2.7.6.25 M[redacted]-181 試験（5.3.3.3-3 項）［評価資料］

2.7.6.25.1 試験方法

表 2.7.6.25-1. 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-267 を用量漸増反復投与した時の安全性，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：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-267 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：

この第 I 相盲検単施設用量漸増反復投与（以下「MAD」）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-267 の安全性，忍容性及び薬物動態を評価すべくデザインした。次のとおり 2 逐次グループに対して，用量を増量して ABT-267 の反復投与を評価した。

投与群*	投与及び被験者数	
第 1 群	ABT-267 25 mg (漢民族中国人 N = 6)	プラセボ (漢民族中国人 N = 2)
	ABT-267 25 mg (日本人 N = 6)	プラセボ (日本人 N = 2)
	ABT-267 25 mg (白人 N = 6)	プラセボ (白人 N = 2)
第 2 群	ABT-267 200 mg ([漢民族中国人 N = 6)	プラセボ (漢民族中国人 N = 2)
	ABT-267 200 mg (日本人 N = 6)	プラセボ (日本人 N = 2)
	ABT-267 200 mg (白人 N = 6)	プラセボ (白人 N = 2)

* 被験者は 1 投与群のみ参加。

方法（続き）：

試験 1 日目から 7 日目までの朝，治験薬を投与した。各治験薬は，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。第 1 群の最終投与から第 2 群の初回投与まで，5 日間以上の間隔を空けた。第 1 群で安全性，忍容性及び薬物動態を評価した後に用量を増量した。

ABT-267 濃度測定用血液試料は，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。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。血液試料は，試験 1 日目の投与前（0 時間），投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 15 時間後，並びに試験 7 日目の投与前（0 時間），投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に採取した。また，試験 2，3，4，5 及び 6 日目の投与直前にトラフ濃度測定用試料を採取した。

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 / 液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて，Abbott Laboratories, Abbott Park, IL で測定した。ABT-267 の定量下限（LLOQ）は，血漿試料 25 µL を用いて 0.138 ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を解析した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数 48 例，組入れ被験者数 48 例，試験完了被験者数：48 例，安全性評価被験者数 48 例，薬物動態評価被験者数：36 例
ABT-267 を投与された被験者の人口統計学的データの要約は以下のとおりであった。

	ABT-267 用量別グループ						
	漢民族 中国人 25 mg/kg N = 6	日本人 25 mg/kg N = 6	白人 25 mg/kg N = 6	漢民族 中国人 200 mg/kg N = 6	日本人 200 mg/kg N = 6	白人 200 mg/kg N = 6	総計 ABT-267 N = 36
年齢(歳)							
平均値 ± SD	37.5 ± 8.22	38.5 ± 10.7	36.5 ± 12.6	39.8 ± 5.74	41.8 ± 12.8	36.3 ± 11.6	38.4 ± 10.0
(最少–最長)	(27 – 46)	(27 – 53)	(23 – 55)	(33 – 46)	(22 – 55)	(22 – 51)	(22 – 55)
体重(kg)							
平均値 ± SD	70.7 ± 5.75	66.5 ± 8.17	77.2 ± 10.7	71.5 ± 9.29	66.2 ± 9.22	76.0 ± 9.98	71.3 ± 9.35
(最小値–最大値)	(62 – 80)	(57 – 76)	(60 – 90)	(59 – 81)	(51 – 78)	(62 – 86)	(51 – 90)
身長(cm)							
平均値 ± SD	169 ± 5.64	172 ± 8.67	175 ± 7.53	173 ± 6.77	169 ± 9.13	178 ± 6.02	173 ± 7.56
(最小値–最大値)	(162 – 175)	(161 – 183)	(165 – 186)	(163 – 181)	(155 – 178)	(170 – 188)	(155 – 188)
性別，n (%)							
女性	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	3 (8.3)
男性	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	33 (91.7)

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）（続き）：
プラセボを投与された被験者の人口統計学的データの要約は次のとおりであった。

	プラセボ投与グループ			
	漢民族中国人 N = 4	日本人 N = 4	白人 N = 4	プラセボ総計 N = 12
年齢（歳）				
平均値 ± SD	39.5 ± 13.2	34.3 ± 7.41	34.0 ± 9.06	35.9 ± 9.60
(最少 – 最長)	(23 – 54)	(24 – 41)	(21 – 42)	(21 – 54)
体重 (kg)				
平均値 ± SD	59.0 ± 2.58	54.8 ± 7.80	83.3 ± 12.0	65.7 ± 15.2
(最小値 – 最大値)	(56 – 62)	(44 – 61)	(73 – 96)	(44 – 96)
身長 (cm)				
平均値 ± SD	167 ± 10.2	166 ± 8.58	179 ± 7.63	170 ± 10.1
(最小値 – 最大値)	(159 – 181)	(156 – 175)	(170 – 188)	(156 – 188)
性別，n (%)				
女性	2 (50.0)	1 (25.0)	0	3 (25.0)
男性	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	9 (75.0)

診断と主な組入れ基準：
被験者は，20 歳以上 55 歳以下の漢民族中国人，日本人又は白人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-267	25 mg 錠のプラセボ	5 mg 錠のプラセボ
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
含量(mg)	25	5	NA	NA
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (ラベル表示の%)	99.0	97.5	NA	NA
製造業者	Abbott GmbH & Co KG	Abbott GmbH & Co KG	Abbott GmbH & Co KG	Abbott GmbH & Co KG
製造場所	Ludwigshafen	Ludwigshafen	Ludwigshafen	Ludwigshafen
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
包装ロット番号	[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

NA = 該当なし

注：5 mg 錠は試験実施施設に送付されたが，試験中，使用されなかった。

投与期間：被験者に，ABT-267 25 mg，200 mg 又はプラセボを 7 日間にわたって 1 日 1 回反復投与した。第 1 群（ABT-267 25 mg）の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から同年[redacted]月[redacted]日に行われた。第 2 群（ABT-267 200 mg）の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から同年[redacted]月[redacted]日に行われた。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-267 の薬物動態パラメータ値を見積もった。試験 1 日目及び 7 日目では，これら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}」），24 時間の投与間隔での AUC（血漿中濃度–時間曲線下面積）（以下「AUC_{24}」），投与量正規化 C_{max}（以下「C_{max}/Dose」）及び投与量正規化 AUC_{24}（以下「AUC_{24}/Dose」）であった。試験 7 日目では，投与前実測トラフ血漿中濃度（以下「C_{trough}」），投与量正規化 C_{trough}（C_{trough}/Dose），見かけの終末相消失速度定数（β），終末相消失半減期（$t_{½}$），経口投与時の見かけのクリアランス（以下「CL_{ss}/F」），見かけの分布容積（以下「Vd_{ss}/F」）値，AUC_{24} の蓄積比（AR, R_{auc}），C_{max} の AR（AR, R_{Cmax}）及び漢民族中国人又は日本人被験者の試験 7 日目 C_{max} 又は AUC_{24} の白人被験者の試験 7 日目 C_{max} 又は AUC_{24} に対する比も求めた。

安全性：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安全性を評価した。

統計手法

薬物動態：反復測定解析を用い，試験 2，3，4，5，6，7 及び 8 日目の C_{trough} データを利用して 3 民族グループそれぞれで ABT-267 の定常状態を評価した。C_{trough} は対数変換した。モデルには，固定効果として試験日及び民族を，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，試験日効果の差異に関して検定を行い，統計学的に有意な変化が認められなくなった最初の日を明らかにした。

線形混合効果モデル解析を行い，試験 7 日目の投与で 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。このモデルには，クラス変数として ABT-267 レジメン（用量グループ）及び民族を組込んだ。β 並びに投与量正規化 C_{trough}，C_{max} 及び AUC_{24}（AUC_{τ}）の解析を行った。投与量正規化 C_{trough}，C_{max} 及び AUC_{24} では，正規化のために投与量を用いたうえ，対数変換した。この混合モデルの枠組み内で，高用量レベルと低用量レベルの比較について一次検定を実施した。

更に，用量比例性に関する線形混合効果モデルの枠組み内で，民族効果について対比較検定を実施し，民族間で ABT-267 曝露量を比較した。平均対数値の差の計算値を指数化することによって，対数変換しない C_{max} 及び AUC_{24} の中心値の比並びにこれらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

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，更に各投与群内の ABT-267 の用量レベル（プラセボは用量 0 mg とみなした）及び民族ごとに分け，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。ベースラインから試験 6 日目の臨床検査値変化に関して解析を行った。用量グループ（レジメン）及び民族ごとに分類し，ベースライン値を共変量として ANCOVA を実施した。プラセボは用量 0 mg とみなし，プラセボを投与された被験者はまとめて 1 つのグループにした。ベースラインから試験 6 日目の変化につき ANCOVA の枠組み内で，各用量とプラセボとの間には差がみられないとの仮説を有意水準 0.05 で検定した。

バイタルサインでは，試験 1 日目から 7 日目に収集した投与 4 時間後バイタルサイン測定値に関して線形混合効果モデル解析を実施した。このモデルには，用量グループ（レジメン），民族及び測定予定日の効果を組込んだ。プラセボは用量 0 mg とみなした。最初のモデルには，考えられる 3 つの 2 元交互作用と，レジメン，民族及び試験日の間の 3 元交互作用すべてを組込んだ。統計学的検定及び/又は目視点検で証拠が示されなかった交互作用項があれば，その項は最終モデルに組込まなかった。また，モデルにはベースライン（試験 1 日目の 0 時間目測定値）効果も組込んだ。レジメン及び試験日は，連続変数ではなくカテゴリー変数であると定義した。各用量とプラセボの間には差がみられないとの仮説を有意水準 0.05 で検定した。

要約／結論

薬物動態の結果：4 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」）を以下の表にまとめた。

		ABT-267 25 mg QD			ABT-267 200 mg QD		
		漢民族			漢民族		
PK		中国人 (N = 6)	日本人 (N = 6)	白人 (N = 6)	中国人 (N = 6)	日本人 (N = 6)	白人 (N = 6)
パラメータ	単位	試験 1 日目					
C_{max}	ng/mL	58.5 ± 23.7	60.0 ± 26.0	40.1 ± 3.48	637 ± 130	688 ± 244	451 ± 94.8
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	2.34 ± 0.948	2.40 ± 1.04	1.60 ± 0.139	3.18 ± 0.651	3.44 ± 1.22	2.25 ± 0.474
T_{max}	h	4.2 ± 1.0	4.7 ± 0.5	4.7 ± 1.0	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.5
AUC_{24}	ng•h/mL	486 ± 156	503 ± 182	363 ± 50.2	5260 ± 921	6310 ± 2810	4070 ± 839
AUC_{24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	19.4 ± 6.25	20.1 ± 7.27	14.5 ± 2.01	26.3 ± 4.61	31.5 ± 14.1	20.4 ± 4.19
		試験 7 日目					
C_{max}	ng/mL	76.4 ± 20.1	72.0 ± 33.0	44.8 ± 12.9	683 ± 167	797 ± 312	475 ± 114
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	3.05 ± 0.804	2.88 ± 1.32	1.79 ± 0.516	3.42 ± 0.835	3.98 ± 1.56	2.38 ± 0.569
T_{max}	H	4.3 ± 0.8	4.7 ± 0.5	4.3 ± 1.0	4.8 ± 0.4	5.0 ± 0.0	4.2 ± 1.0
AUC_{24}	ng•h/mL	646 ± 166	704 ± 351	463 ± 137	6640 ± 1480	8570 ± 4320	5110 ± 1220
AUC_{24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	25.8 ± 6.65	28.1 ± 14.0	18.5 ± 5.48	33.2 ± 7.42	42.9 ± 21.6	25.5 ± 6.11
C_{max} AR	--	1.40 ± 0.397	1.21 ± 0.262	1.12 ± 0.342	1.09 ± 0.213	1.15 ± 0.163	1.06 ± 0.165
AUC AR	--	1.37 ± 0.245	1.38 ± 0.373	1.29 ± 0.417	1.27 ± 0.234	1.34 ± 0.105	1.26 ± 0.156
β	1/h	0.026 ± 0.004	0.028 ± 0.008	0.027 ± 0.012	0.022 ± 0.008	0.026 ± 0.006	0.030 ± 0.007
$t_{1/2}$¢	h	26.6 ± 4.54	25.1 ± 7.23	25.3 ± 12.5	31.4 ± 11.4	26.7 ± 5.90	23.1 ± 5.80
CL_{ss}/F	L/h	40.9 ± 10.5	43.8 ± 20.5	57.6 ± 15.1	31.3 ± 6.40	26.9 ± 9.00	41.1 ± 9.65
Vd_{ss}/F	L	1580 ± 352	1530 ± 383	2260 ± 596	1650 ± 891	1050 ± 382	1420 ± 364

PK = 薬物動態；QD = 1 日 1 回；AR = 試験 7 日目 / 試験 1 日目の蓄積比

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：
試験 7 日目の投与量正規化 C_{max} 及び AUC_{24} に関する 3 つの民族間の ABT-267 の相対的バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表にまとめた。

民族		中心値*		相対的バイオアベイラビリティ	
試験民族対対照民族	薬物動態パラメータ	試験民族	対照民族	点推定値+	90% 信頼区間
漢民族中国人対白人	C_{max}	3.1	2.1	1.468	1.225 – 1.757
	AUC_{24}	28.6	21.1	1.354	1.141 – 1.606
日本人対白人	C_{max}	3.0	2.1	1.385	1.065 – 1.802
	AUC_{24}	31.6	21.1	1.498	1.157 – 1.939
日本人対漢民族中国人	C_{max}	3.0	3.1	0.944	0.737 – 1.209
	AUC_{24}	31.6	28.6	1.107	0.858 – 1.427

* 対数変換した最小二乗平均の用量レベル間併合データの真数

\+ 対数変換した最小二乗平均の用量レベル間併合データの差（試験民族-対照民族）の真数

安全性に関する試験成績：試験した ABT-267 25 及び 200 mg は，民族を問わず被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験期間中，いずれの用量グループ及び民族でも，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG 測定も臨床検査値も観察されなかった。試験した用量では，安全性に関して民族間に明らかな差はみられなかった。

プラセボ投与グループでは，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の割合が，全用量グループまた全民族を併せた ABT-267 投与群と比較して，大きくなった（6/12，50.0%対 14/36，38.9%）。民族別及び ABT-267 用量グループ別に分類すると，被験者 3 例以上の報告があった有害事象は 1 つのみであった（節足動物咬傷）。他の有害事象はいずれも，特定の用量グループ及び民族で被験者 1 例のみの報告であった。

ABT-267 25 mg を 1 回以上投与された被験者では，漢民族中国人被験者 1 例（1/6，16.7%），日本人被験者 2 例（2/6，33.3%）及び白人被験者 2 例（2/6，33.3%）に試験投与下で発現した有害事象が報告された。ABT-267 200 mg を 1 回以上投与された被験者では，漢民族中国人被験者 3 例（3/6，50.0%），日本人被験者 2 例（2/6，33.3%）及び白人被験者 4 例（4/6，66.7%）に試験投与下で発現した有害事象が報告された。プラセボを投与された被験者では，漢民族中国人被験者 2 例（2/4，50.0%），日本人被験者 1 例（1/4，25.0%）及び白人被験者 3 例（3/4，75.0%）に試験投与下で発現した有害事象が報告された。全体として，報告された有害事象のタイプや件数及びプラセボ投与と比較した ABT-267 投与の用量グループや民族に関しても，特定の傾向はみられないようであった。

有害事象は，治験責任医師が治験薬との因果関係は関連なしと評価したものが大多数であった。2 件の有害事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は多分関連ありと評価された。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと評価された有害事象は傾眠であった（ABT-267 25 mg 投与の日本人被験者 1 例）。多分関連ありと評価された有害事象は頭痛であった（ABT-267 200 mg 投与の白人被験者 1 例）。ABT-267 の 2 投与群及びプラセボ投与グループの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有害事象に起因する試験中止の報告もなかった。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及び臨床検査値における個々の臨床的に意義のある値など，各用量グループ及び民族で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：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 ABT-267 25 mg 及び 200 mg 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-267 曝露量が 35%から 47%高かった。日本人被験者は白人被験者と比較して ABT-267 曝露量が 38%から 50%高かった。終末相 $t_{1/2}$ は 3 民族とも同程度であった。

試験した ABT-267 25 及び 200 mg は，民族を問わず被験者の忍容性がおおむね良好であった。全体的に，報告された有害事象のタイプや件数及びプラセボ投与と比較した ABT-267 投与の用量グループや民族に関しても，特定の傾向はみられないようであった。本試験では，死亡例の報告も他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止の報告もなかった。試験期間中，いずれの用量グループ及び民族でも，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG も臨床検査値も観察されなかった。中国人被験者及び日本人被験者には，白人被験者と比較して高い曝露量が認められたが，試験したこれらの用量では安全性の点で民族間に明らかな差はみられなかった。

2.7.6.26 M[redacted]-505 試験（5.3.3.3-4 項）［評価資料］

2.7.6.26.1 試験方法

表 2.7.6.26-1. 試験の概要

治験の標題： 漢民族中国人及び日本人の健康被験者を対象とした ABT-450，リトナビル及び ABT-267 配合錠（ABT-450/リトナビル/ABT-267）の単回投与時の薬物動態の特性確認，並びに健康日本人被験者を対象として ABT-450/リトナビル/ABT-267 配合錠を投与したときと ABT-450 [redacted]錠をリトナビル及び ABT-267 と併用投与したときとの比較	
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： 本試験の目的は以下のとおりであった。 a. 漢民族中国人及び日本人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450/リトナビル/ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）配合錠を単回投与したときの薬物動態を評価すること b. 日本人健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 配合錠を単回投与したときと ABT-450 [redacted] 錠をリトナビルカプセル及び ABT-267 [redacted]錠と単回併用投与したときの薬物動態を比較すること	
方法： この第 I 相無作為化単施設非盲検単回投与試験は，漢民族中国人及び日本人の被験者に非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与したときの薬物動態を評価すべくデザインされた。また，日本人被験者を対象として ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与したときと ABT-450 [redacted] 錠をリトナビルカプセル及び ABT-267 [redacted] 錠と併用投与したときの薬物動態を比較するようにデザインされた。	

方法（続き）：

本試験は，4 試験期間で実施した。選択基準に従って，健康状態が概して良好である漢民族中国人及び日本人の成人男女被験者（N = 48）を選択して本試験に組入れた。選択基準を満たしていれば，民族に基づいて被験者を 6 つのコホートのいずれかに無作為に割付けた。第 1 群の日本人被験者は，1 : 1 : 1 : 1 の比率でコホート 1，2，3 又は 4 に無作為に割付けた（1 コホート当たり 6 例）。第 2 群の漢民族中国人被験者は，1 : 1 の比率でコホート 5 又は 6 に無作為に割付けた（1 コホート当たり 12 例）。

			レジメン			
投与群	コホート	N	試験期間			
第 1 群（日本人）	1	6	B	D	A	C
	2	6	C	A	D	B
	3	6	D	C	B	A
	4	6	A	B	C	D
第 2 群（漢民族中国人）	5	12	B	A	--	--
	6	12	A	B	--	--

a　被験者 102，107，109，201，206 及び 213 は本試験を早期中止し，参加同意を撤回した。

治験薬は以下に示すとおり，各試験期間の 1 日目の朝に投与した。

レジメン A	ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン B	ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン C	ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠
レジメン D	ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

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，第 1 群では各被験者が試験を終了した時点で 4 レジメンすべてが投与されているようにした。一方，第 2 群では被験者は 2 レジメンが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，任意の試験期間での投与と次の試験期間での投与とを切り離した。

試験期間ごとに，被験者を試験実施施設に約 5 日間入院させて監督した。各試験期間の入院は，試験 –1 日から始め，72 時間にわたる血液試料の採取を終了し，試験 4 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。一連の血液試料は，各試験期間の投与後 72 時間にわたって採取した。安全性は，本試験期間薬物動態の結果を通して評価した。第 1 群では試験期間 4，第 2 群では試験期間 2 の試験 4 日目の 4 日後に（被験者の予定を考慮して ±2 日間の来院期間枠を認める），フォローアップのために被験者を再来院させた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

第 1 群：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：22 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例（ただし，レジメン A では N = 22）

第 1 群の日本人被験者 24 例の平均年齢は 38.6 歳（範囲 27–53 歳），平均体重 64.2 kg（範囲 49–89 kg），平均身長 168 cm（範囲 154–186 cm）であった。

第 2 群：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：21 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例

第 2 群の漢民族中国人被験者 24 例の平均年齢は 37.3 歳（範囲 21–52 歳），平均体重 66.9 kg（範囲 46–90 kg），平均身長 170 cm（範囲 155–180 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，20 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き，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いて妊娠中でも授乳中でもないか，避妊法を用いていた。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267	ABT-450	リトナビル	ABT-450/r/ ABT-267	ABT-450/r/ ABT-267
剤形	[redacted] [redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] カプセル	錠剤	錠剤
含量 (mg)	25	50	100	50/50/12.5	75/50/12.5
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie, Ludwigshafen, Germany	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL
最終ロット番号	[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

投与期間：

第 1 群（レジメン A，B，C 及び D）の被験者には，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に治験薬を投与した。第 2 群（レジメン A 及び B）の被験者には，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間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_{inf}」）であった。見かけの経口クリアランス値（CL/F，ここで，F はバイオアベイラビリティ）は，投与量を AUC_{inf} で除して算出した。見かけの分布容積（Vd_β/F，VDB_F）値は，CL/F を β で除して算出した。

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}，β 並びに C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。投与群ごとに個別に解析を実施した。モデルには，順序，試験期間及びレジメンの効果を組込んだ。被験者内変動及び被験者間変動を説明するために，試験期間の効果を繰り返しのステートメントを用いた。自由度の選択では Kenward-Roger 法を指定し，データから得られたエビデンスに基づいて適切な分散-共分散構造を選択した。投与群ごとに反復測定解析の枠組み内でレジメン A とレジメン B とを比較した。更に，第 1 群では，反復測定解析の枠組み内でレジメン A（試験レジメン）とレジメン C（対照レジメン）のバイオアベイラビリティを比較し，レジメン B（試験レジメン）とレジメン D（対照レジメン）のバイオアベイラビリティを比較した。

自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から，上記に規定した一対比較，対照レジメンと比較した試験レジメンの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，混合モデル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。自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から得た 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲に入れば，試験レジメンと対照レジメンが生物学的に同等であるとの結論を下した。

これとは別に，C_{max} 及び AUC_{inf} の自然対数値に対して線形混合モデル解析を実施して漢民族中国人被験者と日本人被験者の ABT-267，ABT-450 及びリトナビルの曝露量を比較した。この解析では，第 1 群から得たレジメン A 及びレジメン B のデータサブセット及び第 2 群の全被験者を対象とした。「AB」という投与順は，コホート 2 の試験期間 2 及び 4 並びにコホート 4 の試験期間 1 及び 2 から得たデータから成った。これと同じく，「BA」という投与順は，コホート 1 の試験期間 1 及び 3 並びにコホート 3 の試験期間 3 及び 4 から得たデータから成った。モデルには，投与順（「AB」及び「BA」の 2 段階），レジメン，民族及びレジメンと民族との交互作用効果を組込んだ。被験者内変動及び被験者間変動を説明するために，繰り返しのステートメントを用いた。自由度の選択では Kenward-Roger 法を指定し，データから得られたエビデンスに基づいて適切な分散-共分散構造を選択した。

また，漢民族中国人被験者と日本人被験者との間の分散-共分散構造における差も検討した。反復測定解析の枠組み内で，レジメン A 及びレジメン B というレジメンごとに漢民族中国人被験者の曝露量を日本人被験者の曝露量と比較した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC_{∞} の解析から，各レジメンでの日本人被験者に対する漢民族中国人被験者の値の比を算出すると共に 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」）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（無作為化した治験薬の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，最も重要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。

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。

薬物動態パラメータ	（単位）	第 1 群：ABT-450 レジメン A	レジメン B	レジメン C	レジメン D
N		22	24	24	24
C_{max}	(ng/mL)	302 ± 251	2090 ± 1740	234 ± 174	1350 ± 1280
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	3.02 ± 2.51	13.9 ± 11.6	2.34 ± 1.73	9.02 ± 8.52
T_{max}	(h)	4.2 ± 0.8	4.1 ± 0.9	4.2 ± 1.1	4.1 ± 0.9
AUC_t	(ng•h/mL)	1790 ± 1180	9490 ± 7750	1670 ± 1020	6460 ± 5860
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	17.9 ± 11.8	63.2 ± 51.7	16.7 ± 10.2	43.1 ± 39.1
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	1810 ± 1180	9500 ± 7750	1690 ± 1020	6480 ± 5870
AUC_{inf}/Dose	(ng•h/mL)/mg	18.1 ± 11.8	63.4 ± 51.6	16.9 ± 10.2	43.2 ± 39.1
β	(1/h)	0.12 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.14 ± 0.03
$t_{1/2}$[a]	(h)	5.9 ± 1.4	4.8 ± 1.1	5.7 ± 1.3	5.0 ± 1.2
		第 2 群：ABT-450			
N		23	23	--	--
C_{max}	(ng/mL)	213 ± 153	1290 ± 1070	--	--
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	2.13 ± 1.53	8.59 ± 7.13	--	--
T_{max}	(h)	4.3 ± 0.9	4.5 ± 0.7	--	--
AUC_t	(ng•h/mL)	1270 ± 694	5480 ± 3910	--	--
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	12.7 ± 6.94	36.6 ± 29.1	--	--
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	1290 ± 692	5500 ± 3910	--	--
AUC_{inf}/Dose	(ng•h/mL)/mg	12.9 ± 6.92	36.7 ± 26.1	--	--
β	(1/h)	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.03	--	--
$t_{1/2}$[a]	(h)	6.0 ± 1.1	5.5 ± 1.2	--	--

レジメン A：ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン B：ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン C：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

レジメン D：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）
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。

