び区間推定値を逆変換（指数化）してモデル調整幾何平均比（以下「GMR」）及び 90%信頼区間を得た。この幾何平均比（%）とは，各レジメンでの 100 ×（経口投与時用量正規化 AUC）/（IV 投与時用量正規化 AUC）であると定義した。また，GMR での P 値を求めた。

要約 – 結論：

薬物動態の結果

レジメン A を投与した後の主要な PK パラメータを以下にまとめた。特に記載する場合を除いて，幾何平均（幾何変動係数［以下「CV%」］）値を報告している。

分析対象物質 投与経路 用量	ABT-450 経口 150 mg (N = 8)	ABT-267 経口 25 mg (N = 8)	リトナビル 経口 100 mg (N = 8)	[^{14}C]ABT-450 IV 100 µg (N = 8)
T_{max} (h)[a]	5.00 (3.00–5.00)	5.25 (3.98–6.00)	4.50 (2.00–5.00)	0.17 (0.17–0.25)
C_{max} (ng/mL)[b]	535 (68.2)	114 (20.0)	1070 (40.5)	6300 (18.3)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng.h/mL)[c]	3030 (63.2)	1370 (30.5)	6370 (54.0)	3810 (35.3)
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng.h/mL)[c]	3040 (63.1)	1560 (32.1)	6440 (53.0)	3890 (34.4)
$AUC\%_{extrap}$ (%)	0.40 (62.4)	11.32 (38.0)	0.89 (74.7)	1.85 (56.6)
$t_{1/2}$ (h)[d]	6.18 (18.1)	29.42 (34.3)	5.68 (11.4)	8.71 (19.7)
MRT (h)	9.31 (21.6)	30.07 (21.5)	NC	3.96 (28.8)
CL (L/h)	25.9 (34.5)	NC	NC	25.9 (34.5)
V_{dbeta} (L)	236 (38.2)	NC	NC	331 (48.4)
V_{dss} (L)	NC	NC	NC	103 (45.3)
F_{abs} (%)[e]	52.6 (36.9)	NC	NC	NC

NC：算出せず

a 中央値（範囲）

b [^{14}C]ABT-450 では pg/mL

c [^{14}C]ABT-450 では pg.h/mL

d 調和平均値（擬似 CV%）

e $AUC_{(0\text{-inf})}$を用いて算出

ABT-450 を ABT-267 及びリトナビルとの配合製剤として経口投与したとき，ABT-450 の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 52.6%であった。正式な統計解析でも近似する値が得られ，[^{14}C]ABT-450 と比較したときの ABT-450 の用量で正規化した $AUC_{(0\text{-last})}$及び $AUC_{(0\text{-inf})}$の GMR（90%信頼区間）は，それぞれ 53.42%（42.04%，67.90%）及び 52.56%（41.37%，66.79%）であった。

[^{14}C]ABT-450 100 µg を IV 投与した後，T_{max} の中央値は 0.17 時間で，C_{max} は 6300 pg/mL（18.3%）であった。$AUC_{(0\text{-inf})}$は 3890 pg.h/mL（34.4%）で，$t_{1/2}$ の調和平均値（擬似 CV%）は 8.71 時間（19.7%）であった。CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 25.9 L/h（34.5%）であった。V_{dbeta} 及び V_{dss} の幾何平均（幾何 CV%）は，それぞれ 331 L（48.4%）及び 103 L（45.3%）であった。

レジメン B を投与した後の主要な PK パラメータを以下にまとめた。特に記載する場合を除いて，幾何平均（幾何 CV%）値を報告している。

要約 – 結論（続き）：
薬物動態の結果（続き）

分析対象物質 投与経路 用量	ABT-450 経口 150 mg (N = 8)	ABT-267 経口 25 mg (N = 8)	リトナビル 経口 100 mg (N = 8)	[^{14}C]ABT-267 IV 25 µg (N = 8)
T_{max} (h)[a]	5.00 (4.00–7.00)	5.26 (4.50–7.00)	4.50 (4.00–6.00)	0.25 (0.17–0.27)
C_{max} (ng/mL)[b]	716 (143.9)	120 (35.2)	1340 (41.7)	2110 (35.9)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng.h/mL)[c]	3740 (98.0)	1440 (43.3)	8420 (56.4)	2970 (34.3)
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng.h/mL)[c]	3760 (97.4)	1600 (46.3)	8490 (55.9)	3330 (37.3)
$AUC\%_{extrap}$ (%)	0.33 (153.8)	9.48 (26.7)	0.71 (62.5)	10.03 (37.2)
$t_{1/2}$ (h)[d]	7.12 (25.4)	25.89 (19.2)	5.62 (29.4)	28.49 (17.5)
MRT (h)	10.05 (27.2)	27.26 (13.7)	NC	23.07 (23.8)
CL (L/h)	NC	7.51 (37.9)	NC	7.51 (37.9)
V_{dbeta} (L)	NC	303 (33.2)	NC	313 (29.7)
V_{dss} (L)	NC	NC	NC	173 (27.1)
F_{abs} (%)e	NC	48.1 (17.1)	NC	NC

NC: 算出せず

a. 中央値（範囲）
b. [^{14}C]ABT-267 では pg/mL
c. [^{14}C]ABT-267 では pg.h/mL
d. 調和平均値（擬似 CV%）
e. $AUC_{(0\text{-inf})}$を用いて算出

ABT-267 を ABT-450 及びリトナビルの配合製剤を経口で投与したとき，ABT-267 の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 48.1%であった。正式な統計解析でも近似する値が得られ，[^{14}C]ABT-267 と比較したときの ABT-267 の用量で正規化した $AUC_{(0\text{-last})}$及び $AUC_{(0\text{-inf})}$の GMR（90%信頼区間）は，それぞれ 49.40%（44.22%，55.20%）及び 48.06%（42.91%，53.84%）であった。

[^{14}C]ABT-267 25 µg を IV 投与した後，T_{max} の中央値は 0.25 時間で，C_{max} の幾何平均値（幾何 CV%）は 2110 pg/mL（35.9%）であった。$AUC_{(0\text{-inf})}$の幾何平均値（幾何 CV%）は 3330 pg・h/mL（37.3%）で，$t_{1/2}$ の調和平均値（擬似 CV%）は 28.49 時間（17.5%）であった。CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 7.51 L/h（37.9%）であった。V_{dbeta} 及び V_{dss} の幾何平均値（幾何 CV%）は，それぞれ 313 L（29.7%）及び 173 L（27.1%）であった。

要約 – 結論（続き）：
安全性に関する試験成績

本試験の条件下で ABT-450，ABT-267 及びリトナビルは忍容性が良好であった。重篤な試験投与下で発現した有害事象や高度の有害事象（TEAEs）は認められず，TEAEs が原因で試験を中止した被験者はみられなかった。被験者 5 例（31.3%）に TEAEs 計 10 件が報告され，TEAEs の総発現率は低かった。2 つのレジメンの間には，TEAEs の発現率にも特質にも，注目すべき差はみられなかった。TEAEs はいずれも，重症度が軽度であった。治験薬（以下「IMP」）に関連する TEAEs として，被験者 3 例に，腹部不快感，悪心，下痢，頭痛及び錯感覚の計 5 件が報告された。IMP に関連するこれらの TEAEs はいずれも，併用薬物療法を用いなくとも速やか（最大 2 時間以内）に消失した。臨床検査値評価やバイタルサイン評価，ECG 記録，身体診察所見に臨床的に意義のある所見はみられなかった。

結論

•非絶食下で ABT-267 及びリトナビルを含有する ABT-450 配合製剤を単回経口投与した後，更に ^{14}C 放射性標識 ABT-450 を IV 投与したとき，ABT-450 の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 52.6%であった。

•非絶食下で ABT-450 及びリトナビルを含有する ABT-267 配合製剤を単回経口投与した後，更に ^{14}C 放射性標識 ABT-267 を IV 投与したとき，ABT-267 の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 48.1%であった。

•[^{14}C]ABT-450 100 µg を IV 投与した後，$t_{1/2}$ の調和平均値は 8.71 時間であった。CL の幾何平均値は 25.9 L/h で，V_{dbeta} 及び V_{dss} の幾何平均値はそれぞれ 331 L 及び 103 L であった。

•[^{14}C]ABT-267 25 µg を IV 投与した後，$t_{1/2}$ の調和平均値は 28.49 時間であった。CL の幾何平均値は 7.51 L/h で，V_{dbeta} 及び V_{dss} の幾何平均値はそれぞれ 313 L 及び 173 L であった。

•本試験の条件下で ABT-450，ABT-267 及びリトナビルは忍容性が良好であった。報告された TEAEs に予測外のものはなかった。重篤な又は高度の TEAEs は認められず，TEAEs が原因で試験を中止した被験者はみられなかった。TEAEs はいずれも，重症度が軽度と評価された。

•臨床検査評価やバイタルサイン評価，ECG 記録，身体診察所見に臨床的に意義のある所見はみられなかった。

報告日：2014 年 7 月 2 日

2.7.6.3 M[redacted]-388 試験（5.3.1.1-3 項）［参考資料］

2.7.6.3.1 試験方法

表 2.7.6.3-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-450[redacted]カプセル剤とリトナビルの併用を対照とした ABT-450 及びリトナビルの配合錠のバイオアベイラビリティの評価，及び ABT-450/リトナビル配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の評価	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，ABT-450[redacted]カプセル剤とリトナビルの併用投与を対照として比較したときの，試験製剤 ABT-450/r 配合錠製剤のバイオアベイラビリティを評価すること，及び ABT-450/r 配合錠製剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価することにあった。	

方法：この第 I 相単回投与非盲検試験は，3 期間無作為化クロスオーバーデザインに従って実施した。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N＝21）を選択して本試験に組入れた。

選択基準を満たせば被験者を登録し，次の表に示すレジメン A，B 及び C の 3 投与順のいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。

順番の番号	被験者番号	N	期間 1	期間 2	期間 3
I	6201, 6206, 6207, 6211, 6213, 6216, 6221	7	A	B	C
II	6202, 6205, 6208, 6212, 6214, 6218, 6220	7	B	C	A
III	6203, 6204, 6209, 6210, 6215, 6217, 6219	7	C	A	B

各期間の投与 1 日目の朝に次のとおり治験薬を投与した。

レジメン A	絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤，食事の影響の評価では対照群）
レジメン B	非絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤，食事の影響の評価では被験製剤）
レジメン C	非絶食下で ABT-450 50 mg カプセル剤 2 カプセルとリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを投与（対照製剤）

方法（続き）：

絶食下レジメン（レジメン A）では，少なくとも 10 時間絶食後，かつ昼食の約 4 時間前に，毎回水約 240 mL と共に治験薬を経口投与した。非絶食下レジメン（レジメン B 及び C）では，標準化した朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に治験薬を経口投与した。レジメンの実施順序は，試験完了の時点で各被験者が 3 レジメンすべてを投与されているようにした。5 日間のウォッシュアウトにより，各試験期間の投与を切り離した。

試験 3 期間を通して約 15 日間，被験者を試験実施施設に継続的に入院させ監督した。入院は期間 1 の試験–1 日目から始め，期間 3 の試験 4 日目に 72 時間の血液試料の採取と予定の全試験手順を完了した後，終了した。期間 1 及び期間 2 では，その期間の最終日（試験 4 日目）に続けてすぐに次の期間の試験–1 日目とした。

最後の治験薬投与から 9 日後にフォローアップのために被験者を来院させた（被験者の予定を考慮して–1 / +3 日の期間枠を認めた）。各期間の投与後 72 時間にわたって一連の血液試料を採取した。安全性は試験期間全体を通して評価した。

各試験期間の投与 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後に，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によってエチレンジアミン四酢酸（以下「EDTA」）カリウムを含有する 6 mL 真空採血管に血液試料を採取した。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法（以下「LC-MS/MS」）を用いて測定した。試料の分析は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始して，同年 [redacted] 月 [redacted] 日に終了した。ABT-450 の定量下限（以下「LLOQ」）は，血漿試料 100 µL を用いて約 0.49 ng/mL と定めた。リトナビルの LLOQ は，血漿試料 100 µL を用いて約 4.9 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：21 例，組入れ被験者数：21 例，試験完了被験者数：21 例，安全性評価被験者数：21 例，薬物動態評価被験者数：20 例

本試験に参加した被験者 21 例の平均年齢は 35.7 歳（範囲 20–48 歳）で，平均体重 78.7 kg（範囲 58–101 kg），平均身長 175 cm（範囲 158–191 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳から 55 歳の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，避妊法を用いていた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450/r の試験製剤	対照製剤	
		ABT-450	リトナビル
剤形	錠剤	[redacted]カプセル剤	[redacted]カプセル剤
含量 (mg)	75 mg/50 mg	50 mg	100 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬を投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値を見積もった。これらの薬物動態は，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）であった。

安全性：有害事象，身体診察，臨床検査，バイタルサイン及び ECG の評価に基づいて安全性を評価した。

統計手法

薬物動態：T_{max}，β 並びに自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ に対する線形混合効果解析を実施した。モデルには順序，期間及びレジメンの効果を組込んだ。被験者内でのレジメン間の相関の理由を説明するために，SAS の Mixed Procedure を用いて不均一な対称の共分散構造を定義して，薬剤の効果（レジメン効果）を繰り返しのステートメントを用いて特定した。自由度の選択では Kenward-Roger 法を用いた。有意水準を 0.05 とする検定によって，非絶食下での試験レジメンの配合錠製剤を対照レジメンの製剤（ABT-450 及びリトナビルカプセル剤を併用）と比較した。更に，食事の影響を評価するために，非絶食下での配合錠製剤を絶食下での配合錠製剤と比較した。

対照レジメンのカプセル製剤（レジメン C）と比較した非絶食下での試験レジメンの配合錠のバイオアベイラビリティを評価した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC の解析から 90%信頼区間を求めた。一方，絶食下に対する非絶食下での配合錠レジメンの相対的なバイオアベイラビリティを算出した。この相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，混合効果解析の枠組み内で，対数変換した最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限を指数化することによって求めた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）によって有害事象をコード化した。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更にレジメンごとに分けて試験投与下で発現した有害事象（無作為化によって割付けた治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，最も重く判定された重症度評価別及び最も高く判定された治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。

事前に定めた基準に従って，極めて高値又は極めて低値となった臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：各レジメン投与後の ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ（単位）		レジメン A 絶食下，[redacted] 錠 (N = 20)	レジメン B 非絶食下，[redacted] 錠 (N = 20)	レジメン C 非絶食下，カプセル剤 (N = 20)
			ABT-450	
C_{max}	(ng/mL)	234 ± 266	827 ± 1050[a,b]	93.3 ± 50.4
T_{max}	(h)	4.7 ± 1.7	4.1 ± 1.3[b]	2.8 ± 1.4
$t_{1/2}$[c]	(h)	6.3 ± 1.6	6.2 ± 1.7[b]	7.2 ± 2.0
AUC_t	(ng•h/mL)	1480 ± 1160	3650 ± 3210[a,b]	669 ± 315
AUC_∞	(ng•h/mL)	1490 ± 1160	3670 ± 3210[a,b]	680 ± 313
CL/F[d]	(L/h)	166 ± 107	71.5 ± 49.9	175 ± 71.0
Vd_β/F[d]	(L)	1680 ± 1190	736 ± 633	1980 ± 1110
			リトナビル	
C_{max}	(ng/mL)	903 ± 624	1330 ± 783[a,b]	927 ± 668
T_{max}	(h)	3.9 ± 0.9	3.9 ± 0.7	3.9 ± 0.9
$t_{1/2}$[c]	(h)	5.5 ± 1.0	5.1 ± 0.9[a]	5.4 ± 1.3
AUC_t	(ng•h/mL)	5390 ± 3170	7080 ± 3780[a,b]	5330 ± 2760
AUC_∞	(ng•h/mL)	5470 ± 3170	7160 ± 3800[a,b]	5400 ± 2790
CL/F[d]	(L/h)	25.0 ± 14.5	18.3 ± 11.0	22.5 ± 9.06
Vd_β/F[d]	(L)	207 ± 131	138 ± 94.1	183 ± 83.1

レジメン A = 絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤，食事の影響の評価では対照群）

レジメン B = 非絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤，食事の影響の評価では試験製剤）

レジメン C = 非絶食下で ABT-450 50 mg カプセル剤 2 カプセル及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを投与（対照製剤）

[redacted] = [redacted]

a レジメン A との間に統計学的有意差あり（$p < 0.05$）。

b レジメン C との間に統計学的有意差あり（$p < 0.05$）。

c 調和平均値 ± 擬似標準偏差。$t_{1/2}$ の評価は β での統計学的検定に基づいた。

d 統計学的に検定しなかったパラメータ。

要約／結論（続き）

非絶食下での製剤 2 種類（[redacted]錠対カプセル剤）を比較した相対的バイオアベイラビリティの試験成績を以下の表にまとめた。

レジメン[a] 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値[b] 試験レジメン	中心値[b] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[c]	相対的バイオアベイラビリティ 90% 信頼区間
			ABT-450		
B 対 C	C_{max}	441	83.4	5.290	3.617 – 7.737
	AUC_t	2742	617	4.443	3.513 – 5.620
	AUC_∞	2767	630	4.391	3.474 – 5.549
			リトナビル		
B 対 C	C_{max}	1128	793	1.423	1.173 – 1.728
	AUC_t	6241	4798	1.301	1.164 – 1.454
	AUC_∞	6323	4871	1.298	1.163 – 1.448

a. B = 非絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤）
C = 非絶食下で ABT-450 50 mg カプセル剤 2 カプセル及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを投与（対照製剤）

b. 対数変換した最小二乗平均の真数

c. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン-対照レジメン）の真数

ABT-450/r [redacted]錠に及ぼす食事の影響を評価するための相対的バイオアベイラビリティに関する試験成績を以下の表にまとめた。

レジメン[a] 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値[b] 試験レジメン	中心値[b] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[c]	相対的バイオアベイラビリティ 90% 信頼区間
			ABT-450		
B 対 A	C_{max}	441	145	3.050	1.998 – 4.655
	AUC_t	2742	1146	2.393	1.843 – 3.108
	AUC_∞	2767	1160	2.385	1.837 – 3.097
			リトナビル		
B 対 A	C_{max}	1128	707	1.595	1.266 – 2.009
	AUC_t	6241	4616	1.352	1.191 – 1.534
	AUC_∞	6323	4710	1.342	1.186 – 1.520

a. A = 絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤，食事の影響の評価では対照群）
B = 非絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 錠 2 錠を投与（試験製剤，食事の影響の評価では試験製剤）

b. 対数変換した最小二乗平均の真数

c. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン-対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは，被験者の忍容性が概して良好であった。レジメンB及びレジメンC投与の後，被験者2例に試験投与下で有害事象が1件以上発現したとの報告があったのに対して（各レジメン10%），レジメンA投与後に有害事象の発現が報告された被験者はいなかった（0%）。試験投与下で発現した主な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）値の上昇で，これらの有害事象は，期間3でレジメンBを投与された被験者2例で，フォローアップのための来院時（退院5日後）に報告された。これらの事象で治験薬との因果関係は関連があるとみなされたものはなかった。残る有害事象はいずれも，1例の被験者に報告されたものであった。試験投与下で発現した有害事象の大多数は，治験責任医師によって重症度が軽度又は中程度であり，治験薬との因果関係は関連なしと評価された。 本試験では，死亡例も，他の重篤な有害事象や早期中止の原因となる有害事象も報告されなかった。各レジメン投与群とも，バイタルサイン，ECG及び臨床検査値において個々の臨床的に意義のある値など，試験成績に注目に値する点はなかった。
結論：非絶食下で150 mg/100 mgの用量のABT-450/r[redacted]配合錠を，ABT-450 100 mg[redacted]カプセル剤をリトナビル100 mgカプセル剤と併用投与した時と比較した。配合錠投与時のABT-450の相対的バイオアベイラビリティは約4倍から5倍高く，リトナビルのバイオアベイラビリティは約30%から40%高かった。 150 mg/100 mgの用量のABT-450/r[redacted]配合錠を非絶食下で投与した時には，絶食下で投与した時と比較してABT-450の相対的バイオアベイラビリティが約2倍から3倍高く，リトナビルのバイオアベイラビリティは約35%から60%高かった。 試験したレジメンは，被験者の忍容性が概して良好であった。収容終了5日後のフォローアップのための来院時に2例にASTおよびALTの上昇が生じた。これらの上昇は治験薬との因果関係は関連なしとみなされた。安全性に関して，レジメン間に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.4 M[redacted]-923 試験（5.3.1.1-4 項）［参考資料］

2.7.6.4.1 試験方法

表 2.7.6.4-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人を対象としてリトナビル併用 ABT-450（ABT-405/r）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を評価する無作為化非盲検 2 期間クロスオーバー試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, 1324 N. Sheridan Road, Waukegan, IL 60085	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：2009 年 5 月 7 日 最後の被験者の最終来院日：2009 年 7 月 22 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の主な目的は，健康成人被験者を対象として ABT-450/r の薬物動態に対する食事の影響を評価することにあった。また，ABT-450/r の安全性及び忍容性についても評価した。	
方法：食事の影響を検討するこの第 I 相単回投与非盲検試験は，2 期間無作為化クロスオーバーデザインに従って実施した。被験者 8 例を各期間の試験 1 日目の朝に投与するレジメン A（非絶食下で ABT-450/r 200/100 mg を投与，試験レジメン）及びレジメン B（絶食下で ABT-450/r 200/100 mg を投与，対照レジメン）という 2 逐次グループのいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。5 日間以上のウォッシュアウト期間によって，2 試験期間の投与を切り離した。 各試験期間の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。血液試料は，エチレンジアミン四酢酸カリウムを含有する 6 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 3 mL を得るのに十分な血液を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，塩析援用液 / 液抽出（以下「SALLE」）及び液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（以下「LC-MS/MS」）を用いて Abbott で，測定した。濃度測定の定量下限は 0.5 ng/mL と定めた。2009 年 6 月 9 日から 2009 年 6 月 17 日の間に試料を分析した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：8 例，組入れ被験者数：8 例，試験完了被験者数：8 例，安全性評価被験者数：8 例，薬物動態評価被験者数：7 例 本試験に参加した被験者 8 例の平均年齢は 31.6 歳（範囲 19–46 歳）で，平均体重 78.9 kg（範囲 68–99 kg），平均身長 178.8 cm（範囲 167–190 cm）であった。	
診断と主な組入れ基準： 被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は閉経後であるか不妊であり，妊娠中でも授乳中でもなかった。	

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-450	リトナビル
剤形	[redacted]カプセル剤	[redacted]カプセル剤
含量 (mg)	50	100
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
製造場所	Abbott†	[redacted]‡
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	2009 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 17 日

† Abbott Formulation Development Center (AP39), Abbott Park, Illinois.

‡ [redacted].

投与期間：2009 年 5 月 29 日と 2009 年 6 月 3 日の 2 回，単回投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値を見積もった。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけのクリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「V_d/F」）であった。

安全性：有害事象，身体診察，バイタルサイン及び臨床検査の評価に基づいて安全性を評価した。

統計手法

薬物動態：ABT-450 及びリトナビルに，T_{max} 及びβ並びに自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC に対する分散分析（ANOVA）を実施した。モデルには，順序，順序内にネストされた被験者，期間及び食事条件（絶食下か非絶食下か）の効果を組込んだ。

絶食下と比較した非絶食下での ABT-450 及びリトナビルそれぞれのバイオアベイラビリティを算出した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC を解析して，この相対的バイオアベイラビリティの 95%信頼区間を得た。これらの信頼区間は，ANOVA モデルの枠組み内で得た平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって求めた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別及び器官別大分類（以下「SOC」）別，更に用量レベル又はレジメンごとに分け，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。事前に定めた基準に従って臨床的に意義があるものと判断される臨床検査値とバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：2 レジメンを投与した後の ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を以下の表にまとめた。

薬物動態パラメータ（単位）	レジメン A：非絶食下で ABT-450/r 200/100 mg 投与 (N = 7)	レジメン B：絶食下で ABT-450/r 200/100 mg 投与 (N = 7)
	ABT-450	
C_{max} (ng/mL)	1067 ± 1165	712 ± 571
T_{max} (h)	3.9 ± 2.4	3.7 ± 1.7
AUC_t (ng•h/mL)	4701 ± 2972	3967 ± 2169
AUC_∞ (ng•h/mL)	4713 ± 2968	3978 ± 2170
$t_{1/2}$ (h)¢	5.42 ± 0.99	5.54 ± 0.80
CL/F (L/h)	78.8 ± 83.6	69.7 ± 43.5
Vd_β/F (L)	596 ± 540	552 ± 326
	リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	801 ± 438	1187 ± 684
T_{max} (h)	3.6 ± 1.4	2.6 ± 0.5
AUC_t (ng•h/mL)	5538 ± 2914	6627 ± 3962
AUC_∞ (ng•h/mL)	5589 ± 2916	6684 ± 3957
$t_{1/2}$ (h)¢	4.18 ± 0.99	4.67 ± 0.99
CL/F (L/h)	37.9 ± 53.8	24.5 ± 21.7
Vd_β/F (L)	199 ± 219	164 ± 136

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差：統計学的検定は消失速度定数 β に基づいた。

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

絶食下と非絶食下とのバイオアベイラビリティを評価する相対的バイオアベイラビリティ及び 95%信頼区間を以下の表にまとめた。

試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	試験 レジメン*	対照レジメン*	点推定値+	95%信頼区間
ABT-450					
A 対 B	C_{max}	755.9	635.1	1.190	0.797 - 1.777
	AUC_t	4545.5	4083.7	1.113	0.841 - 1.474
	AUC_∞	4566.0	4098.0	1.114	0.843 - 1.472
リトナビル					
A 対 B	C_{max}	757.0	1089.1	0.695	0.354 - 1.363
	AUC_t	5275.5	6139.3	0.859	0.488 - 1.512
	AUC_∞	5345.3	6215.2	0.860	0.491 - 1.505

レジメン A：非絶食下で ABT-450/r 200/100 mg を投与（試験レジメン）

レジメン B：絶食下で ABT-450/r 200/100 mg 投与（対照レジメン）

* 対数変換した最小二乗平均の真数

\+ 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：

試験したレジメンはいずれも，被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験中，死亡例の報告も他の重篤な有害事象や他の重大な有害事象の報告もなかった。1 例は，1 件の有害事象のために試験を中止した。試験期間中，臨床的に意義があるバイタルサインも臨床検査値も観察されなかった。また，有害事象プロファイルにつきレジメン間に差はみられなかった。安全性に関してレジメン間に明らかな差は認められなかった。

結論：

ABT-450 カプセル製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響はごくわずかと思われる。本試験の薬物動態の結果から考えて，ABT-450 は食事と一緒に投与されても食事なしで投与されても良い。

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験期間中，臨床的に意義があるバイタルサインも臨床検査値も観察されなかった。有害事象プロファイルにつきレジメン間に差はみられなかった。安全性に関してレジメン間に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.5 M[redacted]-389 試験（5.3.1.1-5 項）［参考資料］

2.7.6.5.1 試験方法

表 2.7.6.5-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-450/ リトナビル /ABT-267（ABT-450/r/ABT-267）配合錠製剤の経口バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する薬物動態試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，ABT-450/r/ABT-267 配合錠製剤に含まれる ABT-450，リトナビル及び ABT-267 のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を明らかにすることにあった。	
方法： 本試験は，中程度脂肪食と高脂肪食が ABT-450/r/ABT-267 配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価するためデザインされた第 I 相無作為化単回投与非盲検 3 期間クロスオーバー試験であった。治験実施計画書の選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N＝21）を選択して本試験に組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，次の表に示すレジメン A，レジメン B 及びレジメン C の 3 投与順のいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。	

順番の番号	被験者数	レジメン		
		期間 1	期間 2	期間 3
I	7	A	B	C
II	7	B	C	A
III	7	C	A	B

方法（続き）：

各期間の試験 1 日目の朝に，次のとおり治験薬を投与した。

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン B：中程度脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン A では，10 時間絶食後かつ昼食の約 4 時間前に，毎回水約 240 mL とともに治験薬を経口投与した。レジメン B と C では，それぞれ中程度脂肪朝食又は高脂肪朝食を開始して約 30 分後に治験薬を経口投与した。レジメンの実施順序は，試験終了の時点で各被験者が 3 レジメンすべてを投与されているようにした。7 日間以上のウォッシュアウトにより，3 つの試験期間の投与を分離した。

期間ごとに，約 5 日間にわたって試験実施施設に被験者を入院させ監督した。各期間の入院は試験–1 日目（治験薬を投与する 1 日前）から始め，72 時間の血液試料の採取と予定の全試験手順を完了した後 4 日目に終了した。期間ごとに，薬物動態解析用の一連の血液試料を投与後 72 時間にわたって採取した。期間 3 の 8 日目（被験者の予定を考慮して ±2 日間の期間枠を認めた）に外来でのフォローアップのために被験者を再来院させた。安全性は，試験期間全体を通して評価した。

各試験期間の投与 1 日目の投与前（0 時間）と投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後，又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点で，ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中濃度を測定した。ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.600 ng/mL，4.71 ng/mL 及び 0.417 ng/mL に定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：21 例，組入れ被験者数：21 例，試験終了被験者数：18 例，安全性評価被験者数：21 例，薬物動態評価被験者数：21 例

被験者 3 例は，予定の 3 レジメンのうち 1 つを投与されるにとどまった。このため，この 3 例は食事の影響の解析から除外した。食事の影響の解析には，投与を完了した被験者 18 例の入手可能な全データを組込んだ。

本試験に参加した被験者 21 例の平均年齢は 34.4 歳（範囲 21–48 歳）で，平均体重 74.3 kg（範囲 47–105 kg），平均身長 167 cm（範囲 145–187 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか，避妊手術を受けている，若しくは妥当な避妊方法 1 つ以上を用いており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性，若しくは受諾しうる避妊方法 1 つ以上を用いていた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450/リトナビル/ABT-267
剤形	錠剤
製剤（原材料マスター識別コード）	[redacted]
含量（mg）	75 mg/50 mg/12.5 mg
投与方法	経口
バルク製品ロット番号	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	101.6/100.3/102.3
製造場所	[redacted], Ireland
製造日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
バッチサイズ	224054 錠（242.65 kg）
予定全規模製造バッチサイズ	800 kg
最終サブロット番号	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の朝に治験薬を投与した。

評価基準
薬物動態：
ノンコンパートメント法を用いてABT-450，リトナビル及びABT-267の薬物動態パラメータ値を見積もった。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度，（以下「C_{max}」），C_{max}到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間0から最終測定可能濃度までのAUC，（以下「AUC_t」）及び時間0から無限大時間までのAUC（以下「AUC_∞」）であった。
安全性：
安全性は有害事象，バイタルサイン，身体診察，ECG及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

分析対象物質（ABT-450，ABT-267 及びリトナビル）ごとに T_{max} と，自然対数に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ でのクロスオーバー分散分析（以下「ANOVA」）を実施した。モデルには，順序，順序内にネストされた被験者，期間及びレジメンの効果を組込んだ。ANOVA モデル化の枠組み内で，レジメン B（中程度脂肪朝食を摂る非絶食下）及びレジメン C（高脂肪朝食を摂る非絶食下）は，それぞれとレジメン A（絶食下）と比較し，レジメン間に差はみられないとの仮説を有意水準 0.05 で検定した。

更に，C_{max} と AUC については，B：A 及び C：A の比率の点推定値及び 90%信頼区間を求めた。こうした点推定値と 90%信頼区間は，ANOVA モデルから得た平均対数値の差のため，点推定値及びこれに対応する信頼区間を指数化することによって得た。当該信頼区間は，非絶食下投与と絶食下投与との間の食事の影響を推定するために組込んだ。非絶食下投与と絶食下投与との間の平均 C_{max} 及び AUC の比率の 90%信頼区間が生物学的同等性の境界である 80%–125%の範囲内に収まれば，食事の影響はないとの結論を下した。

安全性：

ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）語と器官別大分類別，更にレジメンごとに分け，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分け，表にまとめた。試験期間を通して，事前に定めた基準に従って「極めて高値」又は「極めて低値」となった臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：

レジメン A，レジメン B 及びレジメン C 投与後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	（単位）	レジメン A 絶食下 (N = 19)	レジメン B 中程度脂肪朝食 (N = 19)	レジメン C 高脂肪朝食 (N = 19)
C_{max}	(ng/mL)	529 ± 937	1580 ± 1710[b]	1410 ± 1880[b]
T_{max}	(h)	4.2 ± 1.8	4.9 ± 1.3	5.8 ± 2.5[b]
$t_{1/2}$[a]	(h)	5.97 ± 1.94	5.20 ± 1.33	5.41 ± 1.46
AUC_t	(ng•h/mL)	2990 ± 4240	7640 ± 8190[b]	7070 ± 8810[b]
AUC_∞	(ng•h/mL)	3020 ± 4300	7660 ± 8190[b]	7100 ± 8810[b]

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン B：中等度脂肪食の朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

a　調和平均値 ± 擬似標準偏差

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

ABT-450 について，対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の比率の点推定値及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

試験レジメン対対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験	中心値[a] 対照	相対的バイオアベイラビリティ (N = 18) 点推定値[b]	相対的バイオアベイラビリティ (N = 18) 90%信頼区間
B 対 A	C_{max}	960	205	4.674	3.036 – 7.195
	AUC_t	5215	1660	3.142	2.184 – 4.521
	AUC_∞	5242	1687	3.108	2.164 – 4.463
C 対 A	C_{max}	822	205	4.003	2.600 – 6.161
	AUC_t	4689	1660	2.825	1.963 – 4.065
	AUC_∞	4720	1687	2.798	1.948 – 4.018

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン B：中程度脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

a.　対数変換した最小二乗平均の真数

b.　対数変換した最小二乗平均の差（試験－対照）の真数

薬物動態の結果（続き）：

レジメン A，レジメン B 及びレジメン C 投与後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	（単位）	レジメン A 絶食下 (N = 19)	レジメン B 中程度脂肪朝食 (N = 19)	レジメン C 高脂肪朝食 (N = 19)
C_{max}	(ng/mL)	1070 ± 746	1510 ± 667[b]	1360 ± 668[b]
T_{max}	(h)	3.5 ± 0.90	4.4 ± 1.3[b]	5.2 ± 2.0[b]
$t_{1/2}$[a]	(h)	4.63 ± 1.43	4.41 ± 0.78	4.24 ± 0.70
AUC_t	(ng•h/mL)	6230 ± 3800	9150 ± 5090[b]	8960 ± 5630[b]
AUC_∞	(ng•h/mL)	6320 ± 3840	9210 ± 5090[b]	9010 ± 5630[b]

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン B：中程度脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

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

リトナビルについて，対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の比率の点推定値及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

試験レジメン対対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験	中心値[a] 対照	相対的バイオアベイラビリティ (N = 18) 点推定値[b]	相対的バイオアベイラビリティ (N = 18) 90%信頼区間
B 対 A	C_{max}	1341	822	1.632	1.300 – 2.048
	AUC_t	7970	5313	1.500	1.243 – 1.810
	AUC_∞	8041	5409	1.486	1.232 – 1.793
C 対 A	C_{max}	1234	822	1.502	1.197 – 1.886
	AUC_t	7717	5313	1.453	1.204 – 1.753
	AUC_∞	7773	5409	1.437	1.191 – 1.733

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン B：中程度脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン－対照レジメン）の真数

薬物動態の結果（続き）：
レジメン A，レジメン B 及びレジメン C 投与後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	（単位）	レジメン A 絶食下 (N = 19)	レジメン B 中程度脂肪朝食 (N = 19)	レジメン C 高脂肪朝食 (N = 19)
C_{max}	(ng/mL)	58.2 ± 20.7	127 ± 35.9[b]	114 ± 31.0[b]
T_{max}	(h)	4.8 ± 0.63	5.2 ± 0.50	5.9 ± 1.2[b]
$t_{1/2}$[a]	(h)	28.6 ± 11.5	29.0 ± 9.71	28.0 ± 9.25
AUC_t	(ng•h/mL)	844 ± 354	1480 ± 383[b]	1430 ± 315[b]
AUC_∞	(ng•h/mL)	969 ± 397	1670 ± 470[b]	1630 ± 373[b]

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。
レジメン B：中程度脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。
レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。
a. 調和平均 ± 擬似標準偏差
b. 対照レジメン（レジメン A）との間に統計学的有意差あり（ANOVA，$p < 0.05$）

ABT-267 について，対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の比率の点推定値及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

試験レジメン対対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験	中心値[a] 対照	相対的バイオアベイラビリティ (N = 18) 点推定値[b]	相対的バイオアベイラビリティ (N = 18) 90%信頼区間
B 対 A	C_{max}	124	54	2.273	1.974 – 2.618
	AUC_t	1447	781	1.852	1.628 – 2.107
	AUC_∞	1630	897	1.817	1.608 – 2.053
C 対 A	C_{max}	112	54	2.061	1.789 – 2.373
	AUC_t	1397	781	1.788	1.571 – 2.034
	AUC_∞	1578	897	1.760	1.557 – 1.988

レジメン A：絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。
レジメン B：中程度脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。
レジメン C：高脂肪朝食を摂った非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与。
a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン－対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：

試験したレジメンは，被験者の忍容性が全体的に良好であった。試験期間中，臨床的に意義があるバイタルサインも臨床検査値も観察されなかった。試験中，死亡例も他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止も発現しなかった。報告された有害事象にパターンは認められなかった。

絶食下でレジメン A を投与された被験者は，中程度脂肪朝食を摂るレジメン B 及び高脂肪朝食を摂るレジメン C を投与された被験者と比較して，試験投与下で発現した有害事象 1 件以上の報告があった被験者の割合がわずかに高かった（それぞれ，2/19，10.5%；1/19，5.3%；1/19，5.3%）。有害事象はいずれも最大 1 例の報告であった。試験投与下で発現した有害事象はいずれも，治験責任医師による重症度の評価が軽度であった。また，試験投与下で発現した有害事象の多くは，治験責任医師が治験薬との因果関係は関連している可能性があると評価した。

結論：

中程度脂肪食（レジメン B）又は高脂肪食（レジメン C）での ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合[redacted]錠の投与は，絶食下投与（レジメン A）と比較して，この製剤の有効成分全 3 種類（ABT-450，リトナビル及び ABT-267）の AUC 及び C_{max} を高めた。食事の脂肪含有量は ABT-450，リトナビル及び ABT-267 いずれの曝露量にも影響を及ぼさなかった。

ABT-450 は，リトナビル及び ABT-267 より食事の影響の程度が大きかった。高脂肪食下での配合[redacted]錠の投与後（レジメン C），ABT-450 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 300%及び 180%高くなった。一方，中程度脂肪食下での投与後（レジメン B），C_{max} と AUC はそれぞれ約 370%及び 210%高くなった。これと比較して，食事と共に配合[redacted]錠を投与すると，リトナビルの曝露量の増加は約 50%で，ABT-267 の曝露量の増加は約 100%であった。

試験したレジメンは，被験者の忍容性が全体的に良好であった。試験期間中，臨床的に意義があるバイタルサインも臨床検査値も観察されなかった。試験中，死亡例も他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止も発現しなかった。有害事象が発現した被験者の割合は，食事条件を問わず類似しており，報告された有害事象にパターンは認められなかった。

*[redacted]の略号

2.7.6.6 M[redacted]-797 試験（5.3.1.2-1 項）［参考資料］

2.7.6.6.1 試験方法

表 2.7.6.6-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-450 の 2 種類の候補錠製剤のバイオアベイラビリティを[redacted]カプセル製剤と比較して評価する無作為化非盲検クロスオーバー試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU), Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：2010 年 2 月 25 日 最後の被験者の最終来院日：2010 年 6 月 25 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，ABT-450 の試験製剤として 2 種類の[redacted]錠製剤のバイオアベイラビリティを対照としての ABT-450 [redacted]カプセル剤と比較して評価することにあった。	

方法：この第 I 相試験は単施設で実施し，ABT-450 [redacted]カプセルと比較して 2 種類の試験製剤である [redacted] 錠製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価すべく無作為化非盲検 3 期間（パート 1）及び 2 期間（パート 2）完全クロスオーバー非絶食下単回投与試験としてデザインしたものであった。本試験は，2 つのパートに分けて実施した。パート 1 では，健康被験者 21 例を登録した。各被験者は，ABT-450 の対照製剤のカプセル及び 2 種類の試験錠剤を，リトナビルカプセルと併用して ABT-450/r 50/100 mg の用量をそれぞれ単回投与した。被験者がパート 1 試験を完了後，薬物動態及び安全性に関するデータを解析した。この解析に基づいて，更に被験者 19 例をパート 2 に登録した。各被験者に，ABT-450 の対照製剤のカプセル及び ABT-450 [redacted] 錠（試験製剤 2）を，リトナビルカプセルと併用して ABT-450/r 200/100 mg の用量をそれぞれ単回併用投与した。

パート 1：パート 1 は 3 期間から成った。選択基準を満せば，被験者 21 例を次のとおり，レジメン（A，B 及び C）の 3 投与順の逐次グループのいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。

	逐次グループ	投与の順番	被験者数	期間 1	期間 2	期間 3
パート 1	第 I 群	ABC	N = 7	ABT-450/r カプセル	ABT-450/r 錠剤 1	ABT-450/r 錠剤 2
	第 II 群	CAB	N = 7*	ABT-450/r 錠剤 2	ABT-450/r カプセル	ABT-450/r 錠剤 1
	第 III 群	BCA	N = 7	ABT-450/r 錠剤 1	ABT-450/r 錠剤 2	ABT-450/r カプセル

* 1 例（被験者 5112）は，治験実施計画書不遵守のため，期間 1 の投与（レジメン C）後に試験を中止した。

カプセル：ABT-450 [redacted]カプセル

錠剤 1：ABT-450 [redacted] 錠製剤 1

錠剤 2：ABT-450 [redacted] 錠製剤 2

レジメン A：非絶食下で ABT-450 50 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（対照製剤）

レジメン B：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 I 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 1）

レジメン C：非絶食下で ABT-450 50 mg[redacted] 錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 2）

期間 2 及び 3 の投与は，各期間の投与の間で 5 日間以上のウォッシュアウト期間の後に開始した。逐次グループごとに安全性及び薬物動態のデータを評価した。薬物動態データは，被験者が期間 3 の試験 4 日目に全試験手順を完了した後，パート 2 を開始する前に解析した。この安全性及び薬物動態に関する解析によって，パート 2 で使用する試験製剤の [redacted] 錠を決定した。

方法（続き）：

パート 2：パート 2 は 2 期間から成った。選択基準を満たせば，被験者 19 例を次のとおり，レジメン（D 及び E）2 投与順の逐次グループのいずれかに無作為に割付けた。

	逐次グループ	投与の順番	被験者数	期間 1	期間 2
パート 2	第 IV 群	DE	N = 10	ABT-450/r カプセル	ABT-450/r 錠剤 2
	第 V 群	ED	N = 9	ABT-450/r 錠剤 2	ABT-450/r カプセル

カプセル：ABT-450[redacted]カプセル

錠剤 2：ABT-450[redacted]錠製剤 2

レジメン D：非絶食下で ABT-450 200 mg（50 mg カプセル 4 カプセル）及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（対照製剤）

レジメン E：非絶食下で ABT-450 200 mg[redacted]錠製剤 2（50 mg 錠 4 錠）及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤）

期間 2 の投与は，期間 1 の投与後 5 日以上のウォッシュアウト期間の後に開始した。逐次グループごとに安全性及び薬物動態のデータを評価した。

カプセル又は錠剤として投与される治験薬は，朝食を開始して約 30 分後かつ昼食の約 4 時間前に，毎回水約 240 mL と共に経口投与した。パート 1 又はパート 2 に組入れた被験者は，被験者 5112 を除いて，試験完了の時点でそのパートの全レジメンが投与されていた。被験者 5112 は，期間 1 でレジメン C 投与後に，治験実施計画書不遵守のために試験を中止した。5 日間以上のウォッシュアウト期間によって，各試験期間の投与を切り離した。

各試験期間の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。パート 1 では，ABT-450 の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.511 ng/mL であった。リトナビルの LLOQ は 4.95 ng/mL であった。これらの LLOQ は血漿試料 100 µL を用いて定めた。2010 年 3 月 16 日から 2010 年 3 月 26 日の間に試料を分析した。パート 2 では，ABT-450 の LLOQ は 0.511 ng/mL であった。リトナビルの LLOQ は 4.95 ng/mL であった。これらの LLOQ は，血漿試料 100 µL を用いて定めた。2010 年 4 月 12 日から 2010 年 4 月 16 日の間に試料を分析した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

パート 1：計画被験者数：21 例，組入れ被験者数：21 例。パート 2：計画被験者数：20 例，組入れ被験者数：19 例。

安全性評価被験者数：パート 1：21 例及びパート 2：19 例。薬物動態評価被験者数：パート 1：レジメン C では 21 例，レジメン A と B では 20 例（被験者 5112 が早期中止）及びパート 2： 19 例。

パート 1：本試験に参加した被験者 21 例の平均年齢は 31.0 歳（範囲 18–49 歳）で，平均体重 74.2 kg（範囲 57–88 kg），平均身長 174.6 cm（範囲 159–186 cm）であった。

パート 2：本試験に参加した被験者 19 例の平均年齢は 33.0 歳（範囲 21–55 歳）で，平均体重 74.1 kg（範囲 57–94 kg），平均身長 173.6 cm（範囲 155–191 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を用いていた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450 カプセル	ABT-450 錠製剤 1	ABT-450 錠製剤 2	リトナビル
剤形	[redacted] カプセル	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] カプセル
含量 (mg)	50	50	50	100
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (ラベル表示の%)	101.5	100.3	100.3	100.6
製造場所	Abbott Laboratories, Lake County, IL	Abbott Laboratories, Ludwigshafen, Germany	Abbott Laboratories, Ludwigshafen, Germany	Abbott Laboratories, Lake County, IL
製造日	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 7 日	2010 年 1 月 5 日	2008 年 11 月 17 日
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	2010 年 11 月 30 日	2010 年 6 月 30 日	2011 年 1 月 31 日	2010 年 11 月 17 日

投与期間：パート 1 の投与は 2010 年 3 月 10 日に開始し，2010 年 3 月 20 日に終了した。パート 2 の投与は 2010 年 4 月 6 日に開始し，2010 年 4 月 11 日に終了した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用い，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」）及び時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」）を含む，ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータを決定した。

また，投与量で正規化した C_{max} 値，AUC_t 値及び AUC_∞ 値は，これらの薬物動態パラメータをそれぞれの投与量で割って算出した。パート 1 では，ABT-450 の投与後 24 時間の血漿中濃度（以下「C_{24}」）を報告する。

安全性：安全性は有害事象，身体診察，バイタルサイン及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：パートごとに，T_{max} 及び β，並びに自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ に対する分散分析（以下「ANOVA」）を実施した。モデルには，順序，順序内にネストされた被験者，期間及びレジメンの効果を組込んだ。順序，期間及びレジメンが固定効果であったのに対して，被験者はランダム効果であった。順序効果に関する検定では，F 統計量の分母平方和は順序内にネストされた被験者の平方和であった。期間及びレジメンの効果に関する検定では，分母平方和は誤差平方和であった。本試験のパートごとに，有意水準 0.05 とする検定によって，各錠製剤を対照のレジメン（ABT-450 カプセル）と比較した。

本試験のパートごとに，対照レジメン（パート 1 ではレジメン A，パート 2 ではレジメン D）と比較した各錠剤レジメンのバイオアベイラビリティを評価した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC の解析から 90%信頼区間を得た。これらの信頼区間は，ANOVA の枠組み内で得られた対数値の平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって求めた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別及び器官別大分類別に，更にレジメンごとに分けて，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。本試験期間を通して，事前に定めた基準に従って極めて高値又は極めて低値である臨床検査値及びバイタルサインを特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

パート 1：

ABT-450 の 薬物動態パラメータ	単位	レジメン A (N = 20)	レジメン B (N = 20)	レジメン C (N = 21)
C_{max}[$]	(ng/mL)	23 ± 10	19 ± 9	19 ± 8
C_{max}/Dose[†]	(ng/mL/mg)	0.47 ± 0.21	0.37 ± 0.19	0.37 ± 0.15
C_{24}[†]	(ng/mL)	1.69 ± 1.60	1.57 ± 1.54	1.42 ± 0.95
T_{max}	(h)	2.8 ± 1.4	3.9 ± 1.6	3.3 ± 1.3
AUC_t[$]	(ng•h/mL)	181 ± 83	152 ± 86	141 ± 54
AUC_t/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	3.6 ± 1.7	3.0 ± 1.7	2.8 ± 1.1
AUC_∞[$]	(ng•h/mL)	190 ± 88	161 ± 90	150 ± 57
AUC_∞/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	3.8 ± 1.8	3.2 ± 1.8	3.0 ± 1.1
β	(1/h)	0.104 ± 0.028	0.099 ± 0.033	0.104 ± 0.032
$t_{1/2}$[£,†]	(h)	6.7 ± 1.8	7.0 ± 2.4	6.6 ± 2.1
リトナビルの 薬物動態パラメータ	単位	レジメン A (N = 20)	レジメン B (N = 20)	レジメン C (N = 21)
C_{max}[$]	(ng/mL)	588 ± 264	639 ± 440	515 ± 255
C_{max}/Dose[†]	(ng/mL/mg)	5.88 ± 2.64	6.39 ± 4.40	5.15 ± 2.56
C_{24}[†]	(ng/mL)	37.29 ± 22.95	40.52 ± 21.45	43.52 ± 24.42
T_{max}	(h)	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.7	5.8 ± 2.2
AUC_t[$]	(ng•h/mL)	4131 ± 1798	4306 ± 2099	3965 ± 1756
AUC_t/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	41.3 ± 18.0	43.1 ± 21.0	39.7 ± 17.6
AUC_∞[$]	(ng•h/mL)	4198 ± 1812	4377 ± 2104	4035 ± 1773
AUC_∞/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	42.0 ± 18.1	43.8 ± 21.0	40.4 ± 17.7
β	(1/h)	0.126 ± 0.021	0.120 ± 0.020	0.124 ± 0.022
$t_{1/2}$[£,†]	(h)	5.5 ± 0.9	5.8 ± 0.9	5.6 ± 1.0

レジメン A：非絶食下で ABT-450 50 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（対照製剤）

レジメン B：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 1 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 1）

レジメン C：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 2）

£　調和平均値 ± 擬似標準偏差

†　統計学的に検定しなかったパラメータ

$　自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ を統計学的に検定

薬物動態の結果（続き）：リトナビル 100 mg を併用投与した時のカプセルと比較した ABT-450 50 mg 錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態 パラメータ	中心値*		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験 レジメン	対照 レジメン	点推定値+	90% 信頼区間
B 対 A	C_{max}	16.0	20.8	0.772	0.644 – 0.926
	AUC_t	129.0	161.1	0.800	0.695 – 0.921
	AUC_∞	138.4	169.8	0.815	0.712 – 0.932
C 対 A	C_{max}	17.1	20.8	0.823	0.686 – 0.987
	AUC_t	130.4	161.1	0.809	0.703 – 0.931
	AUC_∞	139.1	169.8	0.819	0.716 – 0.937

ABT-450 50 mg カプセルと併用投与した時のリトナビル 100 mg の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態 パラメータ	中心値*		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験 レジメン	対照 レジメン	点推定値+	90% 信頼区間
B 対 A	C_{max}	504.1	517.7	0.974	0.806 – 1.176
	AUC_t	3721.4	3702.4	1.005	0.915 – 1.104
	AUC_∞	3800.8	3773.5	1.007	0.918 – 1.105
C 対 A	C_{max}	459.4	517.7	0.888	0.735 – 1.072
	AUC_t	3600.0	3702.4	0.972	0.885 – 1.068
	AUC_∞	3670.3	3773.5	0.973	0.887 – 1.067

レジメン A：非絶食下で ABT-450 50 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（対照製剤）

レジメン B：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 1 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 1）

レジメン C：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 2）

* 対数変換した最小二乗平均の真数

\+ 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン-対照レジメン）の真数

薬物動態の結果（続き）：
パート 2：

ABT-450 の 薬物動態パラメータ	単位	レジメン D (N = 19)	レジメン E (N = 19)
C_{max}[$]	(ng/mL)	1412 ± 1256	634 ± 682
C_{max}/Dose[†]	(ng/mL/mg)	7.06 ± 6.28	3.17 ± 3.41
T_{max}	(h)	3.8 ± 1.9	4.4 ± 0.8
AUC_t[$]	(ng•h/mL)	6042 ± 4850	2843 ± 2596
AUC_t/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	30.2 ± 24.3	14.2 ± 13.0
AUC_∞[$]	(ng•h/mL)	6052 ± 4850	2855 ± 2595
AUC_∞/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	30.3 ± 24.2	14.3 ± 13.0
β	(1/h)	0.127 ± 0.044	0.116 ± 0.033
$t_{1/2}$[£,†]	(h)	5.5 ± 1.9	6.0 ± 1.7
リトナビルの 薬物動態パラメータ	単位	レジメン D (N = 19)	レジメン E (N = 19)
C_{max}[$]	(ng/mL)	1159 ± 541	950 ± 599
C_{max}/Dose[†]	(ng/mL/mg)	11.59 ± 5.41	9.50 ± 5.99
T_{max}	(h)	4.9 ± 2.0	4.9 ± 2.1
AUC_t[$]	(ng•h/mL)	7029 ± 3202	6004 ± 3329
AUC_t/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	70.3 ± 32.0	60.0 ± 33.3
AUC_∞[$]	(ng•h/mL)	7092 ± 3205	6078 ± 3331
AUC_∞/Dose[†]	(ng•h/mL/mg)	70.9 ± 32.0	60.8 ± 33.3
β	(1/h)	0.153 ± 0.041	0.138 ± 0.038
$t_{1/2}$[£,†]	(h)	4.5 ± 1.2	5.0 ± 1.4

レジメン D：非絶食下で ABT-450 200 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（対照製剤）

レジメン E：非絶食下で ABT-450 200 mg [redacted] 錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤）

£ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

† 統計学的に検定しなかったパラメータ

$ 自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ を統計学的に検定

薬物動態の結果（続き）：リトナビル 100 mg と併用投与した時のカプセルと比較した ABT-450 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値* 試験レジメン	中心値* 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値+	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
E 対 D	C_{max}	372.7	833.3	0.447	0.287 – 0.698
	AUC_t	2060.1	4083.2	0.505	0.349 – 0.729
	AUC_∞	2075.1	4099.2	0.506	0.351 – 0.731

ABT-450 200 mg カプセルと併用投与した時のリトナビル 100 mg の相対的バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値* 試験レジメン	中心値* 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値+	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
E 対 D	C_{max}	783.8	1052.1	0.745	0.615 – 0.903
	AUC_t	5289.4	6423.2	0.823	0.733 – 0.925
	AUC_∞	5369.9	6489.0	0.828	0.738 – 0.928

レジメン D：非絶食下で ABT-450 200 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（対照製剤）

レジメン E：非絶食下で ABT-450 200 mg [redacted] 錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与（試験製剤 2）

* 対数変換した最小二乗平均の真数

\+ 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン-対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサインも臨床検査値も観察されなかった。有害事象プロファイルにレジメン間での差はみられなかった。観察された安全性プロファイルに関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

安全性に関する試験成績（続き）：

パート 1 では，試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，レジメン A（ABT-450 50 mg カプセル及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与：3/20 例［15%］），レジメン B（ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 1 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与：2/20 例［10%］）及びレジメン C（ABT-450 50 mg [redacted] 錠製剤 2 及びリトナビル 100 mg カプセルとの単回併用投与：2/21 例［9.5%］）をそれぞれ投与された被験者の間で同程度であった。レジメン A で報告された試験投与下で発現した有害事象は，同一被験者より両方とも報告された動悸及び多汗症（5.0%），同一被験者より両方とも報告された落ち着きのなさ及びほてり（5.0%），並びに 3 例目として報告された放屁（5.0%）であった。レジメン B で報告された試験投与下で発現した有害事象は，関節捻挫及び浮動性めまい（各 1 例，各 5.0%），及びレジメン C で報告された試験投与下で発現した有害事象は便秘及び不眠症（各 1 例，各 4.8%）であった。パート 1 で報告された有害事象は，関節捻挫を除くすべてで重症度が軽度であった。関節捻挫は，レジメン B 投与時に被験者 1 例に発現したもので，治験責任医師によって重症度が中等度であると評価された。パート 1 において試験投与下で発現した有害事象 9 件のうち，レジメン A 投与時に生じた 3 件（動悸，多汗症及び落ち着きのなさ），レジメン B 投与時に生じた 1 件（浮動性めまい）及びレジメン C 投与時に生じた 1 件（不眠症）は，治験責任医師によって治験薬との関連はあるかもしれないと評価された。ABT-450/r を投与中に生じた残りの有害事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は，関連なし又は多分関連なしと評価された。

パート 2 では，試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，レジメン D（ABT-450 200 mg カプセルをリトナビル 100 mg カプセルと単回併用投与：3/19 例［15.8%］），及びレジメン E（ABT-450 200 mg [redacted] 錠製剤 2 をリトナビル 100 mg カプセルと単回併用投与：2/19 例［10.5%］）をそれぞれ投与された被験者との間で同程度であった。レジメン D で報告された試験投与下で発現した有害事象は，頭痛（2 例の報告，10.5%）及び消化不良（1 例の報告，5.3%）であった。レジメン E で報告された試験投与下で発現した有害事象は，頭痛（2 例の報告，10.5%），並びに同一被験者より両方とも報告された悪心及び浮動性めまい（5.3%）であった。パート 2 で報告された有害事象は，重症度がすべて軽度であった。試験投与下で発現した有害事象のうちレジメン D 投与時に生じた 1 件（頭痛）及びレジメン E 投与時に生じた 4 件（頭痛［2 例］，悪心及び浮動性めまい）は，治験責任医師によって治験薬との関連はあるかもしれないと評価された。ABT-450/r を投与中に生じた残りの有害事象は，治験責任医師によって治験薬との関連は多分なしと評価された。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化，並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値において個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：リトナビル 100 mg を併用して，First-in-human 試験に用いたカプセルと比較した ABT-450 [redacted] 錠の相対的バイオアベイラビリティは，ABT-450 の用量の増加に伴って低下するように思われる。50 mg の低用量で ABT-450 を投与した時，錠剤は，カプセルに比べバイオアベイラビリティは約 20%低下し，200 mg 錠を投与した時カプセルに比べバイオアベイラビリティは約 50%低下した。[redacted] 錠製剤は，カプセルにみられるのと類似する高い非線形性と変動性を示す。

リトナビル 100 mg と併用投与した時の ABT-450 [redacted] 錠の安全性プロファイルは，用量が 50 mg でも 200 mg でも，リトナビル 100 mg と併用投与した First-in-human 試験に用いた ABT-450 カプセルと比較してほぼ同じであるように思われる。

2.7.6.7 M[redacted]-683 試験（5.3.1.2-2 項）［参考資料］

2.7.6.7.1 試験方法

表 2.7.6.7-1. 試験の概要

治験の標題：用量の異なる ABT-450 及びリトナビル配合錠のバイオアベイラビリティを，ABT-450 [redacted]錠とリトナビルの併用投与を対照として比較して評価	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，4 種類の異なる用量のリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）配合錠（試験製剤）のバイオアベイラビリティを，3 種類の用量の ABT-450 [redacted] [redacted]製剤とリトナビル 100 mg カプセルの併用投与を対照として比較して評価することにあった。	
方法：この第 I 相非盲検単回投与試験は，3 種類の用量 [redacted] 錠製剤とリトナビル 100 mg カプセルの併用投与（対照製剤）と比較して 4 種類の配合錠（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する，2 群 4 期間無作為化クロスオーバーデザインに従って実施した。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 40）を選択して本試験に組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，各群被験者 20 例を次のとおり，レジメン A，B，C 及び D の 4 投与順の逐次グループ（第 1 群）のいずれかに，又はレジメン E，F，G 及び H の 4 投与順の逐次グループ（第 2 群）のいずれかに，同数ずつ無作為に割付けた。	

方法（続き）：

	順番の番号	被験者数	レジメン			
			期間 1	期間 2	期間 3	期間 4
第 1 群	I	5	A	B	C	D
	II	5	B	D	A	C
	III	5	C	A	D	B
	IV	5	D	C	B	A
第 2 群	V	5	E	F	G	H
	VI	5	F	H	E	G
	VII	5	G	E	H	F
	VIII	5	H	G	F	E

各期間の試験 1 日目の朝に次のとおり治験薬を投与した。

第 1 群

レジメン A　ABT-450/r 75/100 mg：非絶食下で ABT-450/r 37.5 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン B　ABT-450/r 100/100 mg：非絶食下で ABT-450/r 50 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン C　ABT-450/r 100/100 mg：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルの併用投与（対照製剤）.

レジメン D　ABT-450/r 150/100 mg：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルの併用投与（対照製剤）.

第 2 群

レジメン E　ABT-450/r 150/100 mg：非絶食下で ABT-450/r 75 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン F　ABT-450/r 200/100 mg：非絶食下で ABT-450/r 100 mg/50 mg 配合錠 2 錠を投与（試験製剤）

レジメン G　ABT-450/r 150/100 mg：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルの併用投与（対照製剤）

レジメン H　ABT-450/r 200/100 mg：非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルの併用投与（対照製剤）

朝食を開始して約 30 分後かつ昼食の約 4 時間前に，錠剤又はカプセルとして投与される治験薬は，毎回水約 240 mL と共に経口投与した。試験完了の時点で，第 1 群及び第 2 群に組入れられた各被験者が試験群のレジメンすべてを投与されているようにした。5 日間以上のウォッシュアウト期間によって，各試験期間の投与を切り離した。

方法（続き）：第 1 群又は第 2 群の各試験期間の約 5 日間，被験者を試験実施施設に入院させて監督した。各被験者は 4 試験期間に参加し，4 期間にわたって入院を継続した。各試験期間の試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後に，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル塩析援用液/液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて Drug Analysis Department of Abbott, Abbott Park, IL で測定した。ABT-450 及びリトナビルの定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.492 ng/mL 及び 4.97 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：40 例，組入れ被験者数：40 例，安全性評価被験者数：40 例，薬物動態評価被験者数：40 例
本試験に参加した被験者 40 例の平均年齢は 32.0 歳（範囲 19–45 歳）で，平均体重 82.3 kg（範囲 59–103 kg），平均身長 175.4 cm（範囲 156–191 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：
第 1 群

	ABT-450/r の試験製剤		対照製剤（レジメン C 及び D）	
	配合錠		ABT-450	リトナビル
	75/100 mg 配合錠（レジメン A）	100/100 mg 配合錠（レジメン B）	対照	対照
剤形	配合錠	配合錠	[redacted]錠	[redacted]カプセル
含量 (mg)	37.5 mg/50 mg	50 mg/50 mg	50 mg	100 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	ABT-450：102.1 リトナビル：97.3	ABT-450：100.6 リトナビル：97.5	102.3	99.9
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号（続き）：
第 2 群

	ABT-450/r の試験製剤		対照製剤（レジメン G 及び H）	
	配合錠		ABT-450	リトナビル
	150/100 mg 配合錠（レジメン E）	200/100 mg 配合錠（レジメン F）	対照	対照
剤形	配合錠	配合錠	[redacted]錠	[redacted]カプセル
含量 (mg)	75 mg/50 mg	100 mg/50 mg	50 mg	100 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (ラベル表示の%)	ABT-450：102.4 リトナビル：98.1	ABT-450：101.6 リトナビル：98.5	102.3	99.9
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

投与期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の朝に治験薬を投与した。
評価基準 薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max}到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間0から濃度測定可能最終時点までのAUC（以下「AUC_t」）及び時間0から無限大時間までのAUC（以下「AUC_∞」）を含むABT-450及びリトナビルの薬物動態パラメータを見積もった。 安全性：安全性は有害事象，バイタルサイン，身体診察，ECG及び臨床検査の評価に基づいて評価した。
統計手法： 薬物動態：投与群ごとに，T_{max}及びβ並びに自然対数値に変換したC_{max}，AUC_t及びAUC_∞に対する線形混合効果解析を実施した。モデルには，順序，期間及びレジメンの効果を組込んだ。被験者内でのレジメン間の相関の理由を説明するために，SASのMixed Procedureを用いて，薬剤の効果（レジメン効果）を繰り返しのステートメントを用いて特定した。データが示すレジメン間の不均一な変動を考慮に入れる可能性をはじめ，適切な分散-共分散構造を定めた。自由度の選択では，Kenward-Roger法を用いた。有意水準0.05として統計学的検定を実施した。 本試験の投与群ごとに，混合モデルの枠組み内で以下の一対比較（試験製剤 vs 対照製剤）を実施した。第1群では，ABT-450/r 75/100 mg配合錠と対照製剤のABT-450/r 100/100 mg併用投与，及びABT-450/r 100/100 mg配合錠と対照製剤のABT-450/r 150/100 mg併用投与を比較した。第2群では，ABT-450/r 150/100 mg配合錠と対照製剤のABT-450/r 200/100 mg併用投与のほか150/100 mg併用投与，及びABT-450/r 200/100 mg配合錠と対照製剤のABT-450/r 200/100 mg併用投与を比較した。自然対数値に変換したC_{max}及びAUCの解析から90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，混合効果解析の枠組み内で，対数変換した値で最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限を指数化することによって求めた。 安全性：ICH国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別及び器官別大分類別に，更にレジメンごとに分けて，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。本試験中を通して，事前に定めた基準に従って極めて高値又は極めて低値である臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	レジメン A: 75/100 mg 配合錠（試験製剤）	レジメン B: 100/100 mg 配合錠（試験製剤）	レジメン C: 100/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b]（対照製剤）	レジメン D: 150/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b]（対照製剤）
C_{max} (ng/mL)	41.2 ± 21.0	116 ± 78.5	74.0 ± 40.1	370 ± 428
T_{max} (h)	3.8 ± 1.3	4.3 ± 1.9	4.8 ± 1.4	5.4 ± 1.9
AUC_t (ng•h/mL)	409 ± 198	948 ± 506	711 ± 308	2500 ± 2200
AUC_∞ (ng•h/mL)	420 ± 199	961 ± 508	721 ± 310	2520 ± 2210
β (1/h)	0.102 ± 0.028	0.105 ± 0.031	0.108 ± 0.027	0.116 ± 0.024
$t_{1/2}$[a] (h)	6.81 ± 1.92	6.58 ± 1.95	6.45 ± 1.61	5.98 ± 1.25
薬物動態パラメータ	レジメン E: 150/100 mg 配合錠（試験製剤）	レジメン F: 200/100 mg 配合錠（試験製剤）	レジメン G: 150/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b]（対照製剤）	レジメン H: 200/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b]（対照製剤）
C_{max} (ng/mL)	544 ± 373	2440 ± 1050	381 ± 328	1400 ± 1060
T_{max} (h)	6.6 ± 2.2	5.6 ± 1.7	7.1 ± 2.2	5.9 ± 1.8
AUC_t (ng•h/mL)	3390 ± 2290	12900 ± 6220	2660 ± 2450	7590 ± 4930
AUC_∞ (ng•h/mL)	3400 ± 2290	12900 ± 6220	2670 ± 2450	7600 ± 4930
β (1/h)	0.132 ± 0.027	0.158 ± 0.030	0.119 ± 0.022	0.141 ± 0.041
$t_{1/2}$[a] (h)	5.25 ± 1.09	4.40 ± 0.86	5.83 ± 1.06	4.91 ± 1.44

調和平均値 ± 擬似標準偏差

[redacted] = [redacted]カプセル

注：レジメン F を除いて N = 20。レジメン F は N = 19

レジメン = ABT-450/r；第 1 群はレジメン A から D まで，第 2 群はレジメン E から H まで

要約／結論（続き）

薬物動態の結果：

対数変換した ABT-450 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びそれに対応する 90%信頼区間を次の表にまとめた。

第 1 群

レジメン 試験製剤対 対照製剤	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	
		試験製剤	対照製剤	点推定値 [b]	90% 信頼区間
A 対 C	C_{max}	36.1	64.5	0.560	0.467 – 0.672
	AUC_t	370.3	654.1	0.566	0.505 – 0.634
	AUC_∞	382.6	664.7	0.576	0.516 – 0.642
B 対 C	C_{max}	96.7	64.5	1.498	1.237 – 1.815
	AUC_t	847.3	654.1	1.295	1.155 – 1.453
	AUC_∞	860.7	664.7	1.295	1.157 – 1.449
B 対 D	C_{max}	96.7	237.4	0.407	0.308 – 0.539
	AUC_t	847.3	1903.2	0.445	0.368 – 0.539
	AUC_∞	860.7	1918.8	0.449	0.371 – 0.542

第 2 群

レジメン 試験製剤対 対照製剤	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	
		試験製剤	対照製剤	点推定値 [b]	90% 信頼区間
E 対 G	C_{max}	418.4	273.8	1.528	1.165 – 2.005
	AUC_t	2805.5	2073.0	1.353	1.117 – 1.639
	AUC_∞	2819.2	2088.0	1.350	1.116 – 1.634
E 対 H	C_{max}	418.4	1021.7	0.410	0.312 – 0.537
	AUC_t	2805.5	6067.4	0.462	0.382 – 0.560
	AUC_∞	2819.2	6083.1	0.463	0.383 – 0.561
F 対 H	C_{max}	2203.7	1021.7	2.157	1.636 – 2.843
	AUC_t	11553.1	6067.4	1.904	1.567 –2.314
	AUC_∞	11560.1	6083.1	1.900	1.565 – 2.307

対数変換した最小二乗平均の真数

対数変換した最小二乗平均の差（試験製剤–対照製剤）の真数

要約／結論（続き）
薬物動態の結果：リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	レジメン A: 75/100 mg 配合錠 (試験製剤)	レジメン B: 100/100 mg 配合錠 (試験製剤)	レジメン C: 100/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b] (対照製剤)	レジメン D: 150/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b] (対照製剤)
C_{max} (ng/mL)	509 ± 215	772 ± 389	632 ± 374	839 ± 436
T_{max} (h)	4.8 ± 1.2	4.1 ± 1.3	5.4 ± 2.0	6.3 ± 2.6
AUC_t (ng•h/mL)	3940 ± 2110	5050 ± 2460	4640 ± 2760	5630 ± 3080
AUC_∞ (ng•h/mL)	4010 ± 2110	5120 ± 2470	4720 ± 2760	5710 ± 3080
β (1/h)	0.131 ± 0.038	0.135 ± 0.030	0.136 ± 0.025	0.151 ± 0.022
$t_{1/2}$[a] (h)	5.28 ± 1.56	5.13 ± 1.14	5.10 ± 0.93	4.60 ± 0.67
薬物動態パラメータ	レジメン E: 150/100 mg 配合錠 (試験製剤)	レジメン F: 200/100 mg 配合錠 (試験製剤)	レジメン G: 150/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b] (対照製剤)	レジメン H: 200/100 mg [redacted] 錠/[redacted][b] (対照製剤)
C_{max} (ng/mL)	895 ± 431	1190 ± 336	760 ± 402	1030 ± 428
T_{max} (h)	6.2 ± 2.3	5.5 ± 1.6	7.2 ± 2.1	5.4 ± 1.7
AUC_t (ng•h/mL)	6070 ± 3260	8100 ± 3270	5560 ± 2740	7210 ± 3100
AUC_∞ (ng•h/mL)	6140 ± 3320	8160 ± 3290	5630 ± 2750	7270 ± 3110
β (1/h)	0.164 ± 0.033	0.185 ± 0.033	0.155 ± 0.026	0.167 ± 0.030
$t_{1/2}$[a] (h)	4.23 ± 0.84	3.74 ± 0.66	4.48 ± 0.76	4.15 ± 0.76

調和平均値 ± 擬似標準偏差
[redacted] [redacted]カプセル
注：レジメン F を除いて N = 20。レジメン F は N = 19
レジメン = ABT-450/r；第 1 群はレジメン A から D まで，第 2 群はレジメン E から H まで

要約／結論（続き）

薬物動態の結果：対数変換したリトナビルの C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びそれに対応する 90%信頼区間を次の表にまとめた。

第 1 群

レジメン 試験製剤対 対照製剤	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	
		試験製剤	対照製剤	点推定値[b]	90%信頼区間
A 対 C	C_{max}	462.5	542.4	0.853	0.730 - 0.995
	AUC_t	3440.6	4017.6	0.856	0.768 - 0.955
	AUC_∞	3532.3	4110.9	0.859	0.773 - 0.955
B 対 C	C_{max}	679.7	542.4	1.253	1.066 - 1.473
	AUC_t	4536.7	4017.6	1.129	1.015 - 1.256
	AUC_∞	4611.7	4110.9	1.122	1.011 - 1.245
B 対 D	C_{max}	679.7	728.7	0.933	0.787 - 1.105
	AUC_t	4536.7	4925.2	0.921	0.828 - 1.025
	AUC_∞	4611.7	5012.8	0.920	0.828 - 1.022

第 2 群

レジメン 試験製剤対 対照製剤	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	
		試験製剤	対照製剤	点推定値[b]	90%信頼区間
E 対 G	C_{max}	774.6	636.7	1.216	1.011 - 1.464
	AUC_t	5254.0	4919.5	1.068	0.963 - 1.185
	AUC_∞	5326.5	4990.6	1.067	0.963 - 1.182
E 対 H	C_{max}	774.6	935.6	0.828	0.688 - 0.996
	AUC_t	5254.0	6595.7	0.797	0.718 - 0.884
	AUC_∞	5326.5	6661.8	0.800	0.722 - 0.886
F 対 H	C_{max}	1145.7	935.6	1.225	1.014 - 1.479
	AUC_t	7496.6	6595.7	1.137	1.023 - 1.263
	AUC_∞	7554.1	6661.8	1.134	1.022 - 1.259

対数変換した最小二乗平均の真数

対数変換した最小二乗平均の差（試験製剤–対照製剤）の真数

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験中，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値はいずれも観察されなかった。有害事象プロファイルにレジメン間でのパターンや差も特定されなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

第 1 群において，レジメン A（ABT-450/r 37.5/50 mg 配合錠 2 錠投与，20%）投与時及びレジメン C（ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルの併用投与，20%）投与時において，試験投与下で有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は，レジメン B（ABT-450/r 50/50 mg 配合錠 2 錠投与，15%）及びレジメン D（ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠及びリトナビル 100 g カプセル 1 カプセルの併用投与，15%）投与時より数値的に高かった。これらの差は臨床的に意義のあるものではない。試験投与下で発現した主な有害事象（いずれかのレジメンで被験者 2 例以上が報告されたもの）は，便秘と頭痛であった。試験投与下で発現した有害事象はすべて，治験責任医師によって重症度が軽度であるとみなされ，自然に消失した。試験投与下で発現した有害事象の大多数は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は多分関連ありと評価された。

第 2 群において，レジメン G（ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠をリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルと併用投与，35%）投与時は，試験投与下で有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合が，レジメン H（ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルの併用投与，20%），レジメン E（ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠投与，15%）及びレジメン F（ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠投与，10%）を投与したときより数値的に高かった。これらの差は臨床的に意義のあるものではない。試験投与下で発現した主な有害事象（いずれかのレジメンで被験者 2 例以上が報告されたもの）は，腹痛，便秘及び浮動性めまいであった。試験投与下で発現した有害事象はすべて，治験責任医師によって重症度が軽度であるとみなされ，自然に消失した。試験投与下で発現した有害事象の大多数は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は多分関連ありと評価された。

本試験では，死亡例の報告も他の重篤な有害事象も報告されなかった。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化，並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：用量 100/100 mg 及び 150/100 mg を投与した場合，ABT-450/r 配合錠では，ABT-450 [redacted] 錠及びリトナビルの併用投与をしたときよりバイオアベイラビリティが 30%から 53%高かった。しかし，用量 200/100 mg を投与した場合，ABT-450/r 配合錠の相対的バイオアベイラビリティは，ABT-450 [redacted] 錠及びをリトナビルの併用投与をした時の曝露量の約 2 倍になった。このように ABT-450/r 配合錠のバイオアベイラビリティが上昇しても，対照製剤と比較して安全性プロファイルに異なる結果は出なかった。用量又は剤形に関して異なるレジメンの安全性プロファイルに明らかな差はみられなかった。

2.7.6.8 M[redacted]-115 試験（5.3.1.2-3 項）［参考資料］

2.7.6.8.1 試験方法

表 2.7.6.8-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-267 の[redacted]（以下「[redacted]」）錠候補製剤のバイオアベイラビリティを[redacted]錠製剤と比較して評価する無作為化非盲検クロスオーバー試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU), Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，ABT-267 25 mg の試験製剤としての[redacted] 錠製剤のバイオアベイラビリティを ABT-267 25 mg[redacted] 錠製剤を対照として比較，評価することにあった。	
方法：この第 I 相無作為化単施設単回投与非絶食下非盲検 2 期間完全クロスオーバー試験は，ABT-267[redacted] 錠製剤（試験製剤）のバイオアベイラビリティを ABT-267[redacted] 錠製剤（対照製剤）と比較して評価すべく設計された。選択基準に従って，健康状態が概して良好な男女成人被験者（N = 12）を選択して本試験に組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，次の 2 投与順のいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。	

		レジメン	
逐次グループ	被験者数	期間 1	期間 2
I	N = 6	A	B
II	N = 6	B	A

各期間の試験 1 日目の朝に，次のとおり治験薬を投与した。
レジメン A：非絶食下で ABT-267 25 mg[redacted] 錠を投与（対照）。
レジメン B：非絶食下で ABT-267 25 mg[redacted] 錠を投与（試験）。
治験薬は，朝食開始約 30 分後に水約 240 mL とともに経口投与された。レジメンの実施順序は，試験終了の時点で各被験者が両レジメンを投与されているようにした。5 日間以上のウォッシュアウトにより，2 試験期間の投与を切り離した。計 10 日間にわたって試験実施施設に被験者を入院させて監督した。各期間の試験 1 日目，投与前（0）と投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後に ABT-267 濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって収集した。
バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル液液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて ABT-267 の血漿中濃度を測定した。ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.139 ng/mL であった。LLOQ は血漿試料 50 µL を用いて設定した。2010 年 11 月 30 日から 2010 年 12 月 2 日の間に試料を分析した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：12 例，組入れ被験者数：12 例 安全性評価被験者数：12 例，薬物動態評価被験者数：12 例 本試験に参加した被験者 12 例の平均年齢は 33.7 歳（範囲 22–45 歳）で，平均体重 77.1 kg（範囲 58–96 kg），平均身長 174.9 cm（範囲 156–189 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，妥当な避妊方法 1 つ以上を用いていた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267 製剤	
剤形	[redacted] 錠	[redacted] 錠
含量（mg）	25	25
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	99.0	99.6
製造場所	Abbott Laboratories, Ludwigshafen, Germany	Abbott Laboratories, Ludwigshafen, Germany
製造日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日朝と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日朝に治験薬を投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限時間までの AUC（以下「AUC_∞」），外挿した AUC（以下「AUC_{ext}」）の全体 AUC_∞ に対する寄与のパーセンテージ及び見かけの経口クリアランス値（以下「CL/F」，ここでの F は，バイオアベイラビリティ）を含む ABT-267 の薬物動態パラメータを求めた。

安全性：安全性は有害事象，バイタルサイン，身体診察，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：T_{max} と β のほか自然対数に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の分散分析（以下「ANOVA」）を実施した。モデルには，順序，順序内にネストされた被験者，期間及びレジメンの作用を組込んだ。順序，期間及びレジメンの作用が固定効果であったのに対して，被験者の作用はランダム効果であった。順序効果に関する検定では，F 統計量の分母平方和は順序内でネストされた被験者での平方和であった。時期効果及びレジメン効果に関する検定では，分母平方和は残差平方和であった。ANOVA モデル化の枠組み内で，レジメン B（ABT-267 25 mg [redacted] 錠）とレジメン A（ABT-267 25 mg [redacted] 錠）とを比較し，レジメン間に差はみられないとの仮説を有意水準 0.05 で検定した。

C_{max} と AUC の ANOVA モデル化の枠組み内で，レジメン B のバイオアベイラビリティを対照のレジメン A のバイオアベイラビリティを対照と比較して評価した。C_{max} と AUC の自然対数値の解析から，この相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間を得た。90%信頼区間は，ANOVA モデルから得た平均対数値の差での信頼区間のエンドポイントを指数化することによって求めた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）語と器官別大分類別，更にレジメンごとに分け，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。試験期間を通して，事前に定めた基準に従って「極めて高値」又は「極めて低値」となった臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（以下「SD」）は，次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	レジメン A [redacted] 錠 (N = 12)	レジメン B [redacted] 錠 (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	37.5 ± 16.9	72.7 ± 37.9
T_{max} (h)	4.8 ± 0.6	4.4 ± 1.0
AUC_t (ng•h/mL)	379 ± 140	682 ± 299
AUC_∞ (ng•h/mL)	416 ± 164	738 ± 345
β (1/h)	0.028 ± 0.008	0.029 ± 0.007
$t_{1/2}^{\#,\dagger}$ (h)	24.7 ± 6.96	23.8 ± 5.41

調和平均値±擬似標準偏差

† 統計学的に検定しなかったパラメータ

要約／結論（続き）

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値とそれに対応する 90%信頼区間は，次の表に一覧にまとめた。

試験レジメン対対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値* 試験レジメン	中心値* 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値+	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
B 対 A	C_{max}	66.0	34.7	1.904	1.739 - 2.085
	AUC_t	633.7	356.7	1.776	1.658 - 1.903
	AUC_∞	680.1	388.8	1.749	1.620 - 1.888

* 対数変換した最小二乗平均の逆対数変換した値

\+ 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の逆対数変換した値

レジメン A：非絶食下で ABT-267 25 mg S[redacted] 錠を投与（対照）。

レジメン B：非絶食下で ABT-267 25 mg [redacted] 錠を投与（試験）。

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむねに良好であった。試験期間中，臨床的に意義があるバイタルサイン，ECG，臨床検査値は，いずれも観察されなかった。有害事象プロファイルにはレジメン間に差がみられなかった。安全性に関してレジメン間に明らかな差は認められなかった。

レジメン A（ABT-267 25 mg [redacted] 錠）投与時は，試験投与下で発現した有害事象 1 件以上がみられた被験者の割合が，レジメン B（ABT-267 25 mg HME 錠）投与時より数値的に高かった（16.7%対 8.3%）。レジメン A 投与時の 2 例（16.7%）とレジメン B 投与時の 1 例（8.3%）に，異常な夢という試験投与下で発現した有害事象の報告があった。異常な夢というこの有害事象 3 件はいずれも，治験責任医師による重症度の評価が軽度であった。このうち 2 件（レジメン B）は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判定され，1 件（レジメン A）は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は多分関連がないと判定された。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象や他の重大な有害事象も報告されなかった。両投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化や，バイタルサイン，ECG 並びに臨床検査値における個々の臨床的に意義のある値をはじめ他の安全性解析の結果は，いずれの投与グループについても注目に値するものではなかった。

結論：レジメン B（ABT-267 [redacted] 錠）は，C_{max} 及び AUC の値が対照のレジメン A（ABT-267 [redacted] 錠）よりそれぞれ平均で 90%及び 75%高くなった。
バイタルサイン，ECG 及び臨床検査値の変化は，臨床的に意義のあるものであるとはみなされなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差異はなかった。

2.7.6.9 M[redacted]-647 試験（5.3.1.2-4 項）［参考資料］

2.7.6.9.1 試験方法

表 2.7.6.9-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-267 [redacted]錠候補のバイオアベイラビリティを ABT-267 [redacted]錠と比較して評価する無作為化非盲検クロスオーバー試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU), Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，ABT-267 の試験製剤としての [redacted] [redacted]錠のバイオアベイラビリティを ABT-267 [redacted] [redacted]錠を対照として比較，評価することにあった。	
方法：この第 I 相単施設非絶食下非盲検単回投与試験は，2 期間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。選択基準に従って健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 12）を選択して本試験に組入れた。選択基準を満たせば被験者を登録し，次の 2 逐次グループのいずれかに同数ずつ無作為化に割付けた。 各期間の試験 1 日目の朝に次のとおり治験薬を投与した。 レジメン A　非絶食下で ABT-267 25 mg [redacted]錠を投与（対照レジメン） レジメン B　非絶食下で ABT-267 25 mg [redacted]錠を投与（試験レジメン）	

方法（続き）：

いずれの治験薬も，朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。レジメンの実施は，本試験完了時点で各被験者が両レジメンを投与されているようにした。5 日間以上のウォッシュアウト期間によって，2 試験期間の投与を切り離した。計 10 日間にわたって被験者を試験実施施設に入院させて監督した。各試験期間の試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後に，ABT-267 の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル液液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.132 ng/mL であった。LLOQ は，血漿試料 50 µL を用いて定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を分析した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数 12 例，組入れ被験者 12 例，安全性評価被験者 12 例，薬物動態評価被験者数：12 例

本試験に参加した被験者 12 例の平均年齢は 29.8 歳（範囲 21–46 歳）で，平均体重 73.4 kg（範囲 57–86 kg），平均身長 173.6 cm（範囲 156–185 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊方法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267 製剤	
	A（対照製剤）	B（試験製剤）
剤形	[redacted] 錠	[redacted] 錠
製剤	[redacted] 錠	[redacted] 錠
含量 (mg)	25	25
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	102.0	98.6
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の朝，治験薬を投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」）及び時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」）を含む ABT-267 の薬物動態パラメータを，見積もった。

安全性：安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体診察，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：T_{max} 及びβ並びに自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ に対する分散分析（以下「ANOVA」）を実施した。モデルには，順序，順序内にネストされた被験者，期間及びレジメンの効果を組込んだ。順序，期間及びレジメンは固定効果であったのに対して，被験者はランダム効果であった。順序効果に関する検定では，F 統計量の分母平方和は順序内にネストされた被験者での平方和であった。期間効果及びレジメン効果に関する検定では，分母平方和は残差平方和であった。ANOVA モデリングの枠組み内で，レジメン B（ABT-267 25 mg [redacted]錠）とレジメン A（ABT-267 25 mg [redacted]錠）とを比較し，レジメン間に差はみられないとの仮説を有意水準 0.05 で検証した。

C_{max} 及び AUC の ANOVA モデリングの枠組み内で，対照のレジメン A と比較したレジメン B のバイオアベイラビリティを評価した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC を解析して，この相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間を得た。この信頼区間は，ANOVA モデルから得た平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって求めた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別及び器官別大分類（以下「SOC」）別に，更にレジメンごとに分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。本試験期間を通して，事前に定めた基準に従って極めて高値又は極めて低値である臨床検査値及びバイタルサインを特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	レジメン A [redacted]錠（対照製剤） (N = 12)	レジメン B [redacted]錠 (試験製剤) (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	63.7 ± 17.2	62.6 ± 15.2
T_{max} (h)	4.3 ± 0.9	4.4 ± 1.0
AUC_t (ng•h/mL)	687 ± 198	697 ± 193
AUC_∞ (ng•h/mL)	731 ± 211	743 ± 209
β (1/h)	0.032 ± 0.007	0.031 ± 0.006
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	21.7 ± 4.91	22.4 ± 4.39

調和平均値 ± 擬似標準偏差

統計学的に検定しなかったパラメータ

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びそれに対応する 90%信頼区間を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値* 試験レジメン	中心値* 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値+	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
B 対 A	C_{max}	60.9	61.5	0.991	0.879 – 1.117
	AUC_t	674.3	661.7	1.019	0.922 – 1.126
	AUC_∞	717.5	703.4	1.020	0.928 – 1.122

* 対数変換した最小二乗平均の真数

\+ 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

レジメン A：非絶食下で ABT-267 25 mg [redacted]錠を投与（対照レジメン）

レジメン B：非絶食下で ABT-267 25 mg [redacted]錠を投与（試験レジメン）

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG，及び臨床検査値はいずれも観察されなかった。有害事象プロファイルにレジメン間での差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

レジメン B（ABT-267 25 mg [redacted]錠）投与時は，試験投与下で有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合が，レジメン A（ABT-267 25 mg [redacted]錠）投与時より数値的に高かった（16.7%対 8.3%）。試験投与下で発現した有害事象に関して，レジメン B 投与時に ALT 増加及び筋骨格系胸痛がそれぞれ 1 例（8.3%）発現し，レジメン A 投与時に過敏症が 1 例（8.3%）発現した。

これらの有害事象は治験責任医師によって，ALT 増加及び筋骨格系胸痛は重症度が軽度であると評価され，過敏症は高度であると評価された。筋骨格系胸痛という事象（レジメン B）は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は多分関連なしと評価された。ALT 増加（レジメン B）は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと評価され，過敏症（レジメン A）は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は多分関連ありと評価された。

本試験では，死亡例や他の重篤な有害事象は報告されなかった。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：ABT-267 の [redacted]錠と [redacted]錠はバイオアベイラビリティが同程度であった。対数変換した C_{max} 及び AUC の 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲にあったことから，ABT-267 [redacted]錠は ABT-267 [redacted]錠と生物学的に同等であった。

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG，及び臨床検査値はいずれも観察されなかった。有害事象プロファイルにレジメン間での差がみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.10 M[redacted]-387 試験（5.3.1.2-5 項）［参考資料］