薬物動態パラメータ	（単位）	第 1 群：リトナビル レジメン A	レジメン B	レジメン C	レジメン D
N		22	24	24	24
C_{max}	(ng/mL)	980 ± 437	1400 ± 579	897 ± 477	1210 ± 550
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	9.80 ± 4.37	14.0 ± 5.79	8.97 ± 4.77	12.1 ± 5.50
T_{max}	(h)	4.1 ± 0.7	4.0 ± 0.8	4.5 ± 1.4	4.7 ± 3.1
AUC_t	(ng•h/mL)	5190 ± 2190	7660 ± 3380	5450 ± 2710	6980 ± 3320
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	51.9 ± 21.9	76.6 ± 33.8	54.5 ± 27.1	69.8 ± 33.2
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	5290 ± 2220	7750 ± 3380	5540 ± 2700	7270 ± 3210[b]
AUC_{inf}/Dose	(ng•h/mL)/mg	52.9 ± 22.2	77.5 ± 33.8	55.4 ± 27.0	72.7 ± 32.1[b]
β	(1/h)	0.14 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.03[b]
$t_{1/2}$[a]	(h)	4.8 ± 0.9	4.3 ± 0.7	4.9 ± 0.8	4.3 ± 0.8[b]
		第 2 群：リトナビル			
N		23	23	--	--
C_{max}	(ng/mL)	922 ± 299	1310 ± 490	--	--
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	9.22 ± 2.99	13.1 ± 4.90	--	--
T_{max}	(h)	4.1 ± 0.8	4.4 ± 0.7	--	--
AUC_t	(ng•h/mL)	5390 ± 1720	7560 ± 2860	--	--
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	53.9 ± 17.2	75.6 ± 28.6	--	--
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	5510 ± 1690	7660 ± 2830	--	--
AUC_{inf}/Dose	(ng•h/mL)/mg	55.1 ± 16.9	76.6 ± 28.3	--	--
β	(1/h)	0.14 ± 0.04	0.15 ± 0.04	--	--
$t_{1/2}$[a]	(h)	5.1 ± 1.5	4.6 ± 1.2	--	--

レジメン A：ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン B：ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン C：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 ＋ リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び
ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠
レジメン D：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 ＋ リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び
ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠
a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. N = 23

要約／結論（続き）
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。

薬物動態パラメータ	（単位）	第 1 群：ABT-267 レジメン A	レジメン B	レジメン C	レジメン D
N		22	24	24	24
C_{max}	(ng/mL)	114 ± 37.7	133 ± 31.1	142 ± 38.7	141 ± 32.1
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	4.55 ± 1.51	5.31 ± 1.24	5.66 ± 1.55	5.65 ± 1.29
T_{max}	(h)	4.7 ± 0.6	4.9 ± 0.8	4.6 ± 0.7	4.4 ± 0.8
AUC_t	(ng•h/mL)	1430 ± 492	1660 ± 471	1770 ± 531	1780 ± 469
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	57.1 ± 19.7	66.5 ± 18.8	70.8 ± 21.3	71.3 ± 18.8
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	1540 ± 535	1790 ± 533	1910 ± 600	1920 ± 541
AUC_{inf}/Dose	(ng•h/mL)/mg	61.7 ± 21.4	71.6 ± 21.3	76.2 ± 24.0	77.0 ± 21.6
β	(1/h)	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
$t_{1/2}$[a]	(h)	19.8 ± 10.4	21.4 ± 5.3	21.5 ± 5.6	22.2 ± 5.0
		第 2 群：ABT-267			
N		23	23	--	--
C_{max}	(ng/mL)	109 ± 23.7	124 ± 29.5	--	--
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	4.37 ± 0.95	4.96 ± 1.18	--	--
T_{max}	(h)	5.0 ± 0.5	5.2 ± 0.4	--	--
AUC_t	(ng•h/mL)	1200 ± 315	1380 ± 329	--	--
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	47.9 ± 12.6	55.3 ± 13.2	--	--
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	1290 ± 371	1490 ± 375	--	--
AUC_{inf}/Dose	(ng•h/mL)/mg	51.7 ± 14.9	59.8 ± 15.0	--	--
β	(1/h)	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	--	--
$t_{1/2}$[a]	(h)	22.0 ± 5.1	22.9 ± 4.6	--	--

レジメン A：ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン B：ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠
レジメン C：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び
ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠
レジメン D：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び
ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠
a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数値に変換した ABT-450 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} 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。

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] 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 点推定値 [b]	 90%信頼区間 [c]
			第 1 群：ABT-450		
B 対 A	C_{max}	1515	238	6.358	4.906 - 8.239
(N = 22)	AUC_t	7109	1501	4.735	3.917 - 5.725
	AUC_{inf}	7136	1531	4.661	3.857 - 5.632
A 対 C	C_{max}	238	182	1.307	1.009 - 1.694
(N = 22)	AUC_t	1501	1403	1.070	0.885 - 1.294
	AUC_{inf}	1531	1419	1.079	0.893 - 1.304
B 対 D	C_{max}	1515	891	1.701	1.322 - 2.188
(N = 24)	AUC_t	7109	4649	1.529	1.272 - 1.839
	AUC_{inf}	7136	4666	1.530	1.273 - 1.838
			第 2 群：ABT-450		
B 対 A	C_{max}	860	161	5.341	4.193 - 6.805
(N = 23)	AUC_t	4300	1074	4.003	3.337 - 4.802
	AUC_{inf}	4320	1088	3.970	3.308 - 4.764

レジメン A：ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン B：ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン C：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

レジメン D：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数値に変換したリトナビルの C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} 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。

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] 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[c]
			第 1 群：リトナビル		
B 対 A	C_{max}	1289	886	1.454	1.235 - 1.713
(N = 22)	AUC_t	6940	4756	1.459	1.308 - 1.628
	AUC_{inf}	7032	4845	1.451	1.315 - 1.602
A 対 C	C_{max}	886	763	1.161	0.986 - 1.368
(N = 22)	AUC_t	4756	4775	0.996	0.893 - 1.111
	AUC_{inf}	4845	4886	0.992	0.898 - 1.095
B 対 D	C_{max}	1289	1052	1.225	1.045 - 1.436
(N = 24)	AUC_t	6940	6215	1.117	1.004 - 1.242
	AUC_{inf}	7032	6528	1.077	0.977 - 1.187
			第 2 群：リトナビル		
B 対 A	C_{max}	1214	855	1.420	1.294 - 1.558
(N = 23)	AUC_t	7111	5123	1.388	1.285 - 1.499
	AUC_{inf}	7240	5268	1.374	1.272 - 1.484

レジメン A：ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン B：ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン C：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

レジメン D：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数値に変換した ABT-267 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} 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。

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] 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 点推定値 [b]	 90%信頼区間 [c]
			第 1 群：ABT-267		
B 対 A	C_{max}	129	108	1.197	1.134 - 1.264
(N = 22)	AUC_t	1598	1341	1.192	1.133 - 1.253
	AUC_{inf}	1714	1444	1.187	1.132 - 1.246
A 対 C	C_{max}	108	136	0.792	0.750 - 0.836
(N = 22)	AUC_t	1341	1695	0.791	0.752 - 0.832
	AUC_{inf}	1444	1819	0.793	0.756 - 0.832
B 対 D	C_{max}	129	137	0.938	0.890 - 0.989
(N = 24)	AUC_t	1598	1721	0.928	0.884 - 0.975
	AUC_{inf}	1714	1850	0.927	0.884 - 0.971
			第 2 群：ABT-267		
B 対 A	C_{max}	121	106	1.136	1.077 - 1.198
(N = 23)	AUC_t	1361	1159	1.174	1.124 - 1.225
	AUC_{inf}	1468	1247	1.178	1.126 - 1.232

レジメン A：ABT-450/r/ABT-267 50 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン B：ABT-450/r/ABT-267 75 mg/50 mg/12.5 mg 配合錠 2 錠

レジメン C：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

レジメン D：ABT-450 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + リトナビル 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及び ABT-267 25 mg [redacted] 錠 1 錠

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

要約／結論

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，日本人被験者（第 1 群；14/24，58.3%）の方が漢民族中国人被験者（第 2 群；7/24，29.2%）より数字としては高く，これは，被験者観察期間が第 1 群のほうが長かったことを反映していると考えられる（第 1 群は 4 試験期間から成り，第 2 群は 2 試験期間から成った）。日本人集団では，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，ABT-450[redacted]，リトナビル及び ABT-267 の併用レジメンを投与された被験者（14/24，58.3%）の方が，配合錠レジメンを投与された被験者（1/24，4.2%）と比較して高かった。

第 1 群では，試験投与下で発現した主な有害事象の下痢，浮動性めまい及び頭痛は，治験責任医師によって重症度が軽度であると評価され，治験薬との因果関係は関連あり，関連なしの両方があるとされた。これらの事象を再検討した時点でパターンは認められなかった。しかし，神経根障害という事象 1 件は，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，治験薬との因果関係は関連なしとされた。臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサイン又は臨床検査値異常の評価には，パターンも傾向も認められなかった。

第 2 群では，口唇乾燥 1 件のみが試験投与下で発現した有害事象で，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，治験薬との因果関係は関連なしとされた。臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサイン又は臨床検査値異常の評価には，パターンも傾向も認められなかった。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。有害事象が原因で本試験を中止した被験者はいなかった。試験中止はいずれも，参加同意撤回（非医学的な理由又は個人的な理由に関連）に起因した。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及び臨床検査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。

以上をまとめると，本試験中に観察された有害事象や臨床検査値異常にはパターンが認められなかった。本試験を実施中，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

要約／結論

結論：

日本人及び漢民族中国人の健康被験者に ABT-450 をリトナビルと併用投与したとき，ABT-450 の薬物動態は非線形であり，用量比例関係を上回る増加を示した。これは，欧米人健康被験者に認められた非線形性と合致する。ABT-450 の用量を 100 mg から 150 mg に増量したとき，日本人及び中国人の被験者の ABT-450 の曝露量は，それぞれ 3.7 倍から 5.4 倍及び 3 倍から 4.3 倍に増加した。配合錠として投与したときのリトナビルの曝露量は，150/100/25 mg 投与と 100/100/25 mg 投与を比較すると，日本人及び中国人の被験者でそれぞれ約 45%及び 37%から 42%増加した。これは，ABT-450 の曝露量が増加することによる影響に起因する。これと同じく，配合錠として投与したときの ABT-267 の曝露量は，150/100/25 mg 投与と 100/100/25 mg 投与を比較すると，日本人及び中国人の被験者で約 14%から 20%増加した。これは，多分リトナビルの曝露量が増加することによる影響に起因すると考えられる。

日本人被験者において，ABT-450 の用量が 100 mg のとき，ABT-450/r/ABT-267 配合錠として投与したときの ABT-450 の曝露量は，ABT-450 [redacted] 錠として投与したときの曝露量と同程度であるかわずかに増加した（8%から 31%増加）。しかし，ABT-450 の用量が 150 mg のより高用量のとき，ABT-450/r/ABT-267 配合錠として投与したときの ABT-450 の曝露量は，ABT-450 [redacted] 錠として投与したときの曝露量より 53%から 70%増加した。ABT-267 及びリトナビルの曝露量は，配合錠としての投与と ABT-267 [redacted] 錠又はリトナビルカプセルとしての投与で同程度であった。

ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与した後，漢民族中国人被験者は ABT-450 の曝露量が日本人被験者と比較して低かった（ABT-450 の用量が 100 mg 及び 150 mg でそれぞれ 29%から 31%及び 41%から 45%低かった）。ABT-450/r/ABT-267 配合錠として投与したとき，中国人被験者のリトナビル及び ABT-267 の曝露量は，ABT-450 の用量を問わず日本人被験者と同程度であった。

ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与した後，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量は，アジア人被験者（中国人及び日本人の被験者）と欧米人被験者との間で，臨床的に意味のある差は認められなかった。このため，欧米人とアジア人の被験者とでは，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の用量を同一にすることができる。

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。本試験中に観察された有害事象や臨床検査値異常にはパターンが認められなかった。本試験を実施中，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

2.7.6.27 M[redacted]-221 試験（5.3.3.3-5 項）［評価資料］

2.7.6.27.1 試験方法

表 2.7.6.27-1. 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被験者を対象とする ABT-267，ABT-450/リトナビル（ABT-450/r）及び dasabuvir* を反復併用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：[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-267 及び ABT-450/r を単独で反復経口単独投与したとき及び両剤を併用して反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価すること，並びに漢民族中国人，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-267，ABT-450/r 及び dasabuvir* を反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性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 及び dasabuvir* を併用投与した場合の薬物動態及び安全性を評価するためにデザインされたものであった。試験は 3 投与群で実施した。第 1 群と第 2 群はそれぞれ，漢民族中国人被験者 12 例，日本人被験者 12 例，白人被験者 12 例の計 36 例から成った。この 36 例を民族ごとに 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（1 コホート当たり 18 例）。第 1 群及び第 2 群の各コホートはそれぞれ，漢民族中国人被験者 6 例，日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例から成った。第 3 群は 18 例から成った（漢民族中国人被験者 6 例，日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例）。本試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者 90 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 群コホート 1	ABT-267 25 mg [redacted] 錠 [redacted] 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 25 mg（[redacted]）と ABT-450/r 250/100 mg とを 14 日間（試験 8 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 1 群コホート 2	ABT-450/r 250/100 mg 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 250/100 mg と ABT-267 25 mg（[redacted]）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 群コホート 1	ABT-267 25 mg（[redacted]）を 7 日間（試験 1 日目から 7 日目）1 日 1 回投与。試験 8 日目から，ABT-267 25 mg（[redacted]）と ABT-450/r 200/100 mg とを 14 日間（試験 8 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 2 群コホート 2	ABT-450/r 200/100 mg 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 200/100 mg と ABT-267 25 mg（[redacted]）とを 7 日間（試験 15 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 3 群	ABT-267 25 mg（[redacted]），ABT-450/r 150/100 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg を 21 日間（試験 1 日目から 21 日目）併用投与。ABT-267 と ABT-450/r は 1 日 1 回投与，dasabuvir* は 1 日 2 回（以下「BID」）投与。

治験薬をいずれも，標準化した朝食（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，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 群及び第 2 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 1，2，3，4，6，9，12，15 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 1，2，3，4，6，9，12，15，18 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 群及び第 2 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 1，2，3，4，6，9，12，15 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 1，2，3，4，6，9，12，15，18 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 3 群：</u>

ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]：試験 1 日目及び 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 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 36，48 及び 72 時間後。

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。

<u>第 1 群及び第 2 群のコホート 1：</u>

ABT-267：試験 4 日目及び 6 日目の朝投与前。

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

<u>第 1 群及び第 2 群のコホート 2：</u>

ABT-450/r：試験 4，6，8，10 及び 12 日目の朝投与前。

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

方法（続き）：

第 3 群：

ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]：試験 4，6，8，10，12，14，16，18，19 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。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 で，リトナビルの LLOQ は 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。

dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 [redacted]（[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。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

薬物動態及び安全性の評価被験者数：

	第 1 群		第 2 群		第 3 群
N[a,b]	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)	18	--	18		--
試験 1 日目 (ABT-450/r 単独)	--	18	--	18	--
試験 1 日目 (ABT-267 + ABT-450/r +dasabuvir*)	--	--	--	--	18
試験 7 日目 (ABT-267 単独)	18	--	18	--	--
試験 8 日目(ABT-267 + ABT-450/r)	18	--	18	--	--
試験 14 日目 (ABT-450/r 単独)	--	18	--	18	--
試験 15 日目(ABT-267 + ABT-450/r)	--	18	--	18	--
試験 21 日目(ABT-267 + ABT-450/r)	18	18	18	18	--
試験 21 日目 (ABT-267 + ABT-450/r +dasabuvir*)	--	--	--	--	18

a　薬物動態 N = 薬物動態要約統計量に組み込んだ被験者の数及び安全性を評価した被験者の数.

b　各コホートは漢民族中国人被験者 6 例，日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例から成った。

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 200/100 mg QD

第 3 群：ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 150/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID

本試験に参加した被験者 90 例の平均年齢は 35.2 歳（範囲 21–55 歳）で，平均体重 72.2 kg（範囲 49–106 kg），身長 174 cm（範囲 155–190 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，受諾しうる避妊方法 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：

治験薬	ABT-267	ABT-450	リトナビル	dasabuvir*
剤形	[redacted]錠	錠剤	[redacted]	錠剤
含量 (mg)	25	50	100	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (ラベル表示の%)	102.0	102.3	99.9	100.1
製造場所	Abbott Laboratories, Ludwigshafen	Abbott Laboratories, Lake County, IL	Abbott Laboratories, Lake County, IL	Abbott Laboratories, Lake County, IL
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

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

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。

評価基準

薬物動態： ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[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}」，「C_{24}」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）で時間 0 から 24 時間までのもの（以下「AUC_{24}」），時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「AUC_{12}」，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に適用［第 3 群］），投与量で正規化した C_{max} 及び AUC_{24}，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の投与量正規化 AUC_{12}（第 3 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 群及び第 2 群のコホート 1 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 7 日目の比として ABT-267 の蓄積比（以下「R_A」）を求めた。第 1 群及び第 2 群のコホート 2 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 14 日目の比として 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 日目の比として ABT-267，ABT-450 及びリトナビルの R_A を求めた。第 3 群では，C_{max} 及び AUC_{12} の試験 1 日目に対する試験 21 日目の比として dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の R_A を求めた。C_{max} 及び AUC_{24} の試験 7 日目に対する試験 21 日目の比を用いて反復投与した ABT-450/r が ABT-267 に及ぼす影響を評価した。第 1 群及び第 2 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 日目の比として，定常状態に達した ABT-267 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 21 日目の比を用いて反復投与した ABT-267 が ABT-450/r に及ぼす影響を評価した。第 1 群及び第 2 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 日目の比として，定常状態に達した ABT-267 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，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：

第 1 群及び第 2 群：反復測定解析を用い，試験 1，2，4，6，7，8，9，10，12，14，15，16，18，19，20，21 及び 22 日目の該当するデータを使用して ABT-267，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こととした。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くなった最初の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 群及び第 2 群のコホート 1 から得た試験 1，7，8 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み込んだ。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，これらの比の算出値の 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 群及び第 2 群のコホート 2 から得た試験 1，14，15 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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

第 3 群：反復測定解析を用い，試験 1，2，4，6，8，10，12，14，16，18，19，20，21 及び 22 日目の該当するデータを使用して ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir*の [redacted] の C_{trough}（朝投与前）の定常状態を評価した。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み込んだ。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くなった最初の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。

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 群及び第 2 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 日目から試験終了まで）。第 1 群及び第 2 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 日まで，及び ABT-267 + ABT-450/r での試験 15 日目から試験終了まで）。第 3 群：1 試験期間区分（ABT-267 + ABT-450/r + dasabuvir*での試験 1 日目から試験終了まで）。

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，所定の 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（以下「VH」）又は異常低値（以下「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 を超える値並びにベースラインから 30 msec を超える変化及び 60 msec を超える変化を特定した。これらを特定するために，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：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。

第 1 群のコホート 1 及びコホート 2：

	コホート 1					
	ABT-267 25 mg [redacted] (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] (7 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.7 ± 1.4	3.3 ± 1.4	3.5 ± 1.4	2.7 ± 0.5	3.7 ± 0.5	3.5 ± 0.6
C_{max} (ng/mL)	65.8 ± 21.8	62.6 ± 15.5	58.8 ± 17.3	64.7 ± 17.9	59.2 ± 19.3	66.4 ± 18.3
C_{max}/D (ng/mL/mg)	2.63 ± 0.87	2.50 ± 0.62	2.35 ± 0.69	2.59 ± 0.72	2.37 ± 0.77	2.66 ± 0.73
AUC_{24} (ng•h/mL)	505 ± 100	563 ± 108	544 ± 137	602 ± 157	610 ± 208	684 ± 148
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	20.2 ± 4.01	22.5 ± 4.31	21.8 ± 5.50	24.1 ± 6.27	24.4 ± 8.33	27.4 ± 5.91
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (8 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.5 ± 1.2	3.5 ± 0.6	4.7 ± 1.0	4.8 ± 1.3	4.5 ± 1.2	4.5 ± 1.2
C_{max} (ng/mL)	120 ± 21.8	107 ± 20.4	111 ± 33.3	97.8 ± 13.0	89.9 ± 13.1	83.0 ± 24.4
C_{max}/D (ng/mL/mg)	4.79 ± 0.87	4.30 ± 0.81	4.43 ± 1.33	3.91 ± 0.52	3.60 ± 0.52	3.32 ± 0.98
AUC_{24} (ng•h/mL)	1120 ± 193	1090 ± 276	1140 ± 371	1030 ± 103	1010 ± 223	1050 ± 337
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	44.8 ± 7.72	43.7 ± 11.1	45.8 ± 14.9	41.0 ± 4.12	40.3 ± 8.92	41.8 ± 13.5
$t_{1/2}$[b,c] (h)	--	--	--	33.4 ± 9.08	31.3 ± 11.0	26.8 ± 10.3
	コホート 2					
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (15 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.8 ± 1.2	4.8 ± 1.3	5.7 ± 0.8	4.3 ± 1.4	3.3 ± 0.5	4.8 ± 1.3
C_{max} (ng/mL)	79.4 ± 15.6	73.4 ± 17.7	68.5 ± 10.6	85.8 ± 19.1	84.6 ± 19.8	87.6 ± 22.9
C_{max}/D (ng/mL/mg)	3.17 ± 0.62	2.94 ± 0.71	2.74 ± 0.43	3.43 ± 0.76	3.39 ± 0.79	3.50 ± 0.92
AUC_{24} (ng•h/mL)	714 ± 137	731 ± 231	664 ± 169	877 ± 86.3	924 ± 246	996 ± 311
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	28.5 ± 5.47	29.3 ± 9.23	26.5 ± 6.75	35.1 ± 3.45	37.0 ± 9.86	39.9 ± 12.4
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	29.4 ± 9.12	27.2 ± 5.37	35.8 ± 8.12

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 21 日目投与後のみ算出

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群のコホート 1 及びコホート 2：

薬物動態パラメータ（単位）	コホート 1					
	ABT-267 25 mg [redacted] (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] (7 日目)		
	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.5 ± 1.4	3.5 ± 0.8	4.2 ± 1.0	3.7 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.5 ± 0.6
C_{max} (ng/mL)	63.6 ± 15.3	72.4 ± 53.5	60.2 ± 23.7	63.7 ± 9.43	75.4 ± 59.0	63.1 ± 26.1
C_{max}/D (ng/mL/mg)	2.54 ± 0.61	2.90 ± 2.14	2.41 ± 0.95	2.55 ± 0.38	3.02 ± 2.36	2.52 ± 1.04
AUC_{24} (ng•h/mL)	536 ± 73.0	617 ± 445	524 ± 157	655 ± 93.3	744 ± 544	675 ± 284
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	21.4 ± 2.92	24.7 ± 17.8	21.0 ± 6.27	26.2 ± 3.73	29.8 ± 21.8	27.0 ± 11.4
薬物動態パラメータ（単位）	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (8 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (21 日目)		
	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.2 ± 1.5	5.2 ± 1.3	4.7 ± 1.0	5.2 ± 1.3	5.5 ± 2.0	5.3 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	114 ± 21.4	111 ± 59.9	101 ± 34.8	88.4 ± 17.6	95.6 ± 51.0	79.0 ± 20.4
C_{max}/D (ng/mL/mg)	4.57 ± 0.86	4.44 ± 2.40	4.05 ± 1.39	3.54 ± 0.71	3.82 ± 2.04	3.16 ± 0.82
AUC_{24} (ng•h/mL)	1150 ± 163	1170 ± 683	1050 ± 364	1000 ± 188	1120 ± 630	897 ± 210
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	46.0 ± 6.52	46.9 ± 27.3	42.1 ± 14.6	40.0 ± 7.52	44.9 ± 25.2	35.9 ± 8.42
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	32.8 ± 6.47	28.5 ± 9.83	31.4 ± 14.9
薬物動態パラメータ（単位）	コホート 2					
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (15 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (21 日目)		
	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.3 ± 0.8	5.2 ± 1.3	4.8 ± 1.3	4.7 ± 1.0	5.3 ± 1.0	4.7 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	77.7 ± 24.3	78.9 ± 16.4	68.0 ± 20.9	88.7 ± 27.3	84.5 ± 16.9	74.6 ± 20.1
C_{max}/D (ng/mL/mg)	3.11 ± 0.97	3.16 ± 0.66	2.72 ± 0.84	3.55 ± 1.09	3.38 ± 0.67	2.98 ± 0.80
AUC_{24} (ng•h/mL)	765 ± 251	722 ± 111	643 ± 213	963 ± 365	955 ± 202	852 ± 242
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	30.6 ± 10.1	28.9 ± 4.45	25.7 ± 8.50	38.5 ± 14.6	38.2 ± 8.09	34.1 ± 9.68
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	29.6 ± 13.1	29.5 ± 10.8	32.5 ± 7.09

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

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群：

薬物動態パラメータ（単位）	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg (21 日目)		
	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.8 ± 1.3	4.5 ± 1.2	4.2 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.3 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	119 ± 14.5	136 ± 30.6	96.6 ± 12.2	102 ± 18.3	116 ± 17.7	87.8 ± 7.09
C_{max}/D (ng/mL/mg)	4.74 ± 0.58	5.43 ± 1.23	3.87 ± 0.49	4.08 ± 0.73	4.63 ± 0.71	3.51 ± 0.28
AUC_{24} (ng•h/mL)	1130 ± 218	1280 ± 254	983 ± 94.9	1210 ± 245	1330 ± 278	1010 ± 101
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	45.1 ± 8.74	51.4 ± 10.2	39.3 ± 3.80	48.2 ± 9.78	53.1 ± 11.1	40.2 ± 4.03
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	36.2 ± 18.2	30.6 ± 12.0	30.5 ± 10.3

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

薬物動態の結果（続き）：
ABT-450 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 1 群のコホート 1 及びコホート 2：