2.7.6.10.1 試験方法

表 2.7.6.10-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象として試験候補錠である ABT-267 の 2 種類の[redacted]のバイオアベイラビリティを ABT-267 錠（対照）と比較して評価した非盲検無作為化クロスオーバー製剤スクリーニング試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，ABT-267 の 2 種類の [redacted] 試験候補錠のバイオアベイラビリティを対照の ABT-267 錠と比較して評価することであった。	
方法：これは，2 種類の [redacted] 候補錠（試験製剤）それぞれのバイオアベイラビリティを ABT-267 錠（対照製剤）と比較して評価する第 I 相単施設無作為化非盲検非絶食下 3 期間完全クロスオーバー製剤スクリーニング単回投与試験であった。被験者を以下のレジメン A，B 及び C の 3 投与順のいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。 レジメン A　ABT-267 25 mg [redacted] 錠（試験製剤 1） レジメン B　ABT-267 25 mg [redacted] 錠（試験製剤 2） レジメン C　ABT-267 25 mg [redacted]（対照製剤） 5 日間以上のウォッシュアウト期間によって 3 試験期間の投与を切り離した。 ABT-267 の濃度測定用血液試料は，各試験期間の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36 及び 48 時間後に，エデト酸（エチレンジアミン四酢酸，「EDTA」）カリウムを含有する 4 mL 真空採血管に静脈穿刺によって採取した。各試料から血漿約 2 mL を得るのに十分な血液を採取した。 ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法（LC/MS/MS）を用いて Abbott Laboratories, Abbott Park, IL の薬物分析部門で測定した。本試験では，ABT-267 の代謝物の濃度測定は実施しなかった。ABT-267 の定量下限は 0.126 ng/mL と定められた。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：12 例，組入れ被験者数：12 例，試験完了被験者数：12 例，安全性評価被験者数：12 例，薬物動態評価被験者数：12 例 本試験に参加した被験者 12 例の平均年齢は 38.8 歳（範囲 24–55 歳）で，平均体重 76.6 kg（範囲 64–95 kg），平均身長 177 cm（範囲 161–190 cm）であった。	
診断と主な組入れ基準： 被験者は，18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を組入れることとした。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて健康状態が概して良好であると判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。	

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	レジメン		
	A（試験製剤 1）	B（試験製剤 2）	C（対照製剤）
剤形	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
製剤処方	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
含量 (mg)	25	25	25
バッチロット識別番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	97.4%	103.4%	98.6%
最終ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：
治験薬は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に単回投与した。

評価基準

薬物動態：ABT-267 の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時間までの AUC（以下「AUC_t」）及び時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」）であった。

安全性：安全性は，有害事象，身体診察，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：T_{max} 並びに C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数値に対して分散分析（以下「ANOVA」）を実施した。モデルには，順序，順序内にネストされた被験者，期間及びレジメンの効果を組込んだ。順序，期間及びレジメンは固定効果であったのに対して，被験者はランダム効果であった。ANOVA の枠組み内で，有意水準 0.05 として各試験レジメンを対照レジメンと比較した。

90%信頼区間を介した 2 つの片側検定法によって，対照レジメンに対する各試験レジメンの相対的バイオアベイラビリティを評価した。AUC_t，AUC_∞ 及び C_{max} の自然対数値の解析から得た 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲内であれば，試験レジメンと対照レジメンとが生物学的に同等であると結論した。

安全性：MedDRA 基本語別に有害事象が報告された被験者の数及び百分率を表にまとめた。事前に定めた基準に従って，臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：3 つのレジメンを投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ（単位）		レジメン[a] A：試験製剤 1 25 mg [redacted] 錠 (N = 12)	B：試験製剤 2 25 mg [redacted] 錠 (N = 12)	C：対照製剤 25 mg [redacted] 錠 (N = 12)
T_{max}	(h)	3.9 ± 1.2	3.9 ± 1.4	4.1 ± 1.2
C_{max}	(ng/mL)	67.0 ± 17.7	40.5 ± 12.8[b]	71.7 ± 14.7
AUC_t	(ng•h/mL)	725 ± 161	461 ± 140[b]	773 ± 156
AUC_∞	(ng•h/mL)	822 ± 190	528 ± 155[b]	872 ± 191
$t_{1/2}$[c,d]	(h)	19.0 ± 2.60	18.6 ± 4.51	17.9 ± 3.28

[redacted]

a 3 つのレジメンはすべて用量が 25 mg であった。

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

c 調和平均値 ± 擬似標準偏差

d 統計学的検定を実施しなかったパラメータ

バイオアベイラビリティに関する試験結果を次の表に一覧にした。

レジメン 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b]	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
A 対 C	C_{max}	65.0	70.4	0.923	0.773 – 1.10
	AUC_t	710	759	0.936	0.807 – 1.09
	AUC_∞	803	853	0.942	0.815 – 1.09
B 対 C	C_{max}	38.5	70.4	0.546	0.457 – 0.652
	AUC_t	440	759	0.580	0.501 – 0.673
	AUC_∞	505	853	0.592	0.512 – 0.685

a 対数変換した最小二乗平均の真数

b 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：試験した 3 つのレジメンはいずれも被験者の忍容性は良好で，試験投与下で発現が報告された有害事象は軽度かつ自然治癒する事象のみであった。悪心の有害事象 1 件のみが，治験責任医師によって治験薬との因果関係は多分関連ありとみなされた。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。

レジメン間に臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサインや臨床検査値には，臨床的に意味のある又は臨床的に意義のある傾向は認められなかった。有害事象プロファイルにはレジメン間に差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

結論：試験レジメンA（ABT-267[redacted]試験製剤1）と，対照レジメンC（ABT-267[redacted]錠）のC_{max}値及びAUC値の点推定値がそれぞれ0.92及び0.94であり，更にレジメンAの両AUC値は対照レジメンCと同等であった。試験レジメンB（ABT-267[redacted]試験製剤2）は，レジメンCと比較して曝露量が低く，対照レジメンCよりC_{max}値及びAUC_{∞}値がそれぞれ45%及び41%低かった。
試験したレジメンは被験者の忍容性が良好であった。試験中，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG又は臨床検査値は認められなかった。有害事象プロファイルに関して，レジメン間に差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.11 M[redacted]-391 試験（5.3.1.2-6 項）［参考資料］

2.7.6.11.1 試験方法

表 2.7.6.11-1. 試験の概要

治験の標題：用量の異なる ABT-450 / リトナビル / ABT-267 配合錠と ABT-450，リトナビル及び ABT-267 併用投与（ABT-450 [redacted]錠 + リトナビル + ABT-267 及び ABT-450 / リトナビル配合錠 + ABT-267）のバイオアベイラビリティの比較	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，2 種類の異なる用量の ABT-450/r/ABT-267 配合錠（試験製剤）のバイオアベイラビリティを，ABT-450 [redacted] 錠とリトナビル及び ABT-267 の併用投与を対照として，並びに ABT-450/r 配合錠と ABT-267 の併用投与を対照として比較して評価することにあった。	
方法：この第 I 相非盲検非絶食下単回投与試験は，2 投与群を対象として 3 期間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。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 42）を選択して本試験に組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，各群被験者 21 例を次のとおり，レジメン A，B 及び C の 3 つの投与順の逐次グループ（第 1 群）のいずれかに，又はレジメン D，E 及び F の 3 つの投与順の逐次グループ（第 2 群）のいずれかに，同数ずつ無作為に割付けた。	

方法（続き）：

	順番の番号	被験者番号	被験者数	レジメン 期間 1	期間 2	期間 3
第 1 群	I	1005, 1009, 1014, 1015[a], 1016, 1017, 1021[a]	7	A	B	C
	II	1003, 1004[b], 1006, 1007, 1008, 1010, 1012	7	B	C	A
	III	1001[a], 1002, 1011, 1013, 1018, 1019, 1020	7	C	A	B
第 2 群	IV	1051, 1058, 1061, 1062, 1063, 1070, 1071	7	D	E	F
	V	1052, 1056[b], 1064, 1065, 1066, 1068, 1069	7	E	F	D
	VI	1053, 1054, 1055, 1057, 1059, 1060, 1067	7	F	D	E

a 期間 1 の終了後に試験を早期中止した被験者
b 期間 2 の終了後に試験を早期中止した被験者

各期間の 1 日目の朝に次のとおり治験薬を投与した。

<u>第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg</u>

レジメン A 非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100/25 mg）を投与（試験製剤 1）

レジメン B 非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠（総用量 150 mg）をリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted]）錠 1 錠との併用投与（対照製剤 1）

レジメン C 非絶食下で ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠（総用量 150/100 mg）及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠との併用投与（対照製剤 2）

<u>第 2 群： ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg</u>

レジメン D 非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（総用量 200/100/25 mg）を投与（試験製剤 2）

レジメン E 非絶食下で ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠（総用量 200 mg）をリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠との併用投与（対照製剤 3）

レジメン F 非絶食下で ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠（総用量 200/100 mg）及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠との併用投与（対照製剤 4）

治験薬は，標準化した朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。レジメンの投与順は，試験完了の時点で第 1 群及び第 2 群の各被験者が割付けられた投与群の 3 レジメンすべてを投与されているようにした。7 日間のウォッシュアウト期間によって，3 試験期間の投与を切り離した。

方法（続き）： 各試験期間の約 5 日間，被験者を試験実施施設に入院させて監督した。入院は，各期間の–1 日目（各期間の投与を開始する 1 日前）から始め，72 時間の血液試料の採取を終了と，4 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。各期間で，投与後 72 時間にわたって一連の血液試料を採取した。安全性は，本試験を通して評価した。 各試験期間の 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点で，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。 ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.595 ng/mL，4.91 ng/mL 及び 0.460 ng/mL と定められた。
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：42 例，組入れ被験者数：42 例，試験完了被験者数：37 例，安全性評価被験者数：42 例，薬物動態評価被験者数：42 例 本試験の第 1 群に参加した被験者 21 例の平均年齢は 38.9 歳（範囲 24–54 歳）で，平均体重 78.8 kg（範囲 59–95 kg），平均身長 172 cm（範囲 156–187 cm）であった。 本試験の第 2 群に参加した被験者 21 例の平均年齢は 38.9 歳（範囲 20–56 歳）で，平均体重 79.0 kg（範囲 58–111 kg），平均身長 174 cm（範囲 147–199 cm）であった。
診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳から 55 歳の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，避妊していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450	リトナビル	ABT-267
剤形	[redacted]錠	[redacted] カプセル	[redacted]錠
含量	50 mg	100 mg	25 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所	Abbott Abbott Park, IL	Abbott Abbott Park, IL	Abbott Ludwigshafen, ドイツ
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

	ABT-450/r（対照製剤 2）	ABT-450/r（対照製剤 4）	ABT-450/r/ABT-267（試験製剤 1）	ABT-450/r/ABT-267（試験製剤 2）
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
含量	75/50 mg	100/50 mg	75/50/12.5 mg	100/50/12.5 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所	Abbott Abbott Park, IL	Abbott Abbott Park, IL	Abbott Abbott Park, IL	Abbott Abbott Park, IL
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

投与期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，各投与群（第1群：レジメンA，B及びC。第2群：レジメンD，E及びF）の被験者に各治験薬レジメンを単回投与した。

評価基準

薬物動態：ABT-450，リトナビル及びABT-267の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max}到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間0から濃度測定可能最終時点までのAUC（以下「AUC_t」）及び時間0から無限大時間までのAUC（以下「AUC_∞」）であった。

安全性：安全性は有害事象，バイタルサイン，身体診察，ECG及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：投与群ごと及び分析対象物質ごとに，T_{max}及びβ並びに自然対数値に変換したC_{max}，AUC_t及びAUC_∞に対する線形混合効果解析を実施した。モデルには順序，期間及びレジメンの効果を組込んだ。レジメン間の相関の理由を説明するために，SAS の Mixed Procedure を用いて，薬剤の効果（レジメン効果）を繰り返しのステートメントを用いて特定した。データは，適切な分散-共分散構造は複合対称性であることを示唆した。自由度の選択では，Kenward-Roger 法を用いた。有意水準 0.05 として統計学的検定を実施した。

本試験の投与群ごとに，混合モデルの枠組み内で以下の一対比較（試験製剤対対照製剤）を実施した。第 1 群では，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 配合錠（試験製剤 1）と，対照製剤の ABT-450 150 mg[redacted] 錠 + リトナビル 100 mg カプセル + ABT-267 25 mg[redacted] 錠（対照製剤 1）のほか，対照製剤の ABT-450/r 150/100 mg 配合錠 + ABT-267 25 mg[redacted]錠（対照製剤 2）とを比較した。第 2 群では，ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg 配合錠（試験製剤 2）と，対照製剤の ABT-450 200 mg[redacted] 錠 + リトナビル 100 mg カプセル + ABT-267 25 mg[redacted]錠（対照製剤 3）のほか対照製剤の ABT-450/r 200/100 mg 配合錠 + ABT-267 25 mg[redacted] 錠（対照製剤 4）とを比較した。自然対数値に変換したC_{max}及び AUC の解析から相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，混合効果解析の枠組み内で，対数変換して得た値の最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限を指数化することによって求めた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて有害事象をコード化した。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更にレジメンごとに分けて，試験投与下で発現した有害事象（無作為に割付けた治験薬の投与開始後に始まるか，重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。任意の MedDRA 基本語での有害事象が 2 つ以上報告された被験者は，最も重度の事象を用いてその基本語で 1 回のみ計上した。ある SOC 内で 2 種類以上の有害事象が報告された被験者は，その SOC で 1 回のみ計上した。

事前に定めた基準に従って，極めて高値又は極めて低値である臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：各治験薬レジメンを投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

ABT-450 薬物動態パラメータ	単位	第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg		
		レジメン A 試験製剤 1 (N = 19)	レジメン B 対照製剤 1 (N = 18)	レジメン C 対照製剤 2 (N = 19)
C_{max}	ng/mL	713 ± 536	370 ± 339	701 ± 498
T_{max}	h	4.2 ± 1.2	4.2 ± 1.4	4.4 ± 1.3
$t_{1/2}$[a]	h	5.50 ± 1.51	6.39 ± 1.59	5.29 ± 1.44
β	1/h	0.126 ± 0.035	0.109 ± 0.027	0.131 ± 0.035
AUC_t	ng•h/mL	3930 ± 2170	2260 ± 1340	4140 ± 2270
AUC_∞	ng•h/mL	3950 ± 2170	2280 ± 1340	4160 ± 2270
		第 2 群：ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg		
		レジメン D 試験製剤 2 (N = 20)	レジメン E 対照製剤 3 (N = 21)	レジメン F 対照製剤 4 (N = 21)
C_{max}	ng/mL	2010 ± 2030	1590 ± 2350	2450 ± 2540
T_{max}	h	4.3 ± 0.8	4.6 ± 2.1	4.3 ± 1.1
$t_{1/2}$[a]	h	5.35 ± 1.28	5.60 ± 1.64	5.36 ± 1.17
β	1/h	0.130 ± 0.031	0.124 ± 0.036	0.129 ± 0.028
AUC_t	ng•h/mL	10700 ± 10400	7660 ± 9880	13100 ± 12700
AUC_∞	ng•h/mL	10700 ± 10400	7680 ± 9880	13100 ± 12700

レジメン A = ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B = ABT-450 50 mg[redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 1）

レジメン C = ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 2）

レジメン D = ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E = ABT-450 50 mg[redacted] 錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 3）

レジメン F = ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 4）

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：各治験薬レジメンを投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

リトナビル 薬物動態 パラメータ	単位	第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg		
		レジメン A 試験製剤 1 (N = 19)	レジメン B 対照製剤 1 (N = 18)	レジメン C 対照製剤 2 (N = 19)
C_{max}	ng/mL	1420 ± 521	1180 ± 551	1380 ± 512
T_{max}	h	4.0 ± 1.0	4.6 ± 2.2	4.2 ± 1.2
$t_{1/2}$[a]	h	4.53 ± 0.81	4.84 ± 1.05	4.51 ± 1.07
β	1/h	0.153 ± 0.028	0.143 ± 0.031	0.154 ± 0.036
AUC_t	ng•h/mL	8720 ± 3610	7580 ± 3010	8520 ± 3620
AUC_∞	ng•h/mL	8780 ± 3620	7650 ± 3040	8580 ± 3640
		第 2 群：ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg		
		レジメン D 試験製剤 2 (N = 20)	レジメン E 対照製剤 3 (N = 21)	レジメン F 対照製剤 4 (N = 21)
C_{max}	ng/mL	1560 ± 610	1340 ± 561	1530 ± 632
T_{max}	h	4.4 ± 0.8	4.7 ± 3.1	4.2 ± 0.8
$t_{1/2}$[a]	h	4.44 ± 1.06	4.69 ± 0.74	4.29 ± 0.69
β	1/h	0.157 ± 0.038	0.148 ± 0.023	0.162 ± 0.026
AUC_t	ng•h/mL	10300 ± 4710	9310 ± 4480	10600 ± 4790
AUC_∞	ng•h/mL	10400 ± 4710	9380 ± 4490	10600 ± 4800

レジメン A = ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B = ABT-450 50 mg[redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg[redacted] 錠 1 錠（対照製剤 1）

レジメン C = ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg[redacted] 錠 1 錠（対照製剤 2）

レジメン D = ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E = ABT-450 50 mg[redacted] 錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg[redacted] 錠 1 錠（対照製剤 3）

レジメン F = ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg[redacted] 錠 1 錠（対照製剤 4）

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：各治験薬レジメンを投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

ABT-267 薬物動態パラメータ	単位	第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg レジメン A 試験製剤 1 (N = 19)	 レジメン B 対照製剤 1 (N = 18)	 レジメン C 対照製剤 2 (N = 19)
C_{max}	ng/mL	106 ± 26.7	113 ± 28.4	124 ± 33.1
T_{max}	h	4.9 ± 0.8	4.8 ± 0.9	4.4 ± 1.1
$t_{1/2}$[a]	h	23.4 ± 5.89	22.5 ± 4.90	23.7 ± 7.01
β	1/h	0.030 ± 0.008	0.031 ± 0.007	0.029 ± 0.009
AUC_t	ng•h/mL	1330 ± 306	1390 ± 270	1490 ± 358
AUC_∞	ng•h/mL	1460 ± 364	1500 ± 308	1630 ± 400
		第 2 群：ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg		
		レジメン D 試験製剤 2 (N = 20)	レジメン E 対照製剤 3 (N = 21)	レジメン F 対照製剤 4 (N = 21)
C_{max}	ng/mL	117 ± 30.3	116 ± 29.4	124 ± 33.8
T_{max}	h	5.1 ± 0.5	4.9 ± 0.5	4.5 ± 1.0
$t_{1/2}$[a]	h	22.5 ± 5.44	23.2 ± 5.43	22.8 ± 5.70
β	1/h	0.031 ± 0.007	0.030 ± 0.007	0.030 ± 0.007
AUC_t	ng•h/mL	1480 ± 395	1450 ± 404	1530 ± 415
AUC_∞	ng•h/mL	1620 ± 514	1590 ± 531	1670 ± 511

レジメン A = ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B = ABT-450 50 mg SDD 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 1）

レジメン C = ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 2）

レジメン D = ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E = ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 3）

レジメン F = ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 4）

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：対数変換した ABT-450 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定より求めた相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間，及びそれに対応する点推定値を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対対照レジメン	ABT-450 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	
		試験レジメン	対照レジメン	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
		第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg			
A 対 B	C_{max}	524	272	1.926	1.469 - 2.524
	AUC_t	3306	2021	1.636	1.392 - 1.923
	AUC_∞	3328	2044	1.628	1.386 - 1.911
A 対 C	C_{max}	524	571	0.917	0.699 - 1.202
	AUC_t	3306	3736	0.885	0.753 - 1.040
	AUC_∞	3328	3754	0.886	0.755 - 1.041
		第 2 群：ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg			
D 対 E	C_{max}	1276	773	1.650	1.220 - 2.233
	AUC_t	7518	4878	1.541	1.243 - 1.911
	AUC_∞	7547	4903	1.539	1.243 - 1.907
D 対 F	C_{max}	1276	1448	0.881	0.651 - 1.192
	AUC_t	7518	8902	0.845	0.681 - 1.047
	AUC_∞	7547	8927	0.845	0.682 - 1.047

レジメン A = ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B = ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 1）

レジメン C = ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 2）

レジメン D = ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E = ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 3）

レジメン F = ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 4）

a. 対数変換した最小二乗平均を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）を指数化

c. 対数変換した平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

薬物動態の結果（続き）：対数変換したリトナビルの C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定により求めた相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間，及びそれに対応する点推定値を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対対照レジメン	リトナビル 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	
		試験レジメン	対照レジメン	点推定値[b]	90%信頼区間[c]
		第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg			
A 対 B	C_{max}	1337	1084	1.234	1.045 - 1.458
	AUC_t	8144	6995	1.164	1.061 - 1.278
	AUC_∞	8207	7059	1.163	1.060 - 1.275
A 対 C	C_{max}	1337	1352	0.989	0.837 - 1.168
	AUC_t	8144	8250	0.987	0.899 - 1.084
	AUC_∞	8207	8303	0.988	0.901 - 1.084
		第 2 群：ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg			
D 対 E	C_{max}	1439	1153	1.247	1.073 - 1.450
	AUC_t	9335	8187	1.140	1.043 - 1.247
	AUC_∞	9393	8255	1.138	1.042 - 1.243
D 対 F	C_{max}	1439	1386	1.038	0.893 - 1.206
	AUC_t	9335	9434	0.990	0.905 - 1.082
	AUC_∞	9393	9492	0.990	0.906 - 1.081

レジメン A = ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B = ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 1）

レジメン C = ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 2）

レジメン D = ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E = ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 3）

レジメン F = ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 4）

a. 対数変換した最小二乗平均を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）を指数化

c. 対数変換した平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

薬物動態の結果（続き）：対数変換した ABT-267 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定により求めた相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間，及びそれに対応する点推定値を次の表にまとめた。

レジメン 試験レジメン対対照レジメン	ABT-267 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	
		試験レジメン	対照レジメン	点推定値[b]	90% 信頼区間[c]
		第 1 群：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg			
A 対 B	C_{max}	102	111	0.924	0.848 - 1.007
	AUC_t	1285	1356	0.947	0.895 - 1.002
	AUC_∞	1408	1468	0.959	0.907 - 1.014
A 対 C	C_{max}	102	121	0.845	0.776 - 0.921
	AUC_t	1285	1458	0.881	0.833 - 0.932
	AUC_∞	1408	1582	0.890	0.842 - 0.941
		第 2 群：ABT-450/r/ABT-267 200/100/25 mg			
D 対 E	C_{max}	114	112	1.021	0.963 - 1.084
	AUC_t	1445	1404	1.029	0.985 - 1.074
	AUC_∞	1564	1523	1.027	0.983 - 1.073
D 対 F	C_{max}	114	120	0.954	0.899 - 1.012
	AUC_t	1445	1488	0.971	0.930 - 1.014
	AUC_∞	1564	1614	0.969	0.928 - 1.012

レジメン A = ABT-450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 1）

レジメン B = ABT-450 50 mg SDD 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 1）

レジメン C = ABT-450/r 75/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 2）

レジメン D = ABT-450/r/ABT-267 100/50/12.5 mg 配合錠 2 錠（試験製剤 2）

レジメン E = ABT-450 50 mg [redacted] 錠 4 錠 + リトナビル 100 mg カプセル 1 カプセル + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 3）

レジメン F = ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠 + ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠（対照製剤 4）

a. 対数変換した最小二乗平均を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）を指数化

c. 対数変換した平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。有害事象プロファイルにレジメン間での差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，第 1 群（3/21，14%）と第 2 群（3/21，14%）では同じであった。更に，レジメン間でも，有害事象が報告された被験者の割合はほぼ同じであった（レジメン A：2/19［11%］，レジメン B：2/18［11%］，レジメン C：1/19［5%］及びレジメン D：1/20［5%］，レジメン E：1/21［5%］，レジメン F：2/21［10%］）。特定された有害事象はそれぞれ，最大で被験者 1 例の報告であった。レジメン別にみた有害事象の内訳は次のとおりであった。レジメン A：おくび，びくびく感及び頭痛。レジメン B：関節腫脹及びそう痒症。レジメン C：耳痛，腹痛及び放屁。レジメン D：頭痛。レジメン E：下痢。レジメン F：腹痛，ALT 増加，AST 増加及び頭痛。有害事象はいずれも重症度が軽度であり，有害事象と治験薬との関連性について治験責任医師の評価は，治験薬と「関連あり」及び「関連なし」が均等に分布していた。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。被験者 1056（2[redacted] 歳の白人男性）が，試験期間 2 の 1 日目にレジメン F（ABT-450/r 100/50 mg 配合錠 2 錠及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠を併用投与）を投与された後，試験期間 2 の 7 日目から 11 日目に ALT 値及び AST 値の上昇（ULN の 3 倍を超える値）という有害事象が原因で試験を中止した。しかし，この ALT 値及び AST 値は，試験期間 2 の 15 日目までに正常範囲内に復した。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：150/100/25 mg 及び 200/100/25 mg の ABT-450/r/ABT-267 を投与すると，

ABT 450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠及び 100/50/12.5 mg 配合錠を投与したときの ABT-450 の曝露量は，ABT-450/r 配合錠を投与したときと同程度であったが，150 mg 及び 200 mg の ABT-450 [redacted] 錠を投与（リトナビルカプセル及び ABT-267 [redacted] 錠と併用投与）したときよりそれぞれ 63%から 93%及び 54%から 65%高かった。

ABT 450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠及び 100/50/12.5 mg 配合錠を投与したときのリトナビルの曝露量は，リトナビルカプセルを投与（ABT-450 [redacted] 錠及び ABT-267 [redacted] 錠と併用投与）したときと同程度であり，ABT-450/r 75/50 mg 配合錠及び 100/50 mg 配合錠を投与（ABT-267 [redacted] 錠と併用投与）したときと生物学的に同等であった。

ABT 450/r/ABT-267 75/50/12.5 mg 配合錠及び 100/50/12.5 mg 配合錠を投与したときの ABT-267 の曝露量は，ABT-267 [redacted] 錠を投与（ABT-450 [redacted] 錠及びリトナビルカプセルと併用投与）したときと生物学的に同等であり，ABT-267[redacted] 錠を投与（ABT-450/r 配合錠と併用投与）したときと同程度であった。

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。有害事象プロファイルにレジメン間での差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

2.7.6.12 M[redacted]-749 試験（5.3.3.1-1 項） ［参考資料］

2.7.6.12.1 試験方法

表 2.7.6.12-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人を対象としてリトナビル併用の有無別に ABT-450 単回投与の安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する無作為化二重盲検プラセボ対照非絶食下試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, Waukegan IL	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：2009 年 1 月 21 日 最後の被験者の最終来院日：2009 年 7 月 20 日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 本試験の主目的は以下のとおりであった。 サブ試験 1 では，健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450 を単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。 サブ試験 2 では，健康成人被験者を対象として非絶食下でリトナビルと併用した ABT-450（ABT-450/r）の用量漸増単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。	
方法：サブ試験 1：この単回投与二重盲検プラセボ対照非絶食下試験は，無作為化一系列デザインに従って実施した。1 群当たり 8 例から成る 3 逐次グループを対象として試験を行った。投与群ごとに 8 例を 3：1 の比率で ABT-450 投与又はこれにマッチするプラセボ投与に無作為に割付けた。第 1 群，第 2 群及び第 3 群に用いた用量はそれぞれ 300 mg，600 mg 及び 900 mg 1 日 1 回（「QD」）であった。各用量の被験薬を水約 240 mL と共に経口投与した。試験 1 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に薬物動態解析のため ABT-450 の濃度測定用の一連の血液試料を静脈穿刺によって採取した。ABT-450 の血液試料は，エデト酸（以下「EDTA」）を含有する 6 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 3 mL 得るのに十分な血液を採取した。 サブ試験 2：この用量漸増単回投与二重盲検プラセボ対照非絶食下試験は，無作為化一系列デザインに従って実施した。8 逐次グループを対象として試験を行い，各投与群につき ABT-450/r の用量を漸増した。投与群ごとに 8 例を 3：1 の比率で ABT-450/r 投与又はこれにマッチするプラセボ投与に無作為に割付けた。本試験のこのパートで用いた ABT-450/r の用量は，25/100 mg から 400/100 mg の範囲であった。投与群ごとに試験 1 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 0.5 ，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に薬物動態解析のため ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用の一連の血液試料を静脈穿刺によって採取した。ABT-450 及びリトナビルの血液試料は，EDTA を含有する 6 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 3 mL 得るのに十分な血液を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。ABT-450 及びリトナビルの試料分析の定量下限（以下「LLOQ」）は，0.5 ng/mL と定めた。2009 年 2 月 9 日から 2009 年 8 月 7 日の間に試料を分析した。 サブ試験 1 と 2 の両方で ABT-450 濃度の濃度測定用尿試料を採取した。各投与群で，投与後 0–6，6–12，12–24，24–48 及び 48–72 時間の全時間間隔にわたって，防腐剤が使われていない容器に尿を採取した。ABT-450 の尿中濃度は，血漿試料の測定で用いたものと同じ一般的な方法によって Abbott, Abbott Park, IL で測定した。尿試料 100 µL を用いると，LLOQ 値は 10.1 ng/mL であった。2009 年 10 月 30 日から 2009 年 11 月 12 日の間に試料を分析した。	

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：サブ試験 1：計画被験者数：24 例，組入れ被験者数：24 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：18 例

サブ試験 1 に参加した被験者 24 例の平均年齢は 33.1 歳（範囲 18–55 歳）で，平均体重 79.9 kg（範囲 59–92 kg），平均身長 176.1 cm（範囲 153–189 cm）であった。

サブ試験 2：計画被験者数：64 例，組入れ被験者数：63 例，安全性評価被験者数：63 例，薬物動態評価被験者数：47 例

サブ試験 2 に参加した被験者 63 例の平均年齢は 35.1 歳（範囲 18–55 歳）で，平均体重 75.7 kg（範囲 56–97 kg），平均身長 173.2 cm（範囲 154–199 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。女性は，閉経後か不妊であり，妊娠中でも授乳中でもなかった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-450		ABT-450 プラセボ	リトナビル		リトナビルプラセボ	
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	経口	経口
剤形	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 25 mg プラセボ	[redacted] 100 mg プラセボ
製造場所†	Abbott	Abbott	Abbott	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量（mg）	5	50	0	25	100	0	0
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	2009 年 11 月 1 日	2009 年 11 月 1 日	2009 年 10 月 1 日	2010 年 9 月 22 日	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日

† Abbott Formulation Development Center (AP39), Abbott Park, Illinois.

[redacted]

[redacted] = [redacted] カプセル剤 [redacted] = [redacted] カプセル剤

投与期間：サブ試験 1 では，試験 1 日目に ABT-450 を単回経口投与した。サブ試験 2 では，試験 1 日目に ABT-450 及びリトナビルを単回経口投与した。

評価基準

薬物動態：

ノンコンパートメント法を用いて ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値を見積もった。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」），見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」），ABT-450 の投与量に対する尿中回収率（以下「f_e」）及び腎クリアランス（以下「CL_R」）であった。

安全性：安全性は有害事象，身体診察，臨床検査，バイタルサイン及び ECG の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

サブ試験 1 での ABT-450 薬物動態パラメータデータでは，用量比例性を評価するために共分散分析（以下「ANCOVA」）を実施した。用量レベル別に被験者を分類した。サブ試験 2 での薬物動態パラメータデータでは，同じ用量のリトナビルを投与された被験者に対する ABT-450 の用量比例性と薬物動態の線形性を評価するために ANCOVA を実施した。ABT-450/r の用量レベル別に被験者を分類した。

安全性：サブ試験ごとに，ICH 国際医薬用語集基本語別と器官別大分類別，更に用量別に分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。事前に定めた基準に従って，臨床的に意義のあると判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。臨床検査，バイタルサイン及び ECG のデータに関して解析を行った。

要約／結論

薬物動態の結果：

サブ試験 1 での単回投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータ平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）。

	ABT-450		
薬物動態パラメータ	第 1 群 300 mg (N = 6)	第 2 群 600 mg (N = 6)	第 3 群 900 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	121 ± 68.2	780 ± 599	5120 ± 3581
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.404 ± 0.227	1.30 ± 1.00	5.69 ± 3.98
T_{max} (h)	2.3 ± 0.5	1.8 ± 0.4	2.2 ± 0.4
$t_{1/2}^{\#}$ (h)	2.67 ± 0.64	2.72 ± 1.17	3.05 ± 1.60
AUC_t (ng•h/mL)	385 ± 190	1645 ± 729	8753 ± 7402
AUC_t/Dose(ng•h/mL/mg)	1.29 ± 0.63	2.74 ± 1.21	9.73 ± 8.23
AUC_∞ (ng•h/mL)	391 ± 189	1651 ± 729	8758 ± 7401
AUC_∞/Dose(ng •h/mL/mg)	1.30 ± 0.63	2.75 ± 1.21	9.73 ± 8.22
f_e (%)	0.009	0.021	0.096
CL_R (L/h)	0.091	0.079	0.125

調和平均値と擬似 SD

サブ試験 2 での ABT-450/r 投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータ平均値 ± SD。

	ABT-450/r			
ABT-450 の薬物動態パラメータ	第 1 群 25/100 mg (N = 5)	第 2 群 300/100 mg (N = 6)	第 3a 群 100/200 mg (N = 6)	第 3b 群 100/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	10.4 ± 1.06	3397 ± 3297	223 ± 170	48.2 ± 28.7
C_{max}/Dose(ng/mL/mg)	0.42 ± 0.04	11.3 ± 11.0	2.23 ± 1.70	0.48 ± 0.29
T_{max} (h)	4.0 ± 3.4	4.7 ± 2.1	5.2 ± 1.9	2.6 ± 1.5
$t_{1/2}^{\#}$ (h)	7.88 ± 1.16	4.61 ± 1.24	5.54 ± 0.80	6.41 ± 2.69
AUC_t(ng•h/mL)	95.6 ± 16.6	18534 ± 17671	1612 ± 1240	310 ± 84.6
AUC_t/Dose(ng•h/mL/mg)	3.83 ± 0.66	61.8 ± 58.9	16.1 ± 12.4	3.10 ± 0.85
AUC_∞ (ng•h/mL)	104 ± 18.1	18543 ± 17672	1622 ± 1240	322 ± 85.0
AUC_∞/Dose(ng•h/mL/mg)	4.17 ± 0.72	61.8 ± 58.9	16.2 ± 12.4	3.22 ± 0.85
f_e (%)	0	0.356	0.048	0.009
CL_R (L/h)	0	0.045	0.035	0.031

調和平均値と擬似 SD

	ABT-450/r			
ABT-450 の薬物動態パラメータ	第 4 群 100/100 mg (N = 6)	第 5 群 400/100 mg (N = 6)	第 6 群 200/75 mg (N = 6)	第 7 群 400/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	115 ± 78.4	10267 ± 5122	1055 ± 1167	7079 ± 5445
C_{max}/Dose(ng/mL/mg)	1.51 ± 0.78	25.7 ± 12.8	5.28 ± 5.83	17.7 ± 13.6
T_{max} (h)	4.2 ± 1.0	3.2 ± 1.2	3.5 ± 1.0	3.2 ± 1.7
$t_{1/2}^{\#}$ (h)	5.66 ± 0.99	4.89 ± 0.93	4.76 ± 0.66	4.02 ± 1.52
AUC_t (ng•h/mL)	962 ± 540	81071 ± 61514	5520 ± 5734	43968 ± 35097
AUC_t/Dose(ng•h/mL/mg)	9.62 ± 5.40	203 ± 154	27.6 ± 28.7	110 ± 87.7
AUC_∞ (ng•h/mL)	970 ± 542	81078 ± 61512	5530 ± 5741	43974 ± 35098
AUC_∞/Dose(ng•h/mL/mg)	9.70 ± 5.42	203 ± 154	27.7 ± 28.7	110 ± 87.7
f_e (%)	0.048	1.169	0.213	0.727
CL_R (L/h)	0.038	0.071	0.061	0.087

調和平均値と擬似 SD

サブ試験 2 での ABT-450/r 投与後のリトナビルの薬物動態パラメータ平均値 ±SD

	ABT-450/r			
リトナビルの薬物動態パラメータ	第 1 群 25/100 mg (N = 5)	第 2 群 300/100 mg (N = 6)	第 3a 群 100/200 mg (N = 6)	第 3b 群 100/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	301 ± 165	675 ± 331	2925 ± 1452	90.3 ± 70.3
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.01 ± 1.65	6.75 ± 3.31	14.6 ± 7.26	1.81 ± 1.41
T_{max} (h)	7.8 ± 2.3	7.2 ± 3.4	5.7 ± 2.3	5.6 ± 3.7
$t_{1/2}^{\#}$ (h)	5.55 ± 1.08	3.98 ± 0.88	5.38 ± 1.10	6.50 ± 2.90
AUC_t(ng•h/mL)	3792 ± 1785	6921 ± 5789	23223 ± 12243	683 ± 445
AUC_t/Dose(ng•h/mL/mg)	37.9 ± 17.8	69.2 ± 57.9	116 ± 61.2	13.7 ± 8.89
AUC_∞(ng•h/mL)	3896 ± 1797	6994 ± 5816	23301 ± 12270	779 ± 407
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	39.0 ± 18.0	69.9 ± 58.2	117 ± 61.3	15.6 ± 8.14

調和平均値と擬似 SD

リトナビルの薬物動態パラメータ	ABT-450/r 第 4 群 100/100 mg (N = 6)	第 5 群 400/100 mg (N = 6)	第 6 群 200/75 mg (N = 6)	第 7 群 400/50 mg (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	586 ± 305	1350 ± 944	484 ± 332	230 ± 223
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	5.86 ± 3.05	13.5 ± 9.44	6.46 ± 4.42	4.61 ± 4.47
T_{max} (h)	4.0 ± 1.5	4.3 ± 4.4	4.2 ± 1.2	4.7 ± 3.1
$t_{1/2}^{\#}$ (h)	4.96 ± 0.45	3.52 ± 0.60	4.01 ± 1.00	3.52 ± 1.25
AUC_t(ng•h/mL)	3528 ± 1409	9240 ± 6639	3116 ± 1835	1670 ± 1498
AUC_t/Dose (ng•h/mL/mg)	35.3 ± 14.1	92.4 ± 66.4	41.5 ± 24.5	33.4 ± 30.0
AUC_∞(ng•h/mL)	3589 ± 1414	9295 ± 6622	3175 ± 1832	1712 ± 1494
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	35.9 ± 14.1	92.9 ± 66.2	42.3 ± 24.4	34.2 ± 29.9

調和平均値と擬似 SD

安全性に関する試験成績：試験した用量の ABT-450 と ABT-450/r はおおむね安全であり，被験者の忍容性が良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG 測定も認められなかった。有害事象はいずれも重症度が軽度であった。

最高用量の ABT-450/r において一過性の間接ビリルビンの増加が複数認められた。これら間接ビリルビン値の無症候性上昇は，約 2 日以内に正常値に復した。

治験薬を投与された健康被験者で最も多く報告された有害事象は第二度房室ブロックであった。この事象は，ABT-450 を投与された被験者のうち 2 例，ABT-450/r を投与された被験者のうち 2 例及びプラセボを投与された被験者のうち 1 例に生じた。報告されたこの第二度房室ブロックというすべての事象は重症度が軽度であり，治験責任医師及び心臓専門医によって，治験薬との因果関係は関連なし又は多分関連なしと評価された。

有害事象が原因で本試験を中止した被験者はみられず，重篤な有害事象の報告や死亡例の報告もなかった。

結論：全体として，ABT-450 は，リトナビルを併用せず 300–900 mg の用量を投与した場合及びリトナビルを併用し 25–400 mg の用量を投与した場合，曝露量に用量比例関係を上回る増加を呈した。リトナビルとの併用投与によって，ABT-450 の C_{max}，AUC 及び $t_{1/2}$ が顕著に上昇した。リトナビルの用量を 50 mg から 200 mg に増量することによって，ABT-450 の曝露量が増加した。ABT-450 の投与量のうち尿中回収率は，ABT-450 を単独投与した場合には 0.1%未満で，ABT-450 とリトナビルを併用投与した場合には 1.7%未満となり，これは腎排出が副次的な消失経路であることを示している。

試験した用量の ABT-450 と ABT-450/r は概して安全であり，被験者の忍容性が良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG 測定も認められなかった。すべての有害事象は重症度が軽度であった。

最高用量の ABT-450/r 投与時に一過性の間接ビリルビンの増加が複数認められた。間接ビリルビン値のこれらの無症候性上昇は，約 2 日以内に正常値に復した。

治験薬を投与された健康被験者で最も多く報告された有害事象は第二度房室ブロックであった。この事象は，ABT-450 を投与された被験者のうち 2 例，ABT-450/r を投与された被験者のうち 2 例及びプラセボを投与された被験者のうち 1 例に生じた。報告されたこの第二度房室ブロックというすべての事象は重症度が軽度であり，治験責任医師及び心臓専門医によって，治験薬との因果関係は関連なし又は多分関連なしと評価された。

有害事象が原因で本試験を中止した被験者はみられず，重篤な有害事象の報告や死亡例の報告もなかった。

2.7.6.13 M[redacted]-861 試験（5.3.3.1-2 項）［参考資料］

2.7.6. 13.1 試験方法

表 2.7.6.13-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人を対象としてリトナビルと併用した ABT-450 を用量漸増反復投与の安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する無作為化非絶食下プラセボ対照盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：2009 年 5 月 19 日 最後の被験者の最終来院日：2009 年 9 月 22 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の主な目的は，健康成人被験者を対象として非絶食下で 14 日間にわたってリトナビルと併用した ABT-450（ABT-450/r）の用量漸増反復経口投与した時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。	
方法：この反復投与プラセボ対照盲検非絶食下試験は，無作為化一系列デザインに従って実施した。4 逐次グループに対して，グループごとに漸増した用量の ABT-450/r を用いて試験を行った。第 1 群の 8 例及び第 2 群から第 4 群の各 10 例は ABT-450/r 投与又はそれにマッチするプラセボ投与に無作為に割付けた。本試験で用いた用量は ABT-450/r 50/100 mg 1 日 2 回（以下「BID」），100/100 mg 1 日 2 回，200/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」）及び 300/100 mg 1 日 1 回であった。被験者に非絶食下で 14 日間にわたって治験薬を投与した。 投与群ごとに，試験 1 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 15 時間後に薬物動態解析のため ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用の一連の血液試料を静脈穿刺によって採取した。また，試験 2，3，5，7，9 及び 12 日目の朝投与直前にトラフ濃度測定用試料を採取した。更に，試験 14 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，36，48，60 及び 72 時間後に血液試料を採取した。ABT-450 及びリトナビルの血液試料は，EDTA を含有する 4 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 2 mL を得るのに十分な血液を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う塩析液 / 液抽出液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。ABT-450 及びリトナビルの試料分析の定量下限（以下「LLOQ」）は，0.5 ng/mL と定めた。分析は，2009 年 6 月 5 日に開始して 2009 年 9 月 23 日に完了した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：48 例，組入れ被験者数：38 例，試験完了被験者数：33 例，安全性評価被験者数：38 例，薬物動態評価被験者数：30 例 本試験に参加した被験者 38 例の平均年齢は 34.8 歳（範囲 18–55 歳）で，平均体重 77.6 kg（53–97 kg），平均身長 176.6 cm（範囲 163–192 cm）であった。	
診断と主な組入れ基準： 被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。女性は，閉経後であるか不妊であり，妊娠中でも授乳中でもなかった。	

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-450		ABT-450 プラセボ	リトナビル		リトナビル プラセボ	
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	経口	経口
剤形	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted](25)	[redacted](100)
含量 (mg)	5‡	50	0	25‡	100	0‡	0
製造場所†	Abbott	Abbott	Abbott	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	2009 年 10 月 31 日	2009 年 10 月 31 日	2009 年 9 月 30 日	2010 年 8 月 31 日	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日

[redacted] = [redacted]カプセル剤；[redacted] = [redacted]カプセル剤

‡ この有効成分含量は本試験では用いられなかった。

† Abbott Formulation Development Center (AP39), Abbott Park, Illinois.

[redacted]

投与期間：各投与群の被験者に非絶食下で ABT-450/r を 14 日間にわたって毎日投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値を見積もった。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），投与前トラフ血漿中濃度（以下「C_{trough}」），時間 0 から τ までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC_{τ}」）であった。ここで，τ は投与間隔であった。終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），定常状態における見かけのクリアランス（以下「CL_{ss}/F」），定常状態における見掛けの分布容積（以下「V_{ss}/F」）及び蓄積比（以下「R_{ac}」）は，試験 14 日目にのみ見積もった。

安全性：有害事象，身体診察，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて安全性を評価した。

統計手法

薬物動態：試験 14 日目の T_{max}，消失速度定数（β）並びに自然対数値に変換した投与量正規化 C_{max}，C_{trough} 及び AUC_{τ} に対する ANCOVA を実施した。1 日 2 回投与群（第 2 群及び第 3 群）は 1 日 1 回投与群（第 1 群及び第 4 群）とは別個に解析した。これらの変数候補が最終モデルに組入れられるための必要条件は，回帰係数が水準 0.10 で有意であることであった。ANCOVA の枠組み内で，薬物動態変数ごとにレジメン間で対比較を行った。反復測定解析を用いて，試験 2，3，5，7，9，12，14 及び 15 日目のデータを利用して ABT-450 の定常状態トラフ濃度を評価した。

安全性：ICH 国際医薬用語集基本語別及び器官別大分類別に，更に用量ごとに分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。事前に規定した基準に従って，臨床的に意義があると判断しうる臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。臨床検査，バイタルサイン及び ECG 測定から収集したデータに関して解析を行った。

要約／結論

薬物動態の結果：各レジメンを投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）

	第 1 群 200/100 mg QD‡		第 2 群 100/100 mg BID‡	
薬物動態パラメータ（単位）	1 日目 (N = 6)	14 日目 (N = 4)£	1 日目 (N = 8)	14 日目 (N = 7)£
C_{max} (ng/mL)	656 ± 376	1519 ± 2132	51.7 ± 31.2	374 ± 544
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	3.28 ± 1.88	7.59 ± 10.7	0.52 ± 0.31	3.74 ± 5.44
T_{max} (h)	5.0 ± 2.0	4.8 ± 0.5	4.8 ± 2.7	3.1 ± 1.2
C_{12} (ng/mL)	104 ± 51.0	148 ± 118	19.1 ± 13.2	24.4 ± 26.9
C_{24} (ng/mL)	26.0 ± 15.7	30.9 ± 27.9	119 ± 94.9	36.5 ± 33.1
AUC_τ (ng•h/mL)	3881 ± 1594	6501 ± 6107	382 ± 243	1573 ± 2023
AUC_τ/Dose (ng•h/mL/mg)	19.4 ± 7.97	32.5 ± 30.5	3.82 ± 2.43	15.7 ± 20.2
R_{ac} C_{max}	--	2.39 ± 2.40	--	5.31 ± 4.46
R_{ac} AUC	--	1.95 ± 1.92	--	3.41 ± 2.25
$\beta^\dagger$ (1/h)	--	0.122 ± 0.022	--	0.138 ± 0.013
$t_{1/2}{}^{\epsilon\dagger}$ (h)	--	5.69 ± 1.07	--	5.03 ± 0.48
$CL_{ss}/F^\dagger$ (L/h)	--	62.0 ± 48.4	--	213 ± 158
$V_{ss}/F^\dagger$ (L)	--	507 ± 415	--	1496 ± 1040

ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD（続き）

薬物動態パラメータ（単位）	第 3 群 50/100 mg BID‡ 1 日目 (N = 8)	第 3 群 50/100 mg BID‡ 14 日目 (N = 8)	第 4 群 300/100 mg QD 1 日目 (N = 8)	第 4 群 300/100 mg QD 14 日目 (N = 7)£
C_{max} (ng/mL)	28.5 ± 19.4	69.8 ± 83.7	6536 ± 3664	7311 ± 3022
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.57 ± 0.39	1.40 ± 1.67	21.8 ± 12.2	24.4 ± 10.1
T_{max} (h)	4.3 ± 0.9	4.1 ± 1.1	3.6 ± 1.2	3.4 ± 1.4
C_{12} (ng/mL)	8.60 ± 5.26	10.1 ± 8.6	949 ± 1035	536 ± 418
C_{24} (ng/mL)	29.9 ± 20.1	16.7 ± 8.35	75.4 ± 68.1	37.6 ± 18.5
AUC_τ (ng•h/mL)	185 ± 129	414 ± 413	36583 ± 22846	38391 ± 14944
AUC_τ/Dose (ng•h/mL/mg)	3.70 ± 2.58	8.27 ± 8.25	122 ± 76.2	128 ± 49.8
R_{ac} C_{max}	--	2.08 ± 0.94	--	2.73 ± 4.12
R_{ac} AUC	--	2.05 ± 0.77	--	2.68 ± 3.92
β† (1/h)	--	0.140 ± 0.036	--	0.155 ± 0.026
$t_{1/2}$¢† (h)	--	4.94 ± 1.28	--	4.48 ± 0.74
CL_{ss}/F† (L/h)	--	162 ± 56.6	--	8.81 ± 3.08
V_{ss}/F† (L)	--	1167 ± 345	--	57.9 ± 22.6

‡ 朝投与後の薬物動態パラメータ

£ 被験者 4104 及び 4107（第 1 群），被験者 4255（第 2 群）並びに被験者 4453 （第 4 群）が早期に試験を中止した。

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

† BID 投与での β，$t_{1/2}$，CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F は，試験 14 日目の午後投与から得た。

注：R_{ac} は，C_{max} 及び AUC につき，試験 1 日目に対する試験 14 日目の朝投与後の値の比として算出した。

各レジメンを投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD

薬物動態パラメータ（単位）	第 1 群 200/100 mg QD 1 日目 (N = 6)	第 1 群 200/100 mg QD 14 日目 (N = 4)[£]	第 2 群 100/100 mg BID[‡] 1 日目 (N = 8)	第 2 群 100/100 mg BID[‡] 14 日目 (N = 7)[£]
C_{max} (ng/mL)	794 ± 221	1274 ± 975	447 ± 199	1372 ± 797
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	7.94 ± 2.21	12.7 ± 9.75	4.47 ± 1.99	13.7 ± 7.97
T_{max} (h)	5.7 ± 2.2	5.0 ± 0.8	6.4 ± 2.9	4.0 ± 3.2
C_{12} (ng/mL)	258 ± 147	250 ± 35.8	155 ± 101	134 ± 64.9
C_{24} (ng/mL)	43.3 ± 21.2	42.7 ± 9.47	509 ± 303	250 ± 144
AUC_τ(ng•h/mL)	6205 ± 2237	7909 ± 3581	2305 ± 1175	6455 ± 3524
AUC_τ/Dose (ng•h/mL/mg)	62.1 ± 22.4	79.1 ± 35.8	23.1 ± 11.8	64.6 ± 35.2
R_{ac} C_{max}	--	1.44 ± 0.78	--	4.36 ± 5.23
R_{ac} AUC	--	1.25 ± 0.43	--	3.28 ± 2.59
$\beta^{\dagger}$ (1/h)	--	0.146 ± 0.022	--	0.141 ± 0.026
$t_{1/2}^{£\dagger}$ (h)	--	4.74 ± 0.71	--	4.92 ± 0.91
$CL_{ss}/F^{\dagger}$ (L/h)	--	14.8 ± 6.62	--	24.4 ± 19.5
$V_{ss}/F^{\dagger}$ (L)	--	98.5 ± 31.7	--	181 ± 151

リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ±SD（続き）

薬物動態パラメータ（単位）	第 3 群 50/100 mg BID‡ 1 日目 (N = 8)	第 3 群 50/100 mg BID‡ 14 日目 (N = 8)	第 4 群 300/100 mg QD 1 日目 (N = 8)	第 4 群 300/100 mg QD 14 日目 (N = 7)£
C_{max} (ng/mL)	561 ± 372	1227 ± 676	1060 ± 442	996 ± 297
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	5.61 ± 3.72	12.3 ± 6.76	10.6 ± 4.42	9.96 ± 2.97
T_{max} (h)	5.6 ± 2.4	4.5 ± 1.4	4.5 ± 2.5	5.1 ± 1.3
C_{12} (ng/mL)	147 ± 64.6	232 ± 105	274 ± 206	273 ± 118
C_{24} (ng/mL)	464 ± 204	350 ± 114	36.7 ± 28.6	29.2 ± 11.1
AUC_{τ} (ng•h/mL)	2949 ± 1950	6740 ± 2815	7761 ± 3813	7476 ± 1828
AUC_{τ}/Dose (ng•h/mL/mg)	29.5 ± 19.5	67.4 ± 28.2	77.6 ± 38.1	74.8 ± 18.3
R_{ac} C_{max}	--	2.69 ± 1.30	--	1.05 ± 0.36
R_{ac} AUC	--	2.96 ± 1.85	--	1.08 ± 0.32
$\beta^{\dagger}$ (1/h)	--	0.095 ± 0.035	--	0.192 ± 0.033
$t_{½}^{¢\dagger}$ (h)	--	7.33 ± 2.79	--	3.61 ± 0.60
$CL_{ss}/F^{\dagger}$ (L/h)	--	15.4 ± 4.30	--	14.2 ± 4.02
$V_{ss}/F^{\dagger}$ (L)	--	178.2 ± 62.5	--	76.6 ± 28.6

‡ 朝投与後の薬物動態パラメータ

£ 被験者 4104 及び 4107（第 1 群），被験者 4255（第 2 群）並びに被験者 4453（第 4 群）が早期に試験を中止した。

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

† BID での β，$t_{1/2}$，CL_{ss}/F 及び V_{ss}/F は，試験 14 日目の午後投与から得た。

注：R_{ac} は，C_{max} 及び AUC につき，試験 1 日目に対する試験 14 日目の朝投与後の値の比として算出した。

ABT-450 及びリトナビルの反復投与後のトラフ濃度の平均値 ± SD

試験日	投与群及び用量 第 1 群 200/100 mg QD (N = 6)	第 2 群 100/100 mg BID (N = 8)	第 3 群 50/100 mg BID (N = 8)	第 4 群 300/100 mg QD (N = 8)
	C_{trough} (ng/mL)			
	ABT-450			
2 日目	26.0 ± 15.7	119 ± 94.9	29.9 ± 20.1	75.4 ± 68.1
3 日目	52.1 ± 29.0‡	381 ± 351	54.7 ± 30.5	112 ± 92.1
5 日目	74.4 ± 75.9‡	141 ± 134	39.2 ± 28.1	153 ± 121
7 日目	82.1 ± 73.7‡	137 ± 140£	44.5 ± 40.7	168 ± 114
9 日目	41.9 ± 41.4†	89.7 ± 99.4£	20.4 ± 13.8	67.1 ± 48.7
12 日目	36.0 ± 34.4†	50.7 ± 57.2£	17.0 ± 11.9	47.8 ± 27.0
14 日目	30.2 ± 26.4†	53.8 ± 54.3£	18.4 ± 16.1	38.1 ± 21.7£
15 日目	30.9 ± 27.9†	36.5 ± 33.1£	16.7 ± 8.35	37.6 ± 18.5£
	リトナビル			
2 日目	43.3 ± 21.2	509 ± 303	464 ± 204	36.7 ± 28.6
3 日目	65.9 ± 36.0‡	693 ± 428	549 ± 289	37.9 ± 25.2
5 日目	68.7 ± 57.5‡	383 ± 250	438 ± 192	35.2 ± 19.5
7 日目	69.5 ± 34.0‡	368 ± 221£	448 ± 243	46.2 ± 23.4
9 日目	38.3 ± 10.4†	271 ± 155£	365 ± 112	25.9 ± 8.17
12 日目	44.1 ± 18.4†	250 ± 122£	353 ± 155	27.0 ± 10.8
14 日目	39.3 ± 10.3†	255 ± 136£	399 ± 141	26.6 ± 10.8£
15 日目	42.7 ± 9.47†	250 ± 144£	350 ± 114	29.2 ± 11.1£

‡ N=5; † N = 4; £ N = 7

注：トラフ濃度（C_{trough}）は朝投与前に採取した。

安全性に関する試験成績：健康被験者を対象としたこの用量漸増反復投与試験では，ABT-450/r は 14 日間を通して忍容性が良好であり，主な有害事象は疲労（26.7%），血中ビリルビン増加（26.7%），頭痛（13.3%），下痢（10.0%），腹痛（6.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）増加（6.7%），筋痙縮（6.7%）及び失神寸前の状態（6.7%）であった。有害事象はいずれも試験フォローアップ期間が終了するまでに消失した。血中ビリルビン増加の有害事象が発現した被験者には，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）増加の有害事象や ALT 増加の有害事象は報告されず，当該両数値の上昇も生じなかった。すべての有害事象は，治験責任医師によって重症度がいずれも軽度から中程度であると評価され，大多数の事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は多分関連あり又は関連があるかもしれないと評価された。

試験 14 日目までに治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は多分関連ありとみなされた主な有害事象は，血中ビリルビン増加（n = 8）及び疲労（n = 7）であった。3 例は有害事象が原因で試験を中止した。このうち 2 例は ALT 増加に起因し，1 例は血中ビリルビン増加に起因した。試験中止の原因となった ALT 値増加は，値が正常範囲を上回った（最大値 85 U/L 及び 87 U/L）。これら ALT 増加 2 件はビリルビン値上昇の併発を伴わなかった。

被験者 8 例に血中ビリルビン増加の有害事象が生じ，このうち 4 例は更に臨床的に意義があるものと判断しうる高い総ビリルビン値を発現した。血中ビリルビン増加のすべての有害事象は自然治癒であり，投与期間中に消失した（試験 2 日目から生じ，処置をしなくても 9 日目までに消失）。総ビリルビン値上昇のうち観察された最高値は 53.02 μmol/L で，間接ビリルビン値は 46 μmol/L であった。肝逸脱酵素をはじめ肝機能検査にはビリルビン値上昇に伴った異常は観察されず，ビリルビン値異常はいずれも投与を継続していても正常に戻った。血中ビリルビン増加の有害事象は主として間接ビリルビン値の増加に起因した。この間接ビリルビン値上昇は，無症候性で重症度が軽度であり，治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は多分関連ありとみなされた。間接ビリルビン値上昇は，ABT-450 トラフ濃度と強く相関したが，ABT-450 の C_{max} とも AUC とは相関しなかった。間接ビリルビン濃度は試験 2 日目から上昇し始め，その後試験 7 日目から低下し始めて投与最終日である試験 14 日目までにベースライン値に戻った。

検討した最大用量は ABT-450/r 300/100 mg 1 日 1 回 14 日間投与であった。この用量（同用量を含む）まで用量制限毒性は観察されなかった。重篤な有害事象の報告はみられず，高度と判定された有害事象はなかった。

結論：ABT-450 は，14 日間にわたって ABT-450/r の用量 50/100 mg 1 日 2 回，100/100 mg 1 日 2 回，200/100 mg 1 日 1 回又は 300/100 mg 1 日 1 回でリトナビルと反復併用投与後，曝露量が用量比例関係を上回る非線形薬物動態を呈した。ABT-450 の平均半減期は 4 時間から 6 時間であった。

血中ビリルビン値の一過性かつ無症候性の上昇が認められた。これらの血中ビリルビン値上昇は，直接ビリルビンをはじめ他の肝機能検査値の増加を伴わず，ABT-450 の投与を継続していても回復した。

ABT-450 は，50/100 mg 1 日 2 回から 300/100 mg 1 日 1 回の用量範囲で 14 日間リトナビルと併用投与した場合，安全で忍容性が良好であり，用量制限毒性が発現せず，高度な有害事象も重篤な有害事象もみられなかった。

2.7.6.14 M[redacted]-351 試験（5.3.3.1-3 項）［参考資料］

2.7.6.14.1 試験方法

表 2.7.6.14-1. 試験の概要

治験の標題：ABT-450[redacted]製剤 2 をリトナビルと単回併用投与時の薬物動態プロファイルを評価する非盲検無作為化試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，3 つの異なる用量の ABT-450[redacted]製剤 2 の錠剤をリトナビルと単回併用投与時の薬物動態プロファイルを評価することにあった。	
方法： 本試験は，単一期間の無作為化試験デザインにより実施する単施設非盲検単回投与試験であった。健康状態が概して良好な男女被験者 18 例を用量の異なるリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）3 投与群のいずれかに無作為に割付けた。第 1 群，第 2 群及び第 3 群の ABT-450/r の用量は，それぞれ 100/100 mg，250/100 mg 及び 300/100 mg であった。各用量の治験薬を，水約 240 mL とともに経口投与した。試験 1 日目の朝投与前（0 時間）と投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，及び 48 時間後に，一連の薬物動態解析のため ABT-450 とリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。血液試料は，エデト酸（EDTA）を含有する 4 mL の血液採取用真空試験管に採取した。各試料から血漿約 2 mL 得るのに十分な量の血液を採取した。 ABT-450 とリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。ABT-450 とリトナビルの試料分析の定量下限（LLOQ）は，0.5 ng/mL 及び 5.0 ng/mL に定めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に試料を分析した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：18 例，組入れ被験者数：18 例，安全性評価被験者数：18 例，薬物動態評価被験者数：17 例 このサブ試験 1 に参加した被験者 18 例の平均年齢は 34.9 歳（範囲 19–48 歳）で，平均体重 80.5 kg（範囲 64–101 kg），平均身長 176 cm（範囲 161–191 cm）であった。	
診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。女性は，閉経後であるか不妊であり，妊娠中でも授乳中でもなかった。	

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-450	リトナビル
剤形	[redacted]錠¥	[redacted]カプセル
投与方法	経口	経口
含量（mg）	50	100
製造場所†	Abbott LU	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

¥ [redacted] 錠製剤 2

† Abbott LU, Ludwigshafen Germany.
[redacted].

投与期間：被験者に，試験 1 日目に ABT-450 とリトナビルを単回経口投与した。

評価基準

薬物動態：ABT-450 とリトナビルの薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），経口投与時の見かけのクリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）などであった。

安全性：安全性は有害事象，身体診察，臨床検査，バイタルサイン及び ECG の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：用量比例性を評価するために共分散分析（ANCOVA）を実施した。用量レベル別に被験者を分類した。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語と器官別大分類別に，更に用量グループごとに分け，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。

要約／結論

薬物動態の結果：各投与群に単回投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）は次のとおりであった。

	ABT-450/r 投与群		
薬物動態パラメータ（単位）	第 1 群 100/100 mg QD N = 6	第 2 群 250/100 mg QD N = 5	第 3 群 300/100 mg QD N = 6
C_{max} (ng/mL)	81.9 ± 49.9	1442 ± 1333	4757 ± 2796
C_{max}/投与量 (ng•h/mL/mg)	0.82 ± 0.50	5.77 ± 5.33*	15.9 ± 9.32*
T_{max} (h)	4.0 ± 0.9	4.0 ± 1.0	4.0 ± 0.9
AUC_t (ng•h/mL)	551 ± 309	5232 ± 4079	21133 ± 13597
AUC_∞ (ng•h/mL)	561 ± 311	5242 ± 4080	21151 ± 13602
AUC_∞/投与量(ng•h/mL/mg)	5.61 ± 3.11	21.0 ± 16.3*	70.5 ± 45.3*
β(1/h)	0.095 ± 0.015	0.126 ± 0.030	0.127 ± 0.014
$t_{1/2}$¢ (h)	7.33 ± 1.16	5.52 ± 1.38*	5.45 ± 0.60*
CL/F (L/h)	232 ± 131	71.5 ± 46.1	34.4 ± 44.3
Vd_β/F (L)	2372 ± 1059	586 ± 371	273 ± 344

* ABT-450/r 100/100 mg 投与との間に統計学的有意差あり（ANCOVA, $p < 0.05$）

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β の統計的検定に基づく

各投与群に単回投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

	ABT-450/r 投与群		
薬物動態パラメータ（単位）	第 1 群 100/100 mg QD N = 6	第 2 群 250/100 mg QD N = 5	第 3 群 300/100 mg QD N = 6
C_{max} (ng/mL)	909 ± 377	1271 ± 663	1352 ± 542
C_{max}/投与量 (ng•h/mL/mg)	9.09 ± 3.77	12.7 ± 6.63	13.5 ± 5.42
T_{max} (h)	4.3 ± 0.5	3.8 ± 1.1	4.0 ± 1.3
AUC_t (ng•h/mL)	5652 ± 1851	7363 ± 4020	8229 ± 3257
AUC_∞ (ng•h/mL)	5712 ± 1859	7422 ± 4023	8274 ± 3265
AUC_∞/投与量(ng•h/mL/mg)	57.1 ± 18.6	74.2 ± 40.2	82.7 ± 32.7
β(1/h)	0.123 ± 0.022	0.138 ± 0.019	0.174 ± 0.014
$t_{1/2}$¢ (h)	5.63 ± 1.01	5.01 ± 0.69*	3.98 ± 0.33*
CL/F (L/h)	19.3 ± 6.72	18.7 ± 14.0	14.6 ± 7.54
Vd_β/F (L)	158 ± 48.6	140 ± 110	85.1 ± 47.5

* ABT-450/r 100/100 mg 投与との間に統計学的有意差あり（ANCOVA, $p < 0.05$）

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β の統計的検定に基づく。

安全性に関する試験成績：ABT-450/r 100/100，250/100 及び 300/100 mg の[redacted]製剤は，被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験期間中，臨床的に意義のある ECG も臨床検査値も観察されなかった。 ABT-450/r 100/100 mg 投与では有害事象の報告はなかった。18 例中 5 例で有害事象 7 件が報告された。報告された有害事象 7 件はいずれも ABT-450/r の投与が高用量である 2 つの実施時に発現した。1 つの投与群で 2 例以上の報告があった有害事象は，ABT-450/r 250/100 mg 投与群の頭痛のみであった（2 例，33.3%）。残りの有害事象は最大 1 例が報告され，内訳は，悪心（16.7%），嘔吐（16.7%），AST 増加（16.7%），鼡径部痛（16.7%），四肢痛（16.7%）及びそう痒症（16.7%）であった。5 例の被験者のうちの 3 例に発現した有害事象は，治験薬との因果関係は多分関連するものの重症度は軽度と治験責任医師により評価された。 被験者 5313 に，ABT-450/r 300/100 mg レジメンを単回投与した 9 日後，軽度の AST 上昇という有害事象が発現した。この AST 値上昇（ピーク値 87 U/L）は，同時に ALT 値上昇（ピーク値 41 U/L）を伴った。AST 値上昇に伴う総ビリルビン値の上昇はみられなかった。この AST 値異常は試験 27 日目までに正常に復した。この事象は，治験薬との因果関係は多分関連しないと治験責任医師によって判定された。 被験者 1 例は，試験参加の同意を撤回して試験を早期に中止された。この被験者にも，頭痛，悪心及び嘔吐という有害事象があった。試験期間中，死亡例や重篤な有害事象は生じなかった。
結論：ABT-450 100 から 300 mg までとリトナビル 100 mg の用量の[redacted]錠では，ABT-450 の曝露量に比例関係を上回る増加が認められた。比例関係を上回る ABT-450 曝露量の増加は，first-in-human 投与する試験で用いられた液体充填カプセル剤における比例関係を上回る曝露量の増加と合致した。ABT-450 100，250 及び 300 mg の[redacted]錠製剤とリトナビル 100 mg との併用投与の終末相 $t_{1/2}$ 平均値は 5.5 時間から 7.3 時間の範囲であり，液体充填 ABT-450 カプセル剤を用いた first-in-human 投与する試験で得られた $t_{1/2}$ 平均値と合致した。 ABT-450/r の各用量は，被験者の忍容性がおおむね良好であり，他の試験でこれまでに投与された様々な用量の[redacted]及び液体カプセル製剤と合致する安全性プロファイルが得られた。 被験者 1 例は，試験参加の同意を撤回して試験を早期に中止された。本試験では，死亡例や重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.15 M[redacted]-798 試験（5.3.3.1-4 項） [参考資料]

2.7.6.15.1 試験方法

表 2.7.6.15-1. 試験の概要

治験の標題：健康男性被験者を対象とした[^{14}C]ABT-450/r を単回経口投与した後の吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，健康男性被験者を対象として[^{14}C]ABT-450/r を単回経口投与した後の ADME を評価することにあった。	
方法： これは，臨床第 I 相単施設非盲検 ADME マスバランス単回投与試験であった。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男性被験者計約 4 例（N = 4）を選択して本試験に組入れた。 試験 1 日目の朝，被験者は非絶食下で[^{14}C]ABT-450 及びリトナビルを単回経口投与された。治験薬 ABT-450（有効成分 200 mg，100 μCi [^{14}C]）及びリトナビル 100 mg は，ABT-450 [redacted]カプセル 4 カプセル（50 mg × 4 カプセル）及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルとして投与された。治験薬は試験 1 日目の朝，標準化した朝食を開始して 30 分後に水計約 240 mL とともに単回経口投与された。投与放射能量は 1 被験者当たり約 100 μCi であった。 総放射能濃度測定，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定並びに ABT-450 の代謝物の濃度測定及び代謝物のプロファイリング又は同定用の血液試料 2 試料（それぞれ約 10 mL）は EDTA カリウム（K_2）を含有する真空採血管に，静脈穿刺によって採取した。採取は，試験 1 日目の ABT-450/r 投与前（0 時間）及び 1，2，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144，168，192，216，240，264，288 及び 312 時間後又は投与した放射能の 90%が回収されるか，24 時間にわたって採取した尿及び糞中の放射能が 2 期間連続して 1%未満となるまでとした。 総放射能測定及び生じる可能性のある他の代謝物のプロファイリング又は同定用の尿は，防腐剤を含まない採尿容器に採取した。尿の採取期間は，投与 0–12，12–24，24–48，48–72，72–96，96–120，120–144，144–168，168–192，192–216，216–240，240–264，264–288 及び 288–312 時間後の時間間隔，又は投与した放射能の 90%が回収されるか，24 時間にわたって採取した尿及び糞中の放射能濃度が 2 期間連続して 1%未満となるまでとした。 糞中試料は，投与前（投与前，チェックイン時）並びに投与 0–24，24–48，48–72，72–96，96–120，120–144，144–168，168–192，192–216，216–240，240–264，264–288 及び 288–312 時間後の時間間隔，又は投与した放射能の 90%が回収されるか，24 時間にわたって採取した尿及び糞中の放射能濃度が 2 期間連続して 1%未満となるまでとした。	

方法（続き）：

本試験では，投与後に嘔吐は発現しなかった。このため，嘔吐物試料は収集しなかった。

ABT-450（[redacted]）及びリトナビル（[redacted]）の血漿中濃度は，バリデート済みの 96 ウェル塩析援用液 / 液抽出を伴うタンデム質量分析検出液体クロマトグラフィー（以下「LC/MS/MS」）で測定した。血漿試料 100 µL を用いたとき ABT-450 の定量下限（以下「LLOQ」）は，0.513 ng/mL と定められた。血漿試料 100 µL を用いたときリトナビルの LLOQ は，5.19 ng/mL と定められた。

血漿中，尿中及び糞中の総放射能は，選択したタイムポイントで被験者 4 例から採取され，プールした試料を用いて測定され，別々に報告された。血液，血漿，尿及び糞中での LLOQ はそれぞれ 92.1 ng•eq/g，71.7 ng•eq/g，71.7 ng•eq/mL 及び 336 ng•eq/g であった。

血漿試料，糞試料及び尿試料の代謝物同定並びに定量の方法の詳細は，米国アッヴィ社の薬物動態部門報告書によって確定された。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：4 例，組入れ被験者数：4 例，試験完了被験者数：4 例，安全性評価被験者数：4 例，薬物動態評価被験者数：4 例

本試験に参加した被験者 4 例の平均年齢は 32.8 歳（範囲 25–41 歳）で，平均体重 74.4 kg（範囲 67.5–81.3 kg），平均身長 178 cm（範囲 167–186 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，非喫煙者で 18 歳以上 55 歳以下の男性志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査値プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づき，健康状態が概して良好と判定された。被験者は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は，18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450	リトナビル
剤形	粉末を液体充填したカプセル [^{14}C]ABT-450	カプセル
有効成分含量 (mg)	200 mg	100 mg
放射能 (µCi)	1 回投与当たり 100 µCi	N/A
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
製造者	Abbvie	Abbvie
投与経路	経口	経口
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]

N/A = 該当なし

投与期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬を単回投与した。

評価基準

薬物動態：

ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_{inf}」），見かけの終末相消失速度定数（β）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）であった。また，血漿中，尿中及び糞中に回収された総放射能の百分率を算出した。

安全性：

安全性は，有害事象，身体診察，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法
薬物動態：
総放射能測定値及び薬物動態パラメータ値を表にまとめた。記述統計量を報告した。
安全性：
被験者の有害事象，臨床検査値及びバイタルサイン測定値を報告したが，本試験に登録した被験者が少数であったため，表にしたり要約したりはしなかった。

要約／結論
薬物動態の結果：
ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表に一覧にした。

薬物動態パラメータ（単位）		ABT-450 200 mg 投与	リトナビル 100 mg 投与
T_{max}	(h)	3.0 ± 1.2	4.5 ± 1.9
C_{max}	(ng/mL)	886 ± 774	998 ± 569
AUC_t	(ng•h/mL)	4610 ± 3440	5460 ± 1960
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	4630 ± 3430	5580 ± 1910
$t_{1/2}$[a]	(h)	5.27 ± 1.08	4.01 ± 0.73

a 調和平均値 ± 擬似標準偏差

ABT-450 の代謝物の同定：

A-化合物	同定
A-1043422	親化合物
M2	親化合物に酸素 1 つ付加
M3	親化合物に酸素 2 つ付加
M6	親化合物に酸素 1 つ付加
M13	5-メチルピラジン-2-カルボン酸
M29	A-1043422 の加水分解生成物

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
放射能定量に基づく ABT-450 及びその代謝物の薬物動態パラメータを次の表に一覧にした。

薬物動態パラメータ[a]（単位）		ABT-450	M2	M29	M13[b]	総放射能（平均値 ± SD）[c]
T_{max}	(h)	4.0	2.0	2.0	2.0	3.5 ± 1.9
C_{max}	(ng eq/mL)	762	105	39.3	26.2	1150 ± 798
AUC_t	(ng eq•h/mL)	4409	385	157	--	4960 ± 3600
対総放射能の比 (AUC_t)	(%)	88.9	7.76	3.16	--	99.8[d]
対 ABT-450 の比 (AUC_t)	(%)	--	8.57	3.56	--	--

a. ABT-450，M2，M29 及び M13 の薬物動態パラメータはプールした試料から算出した（本試験では，全被験者の試料をタイムポイントごとにプールしたため，親化合物及び各代謝物で得た濃度-時間プロファイルは 1 つであった）。
b. 濃度測定値が得られた時点は 1 時点（2 時間）のみであったことから，AUC_t 値は算出しなかった。
c. 4 例
d. ABT-450 と代謝物の総計

	ABT-450	M29	M2	M6	M14	M17	M3/M18	M22/M23	M24	M13	総回収率 (%)
糞中[a]	1.10	59.9	8.55	0.78	1.12	1.08	7.47	2.78	3.32	1.67	87.8
尿[b]	0.05	0.01	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8.57	8.76
計	1.15	59.9	8.68	0.78	1.12	1.08	7.47	2.78	3.32	10.2	96.5

ND = 検出せず
a. プールした糞中で 0–192 時間までに回収された放射能の総計
b. プールした尿で 0–168 時間までに回収された総放射線の総計

安全性に関する試験成績：
治験薬は被験者の忍容性が良好で，試験投与下で発現が報告された有害事象は，軽度かつ自然治癒性の 1 件のみであった。被験者 3 例が軽度の便秘を報告し，これは，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連ありとみなされた。
本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。試験中，臨床的に意義のある臨床検査値やバイタルサイン，ECG は観察されなかった。

結論：

[^{14}C]ABT-450 200 mg（100 μCi）をリトナビル 100 mg と併用経口投与した後のヒト血漿中，糞中及び尿中の[^{14}C]ABT-450（[^{14}C]A-1043422）及び同剤の代謝物の特性を明らかにした。親化合物は未変化体で，血漿中の薬剤に起因する放射能の主な構成成分であった。投与した放射能の大部分（87.8%）は糞中に回収され，尿中に回収された放射能は 8.76%にとどまった。血漿中には，5 種類の ABT-450 の代謝物が同定された。これらは M2，M29 並びに痕跡量程度の M3，M13 及び M6 であった。尿中では M13 が主な構成成分であったが，糞中では M29，M2 及び M3/M18 が主な構成成分であった。ABT-450 が未変化体で糞中及び尿中に回収されたのは投与量の約 1.15%であった。

治験薬は被験者の忍容性が良好で，試験投与下で発現が報告された有害事象は，軽度かつ自然治癒性の 1 件のみであった。本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。試験中，臨床的に意義のある臨床検査値やバイタルサイン，ECG は観察されなかった。

2.7.6.16 M[redacted]-116 試験（5.3.3.1-5 項）［参考資料］

2.7.6.16.1 試験方法

表 2.7.6.16-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人及び HCV ジェノタイプ 1 感染成人を対象として ABT-267 単回投与並びに反復投与の安全性，忍容性，抗ウイルス活性，薬物動態（食事の影響を含む）及び耐性プロファイルを評価する無作為化プラセボ対照盲検試験	
治験調整医師： [redacted]（サブ試験 1–3）及び [redacted]（サブ試験 4 及び 5）	
治験実施施設：多施設共同。治験実施施設に関する情報は Abbott に保管されている。	
公表文献：抄録 2 報	
試験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：2010 年 8 月 5 日 最後の被験者の最終来院日：2012 年 1 月 10 日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 本試験の主な目的は以下のとおりであった。 • サブ試験 1 で，健康成人被験者を対象として ABT-267 の単回用量増量投与の安全性，忍容性及び薬物動態を明らかにすること。 • サブ試験 2 で，健康成人被験者を対象として ABT-267 の反復用量増量投与の安全性，忍容性及び薬物動態を明らかにすること。 • サブ試験 3 で，健康成人被験者を対象として ABT-267 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価すること。 • サブ試験 4 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，ABT-267 反復経口投与時（3 日間）の安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価すること。 本試験の副次的な目的は以下のとおりであった。 • サブ試験 2 で，健康成人被験者を対象としてリトナビル単回投与が定常状態に到達した ABT-267 の薬物動態に及ぼす影響を明らかにすること。 • サブ試験 4 及び 5 で，HCV 感染被験者を対象としてウイルス量の減少及びリバウンドの動力学と共に耐性ウイルス出現の有無を検討すること。 • サブ試験 4 及び 5 で，ABT-267 療法によって選択された特異的 NS5A 変異の出現頻度及び持続性を評価すること。 • サブ試験 4 及び 5 で，*in vitro* サブゲノムレプリコン系を用いて一連のタイムポイントでの ABT-267 に対する表現型耐性を評価及び表現型耐性と NS5A 変異との経時的な相関を検討すること。	

方法：
選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 119）及びHCV ジェノタイプ 1 に感染している成人男女被験者（N = 18）を選択して本試験に組入れた。いずれか 1 件のサブ試験に参加した被験者は，サブ試験 5 を除く他のいずれのサブ試験への参加資格はなしとした。サブ試験 5 は，サブ試験 4 で ABT-267 又はプラセボを 1 回以上投与された被験者から成った。
サブ試験 1：この単回用量増量投与（以下「SAD」）二重盲検プラセボ対照非絶食下サブ試験は，9 投与群を用いる無作為化一系列デザインに従って実施した。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 69）を選択して本試験に組入れた。被験者を ABT-267 又はプラセボの単回経口投与に無作為に割付けた。各投与群は被験者 8 例から成った。次の表に示すように，この 8 例中 6 例には ABT-267 を単回経口投与し，2 例にはプラセボを単回経口投与した。

	投与	
投与群	N = 6	N = 2
第 1 群	ABT-267 1.5 mg [redacted] 錠)	プラセボ
第 2 群	ABT-267 5 mg ([redacted]錠)	プラセボ
第 3 群	ABT-267 10 mg ([redacted] 錠)[a]	プラセボ [b]
第 4 群	ABT-267 25 mg ([redacted] 錠)	プラセボ [b]
第 5 群	ABT-267 50 mg ([redacted]錠)	プラセボ
第 6 群	ABT-267 100 mg ([redacted] 錠)	プラセボ
第 7 群	ABT-267 200 mg ([redacted]錠)	プラセボ
第 15 群	ABT-267 200 mg ([redacted] 錠)	プラセボ
第 16 群	ABT-267 350 mg ([redacted] 錠)	プラセボ

a N = 5
b N = 1

方法（続き）：

治験薬は試験 1 日目の朝に投与した。朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に治験薬を経口投与した。被験者はそれぞれ投与群 1 つにのみ参加した。任意の投与群での投与と次の投与群での投与との間は，7 日間以上空けた。実際の投与間隔日数で最も短かったのは，第 5 群と次の第 6 群との間の 15 日間であった。

サブ試験 2：この反復用量増量投与（以下「MAD」）無作為化二重盲検プラセボ対照逐次グループサブ試験は，ABT-267 用量漸増反復経口投与の安全性，忍容性及び薬物動態を評価するものであった。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 42）を選択して本試験に組入れた。

サブ試験 2 は，4 投与群（第 8 群から第 10 群まで及び第 17 群）から成った。第 8 群は被験者 12 例から成り，第 9 群，第 10 群及び第 17 群はそれぞれ被験者 10 例から成った。選択基準を満たせば，次の表に示すように，各投与群内で被験者を ABT-267 投与又はこれにマッチするプラセボ投与に無作為に割付けた。

投与群	投与レジメン	
	N = 8	N = 4
第 8 群	ABT-267 5 mg ([redacted] 錠) QD × 10 日間及び 11 日目に ABT-267 5 mg ([redacted] 錠) + リトナビル 100 mg	プラセボ QD × 10 日間及び 11 日目にプラセボ + リトナビル 100 mg
	N = 8	N = 2
第 9 群	ABT-267 25 mg ([redacted] 錠) QD × 10 日間	プラセボ QD × 10 日間
第 10 群	ABT-267 100 mg ([redacted] 錠) QD × 10 日間	プラセボ QD × 10 日間
第 17 群	ABT-267 200 mg ([redacted] 錠) QD × 10 日間	プラセボ QD × 10 日間

朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に治験薬を経口投与した。被験者はそれぞれ投与群 1 つにのみ参加した。任意の投与群での最後の投与と次の投与群での最初の投与との間は，7 日間以上空けた。実際の日数で最も短かったのは，第 8 群の最後の投与と次の第 9 群の最初の投与との間の 13 日間であった。

方法（続き）：

サブ試験 3：これは，ABT-267 の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価すべくデザインした無作為化非盲検 2 期間完全クロスオーバー単回投与試験であった。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 8）を選択して本試験に組入れた。

先行して行った第 1 群から第 5 群（サブ試験 1）及び第 8 群（サブ試験 2）の安全性及び薬物動態に関するデータの評価に基づき，第 11 群（サブ試験 3）で投与する ABT-267 の用量は 25 mg とした。この用量は，サブ試験 1 で最大耐量（以下「MTD」）以下と既にわかっている用量の範囲内であった。選択基準を満たせば，被験者は次の表に示すように，2 逐次グループのいずれかに同数ずつ無作為に割付けられた。

投与群	逐次グループ	N	試験期間 1	試験期間 2
第 11 群	AB	4	A	B
	BA	4	B	A

A：非絶食下で ABT-267 25 mg（[redacted]錠）を投与

B： 絶食下で ABT-267 25 mg（[redacted]錠）を投与

治験薬は，各試験期間の試験 1 日目の朝に投与した。絶食下レジメンでは，10 時間以上絶食後かつ昼食の約 4 時間前に毎回水約 240 mL と共に治験薬を経口投与した。非絶食下レジメンでは，中程度脂肪朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に治験薬を経口投与した。

サブ試験 4：これは，ABT-267 の安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価すべくデザインした無作為化二重盲検プラセボ対照逐次サブ試験であった。選択基準に従って，HCV ジェノタイプ 1 に感染した成人男女被験者（N = 18）を選択して本試験に組入れた。

サブ試験 4 は，1 群当たり HCV ジェノタイプ 1 感染被験者 6 例から成る複数の逐次グループを用いて実施した。選択基準を満たせば，次の表に示すように，各群の被験者に無作為化（2：1）によって ABT-267 又はプラセボを投与した。

投与群	投与レジメン	
第 12 群	ABT-267 5 mg ([redacted]錠) QD × 3 日間 (N = 4)	プラセボ QD × 3 日間 (N = 2)
第 13 群	ABT-267 25 mg ([redacted]錠) QD × 3 日間 (N = 2)[a]	プラセボ QD × 3 日間 (N = 1)
第 13 群	ABT-267 50 mg ([redacted]錠) QD × 3 日間 (N = 2)	プラセボ QD × 3 日間 (N = 1)
第 14 群	ABT-267 200 mg ([redacted]錠) QD × 3 日間 (N = 4)	プラセボ QD × 3 日間 (N = 2)

a. 被験者 222 及び 223 は，無作為化によって ABT-267 50 mg QD 投与に割付けられたが，試験 1，2 及び 3 日目に，誤って ABT-267 25 mg を QD 投与された。

方法（続き）：

第 13 群では，1 か所の臨床試験施設で被験者 3 例が，無作為化によって ABT-267 50 mg 投与（被験者 222 及び 223）又はマッチするプラセボ投与（被験者 224）に割付けられたが，試験 1，2 及び 3 日目に誤って ABT-267 25 mg 又はそれにマッチするプラセボを投与された。このため，第 13 群は 2 投与レジメンサブグループに分けられた。

治験薬は試験 1，2 及び 3 日目の朝に投与した。中程度脂肪朝食を開始して約 30 分後に治験薬を投与した。

サブ試験 5：サブ試験 4 で ABT-267 又はプラセボを 1 回以上投与された HCV 感染被験者をサブ試験 5 にロールオーバーし，この試験で，標準治療（以下「SOC」）を受けているかどうかを問わず，ABT-267 単剤療法の最後の投与後最大 48 週間にわたって当該被験者の耐性の出現をモニタリングした。

ABT-267 及び / 又はリトナビル（第 8 群のみ）の濃度測定用血液試料は，エチレンジアミン四酢酸（以下「EDTA」）カリウムを含有する 4 mL 真空採血管に採取した。各被験者から次のとおり血液試料を採取した。

サブ試験 1：第 1 群から第 7 群，第 15 群及び第 16 群（ABT-267 濃度測定）：試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48，60 及び 72 時間後。

サブ試験 2：第 8，9，10 及び 17 群（ABT-267 濃度測定）：試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 16 時間後。試験 2，3，5，7，8 及び 9 日目の投与前（0 時間）。試験 10 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 16 時間後。

第 9，10 及び 17 群（ABT-267 濃度測定）：試験 10 日目の投与 24，48 及び 72 時間後。

第 8 群（ABT-267 及びリトナビルの濃度測定）：試験 11 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，7，8，10，12，16，24，48 及び 96 時間後。ABT-267 及びリトナビルの濃度測定のため，各血液試料をほぼ同量ずつ 2 つに分けた。

サブ試験 3：試験期間 1 及び 2 の第 11 群（ABT-267 濃度測定）：試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48 及び 72 時間後。

サブ試験 4：第 12，13 及び 14 群（ABT-267 濃度測定）：試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，6，8，10，12 及び 15 時間後。試験 2 日目の投与前（0 時間）並びに投与 4，8 及び 12 時間後。試験 3 日目の投与前（0 時間）並びに投与 4，8，12，24，30，36，48，60 及び 72 時間後。

サブ試験 1，2 及び 3 では，ABT-267（A-1233617）の血漿中濃度をバリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。試料の分析は，2010 年 8 月 23 日に開始して 2011 年 2 月 9 日に終了した。分析には，血漿 50 µL を要した。ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）値は 0.139 ng/mL であった。

方法（続き）：

サブ試験 4 では，ABT-267（A-1233617）の血漿中濃度をバリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて [redacted] で測定した。試料の分析は，2010 年 10 月 28 日に開始して 2011 年 4 月 22 日に終了した。分析には，血漿 50 µL を要した。ABT-267 の LLOQ 値は 0.100 ng/mL であった。

サブ試験 2 でリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。試料の分析は，2010 年 10 月 26 日に開始して 2010 年 11 月 8 日に終了した。分析には，血漿 100 µL を要した。リトナビルの LLOQ 値は 5.13 ng/mL であった。

サブ試験 2 では，ABT-267 濃度測定用尿試料をドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩約 1.2 g を入れた容器に採取した。尿は，試験 10 日目の投与前並びに投与後 0–6，6–12 及び 12–24 時間の全時間間隔にわたって採取した。ABT-267 の尿中濃度は，血漿試料の測定で用いたのと同じ一般的な方法によって Abbott, Abbott Park, IL で測定した。尿試料の分析は，2010 年 11 月 16 日に開始して 2011 年 2 月 9 日に終了した。ABT-267 の LLOQ 値は，尿試料 100 µL を用いて 1.77 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：140 例，組入れ試験者数：137 例，試験完了被験者数：137 例，安全性評価被験者数：137 例，薬物動態評価被験者数：105 例，耐性評価被験者数：12 例（サブ試験 4）及び 2 例（サブ試験 5）