	コホート 1					
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (8 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	4.0 ± 1.1	3.7 ± 1.4	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4	4.7 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	6140 ± 3460	5950 ± 1070	3980 ± 2760	8540 ± 2810	6750 ± 2210	7020 ± 4280
C_{max}/D (ng/mL/mg)	24.6 ± 13.8	23.8 ± 4.27	15.9 ± 11.0	34.1 ± 11.2	27.0 ± 8.85	28.1 ± 17.1
AUC_{24} (ng•h/mL)	29200 ± 16500	28400 ± 7520	16000 ± 9830	41000 ± 12600	30300 ± 16800	49300 ± 40900
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	117 ± 65.9	114 ± 30.1	64.1 ± 39.3	164 ± 50.3	121 ± 67.2	197 ± 163
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	4.41 ± 0.43	4.96 ± 1.09	4.37 ± 1.20
	コホート 2					
	ABT-450/r 250/100 mg (1 日目)			ABT-450/r 250/100 mg (14 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.8	4.5 ± 1.2	3.3 ± 0.8	4.0 ± 0.0	5.2 ± 1.3
C_{max} (ng/mL)	3910 ± 2610	4920 ± 2030	1740 ± 875	5630 ± 2120	6530 ± 2880	3390 ± 1730
C_{max}/D (ng/mL/mg)	15.6 ± 10.4	19.7 ± 8.13	6.97 ± 3.50	22.5 ± 8.50	26.1 ± 11.5	13.6 ± 6.92
AUC_{24} (ng•h/mL)	16400 ± 11400	21300 ± 11500	9310 ± 6220	28500 ± 12300	28300 ± 13500	19600 ± 14200
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	65.5 ± 45.6	85.4 ± 46.1	37.2 ± 24.9	114 ± 49.2	113 ± 54.1	78.5 ± 56.9
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (15 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	4.3 ± 0.8	4.7 ± 1.0	3.7 ± 0.5	3.0 ± 0.9	5.0 ± 2.5
C_{max} (ng/mL)	5330 ± 2570	6490 ± 3250	4180 ± 1780	5290 ± 2180	5950 ± 1160	3630 ± 2400
C_{max}/D (ng/mL/mg)	21.3 ± 10.3	25.9 ± 13.0	16.7 ± 7.14	21.2 ± 8.71	23.8 ± 4.65	14.5 ± 9.61
AUC_{24} (ng•h/mL)	25700 ± 11200	28400 ± 14700	21900 ± 17100	24700 ± 10800	25300 ± 6390	20900 ± 16400
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	103 ± 44.7	113 ± 58.7	87.5 ± 68.5	98.7 ± 43.1	101 ± 25.6	83.7 ± 65.7
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	4.14 ± 0.48	4.02 ± 0.33	5.59 ± 1.38

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

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群のコホート 1 及びコホート 2：

	コホート 1					
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (8 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.7 ± 0.5	5.3 ± 2.2	4.3 ± 1.4	3.7 ± 0.5	5.2 ± 2.0	4.3 ± 0.8
C_{max} (ng/mL)	4010 ± 2950	2830 ± 1890	1230 ± 998	5160 ± 4740	2720 ± 2350	1530 ± 1170
C_{max}/D (ng/mL/mg)	20.1 ± 14.8	14.1 ± 9.45	6.13 ± 4.99	25.8 ± 23.7	13.6 ± 11.8	7.64 ± 5.87
AUC_{24} (ng•h/mL)	17600±14100	11500±8450	5270±3210	18300±15700	11300±10100	6420±3960
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	88.1 ± 70.3	57.7 ± 42.2	26.3 ± 16.1	91.6 ± 78.3	56.4 ± 50.4	32.1 ± 19.8
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	5.65 ± 0.27	5.46 ± 0.98	6.00 ± 0.87
	コホート 2					
	ABT-450/r 200/100 mg (1 日目)			ABT-450/r 200/100 mg (14 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.8 ± 0.4	4.3 ± 0.8	3.8 ± 1.3	3.8 ± 0.4	4.2 ± 1.0	3.8 ± 0.4
C_{max} (ng/mL)	3200 ± 2020	2170 ± 2330	497 ± 345	5960 ± 3240	5130±3140	1840 ± 1650
C_{max}/D (ng/mL/mg)	16.0 ± 10.1	10.9 ± 11.6	2.48 ± 1.72	29.8 ± 16.2	25.7 ± 15.7	9.22 ± 8.27
AUC_{24} (ng•h/mL)	16900±11900	9860±9670	2410 ±1620	28200±21900	21600±12600	6910 ± 6100
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	84.6 ± 59.3	49.3 ± 48.3	12.0 ± 8.11	141 ± 110	108 ± 62.9	34.5 ± 30.5
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (15 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	5.8 ± 3.3	4.0 ± 1.1	3.8 ± 0.4	4.7 ± 1.0	4.3 ± 0.8
C_{max} (ng/mL)	5330±3530	2490±2520	1500±1750	5000±1970	2370±1690	1630±1420
C_{max}/D (ng/mL/mg)	26.6 ± 17.6	12.5 ± 12.6	7.48 ± 8.77	25.0 ± 9.86	11.9 ± 8.45	8.15 ± 7.09
AUC_{24} (ng•h/mL)	22000±17000	12500±11900	6620±7140	19400±9210	10500±5020	7160±6310
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	110 ± 84.9	62.7 ± 59.5	33.1 ± 35.7	97.0 ± 46.1	52.6 ± 25.1	35.8 ± 31.5
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	5.24 ± 0.78	5.06 ± 0.69	6.45 ± 1.39

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

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群：

薬物動態パラメータ（単位）	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (21 日目)		
	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.7 ± 0.5	3.7 ± 0.5	4.2 ± 1.0	4.0 ± 0.0	4.3 ± 0.8	5.0 ± 1.1
C_{max} (ng/mL)	1910 ± 887	2430 ± 1990	413 ± 342	2420 ± 1790	2650 ± 1270	947 ± 990
C_{max}/D (ng/mL/mg)	12.7 ± 5.92	16.2 ± 13.3	2.76 ± 2.28	16.2 ± 12.0	17.7 ± 8.48	6.31 ± 6.60
AUC_{24} (ng•h/mL)	7860 ± 2960	11000 ± 9310	2220 ± 1460	9870 ± 9220	10200 ± 4520	4120 ± 3410
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	52.4 ± 19.7	73.5 ± 62.1	14.8 ± 9.72	65.8 ± 61.5	67.9 ± 30.1	27.5 ± 22.7
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	5.27 ± 0.63	5.19 ± 0.31	5.64 ± 0.85

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{½}$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。
第 1 群のコホート 1 及びコホート 2：

	コホート 1					
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (8 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.5 ± 2.4	3.3 ± 1.0	5.2 ± 2.4	4.0 ± 1.3	3.0 ± 0.9	5.2 ± 2.0
C_{max} (ng/mL)	1690 ± 213	1280 ± 766	831 ± 257	2170 ± 1550	1750 ± 553	1600 ± 1190
C_{max}/D (ng/mL/mg)	16.9 ± 2.13	12.8 ± 7.66	8.31 ± 2.57	21.7 ± 15.5	17.5 ± 5.53	16.0 ± 11.9
AUC_{24} (ng•h/mL)	10100 ± 2780	8720 ± 5000	6490 ± 2470	13600 ± 7820	10700 ± 3790	11400 ± 7130
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	101 ± 27.8	87.2 ± 50.0	64.9 ± 24.7	136 ± 78.2	107 ± 37.9	114 ± 71.3
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	3.84 ± 0.99	3.89 ± 1.04	4.05 ± 0.70
	コホート 2					
	ABT-450/r 250/100 mg (1 日目)			ABT-450/r 250/100 mg (14 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.2 ± 1.0	3.2 ± 1.0	5.3 ± 2.9	3.7 ± 0.8	4.7 ± 1.0	6.3 ± 2.3
C_{max} (ng/mL)	1210 ± 352	1040 ± 334	1020 ± 309	1460 ± 390	1190 ± 243	1010 ± 353
C_{max}/D (ng/mL/mg)	12.1 ± 3.52	10.4 ± 3.34	10.2 ± 3.09	14.6 ± 3.90	11.9 ± 2.43	10.1 ± 3.53
AUC_{24} (ng•h/mL)	7860 ± 3040	7010 ± 2560	7220 ± 2910	9910 ± 3140	7850 ± 1600	7380 ± 1730
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	78.6 ± 30.4	70.1 ± 25.6	72.2 ± 29.1	99.1 ± 31.4	78.5 ± 16.0	73.8 ± 17.3
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (15 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 250/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.8 ± 2.0	5.3 ± 2.2	5.2 ± 2.0	3.0 ± 0.9	3.2 ± 1.0	5.3 ± 3.2
C_{max} (ng/mL)	1550 ± 534	1180 ± 414	1270 ± 453	1610 ± 519	1420 ± 550	1320 ± 508
C_{max}/D (ng/mL/mg)	15.5 ± 5.34	11.8 ± 4.14	12.7 ± 4.53	16.1 ± 5.19	14.2 ± 5.50	13.2 ± 5.08
AUC_{24} (ng•h/mL)	9610 ± 3910	7770 ± 2050	8610 ± 1390	9870 ± 3720	9010 ± 2800	8680 ± 1160
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	96.1 ± 39.1	77.7 ± 20.5	86.1 ± 13.9	98.7 ± 37.2	90.1 ± 28.0	86.8 ± 11.6
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	4.10 ± 0.35	4.09 ± 0.67	4.60 ± 0.60

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

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群のコホート 1 及びコホート 2：

薬物動態パラメータ（単位）	コホート 1					
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (8 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (21 日目)		
	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.3 ± 0.8	6.3 ± 2.3	4.8 ± 2.4	4.7 ± 2.5	4.8 ± 2.4	5.8 ± 1.8
C_{max} (ng/mL)	1140 ± 482	1120 ± 420	884 ± 408	1590 ± 672	1260 ± 411	1190 ± 568
C_{max}/D (ng/mL/mg)	11.4 ± 4.82	11.2 ± 4.20	8.84 ± 4.09	15.9 ± 6.72	12.6 ± 4.11	11.9 ± 5.68
AUC_{24} (ng•h/mL)	7640±2610	7840±1810	5060±2360	9390±2020	9050±1980	8070±3960
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	76.4 ± 26.1	78.4 ± 18.1	50.6 ± 23.6	93.9 ± 20.2	90.5 ± 19.8	80.7 ± 39.6
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	4.18 ± 1.13	4.75 ± 1.14	4.88 ± 0.77
	コホート 2					
	ABT-450/r 200/100 mg (1 日目)			ABT-450/r 200/100 mg (14 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	4.0 ± 1.3	6.5 ± 3.3	4.5 ± 1.6	4.3 ± 0.8	5.2 ± 2.0	3.2 ± 1.6
C_{max} (ng/mL)	1220 ± 481	958 ± 391	897 ± 248	1880 ± 466	1620 ± 774	1980 ± 552
C_{max}/D (ng/mL/mg)	12.2 ± 4.81	9.58 ± 3.91	8.97 ± 2.48	18.8 ± 4.66	16.2 ± 7.74	19.8 ± 5.52
AUC_{24} (ng•h/mL)	7690 ± 2340	7060 ± 3520	6160 ± 1690	11500 ± 2100	10300 ± 3220	11500 ± 1480
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	76.9 ± 23.4	70.6 ± 35.2	61.6 ± 16.9	115 ± 21.0	103 ± 32.2	115 ± 14.8
	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (15 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 200/100 mg (21 日目)		
薬物動態パラメータ（単位）	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.3 ± 0.8	6.2 ± 3.2	4.5 ± 1.2	3.8 ± 1.3	6.2 ± 2.5	4.0 ± 1.3
C_{max} (ng/mL)	1640 ± 401	1080 ± 336	1530 ± 672	1970 ± 472	1170 ± 234	1520 ± 370
C_{max}/D (ng/mL/mg)	16.4 ± 4.01	10.8 ± 3.36	15.3 ± 6.72	19.7 ± 4.72	11.7 ± 2.34	15.2 ± 3.70
AUC_{24} (ng•h/mL)	10100 ± 1530	8370 ± 2200	9940 ± 2580	11700 ± 1970	7910 ± 1560	10300 ± 1900
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	101 ± 15.3	83.6 ± 22.0	99.4 ± 25.8	117 ± 19.7	79.1 ± 15.6	103 ± 19.0
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	4.95 ± 0.66	4.64 ± 1.14	5.53 ± 1.01

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

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群

薬物動態パラメータ（単位）	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (21 日目)		
	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	5.0 ± 1.1	3.8 ± 2.0	3.2 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.2 ± 2.0	4.7 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	1340 ± 491	1180 ± 320	1070 ± 360	1830 ± 623	1650 ± 499	1690 ± 502
C_{max}/D (ng/mL/mg)	13.4 ± 4.91	11.8 ± 3.20	10.7 ± 3.60	18.3 ± 6.23	16.5 ± 4.99	16.9 ± 5.02
AUC_{24} (ng•h/mL)	8980±3240	6770±1140	7110±2300	11700±3090	9260±1770	11200±2710
AUC_{24}/D (ng•h/mL/mg)	89.8 ± 32.4	67.7 ± 11.4	71.1 ± 23.0	117 ± 30.9	92.6 ± 17.7	112 ± 27.1
$t_{1/2}$[a,b] (h)	--	--	--	5.18 ± 0.69	4.71 ± 0.89	6.44 ± 0.95

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{½}$は試験 21 日目投与後のみ算出

dasabuvir* 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 3 群：

薬物動態パラメータ（単位）	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (21 日目)		
	漢民族 中国人	日本人	白人	漢民族 中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.5 ± 0.6	3.0 ± 0.6	2.8 ± 0.8	3.8 ± 0.4	3.5 ± 0.8	4.0 ± 0.0
C_{max} (ng/mL)	1470 ± 509	1840 ± 786	987 ± 372	851 ± 206	1180 ± 534	844 ± 407
C_{max}/D (ng/mL/mg)	3.68 ± 1.27	4.60 ± 1.97	2.47 ± 0.93	2.13 ± 0.51	2.95 ± 1.33	2.11 ± 1.02
AUC_{12} (ng•h/mL)	8880±3160	10900±3830	5730±1880	5940±1650	7210±3130	5690±2640
AUC_{12}/D (ng•h/mL/mg)	22.2 ± 7.90	27.4 ± 9.57	14.3 ± 4.70	14.9 ± 4.13	18.0 ± 7.82	14.2 ± 6.60
$t_{1/2}$[a,b](h)	--	--	--	8.06 ± 2.58	6.41 ± 1.57	9.69 ± 2.37

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

薬物動態の結果（続き）：
dasabuvir* の[redacted]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 3 群：

薬物動態パラメータ（単位）	ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg (1 日目)			ABT-267 25 mg [redacted] + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg (21 日目)		
	漢民族中国人	日本人	白人	漢民族中国人	日本人	白人
T_{max} (h)	3.8 ± 0.4	3.7 ± 0.5	4.0 ± 1.1	4.3 ± 0.8	4.5 ± 1.2	5.0 ± 1.1
C_{max} (ng/mL)	851 ± 389	933 ± 500	487 ± 241	655 ± 266	851 ± 486	489 ± 212
AUC_{12} (ng•h/mL)	4800±2190	6110±3320	2710±1150	3960±1730	4690±2780	2870±1060
$t_{1/2}$[a,b](h)	--	--	--	5.44 ± 0.88	4.58 ± 0.54	5.23 ± 0.27

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

安全性に関する試験成績：試験した投与法は被験者の忍容性が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，民族による反応は認められなかった。ABT-267 単独投与時に 2 例以上に認められた有害事象は便秘のみであった。ABT-450/r 単独投与時に 2 例以上に認められた主な有害事象は歯肉炎及び頭痛であった。ABT-267 と ABT-450/r の併用投与時に 2 例以上に認められた主な有害事象は黄疸眼，アフタ性口内炎，悪心及び頭痛であった。ABT-267 と ABT-450/r 及び dasabuvir* とを併用投与したときに 2 例以上に認められた主な有害事象は便秘，浮動性めまい，味覚異常及び頭痛であった。

最高用量の ABT-450/r（250/100 mg 1 日 1 回）を投与すると，ABT-267 25 mg 1 日 1 回の併用有無を問わず全民族にわたり 6 例にグレード 3 の総ビリルビン上昇が発現した。ABT-450/r 250/100 mg QD 群は，ABT-450/r 200/100 mg QD 群と比較して総ビリルビン高値が大きくなった被験者の数が多かった。ビリルビン値の上昇はいずれも間接ビリルビン増加が主体であり，治験薬の投与を継続していても改善した。ABT-450/r 200/100 mg QD 群では，グレード 3 以上の総ビリルビン上昇が発現した被験者はみられなかった。これは，最高用量の ABT-450/r（250/100 mg 1 日 1 回）投与と総ビリルビン値の上昇が関連している可能性があることを示唆している。これらの総ビリルビン値上昇は，ABT-450/r 単独投与時にこれまでに観察されたパターンと一致しており，ABT-450 投与時に *in vitro* で観察される輸送体 OATP1B1 の強力な阻害に起因することが考えられる。

試験中，少数の被験者にグレード 1 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。これらの ALT 値上昇は，ABT-450/r 200/100 mg 投与時と比較して， ABT-450/r 250/100 mg 投与時に一層よく生じた。また，いずれの ALT 上昇も，投与継続中又は投与完了後に消失した。

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。有害事象が原因で試験を中止した被験者はいなかった。各投与群とも，個々の被験者の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：

直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤併用

本試験で ABT-267 25 mg [redacted] 錠と ABT-450/r 250/100 又は 200/100 mg とを併用投与したとき，試験 21 日目の ABT-267 の AUC は，ABT-267 を単独投与して定常状態に到達した場合と比較して漢民族中国人被験者及び日本人被験者では 63%高く，白人では 45%高かった。ABT-450/r 250/100 mg 投与で定常状態にある ABT-450 の濃度は，3 民族すべて ABT-267 25 mg の投与の影響を受けなかった。しかし，これより低用量の ABT-450/r 200/100 mg と ABT-267 25 mg とを併用投与すると，定常状態に到達した ABT-450/r の曝露量が日本人被験者では 50%から 57%減少したが，漢民族中国人被験者及び白人被験者には，曝露量に有意な変化はみられなかった。ABT-267 及び ABT-450 の存在下で定常状態に到達したリトナビルの曝露量は，ABT-450/r を単独投与して定常状態に到達したときと比べると，3 民族とも同程度（差は 22%以下）であった。

DAA 3 剤併用

定常状態に到達した ABT-267 の曝露量は，3 民族すべて，ABT-267 25 mg [redacted] 錠と ABT-450/r 250/100 mg 又は 200/100 mg とを併用投与したときの定常状態に到達した ABT-267 の曝露量と同程度（差は 40%以下）であった（群間比較）。1 日目に ABT-267 及び dasabuvir* の存在下で ABT-450/r 150/100 mg を単回投与した後の白人被験者の ABT-450 及びリトナビルの AUC は，M[redacted]-683 試験において ABT-450/r 150/100 mg [redacted] 錠を単回単独投与した場合の時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{∞}）と同程度（差は 30%未満）であった。また，定常状態において ABT-450/r 150/100 mg 及び ABT-267 25 mg の存在下での白人の dasabuvir* の曝露量は，dasabuvir* を単独投与した場合と同程度（差は 35%未満）であった（試験間比較）。

民族の影響：

白人との比較によるアジア人の DAA 曝露量：

本試験で評価した併用薬の組み合わせ（DAA 2 剤併用又は DAA 3 剤併用）を問わず，漢民族中国人被験者及び日本人被験者の ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の曝露量は白人被験者の場合と同程度であった。

DAA 2 剤併用：

ABT-450/r 250/100 mg と ABT-267 25 mg とを併用投与したとき，漢民族中国人被験者及び日本人被験者において定常状態に到達した ABT-450 の曝露量は，白人被験者と同程度であったが，これより低用量の ABT-450/r 200/100 mg 投与では，漢民族中国人被験者の ABT-450 の C_{max} 及び AUC は白人被験者の 2.4 倍から 3.2 倍であった。ABT-450/r 200/100 mg を ABT-267 25 mg と併用投与したとき，日本人被験者の曝露量は白人被験者と比較して有意差がみられなかった。

DAA 3 剤併用：

ABT-450/r と ABT-267 25 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回とを 21 日間にわたって併用投与し定常状態に到達したとき，漢民族中国人被験者及び日本人被験者における ABT-450 の C_{max} 及び AUC は，白人被験者の曝露量の 2.5 倍から 3.2 倍及び 2.9 倍から 3.7 倍であった。

漢民族中国人被験者と日本人被験者の DAA 曝露量の比較：

本試験で評価した併用薬の組み合わせ（DAA 2 剤併用又は DAA 3 剤併用）を問わず，漢民族中国人被験者と日本人被験者では ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の曝露量が同程度であった。

DAA 2 剤併用：

ABT-450/r 250/100 mg を ABT-267 25 mg と併用投与し定常状態に到達したとき， ABT-450 及びリトナビルの曝露量は，漢民族中国人被験者と日本人被験者で同程度であった。しかし，これより低用量の ABT-450/r 200/100 mg では，漢民族中国人被験者の ABT-450 及びリトナビルの C_{max} 及び AUC は日本人被験者の 1.5 倍から 2.8 倍であった。

結論（続き）：

DAA 3 剤併用：

ABT-450/r，ABT-267 25 mg 及びdasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を 21 日間にわたって併用投与し定常状態に到達したとき，ABT-450 及びリトナビルの C_{max} 及び AUC は漢民族中国人被験者と日本人被験者で同程度であった。

3 民族すべて，ABT-450/r と ABT-267 の併用時に，dasabuvir* の併用有無に関わらず，薬物動態の点で臨床的に意義のある薬物間相互作用はもたらされなかった。漢民族中国人被験者及び日本人被験者は，白人被験者と比較して ABT-450 の曝露量が高かったが，漢民族中国人集団及び日本人集団において安全性の面で有害な徴候にはつながらなかった。このことにより，本試験の安全性プロファイル及び用量反応性は，ABT-450/r を他の DAA と併用投与するにあたって用量調整は不要であることを示唆している。

試験した投与法は 3 民族ともすべて被験者の忍容性がおおむね良好であった。DAA の用量，併用投与方法又は民族の間で比較したとき，有害事象の重症度並びに発現頻度にパターンはみられなかった。本試験中，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.28 M[redacted]-215 試験（5.3.3.3-6 項）［参考資料］

2.7.6.28.1 試験方法

表 2.7.6.28-1. 試験の概要

治験の標題： 肝機能が正常な被験者並びに肝機能障害が軽度，中等度及び重度な被験者を対象とする ABT-267，dasabuvir* 及びリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性の評価	
治験調整医師：[redacted]	
治験実施施設：米国で治験薬を提供されて本試験を実施した 3 施設	
公表文献：ポスター発表 1 件	
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，Child-Pugh スコアによって評価した肝機能が正常な被験者並びに軽度慢性肝機能障害，中等度慢性肝機能障害及び重度慢性肝機能障害の被験者を対象として，非絶食下で ABT-267，dasabuvir* 及び ABT-450/r を単回併用投与としたときの薬物動態及び安全性を評価することにあった。	
方法： 本試験は，第 I 相多施設共同 2 パート非絶食下非盲検単回投与試験であった。治験実施計画書の選択基準に従って，成人男女被験者（N = 24）を選択して本試験に組入れた。サブ試験 1 に参加させるため，合計 13 例の被験者を被験者選択基準に従って選択して登録した。このうち 7 例は肝機能が正常な被験者（第 I 群）で，6 例は軽度慢性肝機能障害の被験者（第 II 群）であった。サブ試験 1 から得られた薬物動態及び安全性に関する結果を評価した後，サブ試験 2 に参加させるために，被験者 11 例を被験者選択基準に従って選択して登録した。このうち 6 例は中等度肝機能障害の被験者（第 III 群）で，5 例は重度肝機能障害の被験者（第 IV 群）であった。ABT-267 25 mg 錠 1 錠，dasabuvir* [redacted]mg 錠 1 錠，ABT-450 50 mg 錠 4 錠及びリトナビル 100 mg カプセル剤 1 カプセルを被験薬として試験 1 日目の朝非絶食下で投与した。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法，続き：

投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，72，96 及び 144 時間後に，ABT-267, dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），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（以下「EDTA」）カリウムを含有する 3 mL 真空採血管に採取した。各時点で ABT-267 の濃度測定用，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の濃度測定用，並びに ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用として 3 つの試料を採取した。各試料から血漿約 1.5 mL を得るのに十分な血液を採取した。

更に，試験 1 日目の投与直前（0 時間）にたん白質結合測定用試料 10 mL を，EDTA を含有する真空採血管に採取した。

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 0.126 ng/mL と定められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を受け取った。

dasabuvir* 及び dasabuvir* の[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（以下「SPE」）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[redacted]の LLOQ はそれぞれ[redacted] ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を受け取った。

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 と定められた。リトナビルの LLOQ は 4.97 ng/mL と定められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を受け取った。

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：24 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 52.6 歳（範囲 40–64 歳）で，平均体重 85.8 kg（範囲 61–109 kg），平均身長 171.4 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 65 歳以下で非アジア人の男女志願者を受け入れた。肝機能が正常なグループの被験者は健康状態が良好であると判定され，肝機能障害を有するグループの被験者は慢性肝不全だが病状が安定していると判定された。各被験者の健康状態の評価は，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た。女性は閉経後であるか避妊しており，妊娠中でも授乳中でもなく，治験実施計画書の規定に受諾しうる避妊法 1 つ以上を用いていた。

被験製剤，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	dasabuvir*
剤形	[redacted] [redacted]錠	[redacted] [redacted] [redacted]錠	[redacted] カプセル剤	錠剤
含量 (mg)	25	50	100	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted] 及び [redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted] 及び [redacted]	[redacted]

投与期間：

治験薬を試験 1 日目の朝に投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* 及びdasabuvir* の[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値は，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」），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）及び見かけの分布容積（以下「V_β/F」）であった。また，非結合型分率（以下「f_u」），非結合型 C_{max}，非結合型 AUC，非結合型 CL/F 及び非結合型 V_β/F を定量した。

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：

対数変換した AUC 及び C_{max} 並びに V_β/F 更に T_{max} 及びβに対する共分散分析（ANCOVA）を実施した。総濃度での AUC，C_{max} 及び V_β/F に加えて，非結合型の AUC，C_{max}，V_β/F 及び非結合型分率（f_u）に対する解析も実施した。AUC，C_{max} 及び V_β/F では，対数変換した値が有意な非正規性を示した場合を除いて，対数変換を用いた。非結合型の f_u では，ロジット変換又はプロビット変換のいずれか一方を用いた。最も関心のある因子は，肝機能カテゴリーであった。体重，性別，年齢をはじめ他の諸変数は，可能性のある共変量とみなした。これらの変数候補を最終モデルに組入れるには，回帰係数が水準 0.10 で有意であることが必要条件であった。ANCOVA の枠組み内で，各肝機能障害群の効果を算出し，有意水準 0.05 で肝機能正常群と比較した。AUC 及び C_{max} に関して，肝機能正常群の中心値に対する各肝機能障害群の中心値の比より 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，ANCOVA の枠組み内で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得た。

安全性：

主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に肝機能別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。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：
総濃度に基づく ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（SD）を次の表にまとめた。