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）（続き）：

投与群	N	平均値 ± SD (最小–最大) 年齢（歳）	体重（kg）	身長（cm）
第 1 群 (ABT-267 1.5 mg)	6	27.0 ± 5.4 (19 – 35)	80.7 ± 10.2 (67 – 94)	180 ± 3.5 (175 – 185)
第 2 群 (ABT-267 5 mg)	6	30.5 ± 10.7 (20 – 50)	78.0 ± 13.8 (64 – 99)	176 ± 7.2 (171 – 190)
第 3 群 (ABT-267 10 mg)	5	41.2 ± 11.0 (26 – 52)	82.2 ± 6.0 (72 – 87)	177 ± 5.9 (170 – 185)
第 4 群 (ABT-267 25 mg)	6	33.3 ± 11.0 (23 – 54)	71.8 ± 6.6 (63 – 81)	173 ± 5.1 (165 – 180)
第 5 群 (ABT-267 50 mg)	6	34.8 ± 7.7 (27 – 49)	78.5 ± 17.4 (55 – 94)	175 ± 11.7 (160 – 188)
第 6 群 (ABT-267 100 mg)	6	34.7 ± 10.7 (22 – 52)	84.3 ± 10.1 (68 – 96)	176 ± 6.0 (165 – 182)
第 7 群 (ABT-267 200 mg)	6	43.2 ± 4.7 (38 – 48)	77.7 ± 9.0 (67 – 94)	173 ± 6.8 (162 – 183)
第 15 群 (ABT-267 200 mg)	6	33.3 ± 11.4 (19 – 48)	79.0 ± 16.1 (60 – 98)	173 ± 11.3 (162 – 189)
第 16 群 (ABT-267 350 mg)	6	43.2 ± 9.7 (26 – 53)	85.3 ± 10.6 (78 – 104)	179 ± 11.2 (163 – 190)
第 1–7,15, 16 群 (プラセボ)	16	32.2 ± 10.9 (20 – 55)	73.5 ± 10.9 (58 – 95)	172 ± 8.7 (157 – 186)
第 8 群 (ABT-267 5 mg QD)	8	36.8 ± 7.1 (26 – 46)	81.8 ± 6.5 (70 – 94)	180 ± 5.3 (171 – 187)
第 9 群 (ABT-267 25 mg QD)	8	35.9 ± 7.5 (25 – 45)	81.0 ± 9.1 (70 – 94)	175 ± 5.7 (165 – 185)
第 10 群 (ABT-267 100 mg QD)	8	30.5 ± 8.0 (22 – 45)	79.4 ± 8.3 (65 – 90)	178 ± 9.1 (165 – 190)
第 17 群 (ABT-267 200 mg QD)	8	43.3 ± 8.4 (30 – 55)	77.6 ± 7.7 (69 – 93)	173 ± 9.9 (161 – 192)
第 8–10,17 群 (プラセボ QD)	10	35.8 ± 10.1 (22 – 47)	78.5 ± 12.2 (55 – 91)	176 ± 11.5 (151 – 187)
第 11 群 (ABT-267 25 mg)	8	32.9 ± 9.0 (19 – 46)	79.5 ± 9.5 (63 – 95)	176 ± 6.6 (163 – 186)
			サブ試験 4	
第 12 群 (ABT-267 5 mg QD)	4	46.3 ± 7.7 (37 – 54)	79.8 ± 14.6 (64 – 95)	169 ± 14.1 (155 – 185)
第 13 群 (ABT-267 25 mg QD)	2	44.5 ± 6.4 (40 – 49)	81.5 ± 19.1 (68 – 95)	172 ± 2.8 (170 – 174)
第 13 群 (ABT-267 50 mg QD)	2	41.0 ± 19.8 (27 – 55)	77.0 ± 39.6 (49 – 105)	170 ± 12.0 (161 – 178)
第 14 群 (ABT-267 200 mg QD)	4	47.0 ± 12.9 (28 – 56)	92.0 ± 7.5 (85 – 99)	173 ± 4.5 (169 – 179)
第 12–14 群 (プラセボ QD)	6	51.2 ± 7.7 (43 – 61)	82.0 ± 8.8 (65 – 90)	177 ± 7.3 (163 – 184)
			サブ試験 5[a]	
第 12 群 (ABT-267 5 mg QD[a])	4	46.3 ± 7.7 (37 – 54)	79.8 ± 14.6 (64 – 95)	169 ± 14.1(155 – 185)
第 13 群 (ABT-267 25 mg QD[a])	2	44.5 ± 6.4 (40 – 49)	81.5 ± 19.1 (68 – 95)	172 ± 2.8 (170 – 174)
第 13 群 (ABT-267 50 mg QD[a])	2	41.0 ± 19.8 (27 – 55)	77.0 ± 39.6 (49 – 105)	170 ± 12.0 (161 – 178)
第 14 群 (ABT-267 200 mg QD[a])	1	54.0	85.0	179
第 12–14 群 (プラセボ QD[a])	4	54.5 ± 7.2 (45 – 61)	86.3 ± 3.0 (83 – 90)	176 ± 9.1 (163 – 184)

a. サブ試験 5 には，サブ試験 4 に参加しており，この耐性モニタリングサブ試験に参加することに同意した HCV 感染被験者を組入れた。サブ試験 5 では，ABT-267 を被験者に投与しなかった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，サブ試験 1，2 及び 3 ではスクリーニングの時点で 18 歳から 55 歳の男女志願者，サブ試験 4 ではスクリーニングの時点で 18 歳から 65 歳の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査値プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づき，（サブ試験 4 の被験者は慢性 C 型肝炎感染症の罹患期間が 6 ヵ月以上であったことを除いて）健康状態が概して良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか，避妊手術を受けており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，避妊法を用いていた。サブ試験 5 には，サブ試験 4 の被験者のうちサブ試験 5 への参加に同意した適格患者を組入れた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267			
剤形	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
含量 (mg)	1.5	5	25	25
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	ABT-267 1.5 及び 2.5 mg のプラセボ	ABT-267 25 mg のプラセボ	リトナビル
剤形	[redacted]錠	[redacted]錠	錠剤
含量 (mg)	0	0	100
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

投与期間：

サブ試験 1 では治験薬を単回投与した。サブ試験 2 では，第 8 群に治験薬を 11 日間連日 1 日 1 回反復投与し，第 9，10 及び 17 群に治験薬を 10 日間連日 1 日 1 回反復投与した。サブ試験 3 では，クロスオーバー試験デザインに従い治験薬を 2 回にわたって単回投与した。サブ試験 4 では，治験薬を 3 日間連日 1 日 1 回反復投与した。サブ試験 5 では投与を行わず，最大 48 週間にわたってウイルス耐性をモニタリングした。

評価基準

薬物動態：

ABT-267 の薬物動態パラメータ値はノンコンパートメント法を用いて見積もった。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時間までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{0-24}」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）であった。このほか，薬物動態パラメータ値には，投与量正規化 C_{max}，AUC_t，AUC_{0-24} 及び AUC_∞，蓄積比（以下「R_{ac}」），未変化体の尿中排泄率（以下「f_e」）並びに腎クリアランス（以下「CL_R」）を組入れた。

有効性：

サブ試験 4 では，HCV ジェノタイプ 1 感染未治療被験者を対象とし，経時的に HCV RNA 値を測定することによって抗ウイルス活性を評価した。HCV RNA のベースライン（試験 1 日目の投与前）からの最大減少量の常用対数を被験者ごとに算出した。投与前の耐性に関連する NS5A 変異の有無及び経時的にみた耐性に関連する NS5A の変異の発現を評価した。また，ABT-267 に対する表現型耐性の程度（野生型ウイルスと比較した感受性の倍率変化）を評価した。

安全性：

安全性は，有害事象モニタリング並びにバイタルサイン，身体診察，ECG，継続的な心モニタリング（サブ試験 1 のみ）及び臨床検査値の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

サブ試験 1：ABT-267 の単回投与レジメンが用量比例性及び線形性を示すかどうかを検討するために，共分散分析（以下「ANCOVA」）を実施した。β 並びに投与量正規化 C_{max} 及び AUC に対して解析を実施した。投与量正規化 C_{max} 及び AUC では，正規化のために投与量を用いて，対数変換した。用量レベル効果での適切な差異，すなわち用量による傾向性を明らかにする差異に関して，用量による不変性での一次の仮説検定（用量比例性又は線形性を示すという仮説）を実施した。更に，ANCOVA の枠組み内で，最高用量レベルと最低用量レベルとを比較した。

サブ試験 2：ABT-267 の定常状態及び C_{trough} を評価するために，試験 2，3，5，7，8，9，10 及び 11 日目のデータを用いて，反復測定解析を実施した。第 8 群の試験 10 日目及び 11 日目のデータを用い，C_{max} 及び AUC_{0-24} に対して更に反復測定解析を実施してリトナビルの単回投与が定常状態に到達した ABT-267 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。ANCOVA を実施して，試験 10 日目に投与した ABT-267 の薬物動態変数が用量比例性を示すかどうかを検討した。

サブ試験 3：ABT-267 のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価するため，サブ試験 3（第 11 群）のデータを用いて，T_{max}，β 並びに自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC に対して分散分析（以下「ANOVA」）を実施した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC の解析から，相対的バイオアベイラビリティの 95%信頼区間を求めた。

HCV ジェノタイプ 1 感染被験者（サブ試験 4）：サブ試験 4 で対象とした HCV ジェノタイプ 1 感染被験者で用量比例性がみられるかどうかを検討するため，β，投与量正規化 C_{max} 及び投与量正規化 AUC_{0-24} に対して ANCOVA（上に記載の方法及び第 12 群及び第 13 群の試験 3 日目から得た [redacted] 製剤でのデータを使用）を実施した。

有効性：

サブ試験 4（HCV ジェノタイプ 1 感染被験者）では，HCV RNA レベルの常用対数における最大変化量を，ABT-267 投与群とプラセボ群を比較して，HCV RNA 値の常用対数におけるベースライン値を共変量として ANCOVA を実施し，投与群に対する効果を比較した。また，各タイムポイントの HCV RNA レベルレベル値の常用対数におけるベースラインからの変化量を，ABT-267 各投与群とプラセボ群を比較して，HCV RNA 値のベースラインを共変量として ANCOVA を実施し，投与群に対する効果を比較した。

投与前の耐性に関連する NS5A 変異の有無及び経時的にみた耐性に関連する NS5A 変異の発現を表にして要約した。ベースライン及び *in vitro* サブゲノムレプリコン系を用いる適切なプロトタイプ参照標準の両者と比較した EC50 値の倍率変化を算出することによって，ABT-267 に対する表現型耐性の程度を評価した。また，表現型耐性と NS5A 変異との相関を評価した。

安全性：

有害事象：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）13.1 を用いて有害事象をコード化した。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に ABT-267 の用量レベル別に分けて（プラセボは用量を 0 mg とみなした）試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数及び百分率を表にまとめた。

臨床検査データ：本試験で用いた検査施設の基準値範囲に基づき，臨床検査値を低値，正常値又は高値に分類した。事前に定めた基準に従って，極めて高値又は極めて低値である臨床検査値異常を特定した。サブ試験 2 で ABT-267 を投与された第 8 群から第 10 群及び第 17 群の被験者では，ベースラインから試験 10 日目までの臨床検査値の変化に関して解析を行った。サブ試験 4 の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者では，臨床検査値のベースラインからの平均変化を来院ごとに投与群別にまとめた。

バイタルサインデータ：事前に定めた基準に従って，サブ試験 1 から 4 では，臨床的に意義があると判断するバイタルサイン測定値を特定した。サブ試験 1 では，試験 1 日目に投与後最初の 24 時間に得た予定の測定値に対して線形混合効果モデル解析に組み込んだ。サブ試験 2 では，試験 10 日目の投与で収集したバイタルサイン測定値に対して線形混合効果モデル解析を実施した。サブ試験 4 では，試験 1 日目の初回投与後 72 時間以内に収集したデータについて反復測定解析を実施した。

心電図データ： ECG 上 QT 間隔を Fridericia 補正法により心拍数で補正した。QT 変数（補正していない変数と Fridericia 補正法により補正した変数）ごとに，3 回連続の ECG を用いて 1 つの値を得た。この値は，個々の ECG から得た 3 つの測定値の平均値であった。サブ試験 1 では，試験 1 日目の ECG 上間隔の測定値が評価可能である被験者を線形混合効果モデル解析に組み込んだ。

要約／結論

薬物動態の結果：

ABT-267 を単回投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	単位	第 1 群（[redacted]）ABT-267 1.5 mg (N = 6)	第 2 群（[redacted]）ABT-267 5 mg (N = 6)	第 3 群（[redacted]）ABT-267 10 mg (N = 5)
C_{max}	ng/mL	1.50 ± 0.36	5.06 ± 1.88	12.1 ± 3.32
T_{max}[a]	h	5.5 ± 2.3	4.5 ± 1.0	5.0 ± 0.0
$T_{1/2}$[b]	h	10.9 ± 3.1	17.6 ± 5.2	20.8 ± 3.8
AUC_t	ng•h/mL	15.1 ± 2.83	50.6 ± 9.94	126 ± 16.2
AUC_∞	ng•h/mL	18.3 ± 3.39	55.5 ± 11.2	135 ± 17.2
CL/F[a]	L/h	84.5 ± 17.6	93.5 ± 20.9	75.0 ± 11.0
Vd_β/F[a]	L	1400 ± 409	2480 ± 515	2310 ± 542
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.00 ± 0.240	1.01 ± 0.377	1.21 ± 0.332
AUC_∞/Dose	(ng•h/mL)/mg	12.2 ± 2.26	11.1 ± 2.24	13.5 ± 1.72
		第 4 群（[redacted]）ABT-267 25 mg (N = 6)	第 5 群（[redacted]）ABT-267 50 mg (N = 6)	第 6 群（[redacted]）ABT-267 100 mg (N = 6)
C_{max}	ng/mL	34.5 ± 18.1	98.5 ± 36.5	126 ± 43.8
T_{max}[a]	h	4.0 ± 0.9	4.5 ± 1.2	3.8 ± 1.0
$t_{1/2}$[b]	h	19.6 ± 4.2	22.7 ± 5.5	26.4 ± 8.8
AUC_t	ng•h/mL	395 ± 176	1190 ± 543	1270 ± 417
AUC_∞	ng•h/mL	422 ± 200	1280 ± 586	1460 ± 635
CL/F[a]	L/h	68.3 ± 24.3	44.3 ± 14.5	80.8 ± 37.7
Vd_β/F[a]	L	1880 ± 391	1480 ± 523	3160 ± 862
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.38 ± 0.724	1.97 ± 0.731	1.26 ± 0.438
AUC_∞/Dose	(ng•h/mL)/mg	16.9 ± 7.99	25.6 ± 11.7	14.6 ± 6.35

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

薬物動態パラメータ	単位	第 7 群（[redacted]）ABT-267 200 mg (N = 6)	第 15 群（[redacted]）ABT-267 200 mg (N = 6)	第 16 群（[redacted]）ABT-267 350 mg (N = 6)
C_{max}	ng/mL	236 ± 47.3	378 ± 107	617 ± 173
T_{max}[a]	h	4.5 ± 0.8	4.7 ± 0.5	4.7 ± 0.8
$T_{1/2}$[b]	h	22.0 ± 3.5	22.0 ± 5.4	21.7 ± 5.7
AUC_t	ng•h/mL	2810 ± 642	4130 ± 1420	6910 ± 1970
AUC_∞	ng•h/mL	3010 ± 751	4470 ± 1630	7530 ± 2330
CL/F[a]	L/h	70.2 ± 18.3	49.4 ± 15.4	51.9 ± 22.0
Vd_β/F[a]	L	2220 ± 428	1590 ± 497	1720 ± 825
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.18 ± 0.237	1.89 ± 0.537	1.76 ± 0.493
AUC_∞/Dose	(ng•h/mL)/mg	15.1 ± 3.75	22.3 ± 8.14	21.5 ± 6.66

a. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ
b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）
薬物動態に関する試験成績（続き）：
ABT-267 を反復投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	単位	ABT-267 [redacted]錠 第 8 群 5 mg QD (N = 8)	ABT-267 [redacted]錠 第 9 群 25 mg QD (N = 8)	ABT-267 [redacted]錠 第 10 群 100 mg QD (N = 8)	ABT-267 [redacted]錠 第 17 群 200 mg QD (N = 8)
		試験 1 日目			
C_{max}	ng/mL	5.10 ± 2.00	37.6 ± 13.0	122 ± 35.2	388 ± 64.4
T_{max}	h	5.0 ± 1.3	4.1 ± 1.3	4.8 ± 0.7	4.6 ± 0.9
AUC_{0-24}	ng•h/mL	45.3 ± 18.1	326 ± 111	1070 ± 245	3510 ± 718
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.02 ± 0.40	1.50 ± 0.52	1.22 ± 0.35	1.94 ± 0.32
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	9.06 ± 3.61	13.1 ± 4.43	10.7 ± 2.45	17.5 ± 3.59
		試験 10 日目			
C_{max}	ng/mL	7.09 ± 2.42	56.2 ± 21.2	156 ± 51.3	581 ± 181
T_{max}	h	4.8 ± 0.7	4.6 ± 0.7	4.8 ± 0.7	5.0 ± 0.0
C_{trough}	ng/mL	1.18 ± 0.40	9.47 ± 3.11	33.2 ± 11.5	106 ± 34.7
$t_{1/2}$[a]	h	--	28.1 ± 6.2	24.7 ± 8.0	33.8 ± 8.8
AUC_{0-24}	ng•h/mL	64.3 ± 23.6	529 ± 192	1670 ± 448	5470 ± 1700
CL/F	L/h	85.8 ± 26.0	51.9 ± 15.3	65.5 ± 24.9	39.9 ± 12.9
Vss/F	L	1420 ± 459	2140 ± 601	2450 ± 792	1970 ± 463
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.42 ± 0.48	2.25 ± 0.85	1.56 ± 0.51	2.91 ± 0.90
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	12.9 ± 4.72	21.2 ± 7.68	16.7 ± 4.48	27.4 ± 8.49
R_{ac}[b]		1.47 (0.92 – 2.03)	1.67 (1.23 – 2.22)	1.56 (1.12 – 1.97)	1.55 (1.08 – 2.17)
f_e	%	0	0.026 ± 0.026	0.019 ± 0.015	0.022 ± 0.009
CL_r	L/h	0	0.012 ± 0.012	0.011 ± 0.007	0.008 ± 0.003

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. R_{ac} = 蓄積比（試験 1 日目の AUC_{0-24} に対する試験 10 日目の AUC_{0-24} の比として算出）；
中央値及び範囲（最小値–最大値）を示す。

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

ABT-267 をリトナビルと併用投与した後及び ABT-267 を単独投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

		第 8 群（[redacted]） （N = 8）	
薬物動態パラメータ	単位	試験 10 日目：ABT-267 5 mg 単独	試験 11 日目：ABT-267 5 mg + リトナビル 100 mg
C_{max}	ng/mL	7.09 ± 2.42	11.9 ± 3.41
T_{max}	h	4.8 ± 0.7	5.0 ± 0.0
C_{trough}	ng/mL	1.18 ± 0.40	1.76 ± 0.40
$T_{1/2}$ [a]	h	11.3 ± 1.1	22.5 ± 6.1
AUC_{24}	ng•h/mL	64.3 ± 23.6	99.9 ± 23.8
C_{max} 比: 試験 11 日目：試験 10 日目 [b]		--	1.704 (1.140 – 2.549)
AUC_{0-24} 比: 試験 11 日目：試験 10 日目 [b]		--	1.594 (1.254 – 2.026)

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. 対数変換した最小二乗平均の差の真数及び 95%信頼区間

非絶食下及び絶食下で ABT-267 25 mg を単回経口投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

		第 11 群（[redacted]）：ABT-267 25 mg	
薬物動態パラメータ	単位	非絶食下 (N = 8)	絶食下 (N = 8)
C_{max}	ng/mL	40.3 ± 16.1*	21.4 ± 8.34
T_{max}	h	4.0 ± 1.1	4.3 ± 0.9
$T_{1/2}$ [a]	h	26.6 ± 4.1	26.1 ± 5.3
AUC_t	ng•h/mL	416 ± 117*	266 ± 97.7
AUC_∞	ng•h/mL	454 ± 135*	292 ± 111
CL/F [b]	L/h	59.2 ± 16.0	102 ± 53.6

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

b. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ

* 対照の絶食下レジメンとの間に統計学的有意差あり（ANOVA, $p < 0.05$）。

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

相対的バイオアベイラビリティの 95%並びに 90%信頼区間及びそれに対応する点推定値を中心値の比を評価して求めた値を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン 非絶食下	中心値[a] 対照レジメン 絶食下	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b]	95% 信頼区間	90% 信頼区間
C_{max}	38.0	19.7	1.933	1.277 – 2.926	1.391 – 2.686
AUC_t	402	247	1.627	1.144 – 2.314	1.230 – 2.152
AUC_∞	437	270	1.617	1.145 – 2.283	1.229 – 2.127

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン - 対照レジメン）の真数

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
ABT-267 を 1 日 1 回反復経口投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

薬物動態パラメータ	単位	ABT-267 [redacted]錠 第 12 群 5 mg QD (N = 4)	ABT-267 [redacted]錠 第 13 群 25 mg QD (N = 2)[a]	ABT-267 [redacted]錠 第 13 群 50 mg QD (N = 2)[a]	ABT-267 [redacted]錠 第 14 群 200 mg QD (N = 4)
			試験 1 日目		
C_{max}	ng/mL	5.48 ± 1.25	35.9 (45.1, 26.7)	128 (148, 107)	393 ± 97.3
T_{max}	h	4.8 ± 1.5	6.0 (6.0, 6.0)	4.0 (4.0, 4.0)	4.0 ± 1.4
AUC_{0-24}	ng•h/mL	52.5 ± 14.6	337 (441, 233)	1210 (1590, 831)	3700 ± 956
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.10 ± 0.25	1.44 (1.80, 1.07)	2.55 (2.96, 2.14)	1.97 ± 0.49
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	10.5 ± 2.92	13.5 (17.6, 9.3)	24.2 (31.9, 16.6)	18.5 ± 4.78
			試験 3 日目		
C_{max}	ng/mL	5.66 ± 1.90	24.8 (26.1, 23.4)	116 (147, 85.3)	442 ± 223
T_{max}	h	5.0 ± 2.0	6.0 (8.0, 4.0)	4.0 (4.0, 4.0)	5.0 ± 2.0
$t_{1/2}$[b]	h	25.5 ± 7.7	29.7 (27.7, 31.9)	32.2 (32.9, 31.5)	32.0 ± 6.0
AUC_{0-24}	ng•h/mL	58.4 ± 16.2	319 (360, 277)	1530 (2240, 814)	5290 ± 2360
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	1.13 ± 0.38	0.99 (1.04, 0.94)	2.32 (2.94, 1.71)	2.21 ± 1.11
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	11.7 ± 3.23	12.8 (14.1, 11.1)	30.5 (44.8, 16.3)	26.5 ± 11.8

a. 平均値及び括弧内に個々の値を示した。
b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）

有効性に関する試験成績：

サブ試験 4 は，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 ABT-267 を 3 日間経口投与した時の抗ウイルス活性を試験すべくデザインしたものであった。ABT-267 5 から 200 mg を 1 日 1 回投与後，HCV RNA レベルのベースラインから最低値までの常用対数における減少量の平均値及び中央値（すなわちベースラインからの最大変化）は，プラセボと比較して統計学的に有意に大きく，平均最大減少量は ABT-267 25 mg 投与群で認められた（–3.33 $\log_{10}$ IU/mL）。ベースラインからの HCV RNA ウイルス量の平均減少量の常用対数は，プラセボと比較して統計学的に有意に大きく，ABT-267 のすべての投与レジメンにおいて，初回投与後 4 時間の最初の測定時から認められた。しかし，データから， HCV RNA レベルの常用対数の減少量に用量依存性は認められなかった。

サブ試験 4 で ABT-267 を投与された被験者 12 例のベースライン試料は全例とも，レプリコン表現型アッセイで，ABT-267 に対して感受性であった。12 例中 11 例は投与前に HCV NS5A のシグニチャーアミノ酸位置に耐性に関連する既存の変異を有さなかったが，25 mg 投与群の 1 例（被験者 223）はベースライン時に H58R を有した。50 mg 投与群の被験者 204 は，3 日間の ABT-267 単剤療法でのウイルス量低下が 1.52 $\log_{10}$IU/mL にとどまった。しかし，母集団の配列決定によってもクローンの配列決定によっても，この被験者のベースライン試料には耐性変異が検出されなかった。

試験 3 日目の投与前及び / 又は試験 3 日目の投与 72 時間後（試験 6 日目）に，8 例からウイルス量が 1000 IU/mL 以上の試料を耐性解析用に入手した。この解析から 8 例全例に，シグニチャーNS5A アミノ酸位置 28，30 及び / 又は 93 位で耐性に関する NS5A 変異の発現が同定された。

表現型解析からは，5 mg 投与群及び 25 mg 投与群の被験者の試料は ABT-267 に対する 1 倍から 100 倍未満の耐性を付与することが示された。50 mg 投与群の被験者の試料はほとんどが，ABT-267 に対する 100 倍から 500 倍の耐性を付与したのに対して，500 mg 1 日 1 回投与群の 3 例全例の試料は，ABT-267 に対する 500 倍を超える耐性を付与した。

サブ試験 5 における最大 48 週までのウイルス耐性観察期間に参加したサブ試験 4 の被験者のサブセットにおいて，ウイルス耐性を評価した。解析のため，それぞれ 50 mg 投与群及び 200 mg 投与群の被験者 202 及び 304 の 2 例から，ウイルス量が 1000 IU/mL 以上の試料を得た。投与後 24 週時点で被験者 202 から得た試料には，アミノ酸位置 28 位に変異が残存し，クローンのうち 95%を超えるものに M28T 又は M28V が含まれた。被験者 304 では，早期の測定時でみられた変異が 24 週時点でも残存し，クローンのうち 59%には L31M + Y93C が含まれ，28%には Y93C のみが含まれた。投与後 48 週時点で試料を入手することができた被験者は被験者 304 のみであり，この試料では，クローンのうち 58%はシグニチャー耐性に関連するアミノ酸位置が野生型であり，早期のタイムポイントでみられた Y93C 変異や L31M + Y93C 変異を含むクローンは認められなかった。クローンのうち 36%に，早期のタイムポイントで採取した試料にはみられなかった H58D 変異が検出された。

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

健康成人被験者に ABT-267 を最大 350 mg まで単回投与するか，最大 200 mg までを 10 日間にわたって 1 日 1 回反復投与した。最大耐量は判定しなかった。

概して，有害事象はほとんどが軽度，自己制限的及び，短期間であった。用量の増量に伴って有害事象の件数が増加するという傾向はみられなかった。有害事象は，治験責任医師によって，治験薬との因果関係は関連がないか多分関連がなく，重症度が軽度と評価されたものが大多数であった。本試験では，死亡例の報告も他の重篤な有害事象の報告もなかった。

結論：

全体として，ABT-267 は，単回投与後 [redacted] 錠では 1.5 から 200 mg 及び [redacted] 錠では 200 から 350 mg の範囲で，並びに反復投与後 5 から 100 mg の範囲で，曝露量が用量に比例して増加し，線形性の薬物動態を示した。5 から 350 mg を単回投与した後及び 5 mg から 200 mg を反復投与した後，ABT-267 の終末相消失半減期の調和平均値はそれぞれ 18 から 26 時間及び 25 から 34 時間であった。投与した ABT-267 のうち未変化体の尿中排泄率の平均値は 0.03%未満で，平均腎クリアランスは 0.008 から 0.012 L/h であった。これは，腎排泄が重要な排泄経路でないことを示している。ABT-267 の C_{max} 及び AUC の中心値が絶食下と比較してそれぞれ 93%及び 62%上昇し，食事は ABT-267 の曝露量に有意な影響を及ぼしている。

リトナビルにより ABT-267 5 mg の曝露量は 60%から 70%増加した。これは，ABT-267 が CYP3A の「感受性の高い基質」ではないことを示すものである。

HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象として ABT-267 を 3 日間投与した時の薬物動態を検討した。ABT-267 [redacted] 錠 5，25 及び 50 mg を反復投与した時，ABT-267 の投与量正規化曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，[redacted] 錠を 5 から 50 mg の用量範囲で投与したのと同程度であった。HCV ジェノタイプ 1 感染被験者の投与量正規化 C_{max} 値及び AUC 値は，健康被験者に単回投与した後にみられた値と整合した。

サブ試験 4 は，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 ABT-267 を 3 日間経口投与した時の抗ウイルス活性を試験すべくデザインしたものであった。ABT-267 5 から 200 mg を 1 日 1 回投与後，ベースラインから最低値までの HCV RNA レベルの常用対数における減少量の平均値及び中央値（すなわちベースラインからの最大変化）は，プラセボと比較して統計学的に有意に大きく，最大平均減少量は ABT-267 25 mg 投与群で認められた（$-3.33\ \log_{10}$ IU/mL）。ベースラインからの HCV RNA ウイルス量の常用対数の平均減少量は，プラセボと比較して統計学的に有意に大きく，ABT-267 のすべての投与レジメンにおいて，初回投与後 4 時間の最初の測定時から認められた。しかし，データから，HCV RNA レベルの常用対数の減少量に用量依存性は認められなかった。

サブ試験 4 では，試験 1 日目の投与前，試験 3 日目の投与前及び 3 日目の投与 72 時間後（試験 6 日目）にウイルス耐性を評価した。試験 3 日目及び / 又は試験 6 日目，ウイルス量が 1000 IU/mL 以上の被験者 8 例すべての試料でアミノ酸位置 28，30 及び / 又は 93 位で耐性に関する NS5A 変異の発現が認められた。表現型分析より，5 及び 25 mg 投与群の被験者のベースライン後試料は，50 及び 200 mg 投与群の被験者の試料より ABT-267 に対する耐性が少ないことが示された。

要約／結論（続き）

結論

サブ試験 5 では，最大 48 週までのウイルス耐性の観察期間に参加したサブ試験 4 からの被験者のサブセットにおいて，ウイルス耐性を評価した。解析のため，サブ試験 5 の被験者 2 例から HCV ウイルス量が 1000 IU/mL 以上の試料を得た。1 例は，投与後 24 週時点で早期の測定時でみられた耐性変異が残存し，クローンのうち 95%を超えるものに変異 M28T 又は M28V が含まれた。もう 1 例では，投与後 24 週時点で，クローンのうち 89%に Y93C が存在した。しかし，投与後 48 週時点でこの被験者のクローンは，シグニチャー耐性に関連するアミノ酸位置が野生型のものが大多数であり，Y93C を含むクローンは全くみられなかった。クローンのうち 36%には，早期の測定時で収集した試料には検出されていなかった耐性変異 H58D が存在した。被験者 304 のベースライン時及び投与後 48 週時の NS5A 遺伝子の核酸配列のアラインメントは，この 2 つの試料が 99%の配列同一性を有することを証明し，48 週時の試料中に存在するウイルスは，新たな感染に起因するものであるとは考えられないことを示すものである。

概して，有害事象はほとんどが軽度かつ自己限局的であり，短期間であった。用量の増量に伴って有害事象の件数が増加するという傾向はみられなかった。有害事象は，治験責任医師によって，治験薬との因果関係は関連がないか多分関連がなく，重症度が軽度と評価されたものが大多数であった。本試験では，死亡例の報告も他の重篤な有害事象の報告もなかった。最大耐量は判定しなかった。

2.7.6.17 M[redacted]-186 試験（5.3.3.1-6 項）［参考資料］

2.7.6.17.1 試験方法

表 2.7.6.17-1. 試験の概要

治験の標題： 健康男性被験者を対象として単回経口投与後の[^{14}C] ABT-267 の吸収，分布，代謝，排泄（以下「ADME」）試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，健康男性被験者に[^{14}C]ABT-267 を単回経口投与した後の ADME を評価することにあった。	
方法： これは，臨床第 I 相非盲検単施設 ADME マスバランス単回投与試験であった。選択基準に従って，健康状態がおおむね良好な成人男性被験者計約 4 例（N = 4）を選択して本試験に組入れた。 試験 1 日目の朝，被験者は非絶食下で[^{14}C]ABT-267 を単回経口投与した。治験薬 ABT-267（有効成分 25 mg，100 μCi [^{14}C]）を液体充填カプセル剤 1 カプセルとして投与した。治験薬は，試験 1 日目の朝，標準化した朝食を開始して 30 分後に水約 240 mL とともに単回経口投与した。放射能濃度は 1 被験者当たり約 100 μCi であった。 ABT-267 アッセイ，総放射能アッセイ，代謝物同定及び代謝物プロファイリング用の血液試料 2 試料（それぞれ約 10 mL）を，EDTA カリウム（K2）を含有する真空採血管に静脈穿刺によって採取した。採取は，試験 1 日目の ABT-267 投与前（0 時間）及び投与後 1，2，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144，168，192，216，240，264，288，312，336 及び 360 時間又は投与した放射能の 90%が回収されるか，24 時間にわたって採取した尿及び糞中の放射能が 2 期間連続して 1%未満となるまでとした。 総放射能測定及び生じる可能性のある他の代謝物のプロファイリング又は同定用の尿は，界面活性剤（ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩）約 1.2 g を事前に添加した採尿容器に採取した。各タイムポイントで各新鮮尿を採取した後に，採尿容器にしっかりと蓋をして，数回転倒混和して尿と事前に添加した界面活性剤を十分に混合した。尿は，投与 0–12，12–24，24–48，48–72，72–96，96–120，120–144，144–168，168–192，192–216，216–240，240–264，264–288，288–312，312–336 及び 336–360 時間後の時間間隔又は投与した放射能の 90%が回収されるか，24 時間にわたって採取した尿及び糞中の放射能 2 期間連続して 1%未満となるまでとした。 糞試料は，投与前（投与前，チェックイン時）及び投与 0–24，24–48，48–72，72–96，96–120，120–144，144–168，168–192，192–216，216–240，240–264，264–288，288–312，312–336 及び 336–360 時間後の時間間隔又は投与した放射能の 90%が回収されるか，24 時間にわたって採取した尿及び糞中の放射能が 2 期間連続して 1%未満となるまで投与後は全量採取した。 本試験では投与後に嘔吐は発現しなかった。このため，嘔吐物は採取しなかった。 ABT-267（A-1233617）の血漿中濃度を，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて測定した。被験者ごとに試料を分析した。血漿試料 50 μL を用いたとき ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）を，0.126 ng/mL と定めた。	

方法（続き）：

血漿中，尿中及び糞中の総放射能は，選択したタイムポイントで被験者 4 例から採取してプールした試料を用いて測定し，別々に報告した。血液，血漿，尿及び糞での LLOQ はそれぞれ 13.1 ng•eq/g，11.9 ng•eq/g，11.3 ng•eq/mL 及び 53.8 LLOQ ng•eq/g であった。

血漿試料，糞試料及び尿試料の代謝物同定並びに定量の詳細は，米国アッヴィ社の薬物動態部門によって決定された。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：4 例，組入れ被験者数：4 例，試験完了被験者数：4 例，安全性評価被験者数：4 例，薬物動態評価被験者数：4 例

本試験に参加した被験者 4 例の平均年齢は 37.8 歳（範囲 28–52 歳）で，平均体重 71.6 kg（範囲 65.9–79.6 kg），平均身長 172 cm（範囲 167–176 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は非喫煙者で，18 歳以上 55 歳以下の男性志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査値プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。被験者男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は，18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267 治験薬
剤形	[^{14}C]ABT-267 粉末を液体充填したカプセル剤
ABT-267 の含量 (mg)	25 mg
ABT-267 の放射能濃度(μCi)	1 回投与当たり 100 μCi
バルク製品ロット番号	[redacted]
製造者	Abbott/AbbVie
投与経路	経口
最終ロット番号	[redacted]

投与期間： 治験薬を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に単回投与した。

評価基準

ABT-267 の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），血漿中濃度-,時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_{inf}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）であった。また，尿中及び糞中に回収された総放射能の百分率を算出した。

安全性：

安全性は，有害事象，身体診察，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

総放射能測定値及び薬物動態パラメータ値を表にまとめた。記述統計量を報告した。

安全性：

被験者の有害事象，臨床検査値及びバイタルサイン測定値を報告したが，本試験に登録した被験者が少数であったため，解析は実施しなかった。

要約／結論：

薬物動態の結果：ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表に一覧にした。

薬物動態パラメータ（単位）		ABT-267 25 mg 投与
T_{max}	(h)	4.0 ± 0.00
C_{max}	(ng/mL)	27.8 ± 6.08
AUC_t	(ng• h/mL)	359 ± 63.9
AUC_{inf}	(ng• h/mL)	366 ± 63.1
$t_{1/2}$[a]	(h)	30.3 ± 9.80

a　調和平均値 ± 擬似標準偏差

放射能定量に基づく ABT-267 及びその代謝物の薬物動態パラメータを次の表に一覧にした。

薬物動態		ABT-267	M5	M23	M25	M26	M29	M34	M36	M37	総放射能（平均 ± 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_{inf}	(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
薬剤全体比 (AUC_t)	(%)	8.85	0.168	15.0	3.92	3.91	31.2	0.868	21.4	13.9	
対 ABT-267 比 (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（本試験では，全被験者の試料をタイムポイントごとにプールしたため，親化合物及び各代謝物で得た濃度-時間プロファイルは 1 つであった）。

b.　4 例

クロスリファレンス：R&D/13/057

安全性に関する試験成績：

治験薬は被験者の忍容性が良好で，試験投与下で発現が報告された有害事象は 1 件のみであった。軽度の皮膚刺激という有害事象 1 件は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連なしとみなされた。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。試験中，臨床的に意義のある臨床検査値やバイタルサイン，ECG は観察されなかった

結論：

投与した放射能はほぼすべて（90.2%）が糞中に回収され，尿中にみられた放射能は少なかった（1.91%）。親薬剤 ABT-267（A-1233617）は未変化体で，血漿中の総放射能の 8.85%を占めた。ヒト血漿中に計 13 種類の代謝物が同定された。このうち M23，M29，M36 及び M37 は，循環血中の主な代謝物として存在した。M29，M36，M23 及び M37 の AUC_{0-192h} は，血漿中総放射能の AUC_{0-192h} のそれぞれ約 31.2%，21.4%，15.0%及び 13.9%であった。他の代謝物（M5，M25，M26 及び M34）が薬剤に起因する血中放射能に占める割合は 5%未満であった。マイナーな血漿中代謝物には M25，M26，M34 及び M5 があり，これらは放射化学的に検出可能であった。代謝物 M6，M7，M9，M28 及び M35 は LC-MS でのみ検出された。

投与した放射能のうち約 87.8%が ABT-267 として糞中及び尿中に排泄され，このことは，ABT-267 は主に未変化体として排泄されることを示している。糞中に検出された代謝物はマイナーなものであり，M9，M3，M2，M5 及び M6 が認められたが，存在量はそれぞれ投与量の 1%未満であった。尿中では，数種類の少量で十分に分離することができない未知代謝物が主だったものであり，これら各代謝物が投与放射能量に占める割合は 1%を相当下回った。

治験薬は被験者の忍容性が良好であった。試験中，臨床的に意義のある臨床検査値やバイタルサイン，ECG は観察されなかった。

2.7.6.18 M[redacted]-990 試験（5.3.3.1-7 項）［参考資料］

2.7.6.18.1 試験方法

表 2.7.6.18-1. 試験の概要

治験の標題： 健康成人被験者を対象として治療用量を超える用量の ABT-267，リトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）及び dasabuvir* を単回併用投与したときの忍容性及び薬物動態を評価する無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 主要な目的は，健康成人被験者を対象に治療用量超過用量の ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* からなる DAA 2 剤又は DAA 3 剤を単回併用投与したときの忍容性及び薬物動態を明らかにすることにあった。副次的目的は，健康成人に治療用量超過用量の ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* からなる DAA 2 剤又は DAA 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にあった。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法：

この第 I 相単施設無作為化非絶食下プラセボ対照試験は，2 期間完全クロスオーバーデザインに従って実施した。投与群最大 4 群を組入れることとした。第 1 群の安全性，忍容性及び薬物動態に関する試験結果の検討に基づいて，更に投与群を追加して試験を実施するかの決定をした。選択基準に従って，健康状態が概して良好な成人男女被験者（1 群当たり 12 例）を選択して本試験に組入れた。

第 1 群及び第 2 群では，選択基準を満たせば被験者を登録し，2 逐次グループいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。

次のとおり治験薬を投与した。

第 1 群 レジメン A	非絶食下で ABT-267 100 mg + ABT-450/r 400/100 mg +dasabuvir*[redacted] mg を併用投与
第 1 群 レジメン B	非絶食下で ABT-267 100 mg のプラセボ + ABT-450/r 400/100 mg のプラセボ +dasabuvir*[redacted] mg のプラセボを併用投与
第 2 群 レジメン A	非絶食下で ABT-267 100 mg + ABT-450/r 300/100 mg を併用投与
第 2 群 レジメン B	非絶食下で ABT-267 100 mg のプラセボ + ABT-450/r 300/100 mg のプラセボを併用投与

治験薬は，朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。7 日間以上のウォッシュアウト期間によって，2 試験期間の投与を切り離した。

ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の濃度測定用血液試料を，各試験期間の試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8，10，12，18，24，36 及び 48 時間後に，静脈穿刺によって採取した。各試料から血漿約 3 mL を得るのに十分な血液を採取する。

ABT-267 の血漿中濃度を，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液 / 液抽出液体クロマトグラフ（以下「LC-MS/MS」）法を用いて測定した。ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.126 ng/mL であった。この LLOQ は，血漿試料 50 µL を用いて定めた。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度を，バリデート済みの 96 ウェル塩析援用液 / 液抽出 LC-MS/MS 法を用いて測定した。ABT-450 の LLOQ は 0.513 ng/mL で，リトナビルの LLOQ は 5.19 ng/mL であった。これらの LLOQ は，血漿試料 100 µL を用いて定めた。

dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物である[redacted]（[redacted]）の血漿中濃度を，バリデート済み 96 ウェル・オンライン固相抽出 LC-MS/MS 法を用いて測定した。血漿試料 45 µL を用いたとき，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（[redacted]）の LLOQ はそれぞれ[redacted]ng/mL 及び[redacted]ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：24 例，組入れ被験者数：24 例，試験完了被験者数：23 例，安全性評価被験者数：23 例，薬物動態評価被験者数：21 例

本試験の第 1 群に参加した被験者 12 例の平均年齢は 30.6 歳（範囲 20–51 歳）で，平均体重 75.0 kg（範囲 58–90 kg），平均身長 172 cm（範囲 162–183 cm）であった。

本試験の第 2 群に参加した被験者 12 例の平均年齢は 35.8 歳（範囲 26–47 歳）で，平均体重 81.3 kg（範囲 66–89 kg），平均身長 179 cm（範囲 171–185 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠していなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊方法を 1 つ以上実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	A-267	A-267 のプラセボ	A-450	A-450 のプラセボ	リトナビル	リトナビルのプラセボ	dasabuvir*	dasabuvir* のプラセボ
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	カプセル	カプセル	錠剤	錠剤
製剤処方	[redacted]錠	[redacted]錠	錠剤	錠剤	[redacted]	[redacted]	錠剤	錠剤
含量 (mg)	25 mg	0 mg	50 mg	0 mg	100 mg	0 mg	[redacted]mg	0 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	98.6%	N/A	100.5%	N/A	99.9%	N/A	100.1%	N/A
最終ロット	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
製造場所	Abbott LU[a]	Abbott LU[a]	Abbott LC[b]	Abbott LC[b]	Abbott LC[b]	Abbott LC[b]	Abbott LC[b]	Abbott LC[b]

A = ABT ; [redacted] = [redacted]カプセル ; N/A = 該当なし

a Abbott Laboratories, Ludwigshafen, Germany.

b Abbott Laboratories, Lake County, USA.