ABT-450 のパラメータ (単位)	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 200/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg			
	正常被験者	軽度肝機能障害被験者	中等度肝機能障害被験者	重度肝機能障害被験者
N	7	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	2530 ± 2810	1650 ± 2140	2970 ± 2230	5580 ± 1970
T_{max} (h)	4.3 ± 0.49	4.7 ± 2.8	4.2 ± 1.2	5.6 ± 2.5
AUC_t (ng•h/mL)	13800 ± 17200	11000 ± 15600	23300 ± 24700	73000 ± 29300
AUC_∞ (ng•h/mL)	13900 ± 17100	11000 ± 15600	23300 ± 24700	73000 ± 29300
$t_{1/2}$[a] (h)	5.83 ± 1.56	5.94 ± 1.87	6.38 ± 0.70	7.90 ± 1.28
β (1/h)	0.119 ± 0.032	0.117 ± 0.036	0.109 ± 0.012	0.088 ± 0.014
CL/F (L/h)	49.2 ± 48.8	74.6 ± 79.0	23.1 ± 25.8	3.06 ± 1.06
V_β/F (L)	431 ± 406	693 ± 746	221 ± 250	36.1 ± 16.1

a 調和平均値 ± 擬似標準偏差

総濃度に基づく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。

リトナビルのパラメータ (単位)	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 200/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg			
	正常被験者	軽度肝機能障害被験者	中等度肝機能障害被験者	重度肝機能障害被験者
N	7	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	2100 ± 1400	1100 ± 604	1250 ± 380	1090 ± 590
T_{max} (h)	4.4 ± 0.53	5.0 ± 2.5	4.2 ± 0.75	5.0 ± 3.0
AUC_t (ng•h/mL)	12600 ± 8050	7110 ± 3160	7240 ± 2820	11900 ± 6620
AUC_∞ (ng•h/mL)	12700 ± 8050	7190 ± 3150	7340 ± 2830	12200 ± 6850
$t_{1/2}$[a] (h)	5.17 ± 1.35	5.44 ± 1.53	6.74 ± 1.66	18.3 ± 16.0
β (1/h)	0.134 ± 0.036	0.127 ± 0.035	0.103 ± 0.025	0.038 ± 0.025
CL/F (L/h)	14.9 ± 15.8	18.3 ± 13.2	15.9 ± 7.41	9.85 ± 4.00
V_β/F (L)	119 ± 128	153 ± 104	150 ± 40.3	290 ± 108

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論，続き：
薬物動態の結果，続き：
総濃度に基づく 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 のパラメータ (単位)	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 200/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg			
	正常被験者	軽度肝機能障害被験者	中等度肝機能障害被験者	重度肝機能障害被験者
N	7	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	108 ± 45.0	104 ± 24.8	83.1 ± 30.8	32.9 ± 11.4
T_{max} (h)	4.3 ± 1.1	4.3 ± 0.82	5.2 ± 0.75	4.8 ± 1.3
AUC_t (ng•h/mL)	1560 ± 770	1410 ± 496	1220 ± 493	689 ± 293
AUC_∞ (ng•h/mL)	1720 ± 877	1500 ± 550	1290 ± 538	737 ± 303
$t_{1/2}$[a] (h)	55.1 ± 14.5	46.9 ± 9.88	42.8 ± 17.3	45.4 ± 6.43
β (1/h)	0.013 ± 0.003	0.015 ± 0.003	0.016 ± 0.006	0.015 ± 0.002
CL/F (L/h)	18.0 ± 8.31	18.2 ± 5.31	22.3 ± 8.89	39.6 ± 17.8
V_β/F (L)	1530 ± 945	1240 ± 318	1520 ± 814	2750 ± 1560

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

総濃度に基づくdasabuvir* の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

dasabuvir* のパラメータ (単位)	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 200/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg			
	正常被験者	軽度肝機能障害被験者	中等度肝機能障害被験者	重度肝機能障害被験者
N	7	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	1400 ± 1230	1410 ± 520	743 ± 185	1530 ± 708
T_{max} (h)	3.6 ± 0.98	2.8 ± 0.98	4.3 ± 0.52	4.4 ± 1.1
AUC_t (ng•h/mL)	10400 ± 8510	10300 ± 4780	8050 ± 3130	36400 ± 15600
AUC_∞ (ng•h/mL)	10400 ± 8510	10300 ± 4780	8120 ± 3130	36500 ± 15700
$t_{1/2}$[a] (h)	9.20 ± 4.09	8.33 ± 4.46	11.1 ± 3.98	16.7 ± 1.43
β (1/h)	0.075 ± 0.033	0.083 ± 0.039	0.063 ± 0.023	0.042 ± 0.004
CL/F (L/h)	63.3 ± 47.1	44.6 ± 15.3	57.1 ± 26.5	13.5 ± 8.04
V_β/F (L)	1200 ± 1620	583 ± 241	1120 ± 780	322 ± 178

a. 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：
総濃度に基づくdasabuvir* の[redacted]の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

dasabuvir* の[redacted]のパラメータ (単位)	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 200/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg			
	正常被験者	軽度肝機能障害被験者	中等度肝機能障害被験者	重度肝機能障害被験者
N	7	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	788 ± 548	659 ± 318	283 ± 173	283 ± 160
T_{max} (h)	4.4 ± 0.53	3.8 ± 0.98	5.7 ± 1.2	11.2 ± 7.6
AUC_t (ng•h/mL)	5880 ± 5490	5310 ± 3830	2300 ± 1110	8310 ± 4520
AUC_∞ (ng•h/mL)	5920 ± 5510	5350 ± 3870	2340 ± 1120	8420 ± 4500
$t_{1/2}$[a] (h)	5.21 ± 1.01	5.43 ± 1.90	7.60 ± 2.75	16.0 ± 2.17
β (1/h)	0.133 ± 0.026	0.128 ± 0.048	0.091 ± 0.032	0.043 ± 0.006

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

総濃度に基づく相対的曝露量に関する試験成績を次の表にまとめた。
ABT-450

投与群 試験群対対照群	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		点推定値	90%信頼区間
		試験群	対照群		
軽度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	738	1423	0.519	0.213 – 1.266
	AUC_t (ng•h/mL)	5193	7341	0.707	0.272 – 1.839
	AUC_∞ (ng•h/mL)	5213	7359	0.708	0.273 – 1.839
中等度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1794	1423	1.261	0.511 – 3.111
	AUC_t (ng•h/mL)	11868	7341	1.617	0.615 – 4.252
	AUC_∞ (ng•h/mL)	11893	7359	1.616	0.615 – 4.244
重度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	6042	1423	4.247	1.660 – 10.868
	AUC_t (ng•h/mL)	76925	7341	10.479	3.831 – 28.661
	AUC_∞ng•h/mL)	76948	7359	10.456	3.828 – 28.559

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論，続き
薬物動態の結果，続き：
リトナビル

投与群 試験群対対照群	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		点推定値	90%信頼区間
		試験群	対照群		
軽度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	964	1616	0.596	0.328 – 1.083
	AUC_t (ng•h/mL)	6337	9661	0.656	0.353 – 1.220
	AUC_∞ (ng•h/mL)	6425	9754	0.659	0.356 – 1.218
中等度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1084	1616	0.671	0.367 – 1.227
	AUC_t (ng•h/mL)	6715	9661	0.695	0.374 – 1.293
	AUC_∞ (ng•h/mL)	6824	9754	0.700	0.378 – 1.294
重度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1045	1616	0.647	0.345 – 1.212
	AUC_t (ng•h/mL)	10717	9661	1.109	0.577 – 2.131
	AUC_∞ (ng•h/mL)	11014	9754	1.129	0.591 – 2.156

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

ABT-267

投与群 試験群対対照群	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		点推定値	90%信頼区間
		試験群	対照群		
軽度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	103	103	1.002	0.769 – 1.306
	AUC_t (ng•h/mL)	1365	1448	0.943	0.694 – 1.282
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1454	1579	0.921	0.669 – 1.269
中等度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	72.9	103	0.708	0.542 – 0.926
	AUC_t (ng•h/mL)	1040	1448	0.719	0.527 – 0.980
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1103	1579	0.699	0.505 – 0.966
重度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	32.6	103	0.317	0.240 – 0.419
	AUC_t (ng•h/mL)	670	1448	0.462	0.335 – 0.639
	AUC_∞ (ng•h/mL)	719	1579	0.456	0.325 – 0.638

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

要約／結論，続き：
薬物動態の結果，続き：
dasabuvir* 及びdasabuvir* の[redacted]

投与群 試験群対対照群	薬物動態 パラメータ	中心値[a] 試験群	中心値[a] 対照群	点推定値	90%信頼区間
dasabuvir*					
軽度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1358	1094	1.241	0.795 – 1.937
	AUC_t (ng•h/mL)	9658	8226	1.174	0.732 – 1.884
	AUC_∞ (ng•h/mL)	9694	8269	1.172	0.732 – 1.877
中等度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	666	1094	0.608	0.388 – 0.955
	AUC_t (ng•h/mL)	6842	8226	0.832	0.515 – 1.342
	AUC_∞ (ng•h/mL)	6910	8269	0.836	0.519 – 1.346
重度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	1462	1094	1.336	0.836 – 2.136
	AUC_t (ng•h/mL)	35066	8226	4.263	2.590 – 7.015
	AUC_∞ (ng•h/mL)	35144	8269	4.250	2.589 – 6.978
dasabuvir* の[redacted]					
軽度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	600	671	0.893	0.510 – 1.565
	AUC_t (ng•h/mL)	4443	4416	1.006	0.591 – 1.711
	AUC_∞ (ng•h/mL)	4476	4453	1.005	0.593 – 1.704
中等度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	211	671	0.315	0.178 – 0.556
	AUC_t (ng•h/mL)	1875	4416	0.425	0.248 – 0.727
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1907	4453	0.428	0.251 – 0.731
重度肝機能障害群対正常群	C_{max} (ng/mL)	265	671	0.395	0.219 – 0.713
	AUC_t (ng•h/mL)	7723	4416	1.749	0.999 – 3.060
	AUC_∞ (ng•h/mL)	7861	4453	1.765	1.013 – 3.077

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

安全性に関する試験成績：
いずれの群も，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ECG測定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群間差はみられなかった。安全性に関して，群間に明らかな差は認められなかった。
被験者2例に試験投与下で軽度の有害事象が発現した。1例（16.7%）は第II群（軽度肝機能障害群）の被験者で，麦粒腫が発現したとの報告があった。もう1例（20%）は第IV群（重度肝機能障害群）の被験者で，注入部位疼痛が発現したとの報告があった。注入部位疼痛の事象（第IV群）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，麦粒腫の事象（第II群）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。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ける個々の臨床的に意義のある値など，各投与群での他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

結論：

ABT-450/r 200/100 mg，ABT-267 25 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg から成る DAA 3 剤併用レジメンを単回併用投与した後，軽度肝機能障害の被験者は，対照とするマッチングした健康被験者と比較して DAA 及びリトナビルの曝露量はごくわずかな影響を受けた（AUC の差は約 ±35%）。中等度肝機能障害の被験者は，対照とする健康（正常）被験者と比較して ABT-267，dasabuvir* 及びリトナビルの曝露量はごくわずかな影響を受け（AUC は約 30%低い），dasabuvir* の[redacted]の曝露量はやや低く（AUC は約 55%低い），ABT-450 の曝露量はやや高かった（AUC は約 60%高い）。重度肝機能障害の被験者は，対照とする健康（正常）被験者と比較して ABT-267 の曝露量はやや低く（AUC は約 55%低い），リトナビルの曝露量は同程度であった（AUC は約 15%高い）。また，ABT-450 及び dasabuvir* の曝露量が有意に高く（ABT-450 及び dasabuvir* の AUC は対照とする健康被験者と比べ，それぞれ約 10.5 倍及び 4.25 倍であった），dasabuvir* の[redacted]の曝露量はやや高かった（AUC は約 75%高い）。

肝機能障害を有する被験者と対照となる健康被験者の DAA 及びリトナビルの非結合型分率（% f_u）は，dasabuvir* の非結合型%f_u が軽度肝機能障害の被験者及び中等度肝機能障害の被験者は対照とする健康被験者と比較して約 50%低く，ABT-267 の非結合型%f_u が重度肝機能障害の被験者は対照とする健康被験者の約 2.24 倍であったことを除いて，同程度であった（差は最大 30%）。

ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* から成る DAA 3 剤併用は，肝機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者に単回併用投与したときに，安全かつ忍容性が良好であった。いずれの投与群も，試験したレジメンは被験者の忍容性が良好であった。試験期間中，臨床的に意義のあるバイタルサインも ECG 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群間差はみられなかった。

肝機能障害が軽度及び中等度の被験者での DAA 曝露量の変化は，臨床的な意義を有するとは考えられない。このため，肝機能障害が軽度及び中等度の HCV 感染患者に DAA の用量調整は推奨されない。重度肝機能障害の被験者での ABT-267 及びリトナビルの曝露量の変化に臨床的な意義はなかった。しかし，重度肝機能障害の被験者は ABT-450 及び dasabuvir* の曝露量が顕著に高かった。このため，肝機能障害が重度の HCV 感染患者に ABT-267 及びリトナビルの用量調節は推奨されない。しかし，ABT-450 及び dasabuvir* では用量を減量すべきである。ABT-450 はリトナビル及び ABT-267 との配合錠であるため，ABT-267 及びリトナビルの用量を減量せず，ABT-450 の用量のみを減量することは不可能である。同様に，dasabuvir* の曝露量が増加するため同剤の用量を減らして投与のために dasabuvir* の含量が少ない製剤を入手することはできない。したがって，重度肝機能障害の患者には，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* から成るこの DAA 3 剤併用は推奨できない。

2.7.6.29 M[redacted]-193 試験（5.3.3.3-7 項）［参考資料］

2.7.6.29.1 試験方法

表 2.7.6.29-1. 試験の概要

治験の標題：腎機能が正常な被験者並びに腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者を対象として ABT-450 / リトナビル（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び dasabuvir* 有無を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性の評価	
治験調整医師：[redacted]	
治験実施施設：米国で，治験薬を提供されて本試験を実施した 2 施設	
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，Cockcroft-Gault（以下「C-G」）の式から算出するクレアチニンクリアランス（以下「CL_{cr}」）によって評価される腎機能が正常な被験者並びに軽度腎機能障害，中等度腎機能障害及び重度腎機能障害の被験者を対象として，非絶食下で直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤（ABT-450/r + ABT-267）及び 3 剤（ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*）を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価することにあった。	
方法： 本試験は，第 I 相多施設共同非絶食下 2 期非盲検単回投与試験であった。治験実施計画書の選択基準に従って，成人男女被験者（N = 24）を選択して本試験に組入れた。この被験者 24 例の内訳は，軽度腎機能障害の被験者 6 例（第 1 群），中等度腎機能障害の被験者 6 例（第 2 群），重度腎機能障害の被験者 6 例（第 3 群）及び腎機能が正常な健康被験者 6 例（第 4 群）であった。試験期間 1 試験 1 日目の朝，ABT-450/r 75/50 mg 錠 2 錠，ABT-267 25 mg 錠 1 錠及び dasabuvir* [redacted] mg 錠 1 錠を治験薬として非絶食下で投与した。試験期間 2 試験 1 日目の朝，ABT-450/r 75/50 mg 錠 2 錠及び ABT-267 25 mg 錠 1 錠を治験薬として非絶食下で投与した。 ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」）（dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は試験期間 1 のみ）の血漿中濃度測定用血液試料を，試験期間 1 及び 2 の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，72，96 及び 144 時間後に静脈穿刺によって採取した。 ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は試験期間 1 のみ）の濃度測定用の尿は，試験期間 1 及び 2 の投与前（0 時間）並びに 0–12，12–24，24–48，48–72，72–96，96–120 及び 120–144 時間後の時間間隔にわたって防腐剤を含まない容器に採取した。 ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の血漿中濃度並びに尿中濃度は，バリデート済みの液体クロマトグラフ法及びタンデム質量分析検出（以下「LC-MS/MS」）を用いて測定した。血漿中の ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.6 ng/mL，4.7 ng/mL，0.4 ng/mL，[redacted]ng/mL 及び[redacted]ng/mL と定められた。尿中の ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の LLOQ はそれぞれ 10.1 ng/mL，10.2 ng/mL，1.6 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定められた。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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：24 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 62.7 歳（範囲 47–71 歳）で，平均体重 80.4 kg（範囲 55–104 kg），平均身長 170 cm（範囲 158–184 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，18 歳以上 70 歳以下の男女志願者を受け入れた。腎機能が正常なグループの被験者は健康状態が良好であると判定され，腎機能障害を有するグループの被験者は，腎機能障害を有するものの病状が安定していると判定された。各被験者の健康状態の評価は，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：

治験薬製剤	ABT-267	dasabuvir*	ABT-450/リトナビル
剤形	[redacted] 錠	錠剤	錠剤
含量 (mg)	25	[redacted]	75/50
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： 試験期間 1 及び 2 両期間の試験 1 日目の朝に治験薬を投与した。

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の薬物動態変数の値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態変数は，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」）及び時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（AUC_t）であった。ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* に関しては，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）及び見かけの分布容積（以下「$V_β$/F」）を算出した。また非結合型分率（以下「f_u」），非結合型 C_{max}，非結合型 AUC，非結合型 CL/F 及び非結合型 $V_β$/F を定量した。ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の尿中回収率（以下「f_e」）及び見かけの腎クリアランス（以下「CL_R/F」）を定量した。

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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：

試験期間ごと及び分析対象物質ごとに，AUC，C_{max}，CL/F，V_β/F，f_e，T_{max} 及びβに対して共分散分析（以下「ANCOVA」）を実施した。各分析対象物質の総濃度での AUC，C_{max}，CL/F 及び V_β/F に加えて，非結合型の AUC，C_{max}，CL/F，V_β/F 及び f_u に対しても解析を実施した。AUC，C_{max}，V_β/F 及び CL/F については，データが対数変換後顕著な非正規性を示した場合を除いて，対数変換を用いた。非結合型分率（f_u）及び尿中回収率（f_e）に関しては，ロジット変換又はプロビット変換のいずれかを用いた（両者を用いることはなかった）。最も関心のある因子は腎機能カテゴリーであった。体重，性別及び年齢をはじめ他の諸変数は，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。ANCOVA の枠組み内で，各腎機能障害グループの効果を算出し，有意水準 0.05 で正常カテゴリーグループと比較した。AUC 及び C_{max} では，腎機能正常群の中心値に対する各腎機能障害群の中心値の比より 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，ANCOVA の枠組み内で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得た。

更に，薬物動態パラメータの C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞（総濃度に基づく値）を従属変数として用い，CL_{cr} 又は推算糸球体濾過量（以下「eGFR」）を予測因子として用いて線形回帰分析を実施した。これらの解析の薬物動態パラメータでは，自然対数変換を用いた。体重，性別及び年齢をはじめ他の諸変数は，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。モデルに組込む予測因子であり，統計学的に有意となることが考えられる共変量として CL_{cr} 又は eGFR を用いて，個別の 2 つの回帰分析を実施した。また，試験期間ごと及び分析対象物質ごとに，最終モデルに組入れた共変量で調整済の AUC_∞ と CL_{cr} との間の偏相関係数を求めた。

回帰分析の枠組み内で，回帰モデルによって算出した対照群（腎機能が正常なグループ）に対する軽度，中等度及び重度の腎機能障害群の薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞）の比を用い，軽度，中等度及び重度の腎機能障害がこれらの薬物動態パラメータに及ぼす影響を算出した。様々な腎機能障害グループに該当する CL_{cr} 値又は eGFR 値の範囲の中点値を用いて各グループの薬物動態パラメータを算出した。すなわち，軽度腎機能障害被験者，中等度腎機能障害被験者及び重度腎機能障害被験者でそれぞれ CL_{cr}（mL/min）値並びに 75，45 及び 22.5 という eGFR 値（mL/min/1.73 m^2）を用いて薬物動態パラメータを算出した。腎機能が正常な被験者の CL_{cr} 値及び eGFR 値には上限がないことから，対照群（腎機能が正常なグループ）の薬物動態パラメータは，本試験のこのグループの平均 CL_{cr} 値及び平均 eGFR 値（CL_{cr} 値は 120 mL/min，eGFR 値は 96.5 mL/min/1.73 m^2）を用いて算出した。更に，腎機能が正常なグループに対する各腎機能障害グループの薬物動態パラメータの中心値の比の 90%信頼区間を求めた。

安全性：

主な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に腎機能別グループごと及び試験期間ごとに分けて，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を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，最も重要である事象を用いてその基本語で 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：

総濃度に基づく 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。

パラメータ（単位）	腎機能正常被験者	軽度腎機能障害被験者	中等度腎機能障害被験者	重度腎機能障害被験者
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg（試験期間 1）			
N	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	280 ± 223	1690 ± 1120	1180 ± 1170	557 ± 528
T_{max} (h)	4.7 ± 1.0	4.8 ± 1.8	4.7 ± 0.8	4.8 ± 0.4
AUC_t (ng•h/mL)	1850 ± 1200	8590 ± 5480	6680 ± 5580	4000 ± 3530
AUC_∞ (ng•h/mL)	1870 ± 1200	8610 ± 5490	6700 ± 5590	4020 ± 3530
$t_{1/2}$[a] (h)	6.88 ± 2.66	5.58 ± 0.66	5.88 ± 3.92	7.57 ± 3.16
β (1/h)	0.101 ± 0.039	0.124 ± 0.015	0.118 ± 0.068	0.092 ± 0.036
CL/F (L/h)	108 ± 56.5	34.4 ± 40.2	57.3 ± 74.9	79.8 ± 67.3
V_β/F (L)	1390 ± 1150	264 ± 295	995 ± 1790	1070 ± 1140
f_e (%)	0.035 ± 0.030	0.212 ± 0.179	0.046 ± 0.062	0.042 ± 0.061
CL_R/F(L/h)	0.026 ± 0.017	0.034 ± 0.015	0.012 ± 0.015	0.012 ± 0.011
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg（試験期間 2）			
N	6	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	401 ± 473	1800 ±1180	787 ± 909	470 ± 348
T_{max} (h)	3.7 ± 1.5	4.7 ± 1.0	4.3 ± 1.0	6.2 ± 2.2
AUC_t (ng•h/mL)	1870 ± 1620	8560 ± 4510	4820 ± 4390	4230 ± 2770
AUC_∞ (ng•h/mL)	1890 ± 1610	8590 ± 4520	4850 ± 4400	4250 ± 2770
$t_{1/2}$[a] (h)	5.95 ± 1.99	6.63 ± 1.75	6.56 ± 2.87	7.88 ± 2.96
β (1/h)	0.117 ± 0.040	0.105 ± 0.028	0.106 ± 0.043	0.088 ± 0.031
CL/F (L/h)	135 ± 84.3	23.8 ± 15.0	60.7 ± 48.8	68.0 ± 73.1
V_β/F (L)	1510 ± 1330	228 ± 120	848 ± 1050	1060 ±1410
f_e (%)	0.016 ± 0.016	0.129 ± 0.113	0.054 ± 0.082	0.045 ± 0.046
CL_R /F(L/h)	0.012 ± 0.011	0.026 ± 0.020	0.016 ± 0.011	0.017 ± 0.008

a　調和平均値 ± 擬似標準偏差

腎機能障害の被験者の ABT-450 の $t_{1/2}$ 値は，腎機能が正常な被験者と同程度であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態に関する試験成績（続き）：
総濃度に基づく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。

パラメータ（単位）	腎機能正常被験者	軽度腎機能障害被験者	中等度腎機能障害被験者	重度腎機能障害被験者
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg（試験期間 1）			
N	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	657 ± 280	2040 ± 1140	1640 ± 805	1350 ± 785
T_{max} (h)	4.0 ± 1.6	4.0 ± 1.1	4.3 ± 0.8	4.8 ± 0.4
AUC_t (ng•h/mL)	3870 ± 1840	13400 ± 8560	11400 ± 5610	7610 ± 4350
AUC_∞ (ng•h/mL)	3930 ± 1840	13500 ± 8600	11500 ± 5630	7680 ± 4370
$t_{1/2}$ [a] (h)	4.61 ± 1.28	5.02 ± 0.92	4.11 ± 1.32	5.91 ± 1.60
β (1/h)	0.150 ± 0.040	0.138 ± 0.026	0.169 ± 0.055	0.117 ± 0.030
CL/F (L/h)	32.6 ± 21.1	11.2 ± 7.5	11.5 ± 7.1	18.0 ± 11.8
V_β/F (L)	204 ± 72.1	78.1 ± 46.0	85.2 ± 85.4	164 ± 110
f_e (%)	0.482 ± 0.226	1.561 ± 0.933	0.784 ± 0.393	0.344 ± 0.169
CL_R (L/h)	0.128 ± 0.046	0.122 ± 0.022	0.074 ± 0.040	0.047 ± 0.016
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg（試験期間 2）			
N	6	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	709 ± 429	2190 ± 1050	1540 ± 652	918 ± 315
T_{max} (h)	3.7 ± 1.2	4.3 ± 1.0	4.3 ± 1.0	4.8 ± 0.8
AUC_t (ng•h/mL)	3650 ± 2150	13900 ± 8000	10700 ± 4330	6400 ± 2360
AUC_∞ (ng•h/mL)	3710 ± 2160	14000 ± 8020	10700 ± 4320	6460 ± 2380
$t_{1/2}$ [a] (h)	5.14 ± 0.84	4.92 ± 0.86	4.41 ± 2.00	5.31 ± 1.65
β (1/h)	0.135 ± 0.022	0.141 ± 0.025	0.157 ± 0.067	0.130 ± 0.040
CL/F (L/h)	32.3 ± 11.6	10.5 ± 7.7	11.2 ± 5.9	17.6 ± 7.6
V_β/F (L)	248 ± 108	70.7 ± 44.5	88.9 ± 64.8	139 ± 57.4
f_e (%)	0.408 ± 0.238	1.360 ± 0.990	0.688 ± 0.316	0.304 ± 0.182
CL_R (L/h)	0.118 ± 0.066	0.109 ± 0.047	0.075 ± 0.055	0.060 ± 0.020

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

腎機能障害の被験者のリトナビルの $t_{1/2}$ 値は，腎機能が正常な被験者と同程度であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
総濃度に基づく 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。

パラメータ（単位）	腎機能正常被験者	軽度腎機能障害被験者	中等度腎機能障害被験者	重度腎機能障害被験者
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（試験期間 1）			
N	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	129 ± 26	142 ± 40	119 ± 30	131 ± 39
T_{max} (h)	5.0 ± 0.6	4.8 ± 0.8	5.0 ± 0.6	5.3 ± 0.8
AUC_t (ng•h/mL)	1610 ± 195	2090 ± 568	1870 ± 589	2000 ± 712
AUC_∞ (ng•h/mL)	1680 ± 209	2300 ± 682	1980 ± 593	2150 ± 766
$t_{1/2}$ [a] (h)	38.1 ± 8.3	47.2 ± 14.1	44.5 ± 8.5	46.0 ± 9.6
β (1/h)	0.018 ± 0.004	0.015 ± 0.004	0.016 ± 0.003	0.015 ± 0.003
CL/F (L/h)	15.1 ± 1.9	11.9 ± 4.2	13.7 ± 4.5	13.4 ± 6.2
V_β/F (L)	856 ± 186	822 ± 217	909 ± 354	916 ± 410
f_e (%)	0.023 ± 0.027	0.025 ± 0.013	0.022 ± 0.014	0.025 ± 0.018
CL_R (L/h)	0.003 ± 0.004	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.002
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg（試験期間 2）			
N	6	6	6	5
C_{max} (ng/mL)	121 ± 33	138 ± 25	121 ± 29	125 ± 44
T_{max} (h)	5.0 ± 1.1	5.2 ± 0.4	4.8 ± 0.8	5.2 ± 0.8
AUC_t (ng•h/mL)	1530 ± 296	2060 ± 351	1890 ± 537	1970 ± 768
AUC_∞ (ng•h/mL)	1590 ± 304	2240 ± 451	2020 ± 549	2110 ± 835
$t_{1/2}$ [a] (h)	40.7 ± 9.9	45.6 ± 15.3	47.0 ± 11.1	46.1 ± 6.1
β (1/h)	0.017 ± 0.004	0.015 ± 0.005	0.015 ± 0.003	0.015 ± 0.002
CL/F (L/h)	16.2 ± 3.1	11.5 ± 2.4	13.3 ± 4.1	14.0 ± 7.2
V_β/F (L)	989 ± 288	799 ± 205	953 ± 401	948 ± 524
f_e (%)	0.023 ± 0.014	0.027 ± 0.015	0.025 ± 0.029	0.016 ± 0.015
CL_R (L/h)	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.002	0.003 ± 0.003	0.002 ± 0.002

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

腎機能障害の被験者の ABT-267 の $t_{1/2}$ 値は，本試験の腎機能が正常な被験者と比較して 5 時間から 9 時間長かった。しかし，これらの ABT-267 の $t_{1/2}$ 値は，過去のデータで健康被験者に観察された値と同程度であった。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
総濃度に基づく dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。

パラメータ（単位）	腎機能正常被験者	軽度腎機能障害被験者	中等度腎機能障害被験者	重度腎機能障害被験者
ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir*[redacted] mg（試験期間 1）				
dasabuvir*				
N	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	952 ± 276	2470 ± 1240	1390 ± 465	1500 ± 760
T_{max} (h)	3.7 ± 1.6	3.5 ± 1.1	4.3 ± 0.5	4.8 ± 0.4
AUC_t (ng•h/mL)	6410 ± 2480	21200 ± 8200	11100 ± 6050	15600 ± 10000
AUC_∞ (ng•h/mL)	6490 ± 2520	21400 ± 8370	11200 ± 6040	15800 ± 10100
$t_{1/2}$ [a] (h)	5.34 ± 0.74	9.02 ± 3.29	10.50 ± 3.54	12.00 ± 5.04
β (1/h)	0.130 ± 0.019	0.077 ± 0.027	0.066 ± 0.021	0.058 ± 0.024
CL/F (L/h)	71.0 ± 31.3	22.4 ± 12.4	41.4 ± 12.7	46.2 ± 48.0
V_β/F (L)	547 ± 222	294 ± 115	670 ± 295	710 ± 444
f_e (%)	0.020 ± 0.013	0.088 ± 0.060	0.055 ± 0.057	0.054 ± 0.060
CL_R (L/h)	0.012 ± 0.009	0.015 ± 0.008	0.017 ± 0.008	0.011 ± 0.007
dasabuvir* の[redacted]				
N	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	508 ± 186	964 ± 315	647 ± 275	352 ± 216
T_{max} (h)	4.3 ± 1.2	4.8 ± 0.8	5.3 ± 0.5	5.5 ± 0.6
AUC_t (ng•h/mL)	3240 ± 1530	8330 ± 2860	5540 ± 3340	3590 ± 2550
AUC_∞ (ng•h/mL)	3290 ± 1530	8410 ± 2880	5610 ± 3340	3710 ± 2560
$t_{1/2}$ [a] (h)	4.92 ± 0.82	6.22 ± 0.92	5.58 ± 1.14	7.12 ± 2.67
β (1/h)	0.141 ± 0.024	0.111 ± 0.016	0.124 ± 0.026	0.097 ± 0.037
Ae[b] (mg)	5.06 ± 2.44	7.40 ± 2.14	2.12 ± 1.76	0.603 ± 0.662

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. Ae は，0–144 時間の採取期間中に尿中に排泄された累積量である。

腎機能障害の被験者の dasabuvir* の $t_{1/2}$ 値は，本試験の腎機能が正常な被験者と比較して 4 時間から 7 時間長かった。過去のデータで健康被験者に観察された dasabuvir* の平均 $t_{1/2}$ 値は 6 時間から 9 時間であった。このため，軽度腎機能障害の被験者の dasabuvir* の $t_{1/2}$ 値はヒストリカルデータと同程度であり，中等度腎機能障害の被験者及び重度腎機能障害の被験者の dasabuvir* の $t_{1/2}$ 値は，過去のデータと比較してごくわずかに長くなった（最大 3 時間）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
回帰分析に基づく相対的曝露量に関する試験成績を次の表にまとめた。
ABT-450

投与群 試験群対対照群	予測因子	点推定値	90%信頼区間
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（試験期間 1）		
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.188	0.855 – 1.651
	eGFR	1.095	0.922 – 1.300
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.333	0.770 – 2.305
	eGFR	1.246	0.822 – 1.890
重度障害群対正常群	CL_{cr}	1.453	0.712 – 2.962
	eGFR	1.374	0.754 – 2.503
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg（試験期間 2）		
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.107	0.765 – 1.602
	eGFR	1.093	0.900 – 1.327
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.185	0.640 – 2.194
	eGFR	1.241	0.775 – 1.987
重度障害群対正常群	CL_{cr}	1.247	0.560 – 2.777
	eGFR	1.365	0.693 – 2.690

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
回帰分析に基づく相対的曝露量に関する試験成績を次の表にまとめた。
リトナビル

投与群 試験群対対照群	予測因子	点推定値	90%信頼区間
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg（試験期間 1）		
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.422	1.122 – 1.801
	eGFR	1.210	1.058 – 1.385
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.798	1.212 – 2.666
	eGFR	1.590	1.146 – 2.205
重度障害群対正常群	CL_{cr}	2.144	1.284 – 3.579
	eGFR	1.950	1.217 – 3.126
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg（試験期間 2）		
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.404	1.127 – 1.748
	eGFR	1.218	1.078 – 1.376
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.759	1.221 – 2.536
	eGFR	1.614	1.199 – 2.172
重度障害群対正常群	CL_{cr}	2.084	1.296 – 3.353
	eGFR	1.994	1.299 – 3.059

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
回帰分析に基づく相対的曝露量に関する試験成績を次の表にまとめた。

ABT-267

投与群 試験群対対照群	予測因子	点推定値	90%信頼区間
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir* [redacted] mg（試験期間 1）		
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.002	0.885 – 1.133
	eGFR	1.009	0.945 – 1.077
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.003	0.816 – 1.232
	eGFR	1.021	0.871 – 1.197
重度障害群対正常群	CL_{cr}	1.004	0.768 – 1.312
	eGFR	1.031	0.820 – 1.296
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg（試験期間 2）		
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.010	0.891 – 1.145
	eGFR	1.016	0.951 – 1.085
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.017	0.825 – 1.254
	eGFR	1.039	0.885 – 1.220
重度障害群対正常群	CL_{cr}	1.022	0.779 – 1.342
	eGFR	1.057	0.838 – 1.331

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
回帰分析に基づく相対的曝露量に関する試験成績を次の表にまとめた。
dasabuvir*及びdasabuvir*の[redacted]

投与群 試験群対対照群	予測因子	点推定値	90%信頼区間
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg + dasabuvir*[redacted] mg（試験期間 1）		
		dasabuvir*	
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	1.206	0.969 – 1.501
	eGFR	1.099	0.977 – 1.235
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	1.367	0.949 – 1.967
	eGFR	1.257	0.946 – 1.669
重度障害群対正常群	CL_{cr}	1.501	0.935 – 2.410
	eGFR	1.390	0.923 – 2.093
		dasabuvir*の[redacted]	
軽度障害群対正常群	CL_{cr}	0.936	0.739 – 1.187
	eGFR	0.962	0.848 – 1.091
中等度障害群対正常群	CL_{cr}	0.896	0.604 – 1.330
	eGFR	0.910	0.670 – 1.235
重度障害群対正常群	CL_{cr}	0.867	0.519 – 1.449
	eGFR	0.873	0.562 – 1.356

DAA 3 剤レジメンの投与後（試験期間 1），腎機能障害の被験者は，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-450 の C_{max} は変化なし，ABT-267 の C_{max} が最大 7%から 15%低く，dasabuvir* の C_{max} が最大 5%から 12%高くなると算出された（CL_{cr} と eGFR 両者に基づく）。腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者でのリトナビルの C_{max} 値は，CL_{cr} に基づいた場合，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 26%，48%及び 66%高いと見積もられた（eGFR に基づいた場合は，それぞれ 14%，38%及び 59%高い値）。腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者でのdasabuvir* の[redacted]の C_{max} 値は，CL_{cr} に基づいた場合，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 27%，41%及び 50%低いと算出された（eGFR に基づいた場合は，それぞれ 16%，35%及び 46%低い値）。

DAA 2 剤レジメンの投与後（試験期間 2），腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者は腎機能が正常な被験者と比較して ABT-450 の C_{max} 値がそれぞれ最大 11%，17%及び 22%低く，ABT-267 の C_{max} 値がそれぞれ最大 9%，14%及び 18%低いと算出された（CL_{cr} と eGFR 両者に基づく）。腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者のリトナビルの C_{max} 値は，CL_{cr} に基づいた場合，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 28%，51%及び 71%高いと見積もられた（eGFR に基づいた場合は，それぞれ 10%，27%及び 41%高い値）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

腎機能障害の被験者（重症度は問わない）の非結合型分率 f_u は，腎機能が正常な被験者と同程度であった。DAA 及びリトナビルの未変化体の尿中排泄率 f_e は，腎機能障害の被験者及び腎機能が正常な被験者とも 1.56%以下であった。

安全性に関する試験成績：

DAA 3 剤レジメン及び DAA 2 剤レジメンを腎機能障害が軽度，中等度及び重度な被験者並びに腎機能が正常な被験者に単回投与した時の忍容性は良好であった。

試験投与下で発現した有害事象はいずれも，治験責任医師によって重症度が軽度又は中等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は 2 件を除いていずれも，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。2 件の有害事象は，同じ被験者から報告された悪心で，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。

臨床的に意義があるものと判断される臨床検査値異常は，腎機能障害を基礎疾患にもつ被験者にみられる異常と合致した。これらの臨床検査値異常には，治験責任医師や本試験のアッヴィ合同会社のメディカルモニターが臨床的に関連のあるとみなすものはなかった。安全性に関して明らかな群間差はみられなかった。DAA 3 剤レジメンと DAA 2 剤レジメンとの間には，安全性プロファイルの点で差は認められなかった。

治験責任医師やアッヴィ合同会社のメディカルモニターによって臨床的に関連のあるとみなされたバイタルサインの変化はなかった。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。いずれの投与群とも，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及び臨床検査に関する個々の臨床的に意義がある値など，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：

この第 I 相試験では，CL_{cr} 値が 15–89 mL/min の範囲の被験者を対象とし，腎機能障害が DAA 3 剤（ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + dasabuvir*[redacted] mg）レジメン及び DAA 2 剤（ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg）レジメンを単回投与した後に DAA の体内動態に及ぼす影響を評価した。CL_{cr} 又は eGFR と DAA の曝露量との比較を用いた回帰分析は，DAA 2 剤及び DAA 3 剤の両レジメン投与後，腎機能障害が DAA の薬物動態に及ぼす影響と整合性のある結果を示した。

軽度腎機能障害の被験者では，DAA 3 剤レジメンの投与後，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-267 の AUC 値が同程度であり，ABT-450, dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted] の AUC 値に最大 ±20%の差がみられ，リトナビルの AUC 値は 42%高かった（CL_{cr} に基づく）。また，DAA 2 剤レジメンの投与後，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-450 及び ABT-267 の AUC に最大 ±11%の差がみられ，リトナビルの AUC は 40%高かった（CL_{cr} に基づく）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

結論（続き）：

中等度腎機能障害の被験者では，DAA 3 剤併用レジメンの投与後，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-267 及び dasabuvir*の[redacted] の AUC 値が同程度から 10%低く，ABT-450 及び dasabuvir* の AUC 値は最大 37%高く，リトナビルの AUC 値は 80%高かった（CL_{cr} に基づく）。また， DAA 2 剤レジメンの投与後，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-267 の AUC 値が同程度，ABT-450 の AUC 値は最大 19%高く，リトナビルの AUC 値は 76%高かった（CL_{cr} に基づく）。

重度腎機能障害の被験者では，DAA 3 剤併用レジメンの投与後，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-267 及び dasabuvir* の[redacted]の AUC 値が同程度から 13%低く，ABT-450 及び dasabuvir* の AUC 値は最大 50%高く，リトナビルの AUC 値は 114%高かった（CL_{cr} に基づく）。また，DAA 2 剤併用レジメンの投与後，腎機能が正常な被験者と比較して ABT-267 の AUC 値が同程度で，ABT-450 の AUC 値は最大 25%高く，リトナビルの AUC 値は 108%高かった（CL_{cr} に基づく）。

したがって，回帰解析に基づくと，腎機能障害の被験者に DAA 3 剤及び DAA 2 剤の両レジメンを投与した後の DAA の曝露量は，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ最大 ± 50%及び ± 25%の差がみられた。腎機能障害の被験者に DAA 3 剤及び 2 剤の両レジメンを投与した後のリトナビルの曝露量は，腎機能が正常な被験者と比較して最大 114%高かった。

腎機能障害の被験者（重症度を問わない）の非結合型分率 f_u（%）は，腎機能が正常な被験者と同程度であった。DAA 及びリトナビルの未変化体の尿中排泄率 f_e（%）は，腎機能障害の被験者と腎機能が正常な被験者両者とも極めて低く（1.56%以下），臨床的に関連はなかった。

DAA 3 剤及び DAA 2 剤併用レジメンを腎機能障害が軽度，中等度及び重度の被験者並びに腎機能が正常な被験者に単回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。試験投与下で発現した有害事象はいずれも，治験責任医師によって重症度が軽度又は中等度であるとみなされ，自然に消失した。

認められた臨床検査値異常は，腎機能障害を基礎疾患にもつ被験者に合致するものであった。DAA 3 剤レジメンと DAA 2 剤レジメンとの間には，安全性プロファイルの点で差はみられなかった。本試験中に観察された有害事象の内訳にも臨床検査値異常にも，特定のパターンは認められなかった。安全性に関して新たな問題は特定されなかった。

以上の試験結果に基づき，軽度，中等度又は重度の腎機能障害の HCV 感染被験者に対して DAA の用量調節は推奨されない。

2.7.6.30 M[redacted]-247 試験（5.3.3.4-1 項）［評価資料］

2.7.6.30.1 試験方法

表 2.7.6.30-1. 試験の概要

治験の標題：健康な日本人成人被験者を対象として肝機能改善薬ウルソデオキシコール酸（以下「UDCA」）及びグリチルリチン（以下「GCR」）を ABT-450，リトナビル及び ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）配合錠と併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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： • 健康な日本人被験者を対象とし，定常状態に到達した ABT-450/r/ABT-267 が定常状態における UDCA 又は GCR の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。 • 健康な日本人被験者を対象とし，定常状態に到達した UDCA 又は GCR が定常状態における ABT-450/r/ABT-267 の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。	
方法： これは，直接作用型抗ウイルス（以下「DAA」）剤 2 剤配合錠（ABT-450/r/ABT-267）及び UDCA 又は GCR を単独投与したとき及び併用投与したときの薬物動態，安全性並びに忍容性を評価する第 I 相単施設反復投与非盲検試験であった。本試験は，第 1 群及び第 2 群という独立した 2 投与群で構成された。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性被験者（N = 24）を選択して試験に組入れた。	

方法（続き）：
選択基準を満たした被験者を，1 群当たり 12 例となるように第 1 群又は第 2 群に割付けた。2 投与群は以下のとおりであった。

第 1 群 (N = 12)	1–2 日目	3–16 日目	17–18 日目	19–20 日目
投与レジメン	UDCA 50 mg 経口（以下「po」）TID	ABT-450/r/ ABT-267 150/100/25 mg po QD	ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD 及び UDCA 50 mg po, TID	投与無し，PK 及び安全性の評価

第 2 群 (N = 12)	1–2 日目	3–9 日目	10–23 日目	24–25 日目	26–27 日目
投与レジメン	GCR 80 mg iv, QD	ウォッシュアウト期間	ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po, QD	ABT-450/r/ ABT-267 150/100/25 mg po, QD 及び GCR 80 mg iv, QD	投与無し，PK 及び安全性の評価

DAA はいずれも朝投与とし，標準化した朝食を開始して約 30 分後に経口投与した。UDCA は，朝投与分はいずれも標準化した朝食を開始して約 30 分後，昼投与分は標準化した昼食を開始して約 30 分後，夕投与分は標準化した夕食を開始して約 30 分後に，それぞれ経口投与した。DAA 及び UDCA は，水約 100–200 mL（通常 150 mL）と共に投与した。GCR は，朝，標準化した朝食を開始して 30 分後に緩徐（20 分 ±2 分）に点滴静注した。被験者は，試験実施施設に第 1 群は約 21 日間，第 2 群は約 28 日間入院させ監督した。第 1 群の入院は，試験–1 日目（初回投与日の 1 日前）から始め，48 時間の UDCA 血液試料の採取及び試験 20 日目に予定の試験手順を完了した後に退院した。第 2 群の入院は，試験–1 日目（初回投与日の 1 日前）から始め，48 時間の GCR 血液試料の採取及び試験 27 日目に予定の試験手順を完了した後に退院した。第 1 群では試験 28 日目に，第 2 群では試験 35 日目（被験者の予定を考慮して ±2 日間の来院期間枠を認めた）に，外来での安全性評価のために被験者を再来院させた。

ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血液試料を，以下の日に静脈穿刺によって採取した。第 1 群 – 試験 16 日目の朝投与前（0 時間），投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24（試験 17 日目）時間後並びに試験 18 日目の朝投与前（0 時間），投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24（試験 19 日目），36（試験 19 日目）及び 48（試験 20 日目）時間後。また，DAA のトラフ濃度測定用血液試料を，試験 11 日目及び 14 日目の朝投与直前に採取した。第 2 群 – 試験 23 日目の朝投与前（0 時間），投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24（試験 24 日目）時間後並びに試験 25 日目の朝投与前（0 時間），投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36（試験 26 日目）及び 48（試験 27 日目）時間後。また，DAA のトラフ濃度測定用血液試料を，試験 19 日目及び 21 日目の朝投与直前に採取した。

方法（続き）：

UDCA の血液試料は，以下の日に静脈穿刺によって採取した。試験 2 日目の朝投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4（UDCA のその日 2 回目投与の前），5，6，9（UDCA のその日 3 回目の投与の前），10，12，16 及び 24（試験 3 日目）時間後，並びに試験 18 日目の朝投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4（UDCA のその日 2 回目投与の前），5，6，9（UDCA のその日 3 回目投与の前），10，12，16，24（試験 19 日目），36（試験 19 日目）及び 48（試験 20 日目）時間後。

GCR 及びグリチルレチン酸の血液試料は，以下の日に静脈穿刺によって採取した。試験 2 日目の朝投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16，24（試験 3 日目），36（試験 3 日目）及び 48（試験 4 日目）時間後，並びに試験 25 日目の朝投与前（0 時間），投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16，24（試験 26 日目），36（試験 26 日目）及び 48（試験 27 日目）時間後。

ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのたん白質沈殿及びオンライン固相抽出法を伴うタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法（以下「LC-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，血漿試料 100 µL を用いてそれぞれ 0.610 ng/mL，4.98 ng/mL 及び 0.451 ng/mL と定められた。

UDCA 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抽出及び高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。血漿中の UDCA の LLOQ は，血漿試料 0.100 mL を用いて 6 ng/mL と定められた。

GCR 及びグリチルレチン酸の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う抽出及び高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。血漿中の GCR 及びグリチルレチン酸の LLOQ は，血漿試料 0.050 mL を用いて，それぞれ 40 ng/mL 及び 10 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，組入れ被験者及び試験完了被験者：24 例

安全性及び薬物動態の評価被験者：24 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 28.3 歳（範囲 21–41 歳）で，平均体重 59.8 kg（範囲 51–70 kg），平均身長 171 cm（範囲 157–184 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るものとした。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，妊娠中ではないものとした。男性は，避妊手術を受けているか受諾しうる避妊法を 1 つ以上実施しているものとした。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満であるものとした。

被験製品，用量／含量，投与方法及びロット番号：

	ABT-450/r/ABT-267	UDCA	GCR
製造業者	アッヴィ合同会社	[redacted]	[redacted]
商品名	該当なし	[redacted]	[redacted]
投与方法	経口	経口	静注
剤形	錠剤	錠剤	注射剤
有効成分	ABT-450/リトナビル/ABT-267	ウルソデオキシコール酸	グリチルリチン酸一アンモニウム
含量	75 mg/50 mg/12.5 mg	50 mg	40 mg (グリチルリチン酸塩として)/20 mL
バルク製品ロット番号	[redacted]	--	--
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限	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：第 1 群の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始して 20[redacted]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 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に終了した。

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，UDCA，GCR 及びグリチルレチン酸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}」），投与前血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough} [C24] 」），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}」），定常状態での見かけのクリアランス（以下「CL_{ss}/F」，ここで F はバイオアベイラビリティである），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「$t_{1/2}$」）であった。更に，GCR 及びグリチルレチン酸では，定常状態でのクリアランス（以下「CL_{ss}」）及び分布容積（以下「V_z」）を算出し，UDCA（1 回目投与後）では，時間 0 から 4 時間までのピーク濃度（以下「C_{max4}」），C_{max4} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max4}」）及び時間 0 から 4 時間までの AUC（以下「AUC_4」）を算出した。

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：

第 1 群では UDCA が，第 2 群では GCR が ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために，第 1 群の試験 16 日目及び 18 日目並びに第 2 群の試験 23 日目及び 25 日目のデータを用いて，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max} 並びに AUC の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。投与群ごとに個別に解析を実施した。モデルには，反復因子として試験日を組込んだ。更に，第 1 群では試験 16 日目に対する試験 18 日目の，第 2 群では試験 23 日目に対する試験 25 日目の反復測定解析から得た最小二乗平均の差の真数を求めることによって，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max} 並びに AUC の中心値の比を算出した。反復解析モデルの枠組み内で得た対数変換した最小二乗平均の差の真数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，これら中心値の比の算出値の 90%信頼区間を得た。

第 1 群で ABT-450，リトナビル及び ABT-267 が UDCA に及ぼす影響並びに第 2 群で ABT-450，リトナビル及び ABT-267 が GCR に及ぼす影響を評価するために，第 1 群の試験 2 日目及び 18 日目並びに第 2 群の試験 2 日目及び 25 日目のデータを用いて，UDCA（第 1 群）及び GCR（第 2 群）の C_{max} 並びに AUC の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。投与群ごとに個別に解析を実施した。モデルには，反復因子として試験日を組込んだ。更に，第 1 群では試験 2 日目に対する試験 18 日目の反復測定解析から得た最小二乗平均の差の真数を求めることによって，UDCA の C_{max} 並びに AUC の中心値の比を算出し，第 2 群では，試験 2 日目に対する試験 25 日目の反復測定解析から得た最小二乗平均の差の真数を求めることによって，GCR の C_{max} 並びに AUC の中心値の比を算出した。反復解析モデルの枠組み内で得た対数変換した最小二乗平均の差の真数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，これら中心値の比の算出値の 90%信頼区間を得た。

UDCA を併用投与しなかったとき（第 1 群）又は GCR を併用投与しなかったとき（第 2 群）の ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の定常状態を評価するために，第 1 群では投与 11，14，16 及び 17 日目，第 2 群では投与 19，21，23 及び 24 日目のトラフ濃度測定値に対して反復測定解析を実施した。投与群ごとに別々に解析を実施した。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後最も早い日を明らかにするために，試験日効果の差異に対して対比検定及び傾向解析を実施した。

安全性：

安全性解析には治験薬を 1 回以上投与された被験者全例を組入れた。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，更に各投与群の各コホート内で，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。試験期間区分は以下のとおりであった。

- 第 1 群：3 試験期間区分（UDCA での試験 1 日目から 2 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 での試験 3 日目から 16 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 + UDCA での試験 17 日目から試験完了まで）
- 第 2 群：3 試験期間区分（GCR での試験 1 日目から 2 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 での試験 10 日目から 23 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 + GCR での試験 24 日から試験完了まで）

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す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：

第 1 群での ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を以下の表にまとめた。

パラメータ (単位)	試験 16 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD	試験 18 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	3840 ± 1910	4050 ± 2400
T_{max} (h)	4.8 ± 1.3	4.4 ± 0.8
AUC_{24} (ng•h/mL)	19500 ± 9360	18400 ± 9880
C_{24} (ng/mL)	40.9 ± 16.9	30.6 ± 13.3
CL_{ss}/F (L/h)	9.79 ± 5.49	11.1 ± 6.73

UDCA の 1 日 3 回投与が定常状態に到達した ABT-450 の曝露量に及ぼす影響を評価するために，ABT-450 の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

			中心値の比 [a]	
	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ	16 日目 [c]	18 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	3310	3330	1.006	0.814 – 1.245
AUC_{24} (ng•h/mL)	17400	15900	0.910	0.778 – 1.066
C_{24} (ng/mL)	38.3	28.5	0.742	0.652 – 0.845

a 18 日目 / 16 日目

b 対数変換した最小二乗平均の真数

c 第 1 群試験 16 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD

d 第 1 群試験 18 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID

e 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群でのリトナビル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。

パラメータ（単位）	試験 16 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD	試験 18 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	1750 ± 382	1830 ± 475
T_{max} (h)	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.4
AUC_{24} (ng•h/mL)	10000 ± 2270	9840 ± 2400
C_{24} (ng/mL)	24.2 ± 11.8	17.0 ± 5.70
CL_{ss}/F (L/h)	10.5 ± 2.35	10.7 ± 2.64

UDCA の 1 日 3 回投与が定常状態に到達したリトナビルの曝露量に及ぼす影響を評価するために，リトナビルの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