投与期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬を単回投与した。

評価基準

薬物動態：

ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時間後までの AUC（以下「AUC_{24}」），dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に関しては時間 0 から 12 時間後までの AUC（以下「AUC_{12}」），投与量で正規化した C_{max} 及び AUC_{24}，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に関しては投与量正規化 AUC_{12}，見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）であった。

安全性：

安全性は，有害事象，身体診察，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

薬物動態データに関して正式な統計解析は実施しなかった。

安全性：

ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて有害事象をコード化した。投与群ごとに，主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に併用療法の用量レベル別（プラセボは用量を 0 mg とみなした）に分けて試験投与下で発現した有害事象（治験薬を投与開始した後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数及び百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。

事前に定めた基準に従って，臨床的に意義のあるものと判断される臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

薬力学：

ECG 上 QT 間隔及び 450 msec を超える QTc 間隔の値並びにベースラインからの 30 msec を超える変化及び 60 msec を超える変化を特定した。これらを判定するために，ベースライン値とは試験期間 1 の試験 1 日目に治験薬を初回投与するより前，最後に測定した値であると定義した。

ECG 上 QT 間隔を Fridericia 補正法により心拍数で補正した。参考のために，Bazett 法の補正及び未補正 QT 間隔も用いた。QT 変数ごとに，3 回連続の ECG を用いて 1 つの値を得た。この値は，個々の ECG から得た 3 測定値の平均値であった。投与群ごとに，各試験期間の投与後最初の 24 時間目に得た予定の測定値に対して，反復測定解析での線形混合効果解析を実施した。モデルには，試験期間，投与順序，レジメン（A 又は B）及び測定時点の効果を組込んだ。当初のモデルには，レジメン及び測定時点，並びに試験期間と測定時点の二元交互作用を組み込んだ。レジメンと測定時間の組み合わせごとに平均値を算出して評価するために，最終モデルにはレジメンと測定時点との間の交互作用項を組み込んだ。統計学的検定及び / 又は目視検査で証拠が示されなかった他の交互作用項は，最終モデルに組み込まなかった。レジメン，試験期間，投与順序及び測定時点は，連続変数ではなくカテゴリー変数であると定義した。モデルの分散又は共分散構造は，全レジメン及び全測定時点とも分散は同じであると仮定し，異なる試験期間に得た任意の被験者の測定値 2 つの相関は，そうした一対の測定値で同じであると仮定しているほか，同じ試験期間に得た任意の被験者の測定値 2 つの相関は，異なる 2 試験期間から得た測定値間の相関より大きくなることを考慮に入れているという特徴を有した。1 つの試験期間内で得た測定値では，他の何かの構造がそのデータにとって有意により適切に提供していることが判明した場合を除き，一次自己回帰モデルは，共分散構造を想定した。レジメン及び測定時点の組み合わせごとに，平均の点推定値を示した。反復測定モデルの枠組み内で，レジメン A（ABT-267，ABT-450/r 及び dasabuvir* の DAA 併用）とレジメン B（プラセボ）との間の主な効果の差を算出し，必要に応じて検定を実施した。レジメンと測定時点との間の交互作用に関する検定統計量が有意水準 0.10 で有意であれば，測定時点ごとにこれらの検定を実施した。

要約／結論

薬物動態の結果：

第 1 群及び第 2 群における薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

第 1 群：

薬物動態パラメータ（単位）		ABT-450	リトナビル	ABT-267	dasabuvir*	dasabuvir* [redacted]
T_{max}	(h)	3.9 ± 1.4	5.2 ± 2.0	4.5 ± 1.4	3.1 ± 1.2	4.0 ± 1.4
C_{max}	(ng/mL)	10200 ± 3960	1340 ± 329	393 ± 75.9	2980 ± 753	1840 ± 474
C_{max}/Dose	(ng/mL/mg)	25.6 ± 9.91	13.4 ± 3.29	3.93 ± 0.76	3.72 ± 0.94	--
AUC_{24}	(ng•h/mL)	74900 ± 39600	11500 ± 3970	3860 ± 854	20100 ± 4890[b]	13500 ± 2800[b]
AUC_{24}/Dose	(ng•h/mL/mg)	187 ± 99.0	115 ± 39.7	38.6 ± 8.54	25.1 ± 6.11c	--
AUC_t	(ng•h/mL)	76500 ± 41000	11900 ± 4350	4880 ± 1200	30900 ± 9180	20000 ± 3220
AUC_∞	(ng•h/mL)	76600 ± 41000	12000 ± 4330	5470 ± 1360	31100 ± 9380	20100 ± 3220
$t_{1/2}$[a]	(h)	4.07 ± 0.52	3.59 ± 0.38	16.0 ± 2.43	5.94 ± 0.97	5.22 ± 0.72

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. AUC_{24} で算出せず AUC_{12} で算出

c. 投与量正規化 AUC_{24} で算出せず投与量正規化 AUC_{12} で算出

第 2 群：

薬物動態パラメータ（単位）		ABT-450	リトナビル	ABT-267
T_{max}	(h)	3.7 ± 1.9	4.3 ± 2.4	4.7 ± 1.4
C_{max}	(ng/mL)	4260 ± 2670	867 ± 341	325 ± 73.8
C_{max}/Dose	(ng/mL/mg)	14.2 ± 8.91	8.67 ± 3.41	3.25 ± 0.74
AUC_{24}	(ng•h/mL)	21000 ± 14600	5930 ± 1780	3350 ± 657
AUC_{24}/Dose	(ng•h/mL/mg)	69.8 ± 48.8	59.3 ± 17.8	33.5 ± 6.57
AUC_t	(ng•h/mL)	21300 ± 14900	6030 ± 1820	4120 ± 829
AUC_∞	(ng•h/mL)	21400 ± 14900	6100 ± 1830	4590 ± 969
$t_{1/2}$[a]	(h)	4.61 ± 1.18	3.70 ± 0.57	16.8 ± 1.74

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬力学に関する試験成績：
第 1 群及び第 2 群における QTcF でのプラセボとの差を次の表にまとめた。
第 1 群：

	プラセボとの差		
時間 (h)	算出値	90% CI	p 値
平均値[a]	4.15	2.69 – 5.62	< 0.001[b]
1	0.09	–3.26 – 3.43	0.965
2	6.58	3.23 – 9.92	0.001[b]
3	6.49	3.15 – 9.84	0.002[b]
4	7.12	3.78 – 10.5	< 0.001[b]
6	5.86	2.51 – 9.20	0.004[b]
8	6.01	2.66 – 9.35	0.004[b]
10	4.23	0.88 – 7.57	0.038[b]
12	–0.02	–3.36 – 3.33	0.993
24	1.02	–2.32 – 4.37	0.613

a. 全測定時点における平均値
b. p = 0.05 で統計学的に有意

第 2 群：

	プラセボとの差		
時間 (h)	算出値	90% CI	p 値
平均値[a]	0.30	–1.41 – 2.02	0.766
1	2.11	–1.21 – 5.42	0.294
2	–1.57	–4.82 – 1.69	0.426
3	–0.72	–3.97 – 2.54	0.716
4	1.73	–1.53 – 4.98	0.381
6	–0.20	–3.46 – 3.06	0.919
8	0.86	–2.39 – 4.12	0.661
10	0.07	–3.19 – 3.33	0.972
12	1.09	–2.17 – 4.34	0.581
24	–0.64	–3.90 – 2.62	0.745

a. 全測定時点における平均値

安全性に関する試験成績：
両群とも 2 つのレジメンは被験者の忍容性が良好で，試験投与下で発現して報告された有害事象は，ごくまれで軽度かつ自己限局的であった。報告された有害事象にパターンは認められなかった。レジメン B（プラセボ）投与中に被験者 1 例に発現した頭痛 1 件は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があるかもしれないとみなされた。
本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。
2 つの群のレジメン間において，臨床検査値には臨床的に意味のある又は意義のあると判断しうる傾向は認められなかった。

結論：

治療用量超過用量の DAA 3 剤（ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* ）又は DAA 2 剤（ABT-450/r 及び ABT-267）を単回併用投与した後，ABT-450，ABT-267，リトナビル及び dasabuvir* の血漿中濃度は 3 時間から 5 時間以内にピーク値に達した。48 時間にわたるサンプリング期間における平均終末相消失半減期は，ABT-450/r 及び dasabuvir* では 4 時間から 6 時間を示し，ABT-267 では 16 時間から 17 時間を示した。dasabuvir* の[redacted]は，4 時間目にピーク値に達し，平均終末相消失半減期は 5 時間を示した。ABT-450/r 400/100 mg + ABT-267 100 mg + dasabuvir* [redacted] mg を併用投与した後，ABT-450/r 及び ABT-267 の曝露量は既存のデータと同程度であったが，dasabuvir* の曝露量は，dasabuvir* [redacted] mg を単独投与したときと比較して 37%から 94%高かった。更に，ABT-450/r 400/100 mg + ABT-267 100 mg + dasabuvir* [redacted] mg を併用投与した後，ABT-450，ABT-267 及び dasabuvir* の曝露量は，治療用量（ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回）を投与したときの 1 日目の曝露量と比べ，それぞれ 25 倍から 34 倍，4 倍及び 3 倍から 3.5 倍であった。ABT-450/r 300/100 mg 及び ABT-267 100 mg を併用投与した後，ABT-450/r 及び ABT-267 の曝露量は既存のデータと同程度であったが，治療用量（ABT-450/r 150/100 mg 及び ABT-267 25 mg）を投与したときの曝露量と比べそれぞれ 8 倍から 12 倍及び 4 倍から 6 倍であった。

ABT-450/r 400/100 mg + ABT-267 100 mg + dasabuvir* [redacted] mg を併用投与した 2，3，4，6，8 及び 10 時間後，QTcF 間隔に統計学的に有意な延長が観察され，0 時間から 24 時間までの期間に平均 4.2 時間延長した。QTcF 間隔延長の平均値が最も大きかったのは投与 4 時間後の 7.1 msec で，このとき，90%信頼区間の上限は 10.5 msec であった。ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を併用投与したときの QTcF 間隔延長は，dasabuvir* を単独投与したときに観察された値と一致した。

ABT-450/r 300/100 mg + ABT-267 100 mg を併用投与した後，0 から 24 時間までのタイムポイントいずれにも，QTcF 間隔には統計学的に有意な変化がみられなかった。ベースライン及びプラセボと比較した QTcF 間隔の平均変化は最大 2.11 msec であり，このとき，90%信頼区間の下限は–1.21 msec で，上限は 5.42 msec であった。

本試験では，QT 間隔又は QTc 間隔の値が 450 msec を超えた被験者も，若しくはベースラインからの変化が 30 msec 又は 60 msec を超えた被験者も認められなかった。第 1 群又は第 2 群両群とも，いずれかのタイムポイントで PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔にも心拍数にも統計学的に有意な傾向は観察されなかった。

有害事象プロファイルに両群のレジメン間での差はみられなかった。2 つの群のレジメン間において，臨床検査値には臨床的に意味のある又は意義のあると判断しうる傾向は認められなかった。

2.7.6.19 M[redacted]-603 試験（5.3.3.1-8 項）［参考資料］

2.7.6.19.1 試験方法

表 2.7.6.19-1. 試験の概要

治験の標題： 健康成人被験者を対象として，dasabuvir* 及びリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）を反復投与したときの薬物動態及び安全性の評価	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, Waukegan Illinois	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，健康成人被験者を対象として非絶食下で dasabuvir* 及び ABT-450/r を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を評価することにあった。	

方法：この第 I 相単施設試験は dasabuvir* 及び ABT-450/r の反復投与時の安全性及び薬物動態を評価するためにデザインされた。試験計画は 3 種類の用量群に 42 例の被験者を組入れるものであった。試験は dasabuvir* 及び ABT-450/r の反復投与を評価する 2 種類の用量群で行われた。健康状態がおおむね良好な成人男女被験者（N =26）が試験に参加した。

選択基準を満たした被験者は各群とも dasabuvir* 及び ABT-450/r を投与された。両投与群において，dasabuvir* は試験 1 日目に単回投与された。試験 1 日目の後，2 日間のウォッシュアウト期間後に更に dasabuvir* を投与した。試験 4 日目に dasabuvir* は 1 日 2 回（以下「BID」），ABT-450/r を 1 日 1 回（以下「QD」）と共に 14 日間投与した。試験 18 日目から ABT-450/r を 1 日 1 回 3 日間投与した。投与群は以下のとおりである。

群	N	投与
1	14	dasabuvir* [redacted] mg BID 及び ABT-450/r 200/100 mg QD
2	12	dasabuvir* [redacted] mg BID 及び ABT-450/r 200/100 mg QD

治験薬は標準化した朝食を開始して約 30 分後に約 240 mL の水と共に毎回服用した。1 日 2 回投与では，夕投与分は夕方の軽食約 30 分後に投与した。

dasabuvir*，その代謝物（[redacted]），ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用の血液試料は静脈穿刺によって採取した。これらの分析対象物質の採取時点は以下のとおりであった。

dasabuvir* 及び [redacted]：試験 1-3 日目：朝投与前（0 時間）並びに試験 1 日目の朝投与 1，2，3，4，6，8，12，24 及び 48 時間後。

dasabuvir*，[redacted]，ABT-450 及びリトナビル：試験 4 日目及び 17 日目：朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，8，12，13，14，15，16 及び 18 時間後

ABT-450 及びリトナビル：試験 20-22 日目：朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，8，12，13，14，15，16，18，24 及び 48 時間後。

dasabuvir*，[redacted]，ABT-450 及びリトナビルのトラフ濃度：試験 5，7，9，11，13，15，18 及び 19 日目の朝投与直前にトラフ濃度測定用試料を採取した。加えて dasabuvir* 及び [redacted] 代謝物は，試験 4 日目及び 17 日目の朝投与直前に試料を採取し，及び 12 時間の試料を夕投与直前に採取した。更に試験 20 日目の朝投与 12 時間後にも採取した。

dasabuvir* 及び [redacted] の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。dasabuvir* 及び [redacted] の定量下限（以下「LLOQ」）は血漿試料 45 µL を用いて [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定められた。試料分析は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル塩析援用液 / 液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。ABT-450 及びリトナビルの試料分析の LLOQ は，100 µL の血漿検体を用いて 0.492 ng/mL 及び 4.85 ng/mL と定められた。分析は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始して 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：42 例，組入れ被験者数：26 例，安全性評価被験者数：26 例，薬物動態評価被験者数：26 例

本試験に参加した被験者 26 例の平均年齢は 34.0 歳（範囲 19–53 歳）で，平均体重 79.1 kg（61–105 kg），平均身長 177 cm（範囲 159–192 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の健康男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後少なくとも 2 年経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は避妊手術を受けているか少なくとも 1 つ以上の避妊法を実施していた。被験者の体容積指数（BMI）の組入れ基準は 18-29 とした。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	dasabuvir*		ABT-450	リトナビル
剤形	カプセル	錠剤	[redacted] カプセル	[redacted] カプセル
含量 (mg)	[redacted]	[redacted]	50	100
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所†	Abbott-LC	Abbott-LC	Abbott-LC	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

† [redacted]
Abbott LC - Abbott Laboratories, Lake County, IL.

投与期間：第 1 群の 14 例の被験者は試験 1 日目に dasabuvir* [redacted] mg を単回投与され，その後試験 2 日目及び 3 日目はウォッシュアウトとした。試験 4 日目から 17 日目に dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回と共に 14 日間投与された。試験 18 日目から 20 日目に，ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回を 3 日間投与された。

第 2 群の 12 例の被験者は試験 1 日目に dasabuvir* を [redacted] mg 投与され，その後試験 2 日目及び 3 日目はウォッシュアウトとした。試験 4 日目から 17 日目に dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回と共に 14 日間投与された。試験 18 日目から 20 日目に，ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回を 3 日間投与された。

評価基準

薬物動態：dasabuvir*，[redacted]，ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与前血漿中濃度（以下「C_{trough}」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），朝及び夕投与後の dasabuvir* 及び[redacted] に関しては時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「AUC_{12}」，時間 0 から無限大時間までの AUC（試験 1 日目のみ dasabuvir* 及び[redacted] に関して［以下「AUC_{∞}），「AUC_{inf}」］），用量正規化 C_{max} 及び AUC_{24}，試験 1 日目のみ dasabuvir* 及び[redacted] に関して用量正規化 AUC_{∞}，dasabuvir* 及び[redacted]（試験 1 日目）並びに ABT 450 及びリトナビル（試験 20 日目）に関する見かけの終末相消失速度定数（β）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）であった。dasabuvir*，ABT-450 及びリトナビルに関する蓄積比も，試験 4 日目の AUC_{24} に対する試験 17 日目の AUC_{24} の比として算出した。

安全性：安全性は有害事象，身体診察，バイタルサイン，臨床検査に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：dasabuvir*，[redacted]，ABT-450 及びリトナビルの C_{trough}（朝投与前）の定常状態を評価するために試験 5，7，9，11，13，15，17 及び 18 日目のデータを用いて反復測定解析を実施した。モデルにおいて対数変換を用いた。

dasabuvir* 及び[redacted]

試験 1，4 及び 17 日目のデータを用いて C_{max} 及び AUC の自然対数に対して反復測定解析を実施した。ABT-450/r の dasabuvir* 及び代謝物[redacted]に及ぼす影響を評価するため，C_{max} 及び AUC のパラメータに対して，試験 4 日目の値に対する試験 17 日目の値の比及び，試験 1 日目に対する 17 日目の比も用いて蓄積比を算出した。更に 1 日目に対する 4 日目の比は付加的な情報を得るために算出した。90%信頼区間は反復解析モデルの枠組みの中で得られた。

ABT-450 及びリトナビル

試験 4，17 及び 20 日目のデータを用いて C_{max} 及び AUC の自然対数に対して反復測定解析を実施した。dasabuvir* の ABT-450/r に及ぼす影響を評価するため，C_{max} 及び AUC のパラメータに対して，試験 4 日目の値に対する試験 17 日目の値の比及び，20 日目に対する 17 日目の比を用いて蓄積比を算出した。90%信頼区間は反復解析モデルの枠組みの中で得られた。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）によって有害事象をコード化した。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，投与群及び 3 種類の試験区分（dasabuvir* 単独での試験 1 日目から 3 日目，dasabuvir* 及び ABT-450/r での試験 4 日目から 17 日目，ABT-450/r 単独での試験 18 日目から試験完了まで）ごとに分けて試験投与下で発現した有害事象（治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。

要約／結論

薬物動態の結果：各投与群における単回及び反復投与後の dasabuvir* 及び[redacted]の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）は以下のとおり。

	第 1 群 (dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 200/100 mg)			第 2 群 (dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 200/100 mg)		
薬物動態パラメータ（単位）	1 日目 dasabuvir* 単独	4 日目¥ dasabuvir* + 450/r	17 日目¥ dasabuvir* + 450/r	1 日目 dasabuvir* 単独	4 日目¥ dasabuvir* + 450/r	17 日目¥ dasabuvir* + 450/r
N	14	14	14	12	12	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
C_{12} (ng/mL)	50.0 ± 18.4	54.7 ± 17.8	41.1 ± 10.5	192 ± 67.5	163 ± 84.5	112 ± 38.1
C_{24} (ng/mL)	--	63.8 ± 17.8	34.4 ± 10.5	--	243 ± 93.5	112 ± 48.7
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
			[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
C_{12} (ng/mL)	17.4 ± 5.62	27.4 ± 7.56	26.2 ± 10.2	80.1 ± 36.5	121 ± 80.3	82.6 ± 45.6
C_{24} (ng/mL)	--	30.4 ± 7.00	17.8 ± 6.77	--	144 ± 78.1	65.7 ± 45.3
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

¥ 薬物動態パラメータは朝投与後のものである。

£ 試験 1 日目の AUC は AUC_{24}.

¢ 調和平均 ± 擬似標準偏差

C_{12} 及び C_{24} は投与 12 及び 24 時間後の濃度を示す。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
各投与群における単回及び反復投与後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD は以下のとおり。

	第 1 群 (dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 200/100 mg)			第 2 群 (dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 200/100 mg)		
薬物動態パラメータ（単位）	4 日目 dasabuvir* + 450/r	17 日目 dasabuvir* + 450/r	20 日目 450/r 単独	4 日目 dasabuvir* + 450/r	17 日目 dasabuvir* + 450/r	20 日目 450/r 単独
N	14	14	14	12	12	12
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
C_{24} (ng/mL)	13.4 ± 6.30	19.1 ± 13.6	12.9 ± 8.25	31.2 ± 22.9	23.1 ± 19.6	9.70 ± 5.90
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

C_{24} は投与 24 時間後の濃度を示す。

各投与群における単回及び反復投与後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD は以下のとおり。

	第 1 群 (dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 200/100 mg)			第 2 群 (dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 200/100 mg)		
薬物動態パラメータ（単位）	4 日目 dasabuvir* + 450/r	17 日目 dasabuvir* + 450/r	20 日目 450/r 単独	4 日目 dasabuvir* + 450/r	17 日目 dasabuvir* + 450/r	20 日目 450/r 単独
N	14	14	14	12	12	12
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
C_{24} (ng/mL)	21.4 ± 11.1	24.3 ± 7.53	22.0 ± 6.55	29.3 ± 17.0	36.9 ± 16.3	26.4 ± 9.32
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

C_{24} は投与 24 時間後の濃度を示す。

安全性の結果：14 日間の dasabuvir* 及び ABT-450/r の併用投与は安全で忍容性も良好であり，用量制限毒性は認められなかった。本試験における有害事象は，単一被験者における有害事象である頭痛及び尿路感染を除きいずれも軽度であった。有害事象の特質又は発現頻度に明らかなパターンは認められなかった。特に明確な投与による影響はなかった。 血中ビリルビン値の上昇が認められ，投与継続中に回復した。ビリルビンの上昇は無兆候性，で自然に治癒し，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇と関連は認められなかった。濃度の上昇は ABT-450/r を単独投与したときに認められたパターンと一致し，おそらく in vitro で確認されている ABT-450 によるトランスポーター OATP1B1 の強力な阻害に起因すると考えられる。 検討された dasabuvir* の両用量で dasabuvir* 及び ABT-450/r の併用後に無兆候性の可逆的な ALT の上昇（最高値 72 U/L）がみられたが，割合はいずれの用量でも同様であった。ビリルビンが同時に上昇した被験者はおらず，ALT の値は投与の継続又は試験の投与完了後低下した。 本試験中に，死亡例，他の重篤な有害事象，又は有害事象による早期中止も報告されなかった。
結論：ABT-450/r は dasabuvir* の定常状態曝露量を 40%-60%減少させた。 dasabuvir*存在下，ABT-450 の定常状態曝露量は ABT-450/r を単独投与したときに比べて約 50%高かった。リトナビルの曝露量は dasabuvir* 存在の影響を受けなかった。全体として，リトナビルとの併用時に認められた dasabuvir* 及び ABT-450 の曝露量の差は有効性に顕著な影響を及ぼさないことが予想され，今後の併用試験において有効性のための用量調節は必要とされない。 14 日間の dasabuvir* 及び ABT-450/r の併用は安全で忍容性が良好であり，用量制限毒性は認められなかった。 血中ビリルビン値の上昇が認められ投与継続中に回復した。ビリルビンの上昇は無兆候性，自然治癒し，ALT 又は AST の上昇と関連性がなかった。これらの上昇は ABT-450 のトランスポーター OATP1B1 に対する既知の影響と整合していた。 検討された dasabuvir* の両用量で dasabuvir* と ABT-450/r の併用後に無兆候性の可逆的な ALT の上昇（最高値 72 U/L）がみられたが，割合はいずれの用量でも同様であった。これらの ALT の上昇はビリルビンの上昇と関連性がなかった。

2.7.6.20 M[redacted]-187 試験（5.3.3.1-9 項）［参考資料］

2.7.6.20.1 試験方法

表 2.7.6.20-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象とする ABT-267 +リトナビル併用 ABT-450 と化合物A* 又は dasabuvir* との併用投与に関する反復投与時の薬物動態及び安全性の評価	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU), Waukegan, IL	
公表文献：なし	
試験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，健康成人被験者を対象として非絶食下でリトナビルと併用した ABT-450（以下「ABT-450/r」）に更に ABT-267 を併用して反復経口投与した時の薬物動態及び安全性を評価すること，健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-267，ABT-450/r 及び 化合物A* を反復経口併用投与した時の薬物動態及び安全性を評価すること，及び健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-267，ABT-450/r 及び dasabuvir* を反復経口併用投与した時の薬物動態及び安全性を評価することにあった。	
方法：この第 I 相単施設非盲検反復投与試験は，非絶食下で ABT-267，ABT-450/r と化合物A* 又は dasabuvir* とを併用投与した場合の薬物動態及び安全性を評価すべくデザインしたものであった。試験は 4 投与群を用いて実施した。第 1 群と第 3 群の被験者は，1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に無作為に割付けた。第 1 群は 13 例（コホート 1 の 6 例とコホート 2 の 7 例）から成り，第 3 群は 14 例（コホート 1 の 7 例とコホート 2 の 7 例）から成った。第 2 群と第 4 群はそれぞれ 12 例から成った。本試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者 51 例を組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，各投与群内のコホート別に割付けた。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：
次のとおり治験薬を投与した。

第 1 群と第 3 群のコホート 1：	ABT-267 を 1 日 1 回（以下「QD」）7 日間（試験 1 日目から 7 日目）投与。試験 8 日目から，ABT-267 と ABT-450/r とを 1 日 1 回 14 日間（試験 8 日目から 21 日目）併用投与。
第 1 群と第 3 群のコホート 2：	ABT-450/r を 14 日間（試験 1 日目から 14 日目）1 日 1 回投与。試験 15 日目から，ABT-450/r と ABT-267 とを 7 日間（試験 15 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 2 群：	ABT-267，ABT-450/r 及び 化合物A* を 21 日間（試験 1 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 4 群：	ABT-267，ABT-450/r 及び dasabuvir* を 21 日間（試験 1 日目から 21 日目）併用投与。ABT-267 と ABT-450/r を 1 日 1 回投与し，dasabuvir* を 1 日 2 回（以下「BID」）投与。

治験薬をいずれも，標準的な朝食（1 日 1 回，1 日 2 回共通）又は軽い夕食（1 日 2 回のみ）を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。

ABT-267，ABT-450，リトナビル，化合物A*，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]である[redacted]の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。以上の分析対象物質のサンプリング時点は次のとおりであった。

<u>第 1 群と第 3 群のコホート 1：</u>

ABT-267：試験 1 日目及び 7 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8（第 1 群のみ），9（第 3 群のみ），12，15 及び 18 時間後。試験 1 日目の朝投与 24 時間後。

ABT-267 及び ABT-450/r：試験 8 日目及び 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8（第 1 群のみ），9（第 3 群のみ），12，15，18 及び 24 時間後。更に，試験 21 日目の朝投与 36，48 及び 72 時間後。

<u>第 1 群と第 3 群のコホート 2：</u>

ABT-450/r：試験 1 日目及び 14 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8（第 1 群のみ），9（第 3 群のみ），12，15 及び 18 時間後。試験 1 日目の朝投与 24 時間後。

ABT-450/r 及び ABT-267：試験 15 日目及び 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8（第 1 群のみ），9（第 3 群のみ），12，15，18 及び 24 時間後。更に，試験 21 日目の朝投与 36，48 及び 72 時間後。

<u>第 2 群：</u>

ABT-267，ABT-450/r 及び 化合物A*：試験 1 日目及び 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8，12，15，18 及び 24 時間後。更に，試験 21 日目の朝投与 36，48 及び 72 時間後。

<u>第 4 群：</u>

ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]：試験 1 日目及び 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，9，12，15，18 及び 24 時間後。更に，試験 21 日目の朝投与して 36，48 及び 72 時間後。

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

トラフ濃度：以下に挙げる日の朝投与直前にトラフ濃度を得た。

第 1 群と第 3 群のコホート 1：

ABT-267：試験 4 日目及び 6 日目の朝投与する前。

ABT-267 と ABT-450/r：試験 10 日目，12 日目，14 日目，16 日目，18 日目，19 日目及び 20 日目の朝投与前。

第 1 群と第 3 群のコホート 2：

ABT-450/r：試験 4 日目，6 日目，7 日目，10 日目及び 12 日目の朝投与前。

ABT-450/r と ABT-267：試験 18 日目，19 日目及び 20 日目の朝投与前。

第 2 群：

ABT-267，ABT-450/r 及び化合物A*：試験 4 日目，6 日目，7 日目，10 日目，12 日目，14 日目，16 日目，18 日目，19 日目及び 20 日目の朝投与前。

第 4 群：

ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]：試験 4 日目，6 日目，7 日目，10 日目，12 日目，14 日目，16 日目，18 日目，19 日目及び 20 日目の朝投与前。

ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル液-液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.138 ng/mL であった。LLOQ は血漿試料 50 μL を用いて定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を分析した。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル塩析援用液 / 液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ABT-450 の LLOQ は 0.492 ng/mL 及び 0.493 ng/mL で，リトナビルの LLOQ は 4.85 ng/mL 及び 4.86 ng/mL であった。これらの LLOQ は，血漿試料 100 μL を用いて定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を分析した。

化合物A*の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェルオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。化合物A* の LLOQ は血漿試料 100 μL を用いて [redacted] ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を分析した。

dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted] 代謝物（[redacted]）の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェルオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 [redacted]（[redacted]）の LLOQ は，血漿試料 45 μL を用いてそれぞれ [redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を分析した。

方法（続き）：
被験者数：
計画被験者数と解析被験者数：

	投与群					
	第 1 群		第 2 群	第 3 群		第 4 群
	コホート 1	コホート 2	--	コホート 1	コホート 2	--
計画被験者数	7	7	12	7	7	12
全組入れ被験者数	6	7	12	7	7	12
試験完了被験者数	5	7	10	6	7	9
早期中止被験者数	1	0	2	1	0	3

安全性評価被験者数：

	第 1 群		第 2 群	第 3 群		第 4 群
安全性 N+	コホート 1	コホート 2	--	コホート 1	コホート 2	--
試験 1 日目から 7 日目まで（ABT-267 単独）	6	--	--	7	--	--
試験 8 日目から試験完了まで（ABT-267 + ABT-450/r）	6	--	--	7	--	--
試験 1 日目から 14 日目まで（ABT-450/r 単独）	--	7	--	--	7	--
試験 15 日目から試験完了まで（ABT-267 + ABT-450/r）	--	7	--	--	7	--
試験 1 日目から試験完了まで（ABT-267 + ABT-450/r + 化合物A*）	--	--	12	--	--	--
試験 1 日目から試験完了まで（ABT-267 + ABT-450/r +dasabuvir*）	--	--	--	--	--	12

+ 安全性 N＝ レジメンごとに安全性解析に組込んだ被験者の数
第 1 群：ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD
第 2 群：ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 150/100 mg QD + 化合物A* [redacted] mg QD
第 3 群：ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD
第 4 群：ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
薬物動態評価被験者数：

	第 1 群		第 2 群	第 3 群		第 4 群
薬物動態 N+	コホート 1	コホート 2	--	コホート 1	コホート 2	--
試験 1 日目（ABT-267 単独）	6	--	--	7	--	--
試験 1 日目（ABT-450/r 単独）	--	7	--	--	7	--
試験 1 日目（ABT-267 + ABT-450/r + 化合物A*）	--	--	12	--	--	--
試験 1 日目（ABT-267 + ABT-450/r + dasabuvir*）	--	--	--	--	--	12
試験 7 日目（ABT-267 単独）	6	--	--	7	--	--
試験 8 日目（ABT-267 + ABT-450/r）	6	--	--	7	--	--
試験 14 日目（ABT-450/r 単独）	--	7	--	--	7	--
試験 15 日目（ABT-267 + ABT-450/r）	--	7	--	--	7	--
試験 21 日目（ABT-267 + ABT-450/r）	5	7	--	6	7	--
試験 21 日目（ABT-267 + ABT-450/r + 化合物A*）	--	--	10	--	--	--
試験 21 日目（ABT-267 + ABT-450/r + dasabuvir*）	--	--	--	--	--	10

+　薬物動態 N＝ レジメンごとに薬物動態要約統計量に組込んだ被験者の数

第 1 群：ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD

第 2 群：ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 150/100 mg QD + 化合物A* [redacted] mg QD

第 3 群：ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD

第 4 群：ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID

本試験に参加した被験者 51 例の平均年齢は 37.3 歳（範囲 19–54 歳）で，平均体重 77.8 kg（範囲 51–114 kg），平均身長 172.9 cm（範囲 153–200 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：診断と主な組入れ基準：被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，妥当な避妊方法 1 つ以上を用いていた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267			ABT-450	リトナビル	化合物A*	dasabuvir*
剤形	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]カプセル剤	[redacted]錠	錠剤
含量（mg）	5	25	25	50	100	100	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量(ラベル表示の%)	97.5	99.6	99.0	102.3	99.9	92.8	97.6
製造場所	Abbott[a]	Abbott[a]	Abbott[b]	Abbott[a]	Abbott[a]	Abbott[a]	Abbott[a]
製造日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]と[redacted]	[redacted]と[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

a Abbott Laboratories, Lake County IL

b Abbott Laboratories, Ludwigshafen

投与期間：第 1 群の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始して同年[redacted]月[redacted]日に終了した。第 2 群の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始して同年[redacted]月[redacted]日に終了した。第 3 群の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始して同年[redacted]月[redacted]日に終了した。第 4 群の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始して同年[redacted]月[redacted]日に終了した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準：

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-267，ABT-450，リトナビル，化合物A* ，dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted] の薬物動態パラメータ値を見積もった。これらの薬物パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{trough}」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），時間 0 から 12 時間までの AUC［（以下「AUC_{12}」），dasabuvir* と dasabuvir*[redacted] についての値（第 4 群）］，投与量で正規化した C_{max} と AUC_{24}，dasabuvir* と dasabuvir*[redacted] についての投与量正規化 AUC_{12}（第 4 群），見かけの終末相消失速度定数［（以下「β」），試験 21 日目のみ］，及び終末相消失半減期［（以下「$t_{1/2}$」），試験 21 日目のみ］であった。第 1 群と第 3 群のコホート 1 につき，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 7 日目の比率として ABT-267 の蓄積比（以下「R_A」）を求めた。第 1 群と第 3 群のコホート 2 につき，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 14 日目の比率として ABT-450 及びリトナビルの R_A を求めた。第 2 群では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 21 日目の比率として ABT-267，ABT-450，リトナビル及び 化合物A* の R_A を求めた。第 4 群では，C_{max} 及び AUC_{12} の試験 1 日目に対する試験 21 日目の比率として dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted] の R_A を求めた。C_{max} と AUC_{24} の試験 7 日目に対する試験 8 日目の比率及び試験 7 日目に対する試験 21 日目の比率を用いてそれぞれ，ABT-450/r を単回投与した場合と反復投与した場合に同剤が ABT-267 に及ぼす影響を評価した。第 1 群と第 3 群のコホート 2 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 8 日目に対する試験 21 日目の比率として，定常状態に達した ABT-267 の存在下での ABT-450/r の R_A を求めた。

薬物動態：C_{max} 及び AUC_{24} の試験 14 日目に対する試験 15 日目の比率及び試験 14 日目に対する試験 21 日目の比率を用いてそれぞれ，ABT-267 を単回投与した場合と反復投与した場合に同剤が ABT-450/r に及ぼす影響を評価した。第 1 群と第 3 群のコホート 1 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 15 日目に対する試験 21 日目の比率として，定常状態に達した ABT-267 の存在下での ABT-450/r の R_A を求めた。

安全性：安全性は有害事象，身体診察，バイタルサイン及び臨床検査の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

第 1 群と第 3 群：反復測定解析を用い，試験 1 日目，2 日目，4 日目，6 日目，7 日目，7 日目，9 日目，10 日目，12 日目，14 日目，15 日目，16 日目，18 日目，19 日目，20 日目，21 日目及び 22 日目の該当するデータを使用して定常状態の ABT-267，ABT-450 及びリトナビルの C_{trough}（朝投与前）を評価した。モデルには，固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組込んだ。反復測定解析の枠組み内で，統計学的に有意な変化がみられなかった最も早い日を明らかにするために，試験日効果の差異に関して検定を行った。

ABT-450/r が ABT-267 に及ぼす影響を評価するために，第 1 群と第 3 群のコホート 1 から得た試験 1 日目，7 日目，8 日目及び 21 日目のデータを使用して ABT-267 の C_{max} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。モデルには，固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組込んだ。更に，平均対数値の差の反復測定解析から得た試験 7 日目に対する試験 21 日目の該当する値の比率を求めることによって ABT-267 の C_{max} 比及び AUC 比を算出した。反復解析モデルの枠組み内で得た平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって，これら比率算出値の 90%信頼区間を得た。

ABT-267 が ABT-450/r に及ぼす影響を評価するために，第 1 群と第 3 群のコホート 2 から得た試験 1 日目，14 日目，15 日目及び 21 日目のデータを利用して ABT-450/r の C_{max} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。モデルには，固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組込んだ。更に，平均対数値の差の反復測定解析から得た試験 14 日目に対する試験 21 日目の該当する値の比率を求めることによって ABT-450/r の C_{max} 比及び AUC 比を算出した。反復解析モデルの枠組み内で得た平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって，これら比率推定値の 90%信頼区間を得た。

第 2 群と第 4 群：反復測定解析を用い，試験 1 日目，2 日目，4 日目，6 日目，7 日目，10 日目，12 日目，14 日目，16 日目，18 日目，19 日目，20 日目，21 日目及び 22 日目の該当するデータを使用して定常状態の ABT-267，ABT-450，リトナビル，化合物A*（化合物A*は第 2 群のみ），dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]（dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]は第 4 群のみ）の C_{trough}（朝投与前）を評価した。モデルには固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組込んだ。この反復測定解析のモデルの枠組み内で，統計学的に有意な変化がみられなかった最も早い日を明らかにするために，試験日効果の差異に関して検定を行った。

統計手法（続き）

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて有害事象をコード化した。各投与群の各コホート内で，主要な器官別大分類（以下「SOC」）別と MedDRA 基本語別に，更に試験期間区分ごとに分けて試験投与下で発現した有害事象（治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。試験期間区分は次のとおりであった。第 1 群と第 3 群のコホート 1：2 試験期間区分（ABT-267 単独での試験 1 日目から 7 日目まで及び ABT-267 + ABT-450/r での試験 8 日目から試験完了まで）。第 1 群及び第 3 群のコホート 2：2 試験期間区分（ABT-450/r 単独での試験 1 日目から 14 日目まで及び ABT-267 + ABT-450/r での試験 15 日目から試験完了まで）。第 2 群：1 試験期間区分（ABT-267 + ABT-450/r + 化合物A* での試験 1 日目から試験完了まで）。第 4 群：1 試験期間区分（ABT-267 + ABT-450/r + dasabuvir* での試験 1 日目から試験完了まで）。

また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。各試験期間区分内で，任意の MedDRA 基本語での有害事象が 2 つ以上報告された被験者は，最も高度である事象を用いてその基本語で 1 回のみ計上した。ある SOC 内で 2 種類以上の事象が報告された被験者は，その SOC で 1 回のみ計上した。

臨床検査値は，本試験で用いた試験施設の基準値範囲に基づいて，低値，正常又は高値に分類した。事前に定めた基準に従って，異常高値（VH）又は異常低値（VL）であった臨床検査値異常を特定した。

事前に定めた基準に従って，異常高値又は異常低値であったバイタルサイン測定値異常を特定した。

ECG 上 QT 及び QTc 間隔の 450 msec を超える値とベースラインから 30 msec を超える変化並びに 60 msec を超える変化を特定した。これらを判定するために，ベースライン値とは試験 1 日目に治験薬を初回投与するより前，最後に測定した値であると定義した。

更に，ECG 測定においてベースラインと比較して何らかの傾向がないかどうかを評価するために，ECG データの目視検査を行った。

要約／結論

薬物動態の結果：次の表に，ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）をまとめた。

DAA 2 剤併用（第 1 群と第 3 群）：

	ABT-267 25 mg QD [redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD					
	第 1 群コホート 1				第 1 群コホート 2	
パラメータ（単位）	1 日目 267 単独	7 日目 267 単独	8 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r	15 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/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
C_{max}/Dose(ng/mL/mg)	1.50 ± 0.686	1.60 ± 0.628	2.69 ± 1.23	2.26 ± 1.10	2.56 ± 1.03	2.72 ± 1.18
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
AUC_{24}/Dose(ng•h/mL/mg)	13.7 ± 6.65	17.4 ± 8.55	29.2 ± 15.1	26.7 ± 13.8	24.3 ± 9.37	33.1 ± 14.4
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	35.3 ± 8.54	--	42.6 ± 41.6
β[b] (1/h)	--	--	--	0.020 ± 0.005	--	0.016 ± 0.012

注：267 = ABT-267，450/r = ABT-450/リトナビル

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$及びβは試験 21 日目投与後のみ算出

	ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD					
	第 3 群コホート 1				第 3 群コホート 2	
パラメータ（単位）	1 日目 267 単独	7 日目 267 単独	8 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r	15 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r
N	7	7	7	6	7	7
C_{max} (ng/mL)	332 ± 144	404 ± 199	477 ± 225	338 ± 135	296 ± 126	411 ± 140
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	1.66 ± 0.722	2.02 ± 0.994	2.39 ± 1.13	1.69 ± 0.673	1.48 ± 0.630	2.05 ± 0.700
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
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	16.1 ± 6.87	22.7 ± 10.5	26.6 ± 12.1	21.7 ± 9.02	14.8 ± 4.04	24.8 ± 6.46
$t_{1/2}$[a,b] (h)	-	-	-	27.5 ± 12.5	-	39.0 ± 10.2
β[b] (1/h)	-	-	-	0.025 ± 0.011	-	0.018 ± 0.005

注：267 = ABT-267，450/r = ABT-450/リトナビル

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$及びβは試験 21 日目投与後のみ算出

薬物動態の結果（続き）：

DAA 3 剤併用（第 2 群と第 4 群）：

	第 2 群 ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 150/100 mg QD + 化合物A* [redacted] mg QD		第 4 群 ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID	
パラメータ（単位）	1 日目	21 日目	1 日目	21 日目
N	12	10	12	10
C_{max} (ng/mL)	51.3 ± 19.2	48.6 ± 13.3	418 ± 103	367 ± 91.1
C_{max}/Dose(ng/mL/mg)	2.05 ± 0.767	1.94 ± 0.531	2.09 ± 0.514	1.83 ± 0.456
T_{max} (h)	4.8 ± 1.4	4.6 ± 1.5	4.8 ± 1.3	5.1 ± 1.2
AUC_{24} (ng•h/mL)	494 ± 195	590 ± 227	4260 ± 1130	4680 ± 1360
AUC_{24}/Dose(ng•h/mL/mg)	19.8 ± 7.82	23.6 ± 9.08	21.3 ± 5.67	23.4 ± 6.78
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	-	40.6 ± 11.8	-	38.2 ± 9.62
β^b (1/h)	-	0.017 ± 0.005	-	0.018 ± 0.005

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

DAA 2 剤併用（第 1 群と第 3 群）：

	ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD					
	第 1 群コホート 1		第 1 群コホート 2			
パラメータ（単位）	8 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r	1 日目 450/r 単独	14 日目 450/r 単独	15 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r
N	6	5	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1250 ± 939	5240 ± 4490	1400 ± 1420	4850 ± 4250	4710 ± 3880	4360 ± 4210
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	5.02 ± 3.76	21.0 ± 18.0	5.60 ± 5.68	19.4 ± 17.0	18.8 ± 15.5	17.4 ± 16.8
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
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	25.2 ± 15.3	79.0 ± 55.9	33.0 ± 32.4	84.9 ± 77.9	86.2 ± 72.4	76.5 ± 74.3
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	-	4.54 ± 0.674	-	-	-	5.20 ± 0.45
β^b (1/h)	-	0.153 ± 0.023	-	-	-	0.133 ± 0.011

注：267 = ABT-267，450/r = ABT-450/リトナビル

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

薬物動態の結果（続き）：

	ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD					
	第 3 群コホート 1		第 3 群コホート 2			
パラメータ（単位）	8 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r	1 日目 450/r 単独	14 日目 450/r 単独	15 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r
N	7	6	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1160 ± 1150	375 ± 276	2080 ± 1440	2960 ± 2210	496 ± 562	516 ± 515
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	4.65 ± 4.58	1.50 ± 1.11	8.30 ± 5.78	11.9 ± 8.84	1.98 ± 2.25	2.06 ± 2.06
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
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	21.1 ± 18.5	6.80 ± 3.15	36.9 ± 22.8	48.7 ± 39.1	9.79 ± 9.47	11.0 ± 10.3
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	5.41 ± 0.54	--	--	--	5.99 ± 1.13
β[b] (1/h)	--	0.128 ± 0.013	--	--	--	0.116 ± 0.021

注：267 = ABT-267，450/r = ABT-450/リトナビル

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$及びβは試験 21 日目投与後のみ算出

DAA 3 剤併用（第 2 群と第 4 群）：

	第 2 群 ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 150/100 mg QD + 化合物A* [redacted] mg QD		第 4 群 ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID	
パラメータ（単位）	1 日目	21 日目	1 日目	21 日目
N	12	10	12	10
C_{max} (ng/mL)	553 ± 971	369 ± 421	855 ± 650	1430 ± 958
C_{max}/Dose(ng/mL/mg)	3.68 ± 6.48	2.46 ± 2.81	3.42 ± 2.60	5.71 ± 3.83
T_{max} (h)	4.3 ± 1.8	5.3 ± 2.6	4.2 ± 1.2	4.7 ± 1.2
AUC_{24} (ng•h/mL)	3420 ± 5780	1720 ± 1590	5700 ± 4720	7390 ± 4230
AUC_{24}/Dose(ng•h/mL/mg)	22.8 ± 38.5	11.5 ± 10.6	22.8 ± 18.9	29.5 ± 16.9
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	6.04 ± 1.06	--	5.63 ± 0.93
β[b] (1/h)	--	0.115 ± 0.020	--	0.123 ± 0.021

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$及びβは試験 21 日目投与後のみ算出

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ±SD を次の表にまとめた。

DAA 2 剤併用（第 1 群と第 3 群）：

	ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD					
	第 1 群コホート 1		第 1 群コホート 2			
パラメータ（単位）	8 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r	1 日目 450/r 単独	14 日目 450/r 単独	15 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r
N	6	5	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1040 ± 463	2640 ± 1170	1090 ± 545	2450 ± 1210	2040 ± 656	1890 ± 855
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	10.4 ± 4.63	26.4 ± 11.7	10.9 ± 5.45	24.5 ± 12.1	20.4 ± 6.56	18.9 ± 8.55
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
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	74.5 ± 26.9	134 ± 32.1	86.1 ± 45.7	136 ± 57.3	129 ± 46.7	122 ± 53.9
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	3.99 ± 1.54	--	--	--	4.53 ± 0.55
β[b] (1/h)	--	0.174 ± 0.065	--	--	--	0.153 ± 0.019

注：267 = ABT-267，450/r = ABT-450/リトナビル
a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

	ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD					
	第 3 群コホート 1		第 3 群コホート 2			
パラメータ（単位）	8 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r	1 日目 450/r 単独	14 日目 450/r 単独	15 日目 267 + 450/r	21 日目 267 + 450/r
N	7	6	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	1130 ± 912	1520 ± 523	1360 ± 749	1560 ± 573	1180 ± 312	1340 ± 416
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	11.3 ± 9.12	15.2 ± 5.23	13.6 ± 7.49	15.6 ± 5.73	11.8 ± 3.12	13.4 ± 4.16
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 ± $_{24}$00	7480 ± 2590
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	63.7 ± 46.6	72.1 ± 27.4	66.1 ± 28.7	92.0 ± 33.4	66.6 ± 24.0	74.8 ± 25.9
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	5.24 ± 0.55	--	--	--	5.38 ± 0.82
β[b] (1/h)	--	0.132 ± 0.014	--	--	--	0.129 ± 0.020

注：267 = ABT-267，450/r = ABT-450/リトナビル
a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