			中心値の比 [a]	
	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ	16 日目 [c]	18 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1710	1770	1.038	0.932 – 1.155
AUC_{24} (ng•h/mL)	9800	9570	0.977	0.927 – 1.031
C_{24} (ng/mL)	21.5	16.0	0.743	0.663 – 0.832

a. 18 日目 / 16 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 1 群試験 16 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD
d. 第 1 群試験 18 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群での ABT-267 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。

パラメータ（単位）	試験 16 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD	試験 18 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	174 ± 30.6	166 ± 32.8
T_{max} (h)	5.3 ± 0.7	5.3 ± 0.8
AUC_{24} (ng•h/mL)	1770 ± 295	1720 ± 301
C_{24} (ng/mL)	34.4 ± 6.15	32.7 ± 6.15
CL_{ss}/F (L/h)	14.5 ± 2.69	15.0 ± 2.71

UDCA の 1 日 3 回投与が定常状態に到達した ABT-267 の曝露量に及ぼす影響を評価するため，ABT-267 の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

			中心値の比 [a]	
	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ	16 日目 [c]	18 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	172	163	0.951	0.907 – 0.997
AUC_{24} (ng•h/mL)	1750	1690	0.968	0.935 – 1.001
C_{24} (ng/mL)	33.9	32.2	0.949	0.915 – 0.986

a. 18 日目 / 16 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 1 群試験 16 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD
d. 第 1 群試験 18 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群での血漿中 UDCA 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。

パラメータ（単位）	試験 2 日目 UDCA 50 mg po TID	試験 18 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID
N	12	12
C_{max4} (ng/mL)	993 ± 463	803 ± 263
T_{max4} (h)	2.0 ± 1.3	2.4 ± 1.5
AUC_4 (ng•h/mL)	1800 ± 649	1410 ± 348
CL_{ss}/F (L/h)	30.3 ± 8.17	37.3 ± 8.39
C_{max24} (ng/mL)	1090 ± 458	942 ± 317
T_{max24} (h)	4.1 ± 4.8	4.6 ± 3.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	9300 ± 4470	7130 ± 2180
C_{24} (ng/mL)	206 ± 172	118 ± 87.7

C_{max4}，T_{max4} 及び AUC_4：時間 0 から 4 時間まで（UDCA の朝 1 回目投与から 4 時間時点の 2 回目投与まで）の C_{max}，T_{max} 及び AUC
CL_{ss}/F：投与量/AUC_4
C_{max24}，T_{max24} 及び AUC_{24}：時間 0 から 24 時間までの C_{max}，T_{max} 及び AUC（UDCA TID は，0，4 及び 9 時間時点で投与した）

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：:

DAA が UDCA に及ぼす影響を評価するために，UDCA の時間 0 から朝投与時点を時間 0 としてその 4 時間後までの C_{max} 及び AUC（C_{max4} 及び AUC_4）の自然対数値に対して，0，4 及び 9 時間時点で 1 日 3 回投与した時の時間 0 から 24 時間までの全体 C_{max} 及び AUC（C_{max24} 及び AUC_{24}）並びに C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	2 日目[b]	18 日目[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
C_{max4} (ng/mL)	902	762	0.845	0.677 – 1.055
AUC_4 (ng•h/mL)	1720	1370	0.800	0.725 – 0.883
C_{max24} (ng/mL)	995	900	0.904	0.720 – 1.136
AUC_{24} (ng•h/mL)	8440	6840	0.811	0.692 – 0.949
C_{24} (ng/mL)	151	85.3	0.567	0.405 – 0.795

C_{max4} 及び AUC_4：時間 0 から 4 時間まで（UDCA の朝 1 回目投与から 4 時間時点の 2 回目投与まで）の C_{max} 及び AUC

C_{max24} 及び AUC_{24}：時間 0 から 24 時間までの C_{max} 及び AUC（UDCA TID は 0，4 及び 9 時間時点で投与した）

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 第 1 群試験 2 日目：UDCA 50 mg po TID

c. 第 1 群試験 18 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + UDCA 50 mg po TID

d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

第 2 群での 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。

パラメータ (単位)	試験 23 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD	試験 25 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + GCR 80 mg iv QD
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	4850 ± 2020	4690 ± 2400
T_{max} (h)	3.7 ± 0.8	3.9 ± 1.4
AUC_{24} (ng•h/mL)	24800 ± 12000	24000 ± 12400
C_{24} (ng/mL)	42.2 ± 21.8	41.9 ± 17.7
CL_{ss}/F (L/h)	7.61 ± 3.68	8.62 ± 6.22

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

GCR が ABT-450 の曝露量に及ぼす影響を評価するために，ABT-450 の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

	中心値の比 [a]			
	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ	23 日目 [c]	25 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	4460	4090	0.917	0.746 – 1.126
AUC_{24} (ng•h/mL)	22100	20800	0.941	0.806 – 1.098
C_{24} (ng/mL)	37.4	38.6	1.033	0.937 – 1.138

a. 25 日目 / 23 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 2 群試験 23 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD
d. 第 2 群試験 25 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + GCR 80 mg iv QD
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

第 2 群でのリトナビル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。

パラメータ (単位)	試験 23 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD	試験 25 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + GCR 80 mg iv QD
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	1810 ± 310	1670 ± 353
T_{max} (h)	3.7 ± 0.7	3.9 ± 0.3
AUC_{24} (ng•h/mL)	9880 ± 2410	9540 ± 2610
C_{24} (ng/mL)	19.7 ± 10.7	17.6 ± 7.56
CL_{ss}/F (L/h)	10.7 ± 2.55	11.3 ± 3.20

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
GCR がリトナビルに及ぼす影響を評価するために，リトナビルの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下にまとめた。

	中心値[b]		中心値の比[a]	
薬物動態パラメータ	23 日目[c]	25 日目[d]	点推定値[e]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1790	1630	0.911	0.843 – 0.985
AUC_{24} (ng•h/mL)	9620	9210	0.958	0.923 – 0.994
C_{24} (ng/mL)	17.4	16.2	0.933	0.861 – 1.010

a. 25 日目 / 23 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 2 群試験 23 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD
d. 第 2 群試験 25 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + GCR 80 mg iv QD
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

第 2 群での ABT-267 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。

パラメータ (単位)	試験 23 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD	試験 25 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + GCR 80 mg iv QD
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	141 ± 26.0	144 ± 24.8
T_{max} (h)	4.6 ± 0.5	4.8 ± 0.5
AUC_{24} (ng•h/mL)	1410 ± 258	1440 ± 245
C_{24} (ng/mL)	26.6 ± 5.70	27.7 ± 6.17
CL_{ss}/F (L/h)	18.4 ± 3.77	17.8 ± 3.06

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

GCR が ABT-267 の曝露量に及ぼす影響を評価するために，ABT-267 の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

	中心値の比 [a]			
	中心値 [b]			
薬物動態パラメータ	23 日目 [c]	25 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	139	142	1.025	0.961 – 1.094
AUC_{24} (ng•h/mL)	1390	1420	1.026	0.994 – 1.059
C_{24} (ng/mL)	26.1	27.1	1.040	1.010 – 1.071

a. 25 日目 / 23 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 2 群試験 23 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD
d. 第 2 群試験 25 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg po QD + GCR 80 mg iv QD
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 2 群での血漿中の GCR 及びグリチルレチン酸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。

パラメータ (単位)	試験 2 日目 GCR 80 mg iv QD	試験 25 日目 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + GCR 80 mg iv QD
	GCR	
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	32700 ± 3060	32900 ± 2980
T_{max} (h)	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0
$t_{1/2}$ [a] (h)	9.00 ± 0.87	7.24 ± 0.68
AUC_{24} (ng•h/mL)	106000 ± 24200	162000 ± 48000
C_{24} (ng/mL)	588 ± 336	819 ± 517
CL_{ss} (L/h)	0.78 ± 0.16	0.54 ± 0.16
	グリチルレチン酸	
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	262 ± 30.8	241 ± 88.2
T_{max} (h)	19.3 ± 7.2	9.75 ± 9.4
AUC_{24} (ng•h/mL)	3490 ± 823	3720 ± 1200
C_{24} (ng/mL)	231 ± 53.8	167 ± 36.3
CL_{ss} (L/h)	24.1 ± 5.58	24.0 ± 8.66

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

DAA が GCR に及ぼす影響を評価するために，GCR 及びグリチルレチン酸の C_{max}，AUC_{24} 並びに C_{24} の自然対数値に対して反復測定の線形モデルを用いて解析した。反復測定解析の結果を以下の表にまとめた。

GCR			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	2 日目 [b]	25 日目 [c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	32600	32700	1.005	0.985 – 1.025
AUC_{24} (ng•h/mL)	104000	156000	1.493	1.382 – 1.613
C_{24} (ng/mL)	513	689	1.344	1.170 – 1.543
グリチルレチン酸				
C_{max} (ng/mL)	260	229	0.881	0.750 – 1.035
AUC_{24} (ng•h/mL)	3400	3530	1.037	0.890 – 1.209
C_{24} (ng/mL)	225	163	0.726	0.632 – 0.833

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 第 2 群試験 2 日目：GCR 80 mg iv QD

c. 第 2 群試験 25 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + GCR 80 mg iv QD

d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

安全性に関する試験成績：

本試験の第 1 群で DAA を UDCA と併用投与したとき及び第 2 群で DAA を GCR と併用投与したとき，おおむね安全であり，被験者の忍容性は良好であった。有害事象は，3 例以上報告されたものはなく，すべて軽度であり，特質及び発現頻度に明らかなパターンはみられなかった。治験薬との因果関係は関連ありとみなされた有害事象はわずかで，死亡や試験の早期中止，他の重篤な有害事象につながったものはなかった。

本試験で特定され，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値で AbbVie の基準に達した有害事象は 1 件のみであった。ビリルビン増加という有害事象（被験者 209）は，重症度は軽度で，DAA 2 剤レジメンとの因果関係は関連があるかもしれないとみなされたが，治験責任医師は臨床的に意義があるとはみなされなかった。また，この有害事象は，介入無しで消退した。DAA を UDCA 又は GCR と併用投与したとき，安全性に関する新たなシグナルや予測外の毒性はみられなかった。

要約／結論（続き）

結論：

第 1 群： DAA 2 剤 ＋UDCA

ABT-450/r/ABT-267 を UDCA と反復経口併用投与したとき，定常状態に到達した ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，DAA 2 剤レジメンを単独投与したときの曝露量と同程度（中心値で 9%以下の変化）であった。この DAA 2 剤は，UDCA と併用投与するとき，用量調節は不要である。

UDCA 経口 1 日 3 回投与を DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，UDCA の C_{max} 及び AUC はほとんどないし全く影響はみられなかった（中心値で 20%以下の変化）。UDCA は，DAA 2 剤併用レジメンと併用投与するとき，用量調節は不要である。

第 2 群：DAA 2 剤 ＋GCR

ABT-450/r/ABT-267 反復投与を GCR 連日静脈内投与と併用したとき，定常状態に到達した ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は影響を受けなかった。この DAA 2 剤は，GCR と併用投与するとき，用量調節は不要である。

GCR 連日静脈内投与を DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，GCR の C_{max} は全く影響を受けなかったが，GCR の AUC は中心値で 49%増加した。GCR は，DAA 2 剤レジメンと併用投与するとき，用量調節は不要である。しかし，GCR の AUC が中心値で約 50%高くなるため，患者の臨床的モニタリングが推奨される。

本試験の第 1 群で DAA を UDCA と併用投与したとき及び第 2 群で DAA を GCR と併用投与したときの安全性プロファイルは，DAA 2 剤のみを単独投与したときの安全性プロファイルと同程度である。

2.7.6.31 M[redacted]-196 試験（5.3.3.4-2 項）［参考資料］

2.7.6.31.1 試験方法

表 2.7.6.31-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者に併用投与したとき，CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジルが dasabuvir*及びリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）の薬物動態に及ぼす影響	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, 1324 N. Sheridan Road, 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，健康被験者に併用投与したとき，CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジルが dasabuvir* 及び ABT-450/r からなる DAA 2 剤の薬物動態に及ぼす影響を評価することにあった。	
方法：これは，併用投与したとき，ゲムフィブロジルが DAA 2 剤（dasabuvir*及び ABT-450/r）に対して及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検 2 期間反復投与試験であった。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 = 12）を選択して本試験に組入れた。 dasabuvir*及び ABT-450/r を試験 1 日目及び 6 日目に投与した。ゲムフィブロジルを試験 4 日目から 8 日目に投与した。試験 1 日目に，dasabuvir*（[redacted] mg）及び ABT-450/r（150/100 mg）を標準化した朝食を開始して約 30 分後に投与した。試験 4，5，7 及び 8 日目に，朝投与分のゲムフィブロジル（600 mg）を標準化した朝食を開始する約 30 分前に投与した。試験 6 日目だけは，朝投与分のゲムフィブロジル，dasabuvir* 及び ABT-450/r を標準化した朝食を開始して約 30 分後に併用投与した。試験 4 日目から 8 日目に，夕投与分のゲムフィブロジルを夕方の軽食を開始する約 30 分前に投与した。治験薬はいずれも，水約 240 mL と共に経口投与した。 dasabuvir*，dasabuvir* 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を，試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36 及び 48 時間後，更に試験 6 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48 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静脈穿刺によって採取した。ゲムフィブロジルの濃度測定用血液試料を，試験 6 日目の朝投与 2 及び 4 時間後に採取した。 dasabuvir*（[redacted]），dasabuvir* の代謝物[redacted]（[redacted]），ABT-450（[redacted]）及びリトナビル（[redacted]）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。dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]，ABT-450 及びリトナビルの定量下限（以下「LLOQ」）をそれぞれ[redacted] ng/mL，[redacted] ng/mL，0.595 ng/mL 及び 4.93 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：11 例，安全性評価被験者数：12 例，薬物動態評価被験者数：11 例 本試験に参加した被験者 12 例の平均年齢は 34.8 歳（範囲 22–53 歳）で，平均体重 81.8 kg（範囲 57–107 kg），平均身長 178 cm（範囲 161–195 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：

	dasabuvir*	ABT-450	リトナビル	[redacted] (ゲムフィブロジル)
剤形	錠剤	錠剤	[redacted] カプセル	錠剤
含量	[redacted] mg	50 mg	100 mg	600 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所	Abbott Abbott Park, IL	[redacted]	Abbott Abbott Park, IL	[redacted]
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

[redacted] (ゲムフィブロジル) 600 mg 錠は [redacted] が製造し，ロット番号が [redacted]，NDC 番号が [redacted] であった。

投与期間：dasabuvir* [redacted] mg 及び ABT-450/r 150/100 mg を，2 日間（試験 1 日目と 6 日目）投与した。ゲムフィブロジル 600 mg は 1 日 2 回を 5 日間（試験 4 日目から 8 日目まで）投与した。

評価基準

薬物動態：試験 1 日目及び 6 日目のdasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[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。dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物の[redacted] に関する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}」），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 72 時間後までの AUC（以下「AUC_{0-72}」），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。ABT-450 及びリトナビルに関する薬物動態パラメータは，C_{max}，T_{max}，AUCt，時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），β 及び $t_{1/2}$ であった。

ゲムフィブロジルでは，試験 6 日目の朝投与して 2 時間後及び 4 時間後の血漿中濃度（それぞれ C_2 及び C_4)を血漿中濃度–時間データから直接求めた。

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

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：ゲムフィブロジルがdasabuvir*，dasabuvir*[redacted]，ABT-450 及びリトナビルに及ぼす影響を評価するため，試験 1 日目及び 6 日目のデータを用いて ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]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，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 1 日目に対する試験 6 日目の該当する値の比を求めることによって，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

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，試験投与下で発現した有害事象（無作為化した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。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。

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：試験 1 日目及び 6 日目に治験薬を投与した後のdasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]，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	試験 1 日目 dasabuvir*[redacted] mg + ABT-450/r 150/100 mg (N = 12)	試験 6 日目 dasabuvir*[redacted] mg QD + ABT-450/r 150/100 mg QD + ゲムフィブロジル 600 mg BID (N = 11)
		dasabuvir*	
C_{max}	ng/mL	1120 ± 393	2140 ± 541
T_{max}	h	3.3 ± 1.4	5.4 ± 1.9
$t_{1/2}$[a]	h	--	90.1 ± 18.9
AUC_t	ng•h/mL	10200 ± 5700	--
AUC_{0-72}	ng•h/mL	10300 ± 5830	102000 ± 22000
		dasabuvir* の代謝物[redacted]	
C_{max}	ng/mL	587 ± 159	30.3 ± 18.0
T_{max}	h	4.1 ± 1.1	16.1 ± 9.9
$t_{1/2}$[a]	h	--	79.6 ± 58.3[b]
AUC_t	ng•h/mL	4730 ± 1730	--
AUC_{0-72}	ng•h/mL	4800 ± 1730	1080 ± 566
		ABT-450	
C_{max}	ng/mL	618 ± 802	794 ± 814
T_{max}	h	5.7 ± 1.8	5.1 ± 0.8
$t_{1/2}$[a]	h	--	5.05 ± 0.80
AUC_t	ng•h/mL	3810 ± 3650	5160 ± 4090
AUC_{0-72}	ng•h/mL	3830 ± 3650	5170 ± 4080
		リトナビル	
C_{max}	ng/mL	1080 ± 499	867 ± 408
T_{max}	h	4.6 ± 0.8	4.8 ± 0.9
$t_{1/2}$[a]	h	--	3.99 ± 0.52
AUC_t	ng•h/mL	8410 ± 4850	6840 ± 3490
AUC_{0-72}	ng•h/mL	8490 ± 4830	6930 ± 3470

a 調和平均値 ± 擬似標準偏差。血液試料は，試験 6 日目の投与 72 時間後までしか採取しなかったため，dasabuvir* 及びdasabuvir*の代謝物[redacted]の半減期は，算出した $t_{1/2}$ がこの試料採取期間より長いため短く見積もられる可能性がある。

b N = 8

注：試験 6 日目の AUC_∞ に関して，外挿した面積の割合が 50%を超えたため報告しなかった。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
試験 6 日目の朝投与 2 時間後及び 4 時間後の血漿中ゲムフィブロジル濃度の平均値 ± SD を次の表にまとめた。

ゲムフィブロジル 薬物動態パラメータ	単位	試験 6 日目 dasabuvir*[redacted] mg QD + ABT-450/r 150/100 mg QD + ゲムフィブロジル 600 mg BID (N = 11)
C_2	ng/mL	22000 ± 8660
C_4	ng/mL	10000 ± 3280

ゲムフィブロジルが dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]，ABT-450 及びリトナビルに及ぼす影響を評価するため，C_{max} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施し，次の表にまとめた。

		中心値の比	
	試験 6 日目：試験 1 日目		
分析対象物質	薬物動態パラメータ	点推定値	90%信頼区間
dasabuvir*	C_{max}	2.013*	1.707 – 2.375
	AUC_{0-72}	11.251*	9.048 – 13.990
dasabuvir*の	C_{max}	0.046*	0.034 – 0.063
代謝物[redacted]	AUC_{0-72}	0.219*	0.171 – 0.281
ABT-450	C_{max}	1.214	0.939 – 1.568
	AUC_{∞}	1.376*	1.178 – 1.609
リトナビル	C_{max}	0.842	0.691 – 1.027
	AUC_{∞}	0.903	0.782 – 1.043

* 有意水準 0.10 で統計学的に有意

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。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 1 例は，試験 1 日目に dasabuvir*[redacted] mg 及び ABT-450/r 150/100 mg を投与された後，そう痒症の有害事象が原因で試験を中止した。報告された有害事象にパターンは認められず，本試験からは，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。
試験 1 日目に dasabuvir*[redacted] mg 及び ABT-450/r 150/100 mg を投与された後，試験 1 日目と 3 日目の間に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は 5 例（5/12，42%）であった。2 例（2/12，17%）は頭痛が報告され，残りの有害事象はいずれも，最大 1 例（8%）の報告であった。試験投与下で発現した有害事象の大多数は，重症度が軽度であった。また，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「関連あり」（N = 3）又は「関連なし」（N =3）と判定された。

結論：ゲムフィブロジルと併用投与した後，dasabuvir* の平均 C_{max} は 2 倍になり，平均 AUC_{0-72} は 10 倍になったが，dasabuvir* の代謝物[redacted]の平均 C_{max} は 1/20 になり，AUC_{0-72} は 1/4 になった。dasabuvir* 及び dasabuvir*の代謝物[redacted]の平均終末相消失半減期は，ゲムフィブロジルの存在下でそれぞれ約 5 時間から 90 時間及び 80 時間に延長した。ABT-450 の曝露量は，ゲムフィブロジルとの併用投与によって 20%から 30%増加した。リトナビルの曝露量は，ゲムフィブロジルとの併用投与の有無に関係なく同程度であった。
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。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。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。報告された有害事象にパターンは認められず，本試験からは，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

2.7.6.32 M[redacted]-198 試験（5.3.3.4-3 項）［参考資料］

2.7.6.32.1 試験方法

表 2.7.6.32-1. 試験の概要

治験の標題： 健康被験者を対象として ABT-450/リトナビル（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用が warfarin sodium の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する第 I 相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit, Grayslake, 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： 本試験の目的は以下のとおりであった。 • 健康被験者において，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用療法の定常状態での，warfarin sodium を単回併用投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 • 健康被験者において，warfarin sodium を単回併用投与した時の ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用療法の定常状態での薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 本試験は，臨床第 I 相単施設非盲検逐次反復投与試験であった。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を選択して本試験に組入れた。逐次的に投与群を登録した。各群は 2 試験期間から成り，1 群当たり 12 例を登録した。被験者は各群で試験期間 1 及び試験期間 2 の両期間を完遂した。第 3 群は実施しなかった。 次のとおり治験薬を投与した。	
レジメン A	試験 1 日目に warfarin sodium 5 mg 及びビタミン K_1 10 mg を単回投与後，14 日間以上ウォッシュアウト期間を置く。
レジメン B	試験 1 日目から 24 日目まで，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」），ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」）を併用投与。試験期間 2 の試験 15 日目に warfarin sodium 5 mg 及びビタミン K_1 10 mg を単回投与。
レジメン C	試験 1 日目に warfarin sodium 5 mg 及びビタミン K_1 10 mg を単回投与後，14 日間以上ウォッシュアウト期間を置く。
レジメン D	試験 1 日目から 24 日目まで ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与。試験期間 2 の試験 15 日目に warfarin sodium 5 mg 及びビタミン K_1 10 mg を単回投与。

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

試験期間 1 では，試験 1 日目に非絶食下で warfarin sodium 5 mg 及びビタミン K_1 10 mg を単回投与した。試験期間 2 では，治験薬は，朝，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。第 1 群では，夕投与分の dasabuvir* を夕方の軽食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。14 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。

R-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの血液試料は，試験期間 1 の試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，20，24，48，60，72，96，120，144，168，192，216 及び 240 時間後及び試験期間 2 の試験 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，20，24，48，60，72，96，120，144，168，192，216 及び 240 時間後に静脈穿刺によって採取した。ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」）の血液試料は，試験 14 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後及び試験 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後に静脈穿刺によって採取した。トラフ濃度測定用試料は，試験 9，13，16，18，20，22 及び 25 日目の朝，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）を投与する前に採取した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[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（以下「LC-MS/MS」）を伴うたん白質沈殿及びオンライン固相抽出液体クロマトグラフ法によって測定した。本試験では，dasabuvir* の[redacted]を除いて ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の代謝物の濃度測定は実施しなかった。血漿試料 100 µL を用いたとき ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）を，それぞれ 0.595 ng/mL，4.71 ng/mL，0.417 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定められた。

R-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う抽出及び高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。血漿中の *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの LLOQ を 5 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：36 例，組入れ被験者数：24 例（第 3 群は実施せず），試験完了被験者数：23 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：23 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 36.9 歳（範囲 20–55 歳）で，平均体重 78.4 kg（範囲 66–96 kg），平均身長 175 cm（範囲 160–193 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	[redacted]カプセル	錠剤
含量 (mg)	50 mg	100 mg	25 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie North Chicago, IL
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日

	dasabuvir*	Warfarin Sodium	ビタミン K_1
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	[redacted]mg	5 mg	5 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie North Chicago, IL	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限	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：
第 1 群の投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始し，20[redacted]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，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に終了した。

評価基準

薬物動態：

ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリン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}」，「C_{24}」，「C_{12}」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），ABT-450，リトナビル並びに ABT-267 に関しては時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AU C_{24}」），dasabuvir* 並びに dasabuvir* の[redacted]に関しては時間 0 から 12 時間までの AUC（AUC_{12}），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」），*R*-ワルファリン並びに *S*-ワルファリンに関しては時間 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 *R*-ワルファリン並びに *S*-ワルファリンの終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）であった。また，C_{max}，C_{24}，C_{12}，AUC_t，AUC_{inf}，AUC_{24} 及び AUC_{12} の投与量正規化パラメータ値を算出した。

ワルファリン存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を併用投与した時の DAA 2 剤又は DAA 3 剤の曝露量（試験 15 日目）とワルファリン非存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を併用投与した時の定常状態に到達した DAA 2 剤又は DAA 3 剤の曝露量（試験 14 日目）を比較することによって，ワルファリン単回投与が定常状態に到達した DAA 2 剤又は DAA 3 剤の曝露量に及ぼす影響を評価した。また，ワルファリンを DAA 2 剤又は DAA 3 剤と併用投与した試験 15 日目（試験期間 2）とワルファリンを単独投与した試験 1 日目（試験期間 1）の *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの曝露量を比較することによって，定常状態に到達した DAA 2 剤又は DAA 3 剤がワルファリンの単回投与に及ぼす影響を評価した。

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：

ワルファリンが ABT-450/r, dasabuvir* 及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，各群の試験期間 2 の試験 14 日目及び 15 日目のデータを用い，ABT-450，リトナビル, dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及び ABT-267 の C_{max}，AUC 及び C_{trough} の自然対数値で反復測定解析を実施した。各群で別々に解析を実施した。第 3 群は実施しなかった。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，試験期間 2 のデータでは，対数値の平均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 15 日目の値の比を求めることによって，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* 並びに dasabuvir* の[redacted]（第 1 群のみ）の C_{max} 比，AUC 比及び C_{trough} 比を算出した。反復測定解析モデルの枠組み内で得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これらの比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 が *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンに及ぼす影響を評価するため，試験期間 1 試験 1 日目及び試験期間 2 試験 15 日目のデータを用い，C_{max}，AUC 及び C_{trough} の自然対数値で反復測定解析を実施した。*R*-ワルファリンと *S*-ワルファリンで別々に，また，各群で別々に解析を実施した。モデルには，固定効果として 2 段階試験日（試験期間 1 試験 1 日目及び試験期間 2 試験 15 日目）を，ランダム効果として被験者を組込んだ。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験期間 1 試験 1 日目に対する試験期間 2 試験 15 日目の値の比を求めることによって，C_{max} 比，AUC 比及び C_{trough} 比を算出した。反復解析モデル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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