薬物動態の結果（続き）：

DAA 3 剤併用（第 2 群と第 4 群）：

	第 2 群 ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 150/100 mg QD + 化合物A* [redacted] mg QD		第 4 群 ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID	
パラメータ（単位）	1 日目	21 日目	1 日目	21 日目
N	12	10	12	10
C_{max} (ng/mL)	963 ± 472	1470 ± 547	1060 ± 486	1420 ± 348
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	9.63 ± 4.72	14.7 ± 5.47	10.6 ± 4.86	14.2 ± 3.48
T_{max} (h)	4.4 ± 1.7	5.3 ± 2.6	4.4 ± 1.0	3.8 ± 1.2
AUC_{24} (ng•h/mL)	6030 ± 3070	8710 ± 3450	6760 ± 2810	10300 ± 2120
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	60.3 ± 30.7	87.1 ± 34.5	67.6 ± 28.1	103 ± 21.2
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	--	5.47 ± 1.21	--	5.21 ± 0.87
β^b (1/h)	--	0.127 ± 0.029	--	0.133 ± 0.022

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

化合物A* の薬物動態パラメータの平均値± SD を次の表にまとめた。

DAA 3 剤併用（第 2 群）：

	第 2 群 ABT-267 25 mg QD ([redacted] +ABT-450/r 150/100 mg QD + 化合物A* [redacted] mg QD	
パラメータ（単位）	1 日目	21 日目
N	12	10
C_{max} (ng/mL)	1820 ± 780	1160 ± 662
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	4.54 ± 1.95	2.90 ± 1.65
T_{max} (h)	4.8 ± 1.7	4.6 ± 1.6
AUC_{24} (ng•h/mL)	17000 ± 6970	9300 ± 3810
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	42.5 ± 17.4	23.3 ± 9.54
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	--	7.86 ± 1.15
β^b (1/h)	--	0.088 ± 0.013

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の薬物動態パラメータの平均 ± SD を次の表にまとめた。

DAA 3 剤併用（第 4 群）：

	第 4 群 ABT-267 200 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 250/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID	
dasabuvir* のパラメータ（単位）	1 日目	21 日目
N	12	10
C_{max} (ng/mL)	1450 ± 475	1420 ± 373
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.63 ± 1.19	3.54 ± 0.933
T_{max} (h)	3.4 ± 0.8	3.3 ± 0.8
AUC_{12} (ng•h/mL)	9970 ± 2980	10100 ± 2780
AUC_{12}/Dose (ng•h/mL/mg)	24.9 ± 7.45	25.3 ± 6.94
AUC_{24} (ng•h/mL)	19000 ± 6070	17200 ± 5300
AUC_{24}/Dose (ng•h/mL/mg)	47.6 ± 15.2	43.1 ± 13.3
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	--	8.71 ± 1.35
β^b (1/h)	--	0.080 ± 0.012
dasabuvir*[redacted]代謝物のパラメータ（単位）	1 日目	21 日目
N	12	10
C_{max} (ng/mL)	794 ± 233	671 ± 210
T_{max} (h)	4.2 ± 0.9	4.1 ± 0.7
AUC_{12} (ng•h/mL)	5250 ± 1860	4650 ± 1750
AUC_{24} (ng•h/mL)	9330 ± 3300	7290 ± 2830
$t_{1/2}^{a,b}$ (h)	--	6.27 ± 1.52
β^b (1/h)	--	0.111 ± 0.028

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ 及び β は試験 21 日目投与後のみ算出

安全性に関する試験成績：試験したレジメンは，被験者の忍容性はおおむね良好であった。特に，報告された有害事象にパターンはみられず，ABT-267 を 25 mg から 200 mg に増量しても用量反応性は認められなかった。ABT-450/r 250/100 mg と ABT-267 及び dasabuvir* とを併用投与した際に，被験者 1 例にグレード 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）上昇が発現した。この事象は，ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回を ABT-267（200 mg 1 日 1 回）及び dasabuvir*（[redacted] mg 1 日 2 回）と併用すると，ALT の上昇を伴うことがあることを示唆している。ABT-450/r 150/100 mg を 1 日 1 回投与した場合には臨床的に意義のある ALT 上昇は発現せず，ABT-267 を単独投与した場合も ALT 上昇は生じなかった。
本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。被験者 5 例が，有害事象 1 件以上が発現したために本試験を中止された。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化，並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値などの他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：

DAA 2 剤併用

ABT-450/r と ABT-267

ABT-267 25 mg 又は 200 mg を ABT-450/r 250/100 mg と併用投与したところ，定常状態に到達した ABT-267 の曝露量は，ABT-267 を単独投与して定常状態に到達した場合に比べ，ごくわずか（47%以下）に影響を受けた。ABT-450/r 250/100 mg 投与で定常状態にある ABT-450 の濃度は，ABT-267 25 mg によって影響を受けなかった。しかし，ABT-450/r 250/100 mg を ABT-267 200 mg と併用投与後，定常状態の ABT-450 の濃度は ABT-450 を単独投与した場合に比べ 79%から 85%低くなった。

DAA 3 剤併用

ABT-450/r，ABT-267 及び化合物A*

定常状態に到達した 化合物A* の曝露量は，化合物A* を単独投与した場合と同程度であった（約 20%低下）（試験間比較）。定常状態に到達した ABT-267 の曝露量は，定常状態で ABT-267 を単独投与した場合と同程度であった（22%から 36%上昇）（群間比較）。

ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir*

定常状態に到達した ABT-450 の曝露量は，ABT-450 を単独投与した場合に比べ 40%から 71%低かった（群間比較）。定常状態に到達した ABT-267 の曝露量は，ABT-267 200 mg を単独投与した場合の ABT-267 の定常状態での曝露量や，ABT-450/r 250/100 mg を併用投与した場合の ABT-267 の定常状態での曝露量とも同程度であった（群間比較）。ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 200 mg 1 日 1 回と併用し，定常状態に到達した dasabuvir* の曝露量は，dasabuvir* を単独投与した場合に比べて約 50%から 60%高かった（試験間比較）。

本試験で評価した併用薬の組み合わせ（DAA 2 剤か，DAA 3 剤か）を問わず，リトナビルの曝露量は ABT-450/r を単独投与した場合の定常状態での曝露量よりわずか（43%以下）に低かった。

ABT-267 25 mg が ABT-450 の曝露量にごくわずかの影響しか及ぼさなかったため，今後の試験では，ABT-450 と併用投与する ABT-267 の用量として 25 mg を検討することとする。他の DAA 併用では，併用投与した場合に認められる曝露量のわずかな差が有効性に重大な影響を及ぼすとは考えられず，今後の試験で併用投与するにあたって有効性を得るために用量調整する必要はない。

試験したレジメンは，被験者の忍容性はおおむね良好であった。特に，認められた有害事象にパターンはみられず，ABT-267 を 25 mg から 200 mg に増量しても用量反応性は認められなかった。

ABT-450/r 250/100 mg と ABT-267 及び dasabuvir* とを併用投与時に，被験者 1 例にグレード 3 の ALT 上昇が発現した。この事象は，ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回と ABT-267（200 mg 1 日 1 回）及び dasabuvir*（[redacted] mg 1 日 2 回）とを併用投与すると，ALT 上昇を伴うことがあることを示唆している。ABT-450/r 150/100 mg を 1 日 1 回投与した場合には臨床的に意義のある ALT 上昇は発現せず，ABT-267 を単独投与した場合も ALT 上昇は生じなかった。

2.7.6.21 M[redacted]-602 試験（5.3.3.2-1 項）［参考資料］

2.7.6.21.1 試験方法

表 2.7.6.21-1. 試験の概要

治験の標題：未治療の慢性 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1 感染被験者を対象としてリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），dasabuvir* 又は 化合物A* をそれぞれ単独で反復投与したとき及びペグインターフェロン α-2a 及びリバビリン（以下「PegIFN/RBV」）と反復併用投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価する無作為化盲検プラセボ対照用量設定試験	
治験調整医師：[redacted]	
治験実施施設：米国及びプエルトリコの 25 施設	
公表文献：抄録 3 報	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：2010 年 3 月 2 日 最後の被験者の最終来院日：2012 年 1 月 27 日	開発フェーズ：第 IIa 相
目的： この試験の主目的は，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 ABT-450/r，dasabuvir* 又は 化合物A* をそれぞれ単独で 3 日間反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価することにあった。 この試験の副次的目的は，ABT-450/r，dasabuvir* 及び 化合物A* をそれぞれ pegIFN/RBV と 12 週間併用投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価すること，未治療の HCV 感染被験者を対象として ABT-450，dasabuvir* 及び 化合物A* に対するウイルス耐性の出現及び残存を評価し，耐性がウイルス量減少の動力学及びリバウンドに及ぼす影響を明らかにすること，*in vitro* サブゲノムレプリコン系を用いて一連のタイムポイントでの治験薬に対する表現型耐性を評価し，表現型耐性と変異の特異的パターンとの経時的な相関を検討すること，並びに HCV 特異的な健康関連 quality of life（以下「HCVQoL」：ここでは，HCV 患者報告アウトカム（以下「PRO」）パラメータ，包括的 HRQoL パラメータ及び健康状態の効用値（患者の選好）を評価することにあった。	
方法： これは，米国及びプエルトリコの約 30 施設で慢性 HCV ジェノタイプ 1 の感染被験者最大 75 例を登録する第 IIa 相無作為化盲検プラセボ対照用量設定試験であった。試験は，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 ABT-450/r，dasabuvir* 又は 化合物A* を 3 日間単剤療法，続いて 81 日間（12 週間から単剤療法期間の 3 日間を引いた日数）ABT-450/r，dasabuvir* 又は化合物A* に pegIFN/RBV を追加して投与し，その後 36 週間 pegIFN/RBV のみの療法を行ったときの安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を検討すべくデザインしたものであった。治験実施計画書の第 2 回目の変更によって，ABT-450/r 投与群に無作為化によって割付けられた被験者が，その後の来院のすべての時点で RVR が達成され，HCV RNA が 25 IU/mL 未満であった場合，投与 24 週時点又はそれ以降に pegIFN/RBV 投与を中止することができることとした。また，この試験は，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における ABT-450/r，dasabuvir* 及び 化合物A* に対する耐性の進化並びに持続をモニタリングし，評価するようデザインした。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者 75 例 / 解析被験者 74 例	

診断と主な組入れ基準： HCV ジェノタイプ 1 感染被験者の選択により，未治療の HCV 感染被験者を対象として ABT-450/r, dasabuvir* 又は 化合物A* を連日投与したときの安全性及び薬物動態を評価するだけではなく，ABT-450/r, dasabuvir* 又は 化合物A* を単独投与したとき及びこれら薬剤を pegIFN/RBV と併用投与したときの抗ウイルス活性を評価することが可能であった。HCV 感染に対して実験的 HCV 療法を含む治療歴のある被験者は，ABT-450/r, dasabuvir* 又は 化合物A* を単剤療法として投与したとき及び pegIFN/RBV と併用投与したときに，これら薬剤の抗ウイルス活性への影響を及ぼす受ける可能性があるため，本試験から除外した。この試験は，肝疾患の進行の徴候がみられない HCV ジェノタイプ 1 感染被験者のみに登録を限り，これにより，健康被験者を対象としたこれまでの投与で観察されなかった予測外の薬物動態や他の有害作用のリスクを抑えた。 他の多くの点では健康な慢性 HCV 感染被験者は，AST 値及び ALT 値の上昇レベルが安定しており，ABT-450/r, dasabuvir* 又は 化合物A* を投与される予定の患者母集団の代表となると考えられたため，トランスアミナーゼ値が基準値上限（以下「ULN」）の 5 倍までの HCV 感染被験者を登録することを許可した。本試験のために選択した 18 歳から 65 歳までという年齢範囲も，目標患者母集団の代表となるように意図した。これと同じく，HCV 感染患者母集団は BMI が比較的高い患者が相当な割合を占める。第 1 相試験では ABT-450/r, dasabuvir* 及び 化合物A* の安全性プロファイル並びに薬物動態プロファイルが許容可能なものであったため，本試験の治験実施計画書では，BMI が 35 kg/m^2 までの被験者を組入れることとした。
被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号： 治験薬レジメンは，ABT-450/r 50/100，100/100 及び 200/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」），化合物A* [redacted] 及び [redacted] mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted] 及び [redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」），pegIFN 180 µg 週 1 回皮下注射並びに RBV は体重に基づき 1000 から 1200 mg を 1 日 2 回の分割経口投与であった。 DAA 治験薬は，経口投与用として以下を提供した。ABT-450 50 mg 硬ゼラチンカプセル剤（バルクロット番号 [redacted] 及びそれにマッチさせたプラセボ，バルクロット [redacted]）；リトナビル 100 mg [redacted] カプセル剤（バルクロット番号 [redacted] 及びそれにマッチさせたプラセボ，バルクロット [redacted]）；化合物A* [redacted] mg 錠（バルクロット番号 [redacted] 及びそれにマッチさせたプラセボ，バルクロット [redacted]）；及び dasabuvir* [redacted] mg 錠（バルクロット番号 [redacted] 及びそれにマッチさせたプラセボ [redacted]）。 RBV は経口投与用に 200 mg 錠（バルクロット番号 [redacted]）として提供した。 pegIFN は 180 µg/0.5 mL 皮下注射製剤（バルクロット番号 [redacted] 及び [redacted]）として提供した。
投与期間：DAA 単剤療法 3 日間，DAA を pegIFN/RBV と 81 日間併用投与，その後 pegIFN/RBV を更に最大 36 週間投与
対照療法，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号： 該当なし

評価基準

有効性：

有効性の主要評価項目は，ABT-450/r，dasabuvir* 又は化合物A* を単剤療法中での（試験 4 日目の朝投与前まで），ベースラインからの $\log_{10}$ HCV RNA レベルの最大減少量であった。有効性の副次的評価項目は，RVR（投与 4 週時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満になること）が得られた被験者の百分率及び部分 EVR（投与 12 週時点で HCV RNA の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL を上回ること）又は完全 EVR（ABT-450/r，dasabuvir*，化合物A*又はプラセボ投与 12 週時点で HCV RNA が 25 IU/mL 未満になること）が得られた被験者の百分率であった。

耐性：

投与前の耐性に関連した標的遺伝子変異の存在，及び経時的にみた耐性に関連した標的遺伝子変異の発現を評価した。また，治験薬に対する表現型耐性の程度（野生型ウイルスと比較した感受性の倍率変化）を評価した。

健康関連 Quality of Life 尺度：

疾患特異的 HRQoL，包括的な HRQoL 及び健康状態の効用値（Health State Utility）を，それぞれ HCVQoL，SF-36 及び EQ-5D を用いて計測した。各インストルメントは，今回の使用のためにバリデートされたものであった。時間，治療及び反応に関して HRQoL スコア及び健康状態の効用値の変化を計測して解析した。

薬物動態：

C_{max}，T_{max} 並びに AUC からなる ABT-450，リトナビル，化合物A*，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」）の薬物動態パラメータ値は，試験 1 日目及び 3 日目の投与間隔に対して，Phoeni™ WinNonlin®，バージョン 6.1（Pharsight Corporation, Mountain View, CA）を用い，ノンコンパートメント法によって求めた。ABT-450，リトナビル及び化合物A* に関しては，濃度-時間データから 24 時間の濃度（以下「C_{24}」）を直接得た。dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の 12 時間の濃度（以下「C_{12}」）は，朝投与 12 時間後の濃度であった。また，投与量正規化 C_{max}，C_{24} 及び AUC 値は，設定する各薬物動態パラメータ値をそれぞれの投与量で除して算出した。

安全性：

本試験中，安全性評価は有害事象モニタリング，バイタルサイン，身体診察，ECG 及び臨床検査の評価によって実施した。

統計手法

有効性：

以下に規定した有効性評価項目では，ABT-450/r 投与群（A 群，C 群及び E 群）とプラセボ投与群との間，化合物A* 投与群（G 群，I 群及び K 群）とプラセボ投与群との間，並びに dasabuvir* 投与群（M 群及び O 群）とプラセボ投与群との間で一対比較を実施した。このパイロット試験では，複数の評価項目，タイムポイント又は比較において調整を行わなかった。ABT-450/r 投与群のうち，投与 48 週時より前に pegIFN/RBV 投与を中止することができ，実際に中止することを選択した被験者での pegIFN/RBV 後解析には，追加の比較が組込まれた場合がある。

有効性の主要評価項目は，ABT-450/r，dasabuvir* 又は化合物A* 単剤療法中（試験 4 日目の朝投与前まで），ベースラインからの $\log_{10}$ HCV RNA レベルの最大減少量であった。

ベースライン値とは，試験 1 日目の初回投与より前に得た最終測定値であった。単剤療法中の最大減少量とは，試験 1 日目の治験薬初回投与後から試験 4 日目の治験薬初回投与前までの任意の時間に得られた $\log_{10}$ HCV RNA レベルの最低値までのベースラインからの変化量であった。投与群ごとに，被験者数，平均値，中央値，標準偏差及び範囲を用いてこの評価項目を記述的に要約した。最大減少量は一元配置共分散分析（以下「ANCOVA」）内で対比を用い，投与群を因子とし $\log_{10}$ HCV RNA レベルのベースライン値を共変量として組込み要約し，適切な投与群間で比較した。

統計手法（続き）

有効性（続き）：

投与 4 週時点でウイルス量の RVR を達成し，投与 12 週時点又は最終投与（DAA 治験薬）来院時にウイルス量の完全 EVR 又は部分 EVR を達成した被験者の百分率を，Fisher の直接確率検定を用いて投与群間で比較した。

有効性評価項目には更に，SVR（試験 72 週時点で HCV RNA 量が定量限界未満に低下）を達成した被験者の百分率があった。Fisher の直接確率検定を用い，投与群間で SVR を達成した被験者の百分率を比較した。

ABT-450/r，化合物A* 又は dasabuvir* の濃度と薬力学（抗ウイルス効果）との間の曝露量-反応関係を検討した。

HCV サブタイプ（1a 又は 1b）別及び IL28B ジェノタイプ（CC，TC 又は TT）別に，有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関してサブグループ解析を実施した。

耐性：

投与前の耐性に関連した標的遺伝子変異の存在及び経時的にみた変異に関連した標的遺伝子変異の発現を要約した。適宜，用量，投与期間及び / 又は併用療法別に定めた治験薬投与被験者のサブグループ内で変異を要約した。試験した各ベースライン後タイムポイントにおける ABT-450，dasabuvir* 及び 化合物A* のベースライン値及び適切なプロットタイプ参照標準の両者と比較した EC_{50} 値の倍率変化を算出することによって表現型耐性の程度を評価した。化合物ごとに，投与群別に各タイムポイントでの倍率変化を要約し，Kruskal Wallis 検定を用いて適切な投与群間の差の検定を実施した。

十分なデータを入手することができれば，特定の標的遺伝子耐性変異と治験薬に対する表現型耐性の程度との関連性を，ロジスティック回帰又は他の適切な方法を用いて解析した。

健康関連 Quality of Life 尺度：

試験–1 日目（ベースライン）及び 18 日目並びに試験 4，8，12，24，36，48/EOT 及び PTW 24 週時点で，自己記入式包括的 SF-36 インストルメント（36 項目），疾患特異的 HCVQoL インストルメント（質問 16 項目）及び EQ-5D 健康状態の効用度インストルメント（5 項目に VAS 1 つを加えたもの）によって，薬剤投与が被験者の健康関連 quality of life PRO に及ぼす影響を評価した。試験 4 日目には，EQ-5D VAS 評価のみを実施した。

統計手法（続き）

患者報告アウトカム：

HCVQoL におけるベースライン（試験–1 日目）から試験 18 日目並びに試験 4，8，12，24，36，48/EOT 及び PTW 24 週時までのスコアの平均変化及び SF-36 スコアを算出した。自己記入式 HCVQoL インストルメントに対する被験者の回答を，項目ごと及び総スコアで評価した。SF-36 に対する被験者の回答は，要素 8 つから身体的側面の QOL サマリー（Physical Component Summary，以下「PCS」）尺度及び精神的側面の QOL サマリー（Mental Component Summary，以下「MCS」）尺度で測定した。投与群ごとに，HCVQoL の各項目及び総スコア並びに SF-36 の要素 8 つ及び PCS 尺度と MCS 尺度での要約統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）を求めた。EQ-5D の 5 つの次元に対する被験者の回答を，5 つの次元それぞれに対する回答を 1 桁とし，これらを合わせ 5 桁のコードを用いて固有の健康状態とした。この EQ-5D 状態を，様々な母集団のしかるべきスコア化アルゴリズムを使用して 1 つの選好重み付け健康指標スコアに変換した。EQ-5D の健康指標スコア及び VAS スコアにおけるベースライン（試験–1 日目）から試験 18 日目並びに試験 4，8，12，24，36，48/EOT 及び PTW 24 週時までの平均変化を算出した。投与群ごとに，健康指標スコア及び VAS スコアでの要約統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）を求めた。

固定効果とし投与群，測定日及び投与群と測定日との間に生じる可能性がある二元配置交互作用を，ランダム効果として被験者を，ベースライン時スコアを共変量（$\log_{10}$ HCV RNA レベルのベースラインをはじめ他の共変量を組込むこともあった）とし，HCVQoL 総スコア及び EQ-5D 健康指標スコアにおけるベースラインからの変化に対して，反復測定 ANCOVA 解析を実施した。また，適切な QoL サマリーの尺度を従属変数とし，HCV ウイルス量を独立変数（他の因子を組込むこともある）とする回帰分析を実施してこれら 2 つの測定値の間の関連性を検討した。

薬物動態：

被験者ごと及び投与群ごとに，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，化合物A* 及び生じる可能性がある代謝物の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータを表にまとめた。サンプリング時点及びパラメータごとに，要約統計量を算出した。

試験 1 日目及び 3 日目の ABT-450，リトナビル，化合物A*，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物の投与量正規化 C_{max} 及び AUC の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。モデルには，ランダム効果として被験者を組込んだ。また，モデルにはレジメン，投与日及びレジメンと投与日との交互作用の効果を組込んだ。体重，性別，年齢及び喫煙状況の諸変数は可能性のある共変量とみなした。これら変数候補を最終モデルに組入れるための必要条件は，回帰係数が水準 0.10 で有意であることであった。ABT-450 に関する解析では，最終モデルに体重及び性別を組込んだ。リトナビルに関する解析では，性別及び喫煙状況を共変量として組込んだ。化合物A* 及び dasabuvir* の代謝物に関する解析では，体重を共変量として組込んだ。dasabuvir* に関する解析では，最終モデルに年齢及び体重を組込んだ。ABT-450 では，用量レベル効果での適切な差異に関して，用量による不変性の一次の仮説検定（用量比例性又は線形性を示すとの仮説）を実施した。検定を投与日ごとに実施した。また，更に情報を得るため，各投与日のレジメン間で一対比較を実施した。リトナビルでは，混合モデルの枠組み内で様々なレジメンの比較に関して一次検定を実施した。

統計手法（続き）

安全性：

安全性解析には，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を組入れた。

MedDRA を用いて有害事象をコード化した。主要な器官別大分類別及び MedDRA 基本語別に，投与群ごとに分けて ABT-450, dasabuvir*，化合物A* 又はマッチさせたプラセボ（治験薬いずれかのプラセボ）による試験投与下で発現した有害事象（無作為化した治験薬の投与開始した後から投与 30 日後までに始まるか重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数及び百分率を表にまとめ，Fisher の直接確率検定を用いて適切な投与群間で比較した。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び DAA 治験薬，pegIFN 又は RBV との関連性別に更に分けて表にまとめた。任意の MedDRA 基本語での有害事象が 2 つ以上報告された被験者は，重症度評価の表では最も高度の事象を用い，治験薬との関連性の表では最も関連性が高い事象を用いてその基本語で 1 回のみ計上した。ある器官別大分類で 2 種類以上の事象が報告された被験者は，その器官別大分類で 1 回のみ計上した。

臨床検査値のベースラインからの平均変化を投与群別に，来院ごとにまとめた。ベースライン値とは，治験薬の初回投与より前に得た最終測定値であった。ベースラインからベースライン後の各来院までの平均変化をまとめ，要素として投与群を組入れた ANOVA モデル内での差異を用いて適切な投与群間での群間差を解析した。

臨床検査データの各値を，本試験で用いた臨床検査の基準値範囲に基づいて低値，正常値又は高値に分類した。ベースライン後に臨床検査値が正常値範囲に基づく低値 / 正常値から高値及び高値 / 正常値から低値に変動した被験者の数及びパーセントを，投与群別にまとめた。

更に，投与群別及び全投与群で，ベースライン後測定値が，事前に定めた臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）臨床検査値の基準を満たす被験者の数と百分率をまとめた。パラメータごとに，PCS 臨床検査値が認められた被験者の百分率に関して，Fisher の直接確率検定を用いて適切な投与群間で比較した。

体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍及び体重のベースラインからベースライン後の各来院までの平均変化をまとめ，要素として投与群を組入れた ANOVA モデル内での差異を用いて適切な投与群間での群間差を解析した。ベースライン後測定値が事前に定めた PCS バイタルサイン値の基準を満たす被験者の出現頻度及び百分率をまとめた。基準を満たす値が生じた被験者の百分率を，Fisher の直接確率検定を用いて適切な投与群間で比較した。

要約／結論

有効性に関する試験成績：

ABT-450/r，化合物A*又は dasabuvir*を 3 日間単独投与，及び pegIFN 及び RBV を 81 日間併用投与し（総投与期間 12 週間），DAA 投与後 48 週まで HCV RNA 量をモニタリングした。有効性の主要評価項目である ABT-450/r，dasabuvir*又は 化合物A*単剤療法中の $\log_{10}$ HCV RNA レベルのベースラインからの最大減少量は，ABT-450/r 単剤療法を受けた被験者（N = 24）は平均 4.03 $\log_{10}$ IU/mL で，化合物A*単剤療法を受けた被験者（N = 23）は平均 1.25 $\log_{10}$ IU/mL，dasabuvir*単剤療法を受けた被験者（N =16）は平均 1.02 $\log_{10}$ IU/mL であったのに対して，プラセボを投与された被験者（N = 11）は 0.36 $\log_{10}$ IU/mL であり，プラセボとのそれぞれ一対比較で $p < 0.016$ であった。

また，治験実施計画書に規定したとおり，HCV サブタイプ別及び IL28B ジェノタイプ別に有効性の主要評価項目を解析した。ABT-450/r の 3 群いずれも，HCV RNA の最大減少量の平均値には，HCV サブタイプ 1a 被験者及びサブタイプ 1b 被験者両者ともプラセボ投与群との間に統計学的有意差がみられた。登録した HCV ジェノタイプ 1b 被験者が少数であったため，治療効果に関して HCV サブジェノタイプ別に分けて意義のある比較をすることは難しい。しかし，概して，ABT-450/r は HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者及びジェノタイプ 1b 感染被験者に対して同程度の効力を有すると思われるのに対して，化合物A*及び dasabuvir*は，HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に対してより効力が弱いように思われる。IL28B ジェノタイプに関しては，C/C，C/T 又は T/T ジェノタイプを有する被験者間で治療効果に差はみられなかった。全体として，ABT-450/r は治療が困難である HCV サブタイプ 1a を有する被験者及び IL28B 非 CC ジェノタイプを有する被験者でも同程度の効力を有することがわかる。

有効性の副次的評価項目では，ABT-450/r を投与された 24 例中 21 例（87.5%），dasabuvir*を投与された 16 例中 8 例（50.0%），化合物A*を投与された 23 例中 7 例（30.4%）及びプラセボを投与された 11 例中 1 例（9.1%）が，投与 4 週時点で RVR を達成した。ABT-450/r を投与された全例，dasabuvir*を投与された全例及び 化合物A*を投与された全例での RVR 達成率には，それぞれプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（$p < 0.042$）。更に，ABT-450/r を投与された 24 例中 23 例（95.8%），dasabuvir*を投与された 16 例全例（100%），化合物A*を投与された 23 例中 20 例（87.0%）及びプラセボを投与された 11 例中 4 例（36.4%）は，投与 12 週時点で部分 EVR を達成した。ABT-450/r を投与された全例，dasabuvir*を投与された全例及び 化合物A*を投与された全例での部分 EVR 達成率には，それぞれプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（$p < 0.005$）。また，ABT-450/r を投与された 24 例中 22 例（91.7%），dasabuvir*を投与された 16 例中 12 例（75.0%），化合物A*を投与された 23 例中 16 例（69.6%）及びプラセボを投与された 11 例中 2 例（18.2%）は，投与 12 週時点で完全 EVR を達成した。ABT-450/r を投与された全例，dasabuvir*を投与された全例及び 化合物A*を投与された全例での完全 EVR 達成率には，それぞれプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（$p < 0.009$）。

要約／結論（続き）

有効性に関する試験成績（続き）：

有効性の主要変数及び副次的変数に加えて，SVR12 及び SVR24 の値を求めた。ABT-450/r を投与された 24 例中 20 例（83.3%），化合物A* を投与された 23 例中 12 例（52.2%），dasabuvir* を投与された 16 例中 10 例（62.5%）及びプラセボを投与された 11 例中 1 例（9.1%）が SVR12 及び SVR24 を達成した。ABT-450/r を投与された全例，dasabuvir* を投与された全例及び化合物A* を投与された全例での SVR12 達成率及び SVR24 達成率には，それぞれプラセボとの間に統計学的有意差が認められた（$p \leq 0.024$）。標本数により解釈に限界があるものの，ABT-450/r が高用量であるほど，それに伴って SVR 達成率が高くなることを示唆する傾向が認められた。全体として，プラセボ投与群の 1 例，ABT-450/r 投与群の 3 例，化合物A*投与群の 3 例及び dasabuvir*投与群の 3 例が，DAA 又はプラセボの投与完了後に再燃した。

耐性に関する試験成績：

ABT-450

ABT-450 投与群には，投与前，HCV NS3 プロテアーゼの耐性に関連した変異を有する被験者はみられなかった。SVR24 を達成できなかった被験者 4 例中 3 例は，ウイルス学的治療不成功の時点で NS3 の遺伝子配列の中に耐性に関連する変異が確認された。この 3 例中 1 例は，ウイルス学的治療不成功後，最初に入手した耐性解析用の試料には NS3 の耐性に関連するアミノ酸変異 D168V が存在したが，その後遺伝子解析した試料には耐性に関連するアミノ酸の変異は存在していなかった。もう 1 例では，ウイルス学的再燃後に NS3 に耐性に関連するアミノ酸変異 R155K が検出され，この変異は投与 24 週後の時点まで残存した。3 例目は，3 日間の単剤療法終了時点で約 4.0 $\log_{10}$ HCV RNA 減少を達成したが，ABT-450/r を pegIFN/RBV と併用して継続療法中にウイルス量は横ばいとなった。NS3 プロテアーゼの耐性に関連する変異 R155K が検出され，ABT-450 + PegIFN/RVB を併用で実薬投与中であったが，この耐性に関連する変異の検出と同時にアミノ酸配列 36 位及び 132 位に変異が認められた。投与後 24 週時にウイルス学的再燃が発現した被験者 1 例には，NS3 の耐性に関連するアミノ酸変異は存在しなかった。表現型解析により，ウイルス学的治療不成功となった被験者の試料中に D168V 変異が存在すると，ABT-450 に対する耐性が 100 倍を超える増加につながるのに対して，R155K 変異は付与する耐性のレベルが低いことが示された。

化合物A*

化合物A* 投与群には，投与前，被験者 23 例中 1 例が耐性に関連するアミノ酸変異を有した。この被験者は，NS5B に S556G アミノ酸変異を有し，プロトタイプ参照と比べて 13.4 倍の表現型耐性を伴った。化合物A*投与群の 23 例中 11 例は SVR24 を達成しなかった。ウイルス学的治療不成功となった被験者のうち試料の入手ができた 9 例中 8 例には，シグニチャーのアミノ酸位置で耐性に関連する変異が出現した。最も多く出現した変異は，5 例にみられた M414T 又は M414I 及び 5 例にみられた S556G であった。3 例にはアミノ酸変異 C316Y が認められ，この変異には高い表現型耐性が伴った。

DAA 投与を完了した時点で，クローンシークエンスによって明らかにされた C316Y 変異の保有率は低く，表現型耐性の低下も伴っている。被験者 3 例は，DAA 投与後も変異が高い保有率で残存した。この 3 例では，これらの変異（Y448H，G554S 及び S556R）が表現型耐性を伴った。また，化合物A* を投与された被験者では M414 変異及び S556 変異が残存することがわかったが，これらの変異に伴う耐性のレベルは低かった。

要約／結論（続き）

耐性に関する試験成績（続き）：

dasabuvir*

dasabuvir*投与群の投与前，被験者 16 例中 3 例が NS5B に耐性に関連するアミノ酸変異を有した。このうち 2 例は NS5B に S556G アミノ酸変異を有し，1 例は M414I 変異を有した。これらの変異は，この 3 例の HCV 試料の表現型解析から dasabuvir* に対する低いレベルの耐性を付与することが明らかになった。この全 3 例は SVR24 を達成した。dasabuvir* による 3 日間の単剤療法後，全例の表現型耐性ともベースライン試料と比較して未変化であった。単剤療法を終了した時点で，被験者にはアミノ酸の耐性変異が 556 位で最もよくみられた。

被験者 6 例 - dasabuvir*投与群でそれぞれ 3 例は，SVR24 を達成しなかった。再燃時点又はdasabuvir* を pegIFN/RBV と併用して継続投与中にウイルス量が横ばいとなった時点で，表現型耐性の増加が測定され，それと同時にアミノ酸耐性変異の保有率の上昇がみられた。ウイルス学的治療不成功となった被験者の試料では，S556G が優勢な耐性変異であり，dasabuvir* 療法の終了後もこの変異の保有は持続した。

患者報告アウトカムに関する試験成績：

各投与群とも，ベースライン時の HCV-PRO 総スコアの平均値は 70 ポイントを上回った（範囲 72–86）。これは，試験組入れ時点での被験者の機能及び健康状態が比較的良好であったことを示している。HCV-PRO 総スコアは治療期間を通して漸進的に低下し，EODT 時点で–8 ポイント（プラセボ群）から–16 ポイント（dasabuvir* 群）低下し，おおむね DAA 後 24 週時点で最低スコア（範囲：–11 – 26 ポイント）に達した。DAA 投与群では，EOT の時点でこの低下がプラトーに到達した。ABT-450 投与群は EOT 時点での低下が最も大きかった（–27.4 ポイント）。しかし，プラセボ投与群は EOT 時点で–1.88 ポイントの低下を示しており，結果に変動がみられた。投与後 24 週時，プラセボ投与群の HCV-PRO 総スコアは–9 ポイントであったが，DAA 投与群はいずれもスコアがほぼベースライン値に復していた。反復測定 ANCOVA は，HCV-PRO 総スコアの低下に関して ABT-450 群のみがプラセボと比較して統計学的に有意であることを示した（$p = 0.024$）。

EQ-5D VAS スコア及び EQ-5D 健康指標スコアは，回答パターンが HCV-PRO とおおむね類似するが，経時的スコアにはある程度の変動がみられた。全投与群とも，EQ-5D VAS のベースラインスコアは約 80 ポイントであり，このことは，試験対象母集団が健康かつ機能良好であることを示している。HCV-PRO の場合と同様に，各投与群とも治療が EQ-5D VAS に及ぼす影響は，EODT までのスコアの漸進的な低下（範囲：–1.9 – –10.1 ポイント）であった。EOT の時点で EQ-5D VAS に及ぼす最も大きな影響がみられた。この時点で，ABT-450 投与群はベースラインから最も大きな低下（–14.1 ポイント）を示したのに対し，プラセボ投与群及び dasabuvir* 投与群の低下はごくわずかであった（それぞれ–0.4 ポイント及び–1.9 ポイント）。投与後 24 週時，EQ-5D VAS スコアは，スコアが 11.2 ポイント改善し，唯一結果を示した投与群であった dasabuvir* 投与群を除き，他のいずれの DAA 投与群はベースライン値と比較して数値的に低下したままであった（範囲：–9.0 – –2.4 ポイント）。EQ-5D 健康指標スコアは EODT まで一貫して低下し（範囲：–0.05 ポイント– –0.14 ポイント），この低下は EOT の時点で数値的に最大であった（範囲：–0.06 – –0.21 ポイント）。このタイムポイント時，ABT-450/r 投与群が最も大きな低下を示した。このことは他の様々な尺度と一致している。投与後 24 週時，全投与群とも EQ-5D 健康指標スコアは軽度に低下したままであった（範囲：–0.02 – – 0.09 ポイント）。反復測定 ANCOVA から，EQ-5D VAS 又は EQ-5D 健康指標では，プラセボと比較した投与群の反復測定したスコアの変化に統計学的有意性は明らかにならなかった。

要約／結論（続き）

患者報告アウトカムに関する試験成績（続き）：

SF-36 の PCS スコア及び MCS スコアも HCV-PRO と類似の回答を示した。例えば，ベースライン時の SF-36 の PCS スコア及び MCS スコアは，母集団の標準値と近似していた。また，ベースライン時，母集団の標準値と比較した SF-36 の各コンポーネントのスコアの低値は，臨床で意味がある最小差（minimally important difference，以下「MID」）の閾値に達しなかった。HCV-PRO の場合と同様に，各投与群における治療の影響は，インストルメントのスコアの漸進的な低下であり，EODT の時点で最低値に達し（PCS/MCS 範囲：それぞれ–4.8 – –7.6 ポイント / –6.3 – –9.7 ポイント），EOT まで低値のままプラトーを維持した（PCS/MCS 範囲：それぞれ–1.3 – –8.4 ポイント / –6.3 – –16.5 ポイント）。ABT-450/r 投与群は最も大きな低下を呈し，特に SF-36 MCS で大きな低下がみられた（–16.5 ポイント）。これは，他のインストルメントでの結果と一致する。

投与後 24 週時，SF-36 の PCS スコア及び MCS スコアは，1 群を除く DAA 投与群いずれもほぼベースラインレベルに復するか，数値的にベースラインより良好であった。ただし，プラセボ群の MCS スコアは数値的に低く（–10.3 ポイント），MID の閾値を超えると思われる。反復測定 ANCOVA から，SF-36 PCS/MCS ではプラセボと比較した投与群の変化スコアに統計学的有意性は示されなかった。

健康関連 quality of life 尺度のこれら成績を総合すると，インターフェロンをベースとする治療法の影響は，治療中の患者の受け止め方で大きい。ABT-450/r + pegIFN/RVB との併用投与群で，PRO スコアの大きい低下との関連性というシグナルはあるが，群あたりの症例数が少ないことから，これらの試験成績の解釈を限定する。投与後 24 週時，患者は HRQoL の機能/健康状態がベースラインレベルに復した。

薬物動態の結果：

ABT-450 50–200 mg をリトナビル 100 mg との併用による単剤療法後，ABT-450 は用量比例関係を上回る血漿中濃度の増加を示した。ABT-450 50–200 mg を投与したときの曝露量は，用量比例関係を上回る増加を示した。試験 3 日目の ABT-450 の曝露量は，1 日目と比較して 80%から 310%高かった。これは，健康被験者にみられたリトナビルの阻害作用と一致する。

リトナビルの曝露量は，試験 1 日目の ABT-450 の曝露量が高いほど高く，健康被験者に観察された所見と類似した。しかし，試験 3 日目，200/100 mg 群のリトナビルの曝露量は 100/100 mg 投与群と同程度であったため，明らかな傾向は認められなかった。

化合物A* の曝露量は試験 1 日目及び 3 日目で同程度であった。これは，100 mg から 600 mg の用量では蓄積が生じないことを示しており，健康被験者でのデータと一致した。投与量正規化 C_{max} 値及び AUC_{24} 値は，曝露量が 化合物A* の用量が増加するに伴って用量比例関係をわずかに下回って増加することを示した。

dasabuvir* の曝露量は試験 1 日目及び 3 日目で同程度であった。これは，400 mg 及び 800 mg 1 日 2 回の用量では蓄積が生じないことを示しており，健康被験者でのデータと一致した。投与量正規化 C_{max} 値及び AUC_{12} 値は，曝露量が dasabuvir* の用量が増加するに伴って曝露量が用量比例関係をわずかに下回って増加することを示した。

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

被験者合計 74 例に治験薬を投与した。74 例の内訳は，被験者 24 例は ABT-450/r を投与され，被験者 23 例は 化合物A* を投与され，被験者 16 例は dasabuvir* を投与され，及び被験者 11 例はプラセボを投与された。総投与期間は 84 日（3 日間の DAA / プラセボ単剤療法，続いて DAA 及び pegIFN/RBV を 81 日間併用投与）であった。全 DAA 投与群での投与期間の中央値は 84 日（範囲：5–94 日）であった。本試験中，被験者全 74 例に試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上みられた。

ABT-450/r を投与された被験者で，DAA との因果関係が関連ありの有害事象のうち最も多く報告されたもの（10%以上の被験者に報告）は，疲労（25.0%），頭痛（25.0%），悪心（16.7%），皮疹（16.7%），うつ病（12.5%），皮膚炎（12.5%），下痢（12.5%）及びそう痒症（12.5%）であった。ABT-450/r 投与群で DAA との因果関係が関連ありの有害事象が報告された被験者の頻度は，いずれの事象もプラセボ投与群との間に統計学的有意差はみられなかった（$p \geq 0.05$）。

化合物A*を投与された被験者では，DAA との因果関係が関連ありの有害事象のうち最も多く報告されたもの（10%以上の被験者に報告）は，頭痛（47.8%），疲労（21.7%），浮動性めまい（17.4%），脱毛症（13.0%），貧血（13.0%），咳嗽（13.0%）及び下痢（13.0%）であった。

化合物A* 600 mg 投与群での頭痛の発現頻度には，プラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた（$p = 0.047$）。

dasabuvir*を投与された被験者では，DAA との因果関係が関連ありの有害事象のうち最も多く報告されたもの（10%以上の被験者に報告）は，頭痛（31.3%），悪寒（18.8%），下痢（18.8%），疲労（18.8%），浮動性めまい（12.5%），悪心（12.5%），発熱（12.5%）及び発疹（12.5%）であった。dasabuvir* 投与群で DAA との因果関係が関連ありの有害事象が報告された被験者の頻度は，いずれの事象もプラセボ群との間に統計学的有意差はみられなかった（$p \geq 0.05$）。

全 DAA 投与群でみられた高頻度の有害事象の多くは，pegIFN 及び / 又は RBV の既知の安全性プロファイルと一致する。

DAA 又はプラセボを投与された被験者で報告された有害事象は，重症度が軽度又は中程度のものが大多数であった。本試験中，DAA の投与を中止した被験者はいなかった。プラセボを投与された被験者 1 例が有害事象（頚部痛，背部痛及び四肢痛）のため試験を中止した。また，2 例に DAA とは因果関係は関連なしの重篤な有害事象（ABT-450/r を投与された被験者 1 例に痔核，及び 化合物A*を投与された被験者 1 例に悪性黒色腫）が発現した。死亡例の報告はなかった。

ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，桿状核球及びリンパ球のベースラインからの減少の平均は，DAA 投与終了まで統計学的に有意であった。dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回投与群にはヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインからの減少の平均は，プラセボと比較して統計学的な有意差が DAA 投与終了まで認められたが，dasabuvir* [redacted] mg b.i.d 群にはこのような有意差はみられなかった。血液学的検査値異常の個々の事例は，治験依頼者のメディカルモニターによって臨床的に意味があるものとはみなさなかったか，血液毒性に対する治験実施計画書の規定に従って pegIFN 又は RBV の用量変更の処置が行われた。

ABT-450/r 100/100 mg 投与群及び 200/100 mg 投与群には，ALP のベースラインからの上昇の平均は，DAA 投与終了までの統計学的に有意であった。この上昇は小規模であり，通常はグレード 1 の範囲のものであった。また，有害事象や他の肝酵素の上昇を伴わず，DAA 投与を中断すると消失した。治験依頼者のメディカルモニターは，この ALP 上昇を臨床的に意味があるものとはみなさなかった。

バイタルサイン値のベースラインからの変化の平均は顕著ではなかった。臨床的に意義があるものと判断されるバイタルサイン値はまれであり，概して，治験依頼者のメディカルモニターによって臨床的に意味はないとみなされた。

結論：
ABT-450/r，化合物A* 又は dasabuvir* を pegIFN 及び RBV と 12 週間併用投与し，更に pegIFN 及び RBV のみを最大計 48 週間投与することになるレジメンは，忍容性が良好であり有効性が認められた。いずれかの DAA 1 剤を用いた DAA 単剤療法で，ベースラインからの log_{10} HCV RNA レベルの最大減少量は，プラセボと比較していずれも統計学的に有意に大きかった（$p < 0.016$）。更に，ABT-450/r，化合物A* 又は dasabuvir* の DAA いずれかを pegIFN 及び RBV と併用投与した全被験者と，プラセボを pegIFN 及び RBV と併用投与した被験者を比較したとき，SVR12 及び SVR24 達成率には，統計学的な有意差がみられた（$p \leq 0.024$）。一般に，HCV 感染被験者では，pegIFN/RBV レジメンに ABT-450/r，dasabuvir* 又は 化合物A* を追加しても，これら薬剤の継続的な評価を妨げると思われる臨床的に意義のある有害作用は認められなかった。本試験は，HCV の治療におけるこれら DAA の継続的評価を支持する。