安全性：

現行の 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」）別と MedDRA 基本語別に，更に各投与群の試験期間ごとに分けて試験投与下で発現した有害事象（無作為化した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。各試験期間内で，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，最も重要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。

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：

第 1 群（ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +/- ワルファリン）：ワルファリンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1750	1710	0.980	0.815 – 1.180
AUC_{24} (ng•h/mL)	8250	8800	1.066	0.893 – 1.273
C_{24} (ng/mL)	30.6	29.5	0.963	0.853 – 1.087

リトナビル	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	2350	2220	0.943	0.890 – 0.998
AUC_{24} (ng•h/mL)	13400	13000	0.968	0.937 – 1.000
C_{24} (ng/mL)	45.9	50.4	1.097	1.029 – 1.168

ABT-267	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	130	123	0.942	0.886 – 1.002
AUC_{24} (ng•h/mL)	1410	1350	0.963	0.929 – 0.998
C_{24} (ng/mL)	28.5	28.0	0.981	0.945 – 1.017

a 対数変換した最小二乗平均の真数

b 試験期間 2 試験 14 日目（P2D14）：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID

c 試験期間 2 試験 15 日目（P2D15）：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID + ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与

d 対数変換した最小二乗平均の差の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
第 1 群（続き）：
ワルファリンが dasabuvir*及び dasabuvir*の[redacted]に及ぼす影響を評価するために，dasabuvir* 及び dasabuvir*の[redacted]の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

dasabuvir*			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	中心値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1410	1370	0.973	0.892 – 1.060
AUC_{12} (ng•h/mL)	8580	8430	0.982	0.910 – 1.060
C_{12} (ng/mL)	274	282	1.026	0.935 – 1.127
dasabuvir* の [redacted]				
C_{max} (ng/mL)	967	974	1.008	0.931 – 1.090
AUC_{12} (ng•h/mL)	5750	5890	1.026	0.940 – 1.119
C_{12} (ng/mL)	169	184	1.089	0.968 – 1.226

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P2D14：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + dasabuvir*[redacted] mg BID
c. 2D15：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + dasabuvir*[redacted] mg BID + ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

DAA がワルファリンに及ぼす影響を評価するために，*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの C_{max}，C_{24} 及び AUC_{inf} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
R-ワルファリン				
C_{max} (ng/mL)	237	249	1.053	0.945 – 1.174
AUC_{inf} (ng•h/mL)	18200	15900	0.877	0.811 – 0.948
C_{24} (ng/mL)	151	142	0.939	0.836 – 1.054
S-ワルファリン				
C_{max} (ng/mL)	266	255	0.959	0.854 – 1.076
AUC_{inf} (ng•h/mL)	9730	8570	0.880	0.805 – 0.962
C_{24} (ng/mL)	87.7	83.2	0.949	0.883 – 1.020

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験期間 1 試験 1 日目（P1D1）：ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + dasabuvir*[redacted] mg BID + ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群（ABT-450/r + ABT-267 +/- ワルファリン）：ワルファリンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために， ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	934	1080	1.154	0.863 – 1.544
AUC_{24} (ng•h/mL)	5300	5870	1.107	0.937 – 1.308
C_{24} (ng/mL)	21.9	21.7	0.992	0.891 – 1.105

リトナビル			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	2030	2070	1.022	0.863 – 1.209
AUC_{24} (ng•h/mL)	11700	11700	0.999	0.893 – 1.119
C_{24} (ng/mL)	40.1	36.5	0.909	0.848 – 0.974

ABT-267			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	124	127	1.025	0.949 – 1.107
AUC_{24} (ng•h/mL)	1210	1270	1.047	0.989 – 1.109
C_{24} (ng/mL)	22.8	23.6	1.034	0.979 – 1.091

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P2D14：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

薬物動態の結果（続き）：

第 2 群（続き）：

DAA がワルファリンに及ぼす影響を評価するために，*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの C_{max}，C_{24} 及び AUC_{inf} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

	中心値 [a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
R-ワルファリン				
C_{max} (ng/mL)	265	255	0.960	0.878 – 1.051
AUC_{inf} (ng•h/mL)	19300	16700	0.866	0.823 – 0.911
C_{24} (ng/mL)	175	153	0.872	0.836 – 0.910
S-ワルファリン				
C_{max} (ng/mL)	267	240	0.900	0.818 – 0.991
AUC_{inf} (ng•h/mL)	13000	11000	0.845	0.755 – 0.947
C_{24} (ng/mL)	105	93.5	0.888	0.844 – 0.933

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. P1D1：ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与

c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ワルファリン 5 mg 単回投与 + ビタミン K_1 10 mg 単回投与

d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

安全性に関する試験成績：

本試験の投与群すべてにおいて，DAA を warfarin sodium と併用投与した時の被験者の忍容性はおおむね良好であった。被験者 1 例は，横紋筋融解症の有害事象が原因で試験を中止した。この横紋筋融解症は治験責任医師により重症度が高度で，DAA との因果関係は関連ありと評価された。この被験者は，スクリーニング以降に CPK が正常範囲内になったことがなく，DAA レジメンを投与する前には著しく上昇した。CPK は DAA の投与を開始した後に一旦低下したが，再度著しく上昇し，治験薬の投与中止につながった。DAA 投与前に CPK の上昇 / 変動がみられたことは，DAA 療法以外の原因がこの事象を引き起こしたことを示唆している。その他の試験投与下に発現し，DAA と合理的な関連があった有害事象は，自己限局的で重症度は軽度であった。

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。

本試験では，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値には，臨床的に意義のある又は重要であると判断しうる傾向は認められなかった。DAA を warfarin sodium と併用投与した時，安全性に関する新たに特定された徴候も予測外の毒性も観察されなかった。

結論：

本試験で評価した DAA の組み合わせ（ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* と併用投与又は ABT-450/r 及び ABT-267 と併用投与）に関係なく，ワルファリン 5 mg を併用投与したところ定常状態に到達した ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量は，ごくわずか（変化は 15%以下）に影響を受けた。

DAA 3 剤と併用投与した時の *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの曝露量の変化の大きさは，DAA 2 剤と併用投与した時に観察された変化の大きさと同程度であった。

DAA 3 剤併用 + ワルファリン

定常状態に到達した DAA 3 剤レジメン（ABT-450 1 日 1 回，ABT-267 1 日 1 回及び dasabuvir* 1 日 2 回と併用投与）にワルファリンを併用投与した時，ワルファリンを単独投与した時と比較して *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの AUC_{inf} はわずか（12%以下）に低下したが，*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの C_{max} 及び C_{24} は影響を受けなかった。

DAA2 剤併用 + ワルファリン

定常状態に到達した DAA 2 剤レジメン（ABT-450/r 1 日 1 回及び ABT-267 1 日 1 回と併用投与）にワルファリンを併用投与した時，ワルファリンを単独投与した時と比較して *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの AUC_{inf} 及び C_{24} はわずか（16%以下）に低下したが，*R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの C_{max} は影響を受けなかった。

しかし，治療係数の低いワルファリンのような薬剤では，こうした曝露量のわずかな変化でも臨床的に意義があることがある。今回の試験では，国際標準比のようなパラメータによって判定されるワルファリンの薬力学に対する DAA の影響を評価しておらず，ワルファリンを DAA 2 剤及び 3 剤と併用投与する時には，国際標準比をモニタリングすることが推奨される。本試験に基づいて，他の CYP2C9 基質を DAA 2 剤併用及び 3 剤併用と併用投与する時，臨床的に意義がある DDI は生じないと予想する。

本試験における DAA を warfarin sodium と併用投与した時の安全性プロファイルは，DAA を単独投与した時と同程度と思われる。

2.7.6.33 M[redacted]-199 試験（5.3.3.4-4 項）［参考資料］

2.7.6.33.1 試験方法

表 2.7.6.33-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象としてオメプラゾールを ABT-450，リトナビル，ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* 併用有無と共に投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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，健康被験者を対象として，定常状態の ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用投与が，オメプラゾール単回投与時の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすることにあった。更に，オメプラゾールの単回投与及び 1 日 1 回反復投与が，定常状態における ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用有無の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響も検討した。	
方法：これは，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤（ABT-450/r/ABT-267）及び 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* ）並びにオメプラゾールを単独投与及び併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 I 相無作為化単施設非盲検反復投与試験であった。 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 = 24）を選択して本試験に組入れた。選択基準を満たしていれば被験者を登録し，次の 2 投与群のいずれかに同数ずつ割付けた。 第 1 群：試験 1 日目にオメプラゾール 40 mg を単回投与した後，5 日間（試験 2 日目から 5 日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験 6 日目から，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回（以下「QD」）及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」）を 19 日間（試験 6 日目から 24 日目まで）併用投与した。試験 20 日目からオメプラゾール 40 mg を 5 日間（試験 20 日目から 24 日目まで）1 日 1 回併用投与した。 第 2 群：試験 1 日目にオメプラゾール 40 mg を単回投与した後，5 日間（試験 2 日目から 5 日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験 6 日目から，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を 19 日間（試験 6 日目から 24 日目まで）1 日 1 回投与し，試験 20 日目からオメプラゾール 40 mg を 5 日間（試験 20 日目から 24 日目まで）1 日 1 回投与した。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

各 DAA は，朝投与分はすべて朝食を開始して約 30 分後，dasabuvir*（第 1 群）の夕投与分は夕方の軽食を開始して約 30 分後にそれぞれ毎回水と共に経口投与した。オメプラゾールは，試験 1，20 及び 21 日目に，朝食を開始して約 30 分後に投与し，試験 20 日目及び 21 日には，DAA と同時に投与した。試験 22 日目から 24 日目までは，オメプラゾールは，朝食を開始する毎回約 1 時間前に水と共に経口投与した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」）の濃度測定用血液試料は，以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- 試験 19 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後。
- 試験 20 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後（試験 21 日目）。
- 試験 24 日目の DAA 投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24（試験 25 日目），48（試験 26 日目）及び 72（試験 27 日目）時間後。

更に，トラフ濃度測定用試料を試験 14 日目及び 17 日目の朝投与前に採取した。

オメプラゾールの濃度測定用血液試料は，以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- 試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24（試験 2 日目）時間後。
- 試験 20 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24（試験 21 日目）時間後。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[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測定した。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.600 ng/mL，4.71 ng/mL，0.417 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。

オメプラゾールの血漿中濃度は，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測定した。オメプラゾールの LLOQ は 1.02 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：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：24 例，薬物動態評価被験者数：23 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 35.3 歳（範囲 24–53 歳）で，平均体重 77.5 kg（範囲 55–105 kg），平均身長 171 cm（範囲 154–188 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き，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いるか，避妊法を実施しており，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，避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬製剤	ABT-450/リトナビル/ABT-267	dasabuvir*	オメプラゾール
剤形	錠剤	錠剤	カプセル剤
含量 (mg)	75/50/12.5 mg	[redacted] mg	40 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	99.8/99.0/100.5	99.5	NA
製造業者	AbbVie	AbbVie	[redacted]
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

NA = 該当なし

投与期間：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで治験薬を投与した。

評価基準
薬物動態：
ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* , dasabuvir* の[redacted]及びオメプラゾー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（ピーク時間，以下「T_{max}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」：「C_{12}」又は「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「$t_{1/2}$」），及び血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及びdasabuvir* の[redacted]に関しては投与間隔での AUC（以下「$AUC_{0-\tau}$」：「AUC_{12}」又は「AUC_{24}」），並びにオメプラゾールに関しては時間 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。また，投与量正規化 C_{max}，AUC 及び C_{trough}（C_{12} 又は C_{24}）を得た。
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：オメプラゾールの単回併用投与及び1日1回反復併用投与がABT-450，リトナビル，ABT-267及びdasabuvir*（第1群のdasabuvir*）に及ぼす影響を評価するため，各投与群内で2つの解析を実施した。最初の解析では，オメプラゾールの単回併用投与がDAAに及ぼす影響を評価するために，試験19日目及び20日目のデータを用いて，ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及びdasabuvir* の[redacted]（第1群のdasabuvir*及びdasabuvir*の[redacted]）のC_{max}，C_{trough}及び$AUC_{0-\tau}$の自然対数値で反復測定解析を実施した。2番目の解析では，オメプラゾールの1日1回併用投与がDAAに及ぼす影響を評価するために，試験19日目及び24日目のデータを用いて，前述した解析と同じ諸変数に対して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，対数変換したデータの平均値の反復測定解析から得た試験20日目に対する試験19日目の該当する値の比及び試験24日目に対する19日目の該当する値の比を求めることによって，オメプラゾールを併用投与したときに対するオメプラゾールを併用投与しないときのABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及びdasabuvir*の[redacted]（第1群のdasabuvir*及びdasabuvir*の[redacted]）のC_{max}比，C_{trough}比及び$AUC_{0-\tau}$比を算出した。また，これらの比の90%信頼区間も求めた。これらの90%信頼区間は，反復測定解析モデルの枠組み内で得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。

ABT-450，リトナビル，ABT-267及びdasabuvir*（第1群のdasabuvir*）が単回併用投与したオメプラゾールに及ぼす影響を評価するため，試験1日目及び20日目から得たオメプラゾールのC_{max}，AUC_t及びAUC_{inf}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，対数変換したデータの平均値の反復測定解析から得た試験20日目に対する試験1日目の該当する値の比を求めることによって，DAAを併用投与したときに対するDAAを併用投与しないときのオメプラゾールのC_{max}比，AUC_t比及びAUC_{inf}比を算出した。これらの比の90%信頼区間も求めた。これらの信頼区間は，反復測定解析モデルの枠組み内で得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。

試験14，17，19及び20日目の該当するデータを用いて，C_{trough}値（朝投与前）の反復測定解析実施し，各DAA分析対象物質（該当する場合）の定常状態を評価した。第1群と第2群で別々に解析を実施した。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。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くなった後最初の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実施した。更に，反復測定解析の枠組み内で，試験日での直交線形対比を利用してC_{trough}値に対する時間の傾向解析を実施した。

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。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及びMedDRA基本語別に，更に各群で以下に示す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（無作為化した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と百分率を表にまとめた。

- 第1群：3試験期間区分（オメプラゾールを投与した試験1日目から5日目まで，ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* を併用投与した試験6日目から19日目まで及びABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + オメプラゾールを併用投与した試験20日目から試験完了まで）
- 第2群：3試験期間区分（オメプラゾールを投与した試験1日目から5日目まで，ABT-450/r/ABT-267を投与した試験6日目から19日目まで及びABT-450/r/ABT-267 + オメプラゾールを併用投与した試験20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，最も重要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。

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す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：オメプラゾールの単回併用投与又は反復併用投与が定常状態における DAA の薬物動態に及ぼす影響を評価するために，試験 20 日目と 19 日目の DAA の曝露量及び試験 24 日目と試験 19 日目の DAA の曝露量をそれぞれ比較した。比較のため，中心値の比及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

第 1 群

					中心値の比			
					オメプラゾール単回投与		オメプラゾール反復投与	
		中心値[a]			20 日目/19 日目		24 日目/19 日目	
分析対象物質	パラメータ（単位）	19 日目	20 日目	24 日目	点推定値[b]	90%信頼区間	点推定値[b]	90%信頼区間
ABT-450	C_{max} (ng/mL)	3040	3060	3623	1.007	0.882 – 1.149	1.192	1.044 – 1.360
	AUC_{24} (ng•h/mL)	16515	17198	19536	1.041	0.902 – 1.202	1.183	1.025 – 1.366
	C_{24}(ng/mL)	45.3	52.8	41.7	1.165	0.959 – 1.415	0.921	0.758 – 1.118
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	2067	1993	2143	0.964	0.896 – 1.038	1.037	0.963 – 1.116
	AUC_{24} (ng•h/mL)	12685	12341	12956	0.973	0.922 – 1.026	1.021	0.968 – 1.077
	C_{24}(ng/mL)	34.7	36.0	33.5	1.038	0.953 – 1.130	0.966	0.887 – 1.052
ABT-267	C_{max} (ng/mL)	130	126	132	0.968	0.903 – 1.038	1.016	0.948 – 1.090
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1332	1357	1394	1.019	0.956 – 1.086	1.046	0.981 – 1.115
	C_{24}(ng/mL)	26.9	28.2	28.1	1.048	0.983 – 1.116	1.043	0.979 – 1.111

19 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID

20 日目及び 24 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID + オメプラゾール 40 mg

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の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（結論）
薬物動態に関する試験成績（続き）：

第 1 群（続き）

分析対象物質	パラメータ（単位）	中心値[a] 19 日目	中心値[a] 20 日目	中心値[a] 24 日目	中心値の比 オメプラゾール単回投与 20 日目/19 日目 点推定値[b]	中心値の比 オメプラゾール単回投与 20 日目/19 日目 90%信頼区間	中心値の比 オメプラゾール反復投与 24 日目/19 日目 点推定値[b]	中心値の比 オメプラゾール反復投与 24 日目/19 日目 90%信頼区間
dasabuvir*	C_{max}(ng/mL)	1063	1021	1205	0.960	0.872 – 1.056	1.133	1.029 – 1.246
	AUC_{12} (ng•h/mL)	7287	6883	7894	0.945	0.850 – 1.050	1.083	0.975 – 1.204
	C_{12}(ng/mL)	281	287	295	1.022	0.903 – 1.156	1.0 50	0.928 – 1.189
dasabuvir* [redacted]	C_{max} (ng/mL)	702	711	738	1.012	0.913 – 1.123	1.051	0.948 – 1.166
	AUC_{12} (ng•h/mL)	4678	4629	4871	0.989	0.875 – 1.119	1.041	0.921 – 1.178
	C_{12}(ng/mL)	170	179	167	1.054	0.888 – 1.250	0.984	0.829 – 1.167

19 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID
20 日目及び 24 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + オメプラゾール 40 mg
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の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（結論）
薬物動態の結果（続き）：

第 2 群

分析対象物質	パラメータ（単位）	中心値[a] 19 日目	中心値[a] 20 日目	中心値[a] 24 日目	中心値の比 オメプラゾール単回投与 20 日目/19 日目 点推定値[b]	中心値の比 オメプラゾール単回投与 20 日目/19 日目 90%信頼区間	中心値の比 オメプラゾール反復投与 24 日目/19 日目 点推定値[b]	中心値の比 オメプラゾール反復投与 24 日目/19 日目 90%信頼区間
ABT-450	C_{max} (ng/mL)	2022	2395	2061	1.184	0.746 – 1.880	1.019	0.642 – 1.618
	AUC_{24} (ng•h/mL)	11083	11956	10259	1.079	0.744 – 1.565	0.926	0.638 – 1.343
	C_{24}(ng/mL)	29.6	30.2	24.7	1.020	0.818 – 1.273	0.834	0.669 – 1.041
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	2140	2117	2259	0.989	0.889 – 1.101	1.056	0.949 – 1.175
	AUC_{24} (ng•h/mL)	13650	13068	14638	0.957	0.852 – 1.075	1.072	0.955 – 1.205
	C_{24}(ng/mL)	41.0	40.1	43.9	0.979	0.886 – 1.081	1.071	0.970 – 1.183
ABT-267	C_{max} (ng/mL)	138	134	132	0.971	0.815 – 1.156	0.960	0.807 – 1.144
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1485	1492	1479	1.005	0.891 – 1.133	0.996	0.883 – 1.124
	C_{24}(ng/mL)	31.5	31.8	30.7	1.008	0.919 – 1.107	0.973	0.887 – 1.068

19 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD
20 日目及び 24 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + オメプラゾール 40 mg
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の真数

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

定常状態下で DAA が単回併用投与したオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するために，試験 20 日目と試験 1 日目のオメプラゾールの曝露量を比較した。比較のため，中心値の比及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

			中心値[a]		中心値の比	
分析対象物質	投与群	パラメータ（単位）	1 日目	20 日目	点推定値[b]	90%信頼区間
オメプラゾール	第 1 群	C_{max} (ng/mL)	466	288	0.618	0.478 – 0.797
		AUC_t (ng•h/mL)	1219	751	0.616	0.505 – 0.751
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1670	1024	0.613	0.411 – 0.915
	第 2 群	C_{max} (ng/mL)	334	159	0.475	0.288 – 0.782
		AUC_t (ng•h/mL)	1168	535	0.458	0.273 – 0.770
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1883	1753	0.931	0.530 – 1.635

第 1 群：1 日目 = オメプラゾール 40 mg；20 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + オメプラゾール 40 mg

第 2 群：1 日目 = オメプラゾール 40 mg；20 日目; = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + オメプラゾール 40 mg

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の真数

注：第 1 群の AUC_{inf} では N = 6，AUC_t では N = 11；第 2 群の AUC_{inf} では N = 5，AUC_t では N = 12

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。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。被験者 2 例以上が報告された有害事象は下痢，腹部不快感及び丘疹のみであった。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評価され，治験薬との因果関係は関連ありと評価された事象が大多数であった。

本試験中，血液学的検査や血液生化学検査，尿検査のパラメータいずれにも，臨床的に意義のある値はみられなかった。本試験では，臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサイン値には，臨床的に意味のある又は重要であると判断しうる傾向は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

結論：

本試験では，健康被験者を対象とし，定常状態に到達した ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用有無が単回併用投与したオメプラゾールの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価した。更に，オメプラゾールの単回又は反復併用投与が定常状態における ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用有無の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響も評価した。

強力な pH 上昇剤かつ CYP2C19 の阻害剤であるオメプラゾールの単回併用投与は，定常状態に到達した ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 又は ABT-450/r/ABT-267 の薬物動態に及ぼす影響がごくわずかであった。オメプラゾールを反復併用投与したとき，定常状態に到達した ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 又は ABT-450/r/ABT-267 の平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 又は ABT-450/r/ABT-267 のみを投与したときと同程度であった（20%未満の変化）。このため，DAA 2 剤又は 3 剤のレジメンを pH 上昇剤又は CYP2C19 の阻害剤と併用投与する場合，ABT-267, dasabuvir*，ABT-450，又はリトナビルの用量調節は不要である。

オメプラゾールを ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* レジメンと併用投与したとき，オメプラゾールの曝露量は約 40%低下し，オメプラゾールを ABT-450/r/ABT-267 レジメンと併用投与したとき，オメプラゾールの曝露量は約 50%低下した。オメプラゾールは，患者の血漿中濃度が極めて大きな変動を呈する。また，治療係数が狭い薬剤ではない。このため，DAA と併用投与した時のオメプラゾールの曝露量の減少がオメプラゾールの安全性や有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられない。以上のことから，オメプラゾールは，ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 又は ABT-450/r/ABT-267 と併用投与するとき，用量調節は不要であると思われるが，その効果に基づき必要に応じて増量することを考えてもよい。

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。報告された有害事象にパターンはみられなかった。

本試験中，血液学的検査や血液生化学検査，尿検査のパラメータいずれにも，臨床的に意義薬物動態の結果のある値はみられなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.34 M[redacted]-189 試験（5.3.3.4-5 項）［参考資料］

2.7.6.34.1 試験方法

表 2.7.6.34-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象として dasabuvir* 併用投与の有無別にケトコナゾール（以下「KTZ」）が ABT-450 + リトナビル + ABT-267（ABT-450/r/ABT-267）単回投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する第 I 相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]4	
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 dasabuvir* 併用投与の有無別にケトコナゾールが ABT-450/r/ABT-267 単回投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすることにあった。また，本試験では，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）単回投与が定常状態のケトコナゾール（KTZ）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価した。

方法：

本試験は，KTZ と DAA 2 剤（ABT-450/r/ABT-267）又は DAA 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*）を単独投与した場合及び併用投与した場合のこれらの薬剤の薬物動態，安全性及び忍容性を評価する無作為化第 I 相単施設非絶食下非盲検反復投与試験であった。選択基準に従って全身の健康状態が概して良好な男女健康成人被験者（N = 24）を選択して本試験に組入れた。

選択基準を満たしていれば被験者を登録し，次の表に示したように 2 逐次グループのいずれかに無作為化によって同数ずつ割り付けた。

逐次グループ	被験者番号	N	レジメン 期間 1	レジメン 期間 2
投与群 1	101, 104, 105, 107, 109, 112, 114, 117, 118, 120, 123, 124	12	A	B
投与群 2	102, 103, 106, 108, 110, 111, 113, 115, 116, 119, 121, 122	12	C	D

レジメン A = 試験 1 日目に非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg と dasabuvir* [redacted] mg を単回投与した後，ウォッシュアウト期間 7 日間を置いた。

レジメン B = 6 日間（試験 8 日目から試験 13 日目まで）にわたって 1 日 1 回朝に非絶食下で KTZ 400 mg を投与した。試験 10 日目，非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg と dasabuvir* [redacted] mg を単回投与した。

レジメン C = 試験 1 日目に非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を単回投与した後，ウォッシュアウト期間 7 日間を置いた。

レジメン D = 6 日間（試験 8 日目から試験 13 日目まで）にわたって 1 日 1 回朝に非絶食下で KTZ 400 mg を投与した。試験 10 日目，非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を単回投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

治験薬は，各投与時に，朝食開始約 30 分後に水約 240 mL とともに経口投与された。ウォッシュアウト期間の 7 日間により，期間 1 の投与と期間 2 の初回投与とが切り離された。各期間に次のとおり治験薬を投与した。

投与群 1：試験 1 日目に ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg と dasabuvir* [redacted] mg を単回投与した後ウォッシュアウト期間 7 日間を置いた。試験 8 日目から 6 日間（試験 8 日目から試験 13 日目まで）にわたって KTZ 400 mg を 1 日 1 回投与した。試験 10 日目，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg と dasabuvir* [redacted] mg を単回投与した。

投与群 2：試験 1 日目に ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を単回投与した後ウォッシュアウト期間 7 日間を置いた。試験 8 日目から 6 日間（試験 8 日目から試験 13 日目まで）にわたって KTZ 400mg を 1 日 1 回投与した。試験 10 日目，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を単回投与した。

両試験の投与群とも，約 15 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。入院は試験–1 日目（期間 1 の投与を開始する 1 日前）から始め，DAA 血液試料の採取を 96 時間で終了し，試験 14 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。試験 20 日目（被験者の予定を考慮して ± 2 日の期間枠を認めた）に外来での安全性評価のために被験者を再来院させた。試験期間を通して薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* [redacted]代謝物の濃度測定用血液試料は，以下に挙げる日に，静脈穿刺によって採取した。