2.7.6.22 M[redacted]-114 試験（5.3.3.2-2 項）［参考資料］

2.7.6.22.1 試験方法

表 2.7.6.22-1. 試験の概要

治験の標題：未治療の慢性 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1 感染被験者を対象として ABT-267 をペグインターフェロン α-2a 及びリバビリン（以下「pegIFN/RBV」）と併用投与したときの安全性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価する無作為化盲検プラセボ対照用量設定試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：米国及びプエルトリコの 9 治験実施施設	
公表文献：抄録 2 報	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	開発フェーズ：第 IIa 相
目的： 本試験の主目的は，未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染成人被験者を対象とし，非絶食下で 12 週間にわたって 3 種類の用量の ABT-267 をペグインターフェロン（以下「pegIFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）と併用投与したときの安全性，薬物動態及び 4 週急速ウイルス反応（以下「RVR」）（4 週時点で HCV の RNA が検出下限［以下「LLOD」］を下回った被験者の百分率）を，pegIFN/RBV 単独投与（ABT-267 はプラセボ）した場合を対照として比較することにあった。 本試験の副次的目的は，ABT-267 及び pegIFN/RBV の併用投与群と pegIFN/RBV 単独投与群との間で，以下の評価項目を評価し，比較することにあった。評価項目は，部分的早期ウイルス反応（以下「pEVR」）（12 週時点で HCV の RNA の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL を上回ること）が得られた被験者の百分率及び完全早期ウイルス反応（cEVR）（12 週時点で HCV の RNA が LLOD を下回ること）が得られた被験者の百分率，pegIFN/RBV 投与 12 週後に持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）（以下「SVR12」）が得られた被験者の百分率，pegIFN/RBV 投与 24 週後に SVR（以下「SVR24」）が得られた被験者の百分率，抑制（HCV の RNA が LLOD を下回ること）が得られるまでの期間，ABT-267 濃度と抗ウイルス活性との間の曝露量-反応関係，及び急速ウイルス反応の持続（以下「eRVR」）（4 週時点から 12 週時点まで HCV の RNA が LLOD を下回ること）が得られた被験者の百分率であった。	
方法： これは，未治療の慢性 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者最大 39 例を組入れた第 IIa 相無作為化盲検プラセボ対照用量設定試験であった。試験は，サブ試験 2 件から成った。サブ試験 1 は，ABT-267 又はプラセボ ＋pegIFN/RBV を併用投与する期間で，サブ試験 2 は，ABT-267 又はプラセボ投与完了後期間であった。 サブ試験 1 は，ABT-267 5 mg を 1 日 1 回（以下「QD」），50 mg を 1 日 1 回又は 200 mg を 1 日 1 回又はプラセボを pegIFN/RBV と併用投与したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を評価すべくデザインしたものであった。サブ試験 1 を完了するか中止した被験者には，第 12 週 / 中止時の手順を実施し，その翌日にサブ試験 2 に組入れることとした。 サブ試験 2 は，各被験者の pegIFN/RBV 投与期間を計 48 週間にすべく，pegIFN/RBV のみの投与を更に 36 週間継続するようデザインしたものであった。更に，サブ試験 1 を中止したか計画どおり完了したかどうかを問わず，また，サブ試験 2 で pegIFN/RBV を中止したかどうかを問わず，サブ試験 1 で ABT-267 又はプラセボを 1 回以上投与された被験者全例のウイルス耐性を，ABT-267 又はプラセボの最終投与後 48 週間，外来でモニタリングすることとした。最終的には，SVR12 データ及び SVR24 データを得るため，サブ試験 2 で pegIFN/RBV を投与した後 24 週間にわたって全例をフォローアップした。	

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

39 例を組入れる計画であった（プラセボ群 9 例及び ABT-267 各用量群［5，50 及び 200 mg］ 10 例）。37 例（プラセボ群 9 例，ABT-267 5mg 群 9 例，ABT-267 50 mg 群 9 例及び ABT-267 200 mg 群 10 例）を組入れ，治験薬を 1 回以上投与した。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，体容量指数が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満の HCV 感染成人（18-65 歳）であった。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか，避妊手術を受けていた。男性は，避妊手術を受けているか，本試験期間中全体を通して有効な避妊法 1 つ以上を使用することに同意していなければならなかった。被験者は，HCV に感染していることを除いて，概して健康状態は良好であった。また，慢性 HCV ジェノタイプ 1 に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 50000 IU/mL を超え，Fibro Test スコアが 0.72 以下であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ対血小板比率が 2 以下であるか，肝生検で肝硬変が認められなかった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-267		ABT-267 のプラセボ		[redacted] RBV	[redacted] pegIFN α-2a
製造業者	AbbVie/ Abbott	AbbVie/ Abbott	AbbVie/ Abbott	AbbVie/ Abbott	[redacted]	[redacted]
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口	皮下注射
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	シリンジ
含量	5 mg	25 mg	0 mg（5 mg 用）	0 mg（25 mg 用）	200 mg	180 µg/ 0.5 mL
バルクロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：

治験薬（ABT-267 又はプラセボ ＋pegIFN/RBV）を最大 12 週間投与した後，pegIFN/RBV を 36 週間単独投与した。

対照療法，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

該当なし

評価基準

有効性：

有効性の主要評価項目は，治験薬を投与された被験者のうち RVR（4 週時点で HCV の RNA が LLOD を下回るまで抑制されていること）が得られた全例に対する百分率であった。有効性の副次的評価項目は，1) pEVR（12 週時点で HCV の RNA の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL を上回ること）が得られた被験者の百分率及び cEVR（12 週時点で HCV の RNA が LLOQ を下回ること）が得られた被験者の百分率，2) pegIFN/RBV の最終投与 12 週後に SVR（SVR12）が得られた被験者の百分率及び pegIFN/RBV の最終投与 24 週後に SVR（SVR24）が得られた被験者の百分率，3) HCV の RNA が抑制（HCV の RNA が LLOQ を下回ること）されるまでの期間，4) eRVR（4 週時点と 12 週時点で HCV の RNA が LLOQ を下回ること，4 週時点から 12 週時点までの間は，HCV の RNA が検出可能かどうかは確認しない）が得られた被験者の百分率，及び 5) ABT-267 濃度と抗ウイルス活性との間の曝露量-反応関係であった。5)の曝露量-反応関係は，本試験のデータと他の第 II 相及び / 又は第 III 相試験のデータを統合することによって検討し，別の報告書に報告することもできた。

投与前の耐性に関連した NS5A の変異の存在，及び経時的にみた耐性に関連した NS5A 変異の発現を評価した。また，ABT-267 に対する表現型耐性の程度（野生型ウイルスと比較した感受性の倍率変化）を評価した。

疾患非特異的健康関連 quality of life（以下「HRQoL」），疾患特異的 HRQoL 及び健康状態効用値（Health State Utility）のベースラインからの変化を，それぞれ包括的簡易 36 項目健康調査（「以下「SF-36」）インストルメント，疾患特異的 HCV 患者報告アウトカム（以下「HCVPRO」）インストルメント及び European Quality of Life-5D 3 Level Health（以下「EQ-5D」）調査を用いて測定した。期間，投与及び反応の点からみた変化に関して，HRQoL スコア及び健康状態効用度を測定して解析した。

薬物動態：

ABT-267，可能性のある ABT-267 代謝物及び RBV の血漿中濃度並びにインターフェロンの血清中濃度を要約した。

安全性：

安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体診察及び 12 誘導心電図に基づき評価した。

統計手法

有効性：

主要評価項目では，投与群，ベースライン時 HCV RNA 量，HCV サブジェノタイプ（1a 又は 1b）及びインターロイキン 28B（IL28B）ジェノタイプ（CC，非 CC）を予測因子とするロジスティック回帰を用い，各 ABT-267 群とプラセボ群との間で RVR が得られた被験者の百分率を比較した。

ベースライン時から全来院時（pegIFN/RBV 投与 24 週後まで被験者ごとに HCV の RNA を評価）までの HCV の RNA の平均変化を，ベースライン時平均値，来院時平均値，ベースライン時平均値からの変化，標準偏差，中央値及び範囲を用いて要約した。ベースライン時からの変化の解析では，隣接する検出不能な値間での欠測値の補完は実施しなかった。ABT-267/ プラセボ投与中の各来院時に HCV の RNA が検出不能となった被験者の百分率を，その来院時にデータが欠測となった被験者は不成功として計数する ITT 解析及びその来院時にデータが欠測となった被験者は解析から除外する on-treatment 解析の両解析で要約した。ABT-267/ プラセボ投与後の各来院時の HCV の RNA が検出不能となった被験者の百分率に関しても，類似の解析値を算出した。

ベースライン値及び参照標準両者と比較した各ベースライン後測定時点の EC_{50} 値の倍率変化を算出することによって，投与中の耐性の発現を評価した。投与群ごとに各タイムポイントでの倍率変化を要約し，Wilcoxon 順位和検定を用いて各 ABT-267 群と統合プラセボ群とを比較した。

あるコドンでのベースライン時アミノ酸又は参照基準アミノ酸の塩基配列が得られた被験者の総数のうち，各来院時に，アミノ酸塩基配列がそのコドンでのベースライン時塩基配列とも参照基準塩基配列とも一致しなかった被験者の数を計数することによって，各投与群の混合母集団の塩基配列決定におけるアミノ酸変化を要約した。クローンの塩基配列決定でのアミノ酸変化は，被験者ごとに，ベースライン時又は参照基準の塩基配列データが得られたクローンの総数のうち，各来院時に，塩基配列決定データが母集団ベースラインのデータとも参照基準のデータ及び塩基配列決定位置とも一致しなかったクローンの数を計数することによって要約した。シグネチャー変異を特定し，それぞれ各投与群内及び各被験者内で，これらシグネチャー変異の母集団の塩基配列決定及びクローンの塩基配列決定でのアミノ酸変化を要約した。

投与群ごとに，ベースライン時以降に出現するか強化された変異が認められた被験者の頻度を，アミノ酸の位置別に要約した。ある被験者に，ベースライン時以降にクローンの塩基配列決定を実施したいずれかの測定時点で，何らかの変異のクローンが占める百分率がベースライン時より 20%以上の上昇がみられ，同じサブジェノタイプを有する被験者 2 例以上にそうした百分率の上昇が検出されれば，その被験者は，出現するか強化された変異を有するとみなした。

薬物動態：

予定の採取時点及び来院時に得た個々の血漿中 ABT-267 濃度，生じる可能性のある ABT-267 の代謝物の血漿中濃度，血漿中リバビリン濃度及び血清中 IFN 濃度を表にまとめ，しかるべき統計手法を用いて要約した。

ABT-267 では，濃度－時間曲線下面積（以下「AUC」）に関して，試験 1 日目の治験薬投与 8 時間後までの AUC（以下「AUC_8」）を全例で測定し，1 日目の治験薬投与 24 時間後までの AUC（以下「AUC_{24}」）は，2 日目に治験薬を投与する前に，薬物動態試料を採取するために第 2 日に再来院した被験者のみを対象として測定した。

統計手法（続き）

薬物動態（続き）：

また，ABT-267 及びリバビリンは投与後 2 週間で定常状態に達すると考えられたため，2 週時点から 12 週時点までの来院時に採取した薬物動態試料では，最終投与後の時間に基づいて両剤の血漿中濃度を要約した。この解析では，各投与間隔後の経過時間に基づく値域ごとに血漿中濃度をまとめた。ABT-267 では，0–3，＞3–6，＞6–9，＞9–12，＞12–15，＞15–18，＞18–22，＞22–26 及び＞26 時間という時間に基づき，リバビリンでは 0–2，＞2–4，＞4–6，＞6–10，＞10–14 及び＞14 時間という時間に基づいた。特定の値域で 1 例の被験者から複数の観測データが得られた場合には，平均値を算出した。各値域での全被験者の ABT-267 濃度及びリバビリン濃度の要約を算出した。

ABT-267 濃度と抗ウイルス活性との間の曝露量-反応関係は，本試験及び他の第 II 相及び / 又は第 III 相試験のデータを統合することによって検討することができ，別の報告書に報告した。

安全性：

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 15.1）を用いてコード化した。主要な MedDRA 器官別大分類別及び基本語別に，投与群ごとに分けて試験投与下で有害事象が発現した被験者の数及び百分率を表にし，Fisher の直接確率検定を用いて各 ABT-267 群とプラセボ群とを比較した。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別並びに ABT-267，RBV 及び pegIFN との関連性別に更に分けて表にまとめた。

サブ試験 1 の各来院時の臨床検査値を投与群ごとに要約した。ベースライン値とは，治験薬を初めて投与する前に得た最終測定値であった。ベースラインから各ベースライン後の来院までの平均変化を要約し，投与群を因子として組入れた分散分析（以下「ANOVA」）モデル内での差異を用いて各 ABT-267 群とプラセボ群との群間差を解析した。臨床検査データは，本試験で使用した臨床検査の基準範囲に基づいて低値，正常値又は高値に分類した。投与群別に，ベースライン後臨床検査値が，正常範囲に基づく低値 / 正常値から高値に変動した被験者及び高値 / 正常値から低値に変動した被験者の数及び百分率を要約した。更に，投与群別に，ベースライン後の測定値が，事前に定めた臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）臨床検査値の基準を満たす被験者の数及び百分率を要約した。パラメータごとに，PCS 臨床検査値が認められた被験者の百分率について，Fisher の直接確率検定を用いて各 ABT-267 群とプラセボ群とを比較した。

サブ試験 1 の間，体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍及び体重のベースラインからベースライン後の各来院までの平均変化を投与群別に記述的に要約し，投与群を因子として組込む ANOVA モデル内での差異を用いて各 ABT-267 群とプラセボ群とを比較した。ベースライン後，測定値が事前に定めた PCS バイタルサイン値の基準を満たす被験者の出現頻度及び百分率を要約した。PCS バイタルサインの基準を満たす被験者の百分率について，Fisher の直接確率検定を用いて各 ABT-267 群とプラセボ群間で比較した。

要約／結論

有効性に関する試験成績：

被験者にプラセボ又は ABT-267 5 mg，50 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回 12 週間 pegIFN/RBV と併用投与した。pegIFN/RBV は，ABT-267 又はプラセボの最終投与後更に 36 週間継続投与した。ABT-267 又はプラセボの最終投与後 48 週，及び pegIFN/RBV は投与後 24 週まで HCV RNA 量をモニタリングした。有効性の主要評価項目の試験成績により，4 週時点で HCV RNA 量が LLOD を下回った被験者が，プラセボ群 9 例中 2 例（22.2%），ABT-267 5mg 投与群 9 例中 3 例（33.3%），50 mg 投与群群 9 例中 5 例（55.6%），200 mg 投与群 10 例中 7 例（70.0%）及び統合 ABT-267 投与群 28 例中 15 例（53.6%）であることが示された。200 mg 投与群は，この主要評価項目を達成した被験者の百分率が，プラセボ群と比較して統計学的有意に高かった（$p = 0.030$）。また，有効性の主要評価項目を，ベースライン時 HCV RNA 量別，性別，人種別，年齢別，民族別，HCV ジェノタイプ別，IL28B ジェノタイプ別，ベースライン時ホメオスタシスモデルアセスメント-インスリン抵抗性別，体重別及びベースライン時 IP-10 別に解析した。意義のある統計学的解析を実施するのには，サブグループの症例数が少なすぎた。しかし，統合 ABT-267 投与群の試験成績は，ほとんどのサブグループでは，4 週時点で HCV RNA 量が LLOD を下回った被験者が大多数であったことを示した。

各副次的評価項目を達成した被験者の百分率は，各 ABT-267 群のほうがプラセボ群と比較して高かった。プラセボ群及び統合 ABT-267 群の試験成績のほか，プラセボ群と比較して認められる統計学的有意差は以下のとおりである。

1. 12 週時点で，プラセボ群の 9 例中 7 例（77.8%）及び統合 ABT-267 投与群の 28 例中 26 例（92.9%）が pEVR （ベースライン時からの HCV の RNA の減少が 2 log10 IU/mL を上回ること）を得た。差は統計学的に有意であった（$p = 0.037$）。
2. 12 週時点で，プラセボ群の 9 例中 6 例（66.7%）及び統合 ABT-267 投与群の 28 例中 25 例（89.3%）が cEVR（HCV の RNA が LLOQ を下回ること）を得た。
3. プラセボ群の 9 例中 3 例（33.3%）及び統合 ABT-267 投与群の 28 例中 18 例（64.3%）が SVR12（pegIFN/RBV の最終投与 12 週間後に HCV の RNA が LLOQ を下回ること）を得た。
4. プラセボ群の 9 例中 2 例（22.2%）及び統合 ABT-267 投与群の 28 例中 14 例（50.0%）が SVR24（pegIFN/RBV の最終投与 24 週後に HCV の RNA が LLOQ を下回ること）を得た。
5. ウイルス学的抑制（HCV の RNA が LLOQ を下回ること）が得られるまでの期間の中央値は，5 mg 投与群（27.0 日），50 mg 投与群（16.0 日）及び統合 ABT-267 投与群（21.5 日）となり，プラセボ投与群（84.0 日）と比較して統計学的有意に短かった（$p \leq 0.05$）。
6. プラセボ投与群の 9 例中 2 例（22.2%）及び統合 ABT-267 投与群の 28 例中 22 例（78.6%）が eRVR（4 週時点から 12 週時点まで HCV の RNA が LLOQ を下回ること）を得た。eRVR を得た被験者の百分率は，5 mg 投与群（$p = 0.028$），200 mg 投与群（$p = 0.021$）及び統合 ABT-267 投与群（$p = 0.020$）のほうがプラセボ群と比較して統計学的有意に高かった。

また，本試験では，自己記入式包括的 SF-36 インストルメント，疾患特異的 HCVPRO インストルメント及び EQ-5D 健康状態効用値インストルメントによって，患者報告アウトカムを評価した。プラセボ群と ABT-267 群いずれとの間にも，統計学的有意差は認められなかった。

要約／結論（続き）

有効性に関する試験成績（続き）：

耐性変異の存在の有無を検討するため，ABT-267 群の 28 例及びプラセボ群の 8 例から採取したベースライン試料を分析した。ジェノタイプ 1a の被験者 3 例がベースライン時に耐性に関連するアミノ酸配列 28，31 及び / 又は 58 位に変異を検出したのに対して，ジェノタイプ 1b の被験者 3 例は，ベースライン時に耐性に関連するアミノ酸配列 30，31 及び / 又は 93 位に変異を検出した。しかし，6 例全例ともウイルス学的治療不成功は生じなかったため，これら被験者いずれでも，ベースライン時の変異の存在は治療転帰に影響を及ぼさなかった。

ABT-267 + pegIFN/RBV 投与中の試験 3 日目，7 日目又は第 2 週時点で，5 mg 投与群の 9 例中 5 例，50 mg 投与群の 9 例中 4 例及び 200 mg 投与群の 10 例中 4 例から，HCV RNA が 1000 IU/mL 以上の試料を 1 つ以上得られたため，耐性解析を実施することができた。ジェノタイプ 1a では，ABT-267 を投与した最初の 2 週間の測定時点で被験者に認められた主要な耐性変異は，M28T，M28V，Q30R，H58D，Y93C 及び Y93H であった。M28V 変異は，ABT-267 に対して 58 倍の耐性を付与する変異であり，ジェノタイプ 1a 例のうち ABT-267 50 mg や 200 mg を投与された被験者にはみられなかった。他のジェノタイプ 1a 耐性変異はすべて，ABT-267 に対して 800 倍を超える耐性を付与した。ジェノタイプ 1b では，ABT-267 を投与した最初の 2 週間の測定時点で 5 例中 2 例に認められた主要な耐性変異は Y93H で，単独で存在することもあれば，R30Q 又は L31M と共存することもあった。ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち 3 例には，耐性変異は検出されなかった。ジェノタイプ 1b での Y93H 変異は，ABT-267 に対して 77 倍の耐性を付与し，変異 R30Q 又は L31M が加わると，Y39H 単独で付与する耐性と比較して更に 2 倍から 4 倍の耐性が観察された。

ウイルス学的治療不成功となった ABT-267 群の 6 例に関して，耐性解析を実施した。このうち 2 例（4034 及び 4008）には，ABT-267 + pegIFN/RBV 投与中に breakthrough が生じた。被験者 4016，4059 及び 4069 は，ABT-267 の投与後にウイルス学的治療不成功となった。被験者 4025 では，ABT-267 投与中，HCV RNA が抑制されなかった。ウイルス学的治療不成功となったジェノタイプ 1a 感染被験者（4016，4034，4059 及び 4025）では，主要な変異が M28T，M28V（5 mg 投与群のみ），Q30R 及び H58D であり，M28T 及び H58D は，ABT-267 投与後 48 週まで存続した。Y93C/H 変異の in vitro 複製適応度は 20%未満であったのに対して，他の耐性変異はいずれも 60%を超える複製効率を有し，このことが，ジェノタイプ 1a ではアミノ酸配列 28，30 及び 58 位に変異が存続する理由の説明になると考えられる。ウイルス学的治療不成功となったジェノタイプ 1b 感染被験者（4069 及び 4008）では，主要な耐性変異が P29 欠失，Y93H 並びに 58 位及び 93 位の二重変異であった。ジェノタイプ 1b 感染被験者から入手することができた試料 1 つに ABT-267 投与後 48 週時点まで存続した主要な変異は，P58S 及び Y93H であった。P29 欠失及び二重変異の in vitro 複製適応度が 35%未満であったのに対して，P58S 変異及び Y93H 変異は 70%を超える複製効率を有した。このことは，ジェノタイプ 1b ではアミノ酸配列 58 位及び 93 位に単一の変異が存続する理由の説明になると考えられた。

薬物動態に関する試験成績：

ABT-267 の血漿中濃度は，投与後約 1 週間から 2 週間で定常状態に達した。これは，これまでの第 I 相試験（M[redacted]-116 試験）で同剤を反復投与したときに観察された半減期が 28 時間から 34 時間であったことと合致する。RBV 及び pegIFN の血漿中濃度は，両剤の半減期が長いことと合致して，投与後約 2 週間から 4 週間で定常状態に達した。RBV 及び pegIFN の濃度は，ABT-267 5 mg，50 mg 及び 200 mg いずれを投与したときも同程度であった。このことは，ABT-267 が RBV 及び pegIFN の薬物動態に影響を及ぼさないことを示唆している。

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

大多数の被験者は，ABT-267 / プラセボ，RBV 及び pegIFN の投与を遵守した。プラセボ及び ABT-267 の平均投与期間はそれぞれ 84.7 日及び 80.1 日であった。本試験中，死亡例や重篤な有害事象，治験薬の投与中止につながる有害事象の報告はなかった。

プラセボ群の 9 例（100%）及び ABT-267 投与群の 26 例（92.9%）に，試験投与下で有害事象が 1 件以上発現した。試験投与下で発現した有害事象で多く報告されたもの（20.0%以上の被験者に発現したもの）は，プラセボ群では疲労，悪心，嘔吐，インフルエンザ様疾患，頭痛，不安，不眠症及び発疹で，ABT-267 群では疲労，悪心，頭痛，嘔吐，疼痛，貧血，悪寒及び発疹であった。統合 ABT-267 投与群で有害事象が報告された被験者の百分率は，いずれの事象でもプラセボと比較して統計学的有意に高くなかった（$p \geq 0.05$）。ABT-267 投与群にみられた高頻度の有害事象の多くは，pegIFN 及び / 又は RBV の既知の安全性プロファイルと合致している。大多数の被験者は，試験投与下で発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度以下であった。

胆嚢関連障害という MedDRA 標準検索式の狭域検索によって特定された有害事象はみられなかった。各投与群の被験者のほぼ半数に，薬剤誘発性発疹という依頼者が定義した MedDRA 検索によって特定された有害事象が発現した。これらの事象は，重症度が軽度のものが大多数であった。RBV は発疹及びそう痒症を伴うことから，これらの事象を確実に ABT 267 に原因があるとすることは困難である。

投与終了時，各投与群にヘモグロビン値及び赤血球値の平均値低下が認められた。これは，RBV の既知の影響と合致している。しかし，本治験中，PCS 基準を満たすヘモグロビン値が認められた被験者はいなかった。

各投与群に，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）値及びガンマグルタミルトランスフェラーゼ（以下「GGT」）値の平均値低下が認められた。これは，肝臓からのウイルス除去を示唆するものである。PCS 基準を満たす ALT 値や AST 値が認められた被験者はいなかった。総ビリルビン値の一過性上昇が発現した被験者はほとんどいなかった（プラセボ群の 9 例中 2 例及び統合 ABT-267 群の 28 例中 3 例）。ABT-267 を投与された被験者 2 例に，総ビリルビン値の PCS 上昇が生じた。ベースライン後にグレード 3 以上の ALT 値や AST 値，アルカリホスファターゼ値，総ビリルビン値が発現した被験者はみられなかった。

結論：

ABT-267 を pegIFN 及び RBV と 12 週間併用投与するレジメンは，未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者の忍容性が良好であった。プラセボ投与群の 9 例中 2 例（22.2%），ABT-267 5 mg 投与群の 9 例中 3 例（33.3%），50 mg 投与群の 9 例中 5 例（55.6%）及び 200 mg 投与群の 10 例中 7 例（70.0%）が主要評価項目（4 週時点で HCV の RNA が LLOD を下回ること）を達成した。この結果は，HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として ABT-267 の継続的評価の根拠となるものである。

2.7.6.23 M[redacted]-688 試験（5.3.3.3-1 項）［評価資料］

2.7.6.23.1 試験方法

表 2.7.6.23-1. 試験の概要

治験の標題：漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人を対象として ABT-450/リトナビル（以下「ABT-450/r」）を単回投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を比較する第 I 相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450/r を単回投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を比較することにあった。	
方法：この第 I 相単施設非絶食下非盲検単回投与試験は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450/r の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すべくデザインしたものであった。本試験には，選択基準に従って健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 30）を選択して組入れた。 選択基準を満たせば，次の表に示したとおり，どの民族に属するかに基づいて 3 投与群のいずれかに被験者を割付けた。	

投与群	被験者番号	N	試験 1 日目に投与した治験薬
第 I 群 漢民族中国人	101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110	10	ABT-450 250 mg（錠剤） +リトナビル 100 mg（カプセル）
第 II 群 日本人	201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210	10	ABT-450 250 mg（錠剤） +リトナビル 100 mg（カプセル）
第 III 群 白人	301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310	10	ABT-450 250 mg （錠剤） +リトナビル 100 mg（カプセル）

ABT-450 50 mg 錠剤 5 錠及びリトナビル 100 mg カプセル 1 カプセルを治験薬として，試験 1 日目の朝，標準化した朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。

方法（続き）：

約 4 日間，被験者を試験実施施設に入院させて監督した。入院は，試験–1 日目（投与日の 1 日前）から始め，48 時間にわたる血液試料の採取と，予定の全試験手順を完了した試験 3 日目に終了した。投与後 48 時間にわたって一連の血液試料を採取した。安全性は試験期間全体を通して評価した。安全性を更に評価するために，治験薬を投与した 9 日後（被験者の予定を考慮して ±2 日の期間枠を認めた）に，フォローアップのために全被験者を試験実施施設に再来院させた。

投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36 及び 48 時間後に，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によってエチレンジアミン四酢酸（EDTA）カリウムを含有する 4 mL 真空採血管に採取した。

ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法（LC-MS/MS）を用いて Abbott, Abbott Park, IL で測定した。試料の分析は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。ABT-450 の定量下限（以下「LLOQ」）は，血漿試料 100 µL を用いて 0.493 ng/mL と定めた。リトナビルの LLOQ は，血漿試料 100 µL を用いて 4.86 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：30 例，組入れ被験者数：30 例，試験完了被験者数：30 例，安全性評価被験者数：30 例，薬物動態評価被験者数：30 例

漢民族中国人被験者 10 例の平均年齢は 35.6 歳（範囲 26–49 歳）で，平均体重 71.4 kg（範囲 59–87 kg），平均身長 171 cm（範囲 160–179 cm）であった。日本人被験者 10 例の平均年齢は 38.6 歳（範囲 24–51 歳）で，平均体重 57.4 kg（範囲 47–72 kg），平均身長 163 cm（範囲 150–180 cm）であった。白人被験者 10 例の平均年齢は 34.4 歳（範囲 21–54 歳）で，平均体重 70.3 kg（範囲 57–86 kg），平均身長 168 cm（範囲 152–176 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は同意取得日の時点で 20 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けるか性的不活性であるか，避妊はバリア法（コンドーム）を用いていた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450	リトナビル
剤形	錠剤	[redacted]カプセル[a]
含量 (mg)	50 mg	100 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]

a　遮光

投与期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に各被験者に治験薬を単回投与した。

評価基準

薬物動態：ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値はノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータ値は，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積「以下（Vd_β/F）」であった。

安全性：安全性は，有害事象，身体診察，臨床検査，バイタルサイン及び ECG の評価に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：β 並びに自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ に対する線形混合効果解析を実施した。民族ごとに被験者を分類した。民族間で異なる可能性のある変動の特徴を明らかにするため，民族的要因に対するグループのオプションとして，民族間での被験者間不均一性を取り込んだ PROC MIXED Procedure を用いた。Kenward-Roger 近似法を用いて自由度を評価した。体重，性別及び年齢を，可能性のある共変量とみなした。最終モデルには体重及び性別を組み込んだ。AUC 及び C_{max} での線形混合効果モデルの枠組み内で，対数値の平均値の差を指数化することによって白人の中心値に対する日本人及び漢民族中国人の中心値の比を算出した。90%信頼区間は，対数値の平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって求めた。

安全性：主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別に，更に民族グループごとに分け，試験投与下で発現した有害事象（無作為化した治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。

事前に定めた基準に従って，極めて高値又は極めて低値である臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論

薬物動態の結果：ABT-450 及びリトナビルを単回投与した後の両剤それぞれの薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD 」）を以下の表にまとめた。

薬物動態パラメータ（単位）		第 I 群 漢民族中国人 (N = 10)	第 II 群 日本人 (N = 10)	第 III 群 白人 (N = 10)
		ABT-450 250 mg		
C_{max}	(ng/mL)	3450 ± 4030	5530 ± 5190	2920 ± 2040
T_{max}	(h)	2.9 ± 1.1	3.7 ± 1.3	3.8 ± 1.1
$t_{1/2}$[a]	(h)	5.8 ± 1.8	4.5 ± 1.3	5.9 ± 1.4
AUC_t	(ng•h/mL)	15900 ± 21200	25100 ± 24000	12900 ± 10200
AUC_∞	(ng•h/mL)	15900 ± 21200	25100 ± 24000	12900 ± 10300
CL/F[b]	(L/h)	76.6 ± 77.9	71.1 ± 127	55.2 ± 71.7
Vd_β/F[b]	(L)	732 ± 715	723 ± 1540	618 ± 919
		リトナビル 100 mg		
C_{max}	(ng/mL)	1040 ± 497	1060 ± 499	788 ± 322
T_{max}	(h)	5.2 ± 1.8	7.3 ± 3.0	8.1 ± 5.9
$t_{1/2}$[a]	(h)	4.1 ± 1.0	3.8 ± 0.7	4.5 ± 0.7
AUC_t	(ng•h/mL)	6060 ± 2670	6930 ± 2780	6030 ± 2780
AUC_∞	(ng•h/mL)	6120 ± 2670	6990 ± 2760	6080 ± 2780
CL/F[b]	(L/h)	21.7 ± 15.8	16.4 ± 6.5	20.4 ± 11.0
Vd_β/F[b]	(L)	133 ± 101	94.3 ± 48.7	139 ± 98.0

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

b. 統計学的に検定しなかったパラメータ。

相対的バイオアベイラビリティの試験成績を次の表にまとめた。

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
		ABT-450			
漢民族中国人 対白人	C_{max}	1404	1975	0.711	0.265 – 1.905
	AUC_t	5851	8294	0.705	0.278 – 1.792
	AUC_∞	5884	8339	0.706	0.279 – 1.787
日本人対白人	C_{max}	3040	1975	1.540	0.458 – 5.173
	AUC_t	13081	8294	1.577	0.449 – 5.538
	AUC_∞	13097	8339	1.571	0.449 – 5.495
		リトナビル			
漢民族中国人 対白人	C_{max}	836	657	1.274	0.797 – 2.036
	AUC_t	5118	5302	0.965	0.643 – 1.449
	AUC_∞	5192	5358	0.969	0.649 – 1.448
日本人対白人	C_{max}	1057	657	1.610	0.884 – 2.931
	AUC_t	6940	5302	1.309	0.825 – 2.077
	AUC_∞	7003	5358	1.307	0.828 – 2.063

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験群-対照群）の真数

安全性に関する試験成績：試験投与下で発現した有害事象 1 件以上が報告された被験者は，各群とも全くいないか，少なかった（日本人被験者 2 例，白人被験者 3 例及び漢民族中国人 0 例）。有害事象はいずれも，最大で被験者 1 例の報告であった。試験投与下で発現した有害事象は，治験責任医師によって治験薬と関連なし（1 例），多分関連なし（1 例），関連あるかもしれない（2 例）及び多分関連あり（1 例）と評価され，また，中等度の事象であった頭痛を除いて，残る有害事象はすべて重症度が軽度と評価された。

本試験では，死亡例の報告も，他の重篤な有害事象や試験早期中止の原因となる有害事象も報告されなかった。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：本試験では，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者の間で[redacted]錠としてABT-450 250 mgをリトナビル100 mgと併用投与した時の薬物動態を比較した。漢民族中国人被験者は，白人被験者と比較してABT-450の曝露量が約30%低かった。しかし，日本人被験者は，白人被験者と比較してABT-450の曝露量が約50%から60%高かった。漢民族中国人のリトナビル100 mgの曝露量は白人被験者と同程度であった。一方，日本人被験者では，リトナビルの平均C_{max}値及び平均AUC値は白人被験者と比較して約61%及び約31%高かった。

試験投与下で発現した有害事象1件以上が報告された被験者は，各群とも全くいないか，少なかった（日本人被験者2例，白人被験者3例及び漢民族中国人0例）。有害事象はいずれも，最大で被験者1例の報告であった。試験投与下で発現した有害事象は，治験責任医師によって治験薬と関連なし（1例），多分関連なし（1例），関連あるかもしれない（2例）及び多分関連あり（1例）と評価され，また，中等度の事象であった頭痛を除いて，残る有害事象はすべて重症度が軽度と評価された。

本試験では，死亡例報告も，他の重篤な有害事象や試験早期中止の原因となる有害事象も報告されなかった。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

2.7.6.24 M[redacted]-384 試験（5.3.3.3-2 項）［評価資料］

2.7.6.24.1 試験方法

表 2.7.6.24-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人男性を対象として ABT-450/r の単回投与及び反復投与の安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する第 I 相無作為化プラセボ対照盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：この盲検用量増量単回経口投与及び盲検用量増量反復経口投与試験の目的は，日本人健康成人男性を対象として非絶食下で ABT-450/r の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。	
方法： 本試験は，リトナビルと併用した ABT-450（ABT-450/r）の用量増量単回経口投与及び用量増量反復経口投与に関する第 I 相盲検単施設試験であった。本試験の目的は，日本人健康成人男性を対象として非絶食下で ABT-450/r の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。試験は 2 つのパートから成った。パート 1 では，3 逐次グループに対して用量を増量して ABT-450/r の単回投与を評価した。各群 10 例から成り，4：1 の比率で ABT-450/r 投与又はプラセボ投与に無作為に割付けた。パート 2 では，2 逐次グループに対して用量を増量して ABT-450/r の反復投与を評価した。各群 12 例から成り，2：1 の比率で ABT-450/r 投与又はプラセボ投与に無作為に割付けた。本試験のパートごとに，各投与群の安全性，忍容性及び薬物動態を評価してから次の投与群の増量を実施した。 パート 1 では試験 1 日目の朝に治験薬を投与し，パート 2 では，試験 1 日目から 14 日目の朝に治験薬を投与した。治験薬はいずれも，脂肪によるカロリーが約 30%含まれる朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。各被験者は 1 投与群にのみ参加した。いずれの投与群も次の投与群とは 5 日間以上の投与間隔をあけた。 パート 1 では，試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用の一連の血液試料を静脈穿刺によって採取した。パート 2 では，試験 1 日目の投与 0，0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 15 時間後に試料を採取した。また，試験 2，3，5，7，9 及び 12 日目の投与直前にトラフ濃度測定用試料を採取した。試験 14 日目には，投与 0，0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に試料を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料は，エデト酸（以下「EDTA」）を含有する 4 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 2 mL を得るのに十分な血液を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて Abbott Laboratories 社（Abbott Park，IL）で測定した。ABT-450 及びリトナビルの試料分析の定量下限（LLOQ）は 0.5 ng/mL 及び 5.0 ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート 1）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート 2）の間に試料を分析した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：54 例，組入れ被験者数：54 例，安全性評価被験者数：54 例，薬物動態評価被験者数：40 例 パート 1 に参加した日本人男性被験者 30 例の平均年齢は 28.5 歳（範囲 20–43 歳）で，平均体重 62.5 kg（範囲 51–78 kg），平均身長 170 cm（範囲 159–180 cm）であった。 パート 2 に参加した日本人男性被験者 24 例の平均年齢は 26.9 歳（範囲 20–37 歳）で，平均体重 62.0 kg（範囲 49–70 kg），平均身長 172 cm（範囲 160–186 cm）であった。	

診断と主な組入れ基準：被験者は 20 歳以上 50 歳以下の日本人健康男性被験者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-450	ABT-450 プラセボ	リトナビル	リトナビル プラセボ
剤形	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (mg)	50	0	100	0
製造場所†	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

注：[redacted] = [redacted]カプセル剤；[redacted] = [redacted]カプセル剤

† [redacted]

投与期間：パート 1 では，被験者 24 例に ABT-450 及びリトナビルを単回併用投与し，被験者 6 例にプラセボを単回投与した。パート 2 では，14 日間にわたり毎日被験者 16 例に ABT-450 とリトナビルと併用投与し，被験者 8 例にプラセボを投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値を見積もった。パート 1 及びパート 2 共通の薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）であった。更に，パート 2 では時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），定常状態でのクリアランス（以下「CLss/F」）及び分布容積（以下「Vss」）といった薬物動態パラメータ値を見積もった。トラフ濃度（以下「C_{trough}」）は濃度-時間データから直接求めた。

安全性：有害事象，身体診察，臨床検査，バイタルサイン及び ECG の評価に基づいて安全性を評価した。

統計手法

薬物動態：パート 1 では薬物動態の線形性及び用量比例性を評価するために，投与量正規化 C_{max}，T_{max}，β 及び投与量正規化 AUC に対して共分散分析（以下「ANCOVA」）を実施した。

パート 2 では，反復測定解析を用い，試験 2，3，5，7，9，12，14 及び 15 日目（試験 14 日目の投与 24 時間後に採取した試料）のデータを使用して ABT-450 の C_{trough} の定常状態を評価した。更に，反復投与後の用量比例性を評価するために，試験 14 日目の値を用いて投与量正規化 C_{max}，T_{max}，β 及び投与量正規化 AUC の ANCOVA を実施した。

安全性：本試験のパートごとに，ICH 国際医薬用語集基本語別及び器官別大分類別，更に投与群別に分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。

要約／結論

薬物動態の結果：各投与群で単回投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）は次のとおりであった。

ABT-450 の薬物動態パラメータ（単位）	ABT-450/r 投与群		
	第 1 群 50/100 mg QD N = 8	第 2 群 100/100 mg QD N = 8	第 3 群 200/100 mg QD N = 8
C_{max} (ng/mL)	41.3 ± 22.9	287 ± 183	4870 ± 2600
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.83 ± 0.46	2.87 ± 1.83	24.3 ± 13.0
T_{max} (h)	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.8	4.5 ± 0.8
AUC_t (ng•h/mL)	340 ± 128	1750 ± 956	24500 ± 13400
AUC_t/Dose (ng•h/mL/mg)	6.79 ± 2.56	17.5 ± 9.56	123 ± 67.1
AUC_∞(ng•h/Ml)	349 ± 129	1760 ± 962	24600 ± 13400
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	6.97 ± 2.57	17.6 ± 9.63	123 ± 67.1
β(1/h)	0.109 ± 0.030	0.108 ± 0.026	0.162 ± 0.029
$t_{1/2}$ ¢ (h)	6.38 ± 1.84	6.43 ± 1.57	4.29 ± 0.78

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：
各投与群で単回投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

リトナビルの薬物動態パラメータ（単位）	ABT-450/r 投与群 第 1 群 50/100 mg QD N = 8	第 2 群 100/100 mg QD N = 8	第 3 群 200/100 mg QD N = 8
C_{max} (ng/mL)	706 ± 223	1090 ± 533	1500 ± 422
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	7.06 ± 2.23	10.9 ± 5.33	15.0 ± 4.22
T_{max} (h)	4.6 ± 2.4	4.5 ± 0.5	4.3 ± 1.0
AUC_t (ng•h/mL)	4610 ± 1410	6780 ± 3910	8120 ± 2920
AUC_t/Dose (ng•h/mL/mg)	46.0 ± 14.1	67.8 ± 39.1	81.2 ± 29.2
AUC_∞(ng•h/mL)	4660 ± 1420	6860 ± 3920	8180 ± 2920
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	46.6 ± 14.2	68.6 ± 39.2	81.8 ± 29.2
β(1/h)	0.142 ± 0.018	0.149 ± 0.023	0.198 ± 0.040
$t_{1/2}$¢ (h)	4.87 ± 0.62	4.65 ± 0.71	3.49 ± 0.70

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

各投与群で反復投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

ABT-450 の薬物動態パラメータ（単位）	第 4 群 50/100 mg QD 1 日目 (N = 8)	第 4 群 50/100 mg QD 14 日目 (N = 8)	第 5 群 200/100 mg QD 1 日目 (N = 8)	第 5 群 200/100 mg QD 14 日目 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	41.7 ± 23.1	48.6 ± 17.4	4730 ± 1970	6770 ± 2330
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.83 ± 0.46	0.97 ± 0.35	23.7 ± 9.86	33.8 ± 11.7
T_{max} (h)	3.6 ± 1.4	4.9 ± 1.6	4.6 ± 0.74	4.0 ± 0.9
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	364 ± 210	380 ± 167	25000 ± 13200	32500 ± 15100
$AUC_{0\text{-}24}$/Dose (ng•h/mL/mg)	7.27 ± 4.20	7.60 ± 3.34	125 ± 66.0	162 ± 75.7
R_{ac} C_{max}	--	1.31 ± 0.58	--	1.51 ± 0.39
R_{ac} AUC	--	1.13 ± 0.48	--	1.40 ± 0.56
$t_{1/2}$¢ (h)	--	7.00 ± 1.36	--	4.21 ± 1.17

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差
注：Rac は，C_{max} 及び AUC につき試験 1 日目に対する試験 14 日目の比として算出

薬物動態の結果（続き）：
各投与群で反復投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

	第 4 群 50/100 mg QD		第 5 群 200/100 mg QD	
リトナビルの薬物動態パラメータ（単位）	1 日目 (N = 8)	14 日目 (N = 8)	1 日目 (N = 8)	14 日目 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	860 ± 319	1210 ± 267	1560 ± 296	1710 ± 470
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	8.60 ± 3.19	12.1 ± 2.67	15.6 ± 2.96	17.1 ± 4.70
T_{max} (h)	4.0 ± 0.93	4.1 ± 2.1	4.4 ± 0.52	3.6 ± 0.92
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	5340 ± 2080	7260 ± 1030	10200 ± 2920	10000 ± 2830
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	53.4 ± 20.8	72.6 ± 10.3	102 ± 29.2	100 ± 28.3
R_{ac} C_{max}	--	1.56 ± 0.60	--	1.09 ± 0.23
R_{ac} AUC	--	1.52 ± 0.50	--	1.00 ± 0.18
$t_{1/2}^{\phi}$ (h)	--	5.34 ± 0.61	--	3.79 ± 0.60

安全性に関する試験成績：本試験での ABT-450/r の単回投与及び反復投与は安全であり，忍容性がおおむね良好であった。

米国での試験と同じように，最高用量の ABT-450/r 投与時に ALT 及び血中ビリルビンの上昇がみられた。

本試験の有害事象の大多数は，治験薬との因果関係は関連があるかもしれないとみなされた。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。

有害事象に起因する治験薬の投与中止はみられなかった。本試験中，臨床的に意義のある異常はいずれの臨床検査項目又は ECG 変数でも観察されなかった。本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象や他の重大な有害事象も報告はなかった。

ABT-450/r は，日本人健康志願者という集団において安全かつ忍容性が良好で，米国の諸試験で対象とされた被験者集団に認められた安全性及び忍容性と類似していた。

結論：日本人被験者を対象として ABT-450 をリトナビルと併用し，ABT-450/r の用量 50/100 mg 1 日 1 回から 200/100 mg 1 日 1 回を単回投与及び 14 日間にわたり反復投与した。その結果，ABT-450 の曝露量は用量に比例する増加を上回る非線形薬物動態を呈した。本試験における ABT-450 の半減期の調和平均値は，4 時間から 7 時間であった。

本試験での C_{max} 及び AUC の平均値は，米国での試験の平均値と比較して約 2 倍から 5 倍高かった。日本人被験者における ABT-450 の $t_{1/2}$ の調和平均値（4 時間から 7 時間）は，米国での諸試験で観察された値と近似していた。

ABT-450/r は，日本人健康被験者集団において安全かつ忍容性が良好で，米国の試験で対象となった被験者集団 に認められた安全性及び忍容性と類似していた。