試験 1 日目の投与前（0 時間）と投与 1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，6 時間，9 時間，12 時間，16 時間，24 時間（試験 2 日目），36 時間（試験 2 日目），48 時間（試験 3 日目）及び 72 時間（試験 4 日目）後

試験 10 日目の投与前（0 時間）と投与 1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，6 時間，9 時間，12 時間，16 時間，24 時間（試験 11 日目），36 時間（試験 11 日目），48 時間（試験 12 日目），72 時間（試験 13 日目）及び 96 時間（試験 14 日目）後，又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点

ケトコナゾールの濃度測定用血液試料は，以下に挙げる日に，静脈穿刺によって採取した。

試験 9 日目の投与前（0 時間）と投与 1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，6 時間，9 時間，12 時間及び 16 時間後

試験 10 日目の投与前（0 時間）と投与 1 時間，2 時間，3 時間，4 時間，6 時間，9 時間，12 時間，16 時間及び 24 時間（試験 11 日目）後，又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点

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

タンデム質量分析検出を伴うバリデート済み液体クロマトグラフ法を用いてケトコナゾールの血漿中濃度を測定した。ケトコナゾールの LLOQ は 0.100 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：24 例，組入れ被験者数：24 例，試験完了被験者数：24 例，安全性評価被験者：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 33.2 歳（範囲 20–54 歳）で，平均体重 74.3 kg（範囲 55–100 kg），平均身長 170 cm（範囲 153–186 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男女志願者であった。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（ECG）及び臨床検査の結果に基づいて全身の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 年以上が経過しているか，避妊手術を受けるか避妊しており，妊娠してもいなければ，授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けるか性的に不能であるか，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	dasabuvir*	ケトコナゾール
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量	75/50/12.5 mg	[redacted]mg	200 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所	AbbVie, Inc. North Chicago, IL	AbbVie, Inc. North Chicago, IL	[redacted]
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

ケトコナゾール 200 mg 錠は[redacted]によって製造されたもので，ロット[redacted], NDC[redacted]であった。

投与期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験 1 日目）と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から同年[redacted]月[redacted]日（試験 8 日目から 13 日目）に被験者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，ABT-267，dasabuvir*及び dasabuvir*[redacted]代謝物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」），時間 0 から無限時間までの AUC（以下「AUC_∞」）と外挿した AUC（以下「AUC_{ext}」）の寄与のパーセンテージ，経口投与時の見かけの経口クリアランス値（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）であった。

ノンコンパートメント法を用いてケトコナゾールの薬物動態パラメータ値を見積もった。それらの薬物動態パラメータは，C_{max}，T_{max}，β，$t_{1/2}$ 及び時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24}）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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：

ABT-267, dasabuvir*（投与群 1 のみ），ABT-450 及びリトナビルに対するケトコナゾールの影響を評価するために，各投与群の期間 1 及び期間 2 から得た ABT-267, dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物，ABT-450 及びリトナビルの C_{max}，AUC 及び C_{12} 又は C_{24} の自然対数での反復測定分析を行った。各投与群で，試験 1 日目と試験 10 日目のデータに基づいて別個の解析を行った。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み込んだ。更に，対数変換した値の平均値の反復測定分析から得た試験 1 日目に対する試験 10 日目の値の比率を求めることによって，ABT-267, dasabuvir*（投与群 1 のみ），ABT-450 及びリトナビルの C_{max}，AUC 及び C_{12} 又は C_{24} の比率を推定した。反復測定分析モデルの枠組み内での平均対数値の差のため，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うした比率の推定値の 90%信頼区間を導き出した。

ケトコナゾールに対する ABT-267, dasabuvir*（投与群 1 のみ），ABT-450 及びリトナビルの影響を評価するために，各投与群の期間 2 から得たケトコナゾールの C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数での反復測定分析を行った。各投与群で，試験 9 日目と試験 10 日目のデータに基づいて別個の解析を行った。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み込んだ。更に，対数変換した値の平均値の反復測定分析から得た試験 9 日目に対する試験 10 日目の比率を求めることによって，ケトコナゾールの C_{max}，AUC 及び C_{24} の比率を推定した。反復測定分析モデルの枠組み内での平均対数値の差のため，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うした比率の推定値の 90%信頼区間を導き出した。

安全性：

ICH 国際医薬用語集（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（SOC）別と MedDRA 基本語別に，更に各投与群の試験期間ごとに分けて試験投与下で発現した有害事象（無作為化した治験薬投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象いずれか）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。各試験期間内で，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，最も高度な事象を用いてその基本語で 1 回のみ計数した。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 回のみ計数した。

事前に定めた基準に従って臨床的な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：

試験 10 日目と試験 1 日目の曝露量を比較することによって ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]代謝物に対するケトコナゾールの影響を評価した。比較のため，次の表に C_{max} 及び AUC_{∞} の中心値の比率と 90%信頼区間をまとめた。

			中心値		中心値の比率[a]	
分析対象物質	投与群	薬物動態パラメータ	試験 10 日目	試験 1 日目	点推定値	90%信頼区間
ABT-450	1	C_{max} (ng/mL)	2294	1678	1.367	1.108–1.686
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	17087	8616	1.983	1.629–2.415
	2	C_{max} (ng/mL)	1675	972	1.723	1.316–2.255
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	13111	6066	2.161	1.759–2.657
リトナビル	1	C_{max} (ng/mL)	2014	1582	1.273	1.040–1.557
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	14965	9533	1.570	1.361–1.811
	2	C_{max} (ng/mL)	1846	1458	1.265	1.106–1.448
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	14294	9443	1.514	1.361–1.684
ABT-267	1	C_{max} (ng/mL)	133	135	0.980	0.902–1.063
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	2355	2011	1.171	1.107–1.238
	2	C_{max} (ng/mL)	110	113	0.978	0.923–1.036
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	2128	1695	1.256	1.197–1.318
dasabuvir*	1	C_{max} (ng/mL)	1648	1419	1.162	1.026–1.316
		AUC_{∞} (ng•h/mL)	16336	11538	1.416	1.257–1.594
dasabuvir*[redacted]	1	C_{max} (ng/mL)	729	870	0.837	0.764–0.918
代謝物		AUC_{∞} (ng•h/mL)	7105	6555	1.084	0.969–1.212

a　試験 10 日目：試験 1 日目

試験 1 日目：ABT-450/r/ABT-267+dasabuvir*（投与群 1）又は ABT-450/r/ABT-267（投与群 2）

試験 10 日目：ABT-450/r/ABT-267+dasabuvir*+KTZ（投与群 1）又は ABT-450/r/ABT-267+KTZ（投与群 2）

薬物動態の結果（続き）：
試験 10 日目と試験 9 日目の曝露量を比較することによってケトコナゾールに対する ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の影響を評価した。比較のため，次の表に C_{max} 及び AUC_{24} の中心値の比率と 90%信頼区間をまとめた。

			中心値		中心値の比率[a]	
分析対象物質	投与群	薬物動態パラメータ	試験 10 日目	試験 9 日目	点推定値	90%信頼区間
ケトコナゾール	1	C_{max} (ng/mL)	13.6	11.9	1.145	1.086–1.207
		AUC_{24} (ng•h/mL)	187	86.3	2.168	2.048–2.294
	2	C_{max} (ng/mL)	12.2	11.1	1.104	1.049–1.161
		AUC_{24} (ng•h/mL)	177	86.5	2.050	1.931–2.176

b 試験 10 日目：試験 9 日目
試験 9 日目：KTZ
試験 10 日目：KTZ+ABT-450/r/ABT-267+ dasabuvir*（投与群 1）又は KTZ+ABT-450/r/ABT-267（投与群 2）

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，死亡例の報告も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。報告された有害事象にパターンは認められず，安全性に関してこの試験から新たに特定された問題はなかった。
投与群 1 では，試験 8 日目（ケトコナゾール投与）に 2 例（2/12，17%）が頭痛を訴えた。投与群 2 では，試験 10 日目（ケトコナゾール+ABT-450/r/ABT-267 投与）から試験終了時の間に 2 例（2/12，17%）がそれぞれ頭痛と悪心を訴えた。被験者 111 には，試験 11 日目に頭痛と悪心が発現した。被験者 115 には，試験 11 日目に頭痛が発現し，試験 12 日目に悪心が発現した。残る有害事象はいずれも最大 1 例（8%）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重症度が軽度であり，有害事象は，治験責任医師が治験薬との因果関係は「関連なし」と評価したものが大多数であった。

結論：
ケトコナゾールと DAA 3 剤（ABT-450/r/ABT-267+ dasabuvir*）併用レジメンとの間及び DAA 2 剤（ABT-450/r/ABT-267）併用レジメンとの間の相互作用は類似していた。
定常状態に到達したケトコナゾールに ABT-450/r/ABT-267 ± dasabuvir* を単回で同時投与後，ABT-450 の平均 C_{max} は 37–72%上昇し，平均 AUC_{∞} は 98–116%上昇した。リトナビルの平均 C_{max} 値と AUC_{∞} 値は，ケトコナゾールの存在下で 27–57%高くなった。定常状態でのケトコナゾールと同時投与した場合の ABT-267 と dasabuvir* の曝露量は，示した変化がわずかであった（同程度か 42%の上昇）。リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の平均 C_{max} 値及び AUC_{∞} 値は，定常状態でのケトコナゾールを同時投与した場合と同時投与しなかった場合とで同程度であった（変化は 57%以下）。
ABT-450/r/ABT-267 ± dasabuvir* を単回同時投与した後，定常状態でのケトコナゾールの平均 C_{max} は同程度であったが（変化は 15%未満），平均 $t_{1/2}$ が約 4 倍長くなったために平均 AUC_{24} は 105–117%上昇した。
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。報告された有害事象にパターンは認められず，安全性に関してこの試験から新たに特定された問題はなかった。

2.7.6.35 M[redacted]-027 試験（5.3.3.4-6 項） [参考資料]

2.7.6.35.1 試験方法

表 2.7.6.35-1. 試験の概要

治験の標題： 健康成人被験者を対象としてカルバマゼピンを ABT-450，リトナビル，ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* 併用有無のレジメンと共に投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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： 本試験の目的は以下のとおりであった。 • 健康被験者を対象とし，カルバマゼピンを併用投与したときの ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*併用有無のレジメンの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 • 健康被験者を対象とし，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無のレジメンを併用投与したときのカルバマゼピンの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： これは，第 I 相単施設逐次非盲検反復投与試験であった。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を選択して本試験に組入れた。投与群を逐次的に登録した。各群は 2 試験期間から成り，1 群当たり 12 例を登録した。被験者は各群で試験期間 1 及び試験期間 2 の両期間を完遂した。第 2 群は実施しなかった。	

*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。

レジメン A	試験期間 1 の試験 1 日目に ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg +dasabuvir*[redacted] mg を単回併用投与後，7 日間以上ウォッシュアウト期間を置く。
レジメン B	試験期間 2 の試験 1 日目から 3 日目までカルバマゼピン 200 mg を 1 日 1 回（QD）投与した後，試験期間 2 の試験 4 日目から 24 日目までカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与し，試験期間 2 の試験 22 日目に ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg +dasabuvir*[redacted] mg を単回併用投与した。

試験期間 1 では，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。試験期間 2 では，治験薬の朝投与分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，夕投与分は夕方の軽食を開始して約 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，試験期間 1 と試験期間 2 との投与を分けた。

ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」）及び ABT-267 の濃度測定用の血液試料を以下に挙げる日に静脈穿刺によって採取した。

第 1 群，試験期間 1：

1 日目：試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間後

第 1 群，試験期間 2：

22 日目：試験 22 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間後

カルバマゼピン及びその代謝物 CBZE の濃度測定用の血液試料を試験期間 2 の次に挙げる日に静脈穿刺によって採取した。

21 日目：試験 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 16 時間後

22 日目：試験 22 日目の朝投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間後

カルバマゼピン及び CBZE の 24，48 及び 72 時間後の試料をトラフ濃度として用いて，DAA がカルバマゼピンに及ぼす影響が持続する長さを検討した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の血漿中濃度は，バリデート済みのたん白質沈殿及びオンライン固相抽出法を伴うタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法（以下「LC-MS/MS」）によって測定した。本試験では，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir*（[redacted]以外）の代謝物の濃度測定は実施しなかった。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）は，血漿試料 100 µL を用いてそれぞれ 0.600 ng/mL，4.71 ng/mL，0.417 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定めた。

カルバマゼピン及び CBZE 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抽出及び高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。カルバマゼピン及び CBZE の血漿中の LLOQ は，両者とも 0.0500 µg/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：24 例，組入れ被験者数：12 例（第 2 群は実施せず），試験完了被験者数：12 例，安全性及び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 35.7 歳（範囲 23–49 歳）で，平均体重 74.2 kg（範囲 51–97 kg），平均身長 172 cm（範囲 149–194 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不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，受諾しうる避妊法を 1 つ以上実施していた。

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	dasabuvir*	カルバマゼピン
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	75/50/12.5 mg	[redacted]mg	200 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted] (ベンダーロット [redacted])
含量（ラベル表示の%）	99.8/99.0/100.5	99.5	N/A
製造施設	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie North Chicago, IL	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

N/A = 該当なし

投与期間：

第 1 群の投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始して 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に終了した。第 2 群は実施しなかった。

評価基準

薬物動態：

dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル，ABT-267，カルバマゼピン及び CBZE 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}」），投与前血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」，「C_{12}」，カルバマゼピン及び CBZE のみ）並びに DAA に関しては，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_∞」，「AUC_{INF}」），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「$t_{1/2}$」），見かけの経口クリアランス値（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vdβ/F」，「Vdb/F」）であった。カルバマゼピン及び CBZE に関しては，線形台形法によって朝投与後時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「AUC_{12}」）を算出した。

安全性：

本試験中，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 及び臨床検査の結果により評価した。

統計手法

薬物動態：

カルバマゼピンが ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，試験期間 2，22 日目及び試験期間 1，1 日目のデータを用い，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び ABT-267 の 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，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。C_{max} 及び AUC に関して，データが対数変換後顕著な非正規性を示した場合を除いて対数変換を用いるものとした。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た「試験期間 1，1 日目」に対する「試験期間 2，22 日目」の該当する値の比を求めることによって，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び 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，これらの比の 90%信頼区間を求めた。

ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 がカルバマゼピンに及ぼす影響を評価するため，試験期間 2，22 日目及び 21 日目のデータを用い，カルバマゼピンの C_{max} 及び AUC に対して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。C_{max} 及び AUC に関して，データが対数変換後顕著な非正規性を示した場合を除いて対数変換を用いるものとした。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た「試験期間 2，21 日目」に対する「試験期間 2，22 日目」の該当する値の比を求めることによって，カルバマゼピンの 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，これらの比の 90%信頼区間を求めた。

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，更に以下に示す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（無作為化した治験薬の投与を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：3 試験期間区分：ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir*（DAA 3 剤併用）を投与した試験期間 1（1 日目及びウォッシュアウト期間），カルバマゼピンを投与した試験期間 2 の 1 日目から 21 日目まで，及びカルバマゼピン及び DAA を併用投与した試験期間 2 の 22 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，最も重要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。

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
第 1 群：
定常状態に到達したカルバマゼピンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量に及ぼす影響を評価するために，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D22[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1189	409	0.344	0.247 – 0.480
AUC_t (ng•h/mL)	6896	2032	0.295	0.232 – 0.374
AUC_∞ (ng•h/mL)	6997	2066	0.295	0.231 – 0.377

リトナビル			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D22[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1770	299	0.169	0.120 – 0.238
AUC_t (ng•h/mL)	9354	1167	0.125	0.090 – 0.172
AUC_∞ (ng•h/mL)	9529	1207	0.127	0.093 – 0.173

ABT-267			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D22[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	146	101	0.690	0.607 – 0.784
AUC_t (ng•h/mL)	1736	1208	0.696	0.644 – 0.752
AUC_∞ (ng•h/mL)	1851	1268	0.685	0.635 – 0.739

a 対数変換した最小二乗平均の真数
b 試験期間 1 の 1 日目（P1D1）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted] mg を単回投与.
c 試験期間 2 の 22 日目（P2D22）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted] mg + カルバマゼピン 200 mg BID を単回投与
d 対数変換した最小二乗平均の差の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群（続き）：
定常状態に到達したカルバマゼピンが dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量に及ぼす影響を評価するために，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。

dasabuvir*			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D22[c]	中心値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1379	619	0.448	0.405 – 0.497
AUC_t (ng•h/mL)	12208	3669	0.301	0.274 – 0.330
AUC_∞ (ng•h/mL)	12388	3761	0.304	0.277 – 0.332
dasabuvir* の[redacted]				
C_{max} (ng/mL)	730	677	0.927	0.792 – 1.085
AUC_t (ng•h/mL)	5643	3614	0.641	0.570 – 0.719
AUC_∞ (ng•h/mL)	5943	3678	0.619	0.554 – 0.692

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験期間 1 の 1 日目（P1D1）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted] mg を単回投与
c. 試験期間 2 の 22 日目（P2D22）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted] mg + カルバマゼピン 200 mg BID を単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群（続き）：
DAA の単回投与がカルバマゼピンの曝露量に及ぼす影響を評価するために，カルバマゼピン及び CBZE の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

カルバマゼピン			中心値の比	
	中心値[a]			
薬物動態パラメータ	P2D21[b]	P2D22[c]	中心値[d]	90%信頼区間
C_{max} (μg/mL)	6.10	6.73	1.104	1.074 – 1.135
AUC_{12} (μg•h/mL)	61.4	71.8	1.170	1.126 – 1.216
C_{12} (μg/mL)	4.38	5.93	1.353	1.266 – 1.447
CBZE				
C_{max} (μg/mL)	0.869	0.732	0.841	0.815 – 0.869
AUC_{12} (μg•h/mL)	9.36	6.99	0.747	0.727 – 0.767
C_{12} (μg/mL)	0.699	0.401	0.573	0.539 – 0.609

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験期間 2 の 21 日目（P2D21）：カルバマゼピン 200 mg BID
c. 試験期間 2 の 22 日目（P2D22）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted] mg + カルバマゼピン 200 mg BID を単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

安全性に関する試験成績：
本試験の第 1 群で DAA をカルバマゼピンと併用投与したときの被験者の忍容性はおおむね良好であった。試験投与下で発現した有害事象 1 件（消化不良）は，DAA 及びカルバマゼピンとの因果関係は関連ありとみなされた。この有害事象は軽度かつ自然治癒した。悪心及び嘔吐数件の有害事象は，中等度であったが，DAA との因果関係は関連なしとみなされた。試験投与下で発現し，カルバマゼピンとの因果関係は関連ありの有害事象は，より高い率で報告され，それら有害事象は悪心及び嘔吐で，重症度は中等度であった。
本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。DAA をカルバマゼピンと併用投与したときに ALT 及び AST の上昇がみられた。この観察所見は，DAA（ABT-450/r + dasabuvir* を併用投与）を別の CYP3A4 誘導剤エファビレンツと併用投与した以前の試験（M[redacted] 104 試験）に記された経験と合致する。これら ALT 及び AST の上昇は，DAA と強力な CYP3A4 誘導剤との間に臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性があることを示している。
第 1 群（DAA 3 剤をカルバマゼピンと併用投与）から得られた薬物動態データは，DAA 2 剤をカルバマゼピンと併用投与したときに予想される薬物間相互作用の程度を評価するのに十分であったため，本試験の第 2 群（DAA 2 剤をカルバマゼピンと併用投与）は実施しなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

結論：

DAA（ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir*）を定常状態に到達したカルバマゼピンと単回併用投与した後，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）は，カルバマゼピンなしで DAA を投与したときと比較してそれぞれ 66%–71%，83%–88%，30%–32%及び 55%–70%低下した。DAA をカルバマゼピンと単回併用投与したときのカルバマゼピンの C_{max} 及び AUC は，カルバマゼピンを単独投与したときに認められる値と比較して 10%–17%わずかに増加し，C_{trough} は 35%上昇し，CBZE の曝露量（C_{max}，AUC_{12}，C_{trough}）は 16%–43%低下した。

強力な CYP3A4 誘導剤カルバマゼピン存在下での ABT-450，リトナビル及び dasabuvir* の曝露量の有意な低下は，DAA 3 剤併用レジメンの治療効果の低下及びウイルス反応の消失を引き起こすと思われる。このため，DAA 併用レジメンをカルバマゼピンのような強力な酵素誘導剤と併用投与することは推奨されない。

本試験の第 1 群で DAA をカルバマゼピンと併用投与したときの被験者の忍容性はおおむね良好であった。報告された有害事象にパターンはみられなかった。

DAA をカルバマゼピンと併用投与したとき，ALT 及び AST の上昇がみられた。これは，DAA（ABT-450/r + dasabuvir* を併用投与）を別の CYP3A4 誘導剤エファビレンツと併用投与した以前の試験（M[redacted]-104 試験）に記された経験と合致する。これら ALT 及び AST の上昇は，DAA と強力な CYP3A4 誘導剤との間に臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性があることを示している。

2.7.6.36 M[redacted]-201 試験（5.3.3.4-7 項）［参考資料］

2.7.6.36.1 試験方法

表 2.7.6.36-1. 試験の概要

治験の標題： 健康成人被験者を対象として ABT-450/リトナビル（ABT-450/r），ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用療法に対して，ジゴキシンを併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 I 相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit, Grayslake, 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： 本試験の目的は以下のとおりであった。 • 健康被験者を対象として，ABT-450/リトナビル（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用療法下定常状態において，ジゴキシンを単回併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 • 健康被験者を対象として，ジゴキシンを単回併用投与したときの ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用療法下定常状態における薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 本試験は，第 I 相単施設非盲検逐次反復投与試験であった。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を選択して本試験に組入れた。逐次的に投与群を登録した。各群は 2 試験期間から成り，1 群当たり 12 例を登録した。被験者は各群で試験期間 1 及び試験期間 2 の両期間を完遂することになっていた。第 3 群は実施しなかった。 次のとおり治験薬を投与した。	
レジメン A	試験期間 1 の 1 日目にジゴキシン 0.5 mg を単回投与後，10 日間以上ウォッシュアウト期間を置く。
レジメン B	試験期間 2 の 1 日目から 19 日目まで継続して ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg を 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）併用投与。期間 2 の 15 日目にジゴキシン 0.5 mg を単回投与。
レジメン C	試験期間 1 の 1 日目にジゴキシン 0.5 mg を単回投与後，10 日間以上ウォッシュアウト期間を置く。
レジメン D	試験期間 2 の 1 日目から 19 日目まで ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg を 1 日 1 回併用投与。期間 2 の 15 日目にジゴキシン 0.5 mg を単回投与。

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）： 試験期間 1 では，1 日目にジゴキシン 0.5 mg を非絶食下で単回投与した。試験期間 2 では，朝，朝食を開始して約 30 分後に全治験薬を水約 240 mL と共に経口投与した。第 1 群では，軽い夕食を開始して約 30 分後に夕投与分の dasabuvir* を水約 240 mL と共に経口投与した。10 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。 ジゴキシンの血液試料は，試験期間 1 の 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48，60，72，96 及び 120 時間後，試験期間 2 の 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48，60，72，96 及び 120 時間後に静脈穿刺によって採取した。試験期間 1 の 1 日目と試験期間 2 の 15 日目の投与後 0–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 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ジゴキシン解析用尿試料を採取した。ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]解析用の血液試料は，試験 14 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後，及び試験 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後に静脈穿刺によって採取した。試験 9 日，13 日，16 日，18 日及び 20 日目の朝，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）投与前にトラフ濃度測定用試料を採取した。 ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の血漿中濃度をは，バリデート済みのたん白質沈殿及びオンライン固相抽出法を伴うタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法（LC-MS/MS）によって測定した。本試験では，ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の代謝物の濃度測定は実施しなかった。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）は，血漿試料 100 µL を用いてそれぞれ，0.595 ng/mL，4.71 ng/mL，0.417 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。 ジゴキシンの血漿中濃度は，バリデート済みタンデム質量分析検出を伴う抽出・高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。血漿中ジゴキシンの LLOQ は 10 pg/mL と定められた。ジゴキシンの尿中濃度は，固相抽出の後タンデム質量分析検出を伴う液 / 液抽出及び高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。尿中ジゴキシンの LLOQ は 2.03 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：36 例，組入れ被験者数：24 例（第 3 群は実施しなかった），試験完了被験者数：23 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：23 例 本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 32.8 歳（範囲 21–55 歳）で，平均体重 75.8 kg（範囲 60–100 kg），平均身長 172 cm（範囲 154–195 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 2 年以上経過しているか避妊手術を受けて不妊になっており，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	[redacted]カプセル剤	錠剤
含量（mg）	50 mg	100 mg	25 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie North Chicago, IL
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	dasabuvir*	[redacted] （ジゴキシン）	--
剤形	錠剤	錠剤	--
含量（mg）	[redacted]mg	0.25 mg	--
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	--
製造場所	AbbVie North Chicago, IL	[redacted]	--
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	--
有効期限	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	--

投与期間：
第 1 群の投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始し 20[redacted]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 20[redacted]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，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及びジゴキシン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}」），投与前血漿中濃度（以下「C_{trough}」，「C_{24}」，「C_{12}」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時までの AUC（以下「AUC_{24}」），dasabuvir* と dasabuvir* の[redacted]の時間 0 から 12 時までの AUC（以下「AUC_{12}」），ジゴキシンの時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」）と時間 0 から無限時間までの AUC（以下「AUC_{inf}」），ジゴキシンの用量正規化 C_{max}，C_{24}，C_{12}，AUC_t，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，ジゴキシンでは，試験期間 1 の 1 日目と試験期間 2 の 15 日目に 0 から 120 時間後という時間間隔にわたり尿中に回収されたジゴキシンの量（以下「Au」）を同じ時間間隔の間に投与したジゴキシンの総投与量で除し，100 を乗じて未変化体の尿中排泄率（以下「$\%f_e$」）を計算したほか，試験期間 1 の 1 日目及び試験期間 2 の 15 日目に $Au/AUC_{0\text{-}120}$ として腎クリアランス（以下「CL_{ren}」）を算出した。

ジゴキシン存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を併用投与したときの DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用投与の曝露量（試験 15 日目）とジゴキシン非存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を併用投与したときの定常状態の DAA 2 剤又は DAA 3 剤の曝露量（試験 14 日目）を比較することによって，ジゴキシン単回投与が定常状態の DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用投与の曝露量に及ぼす影響を評価した。更に，ジゴキシンと DAA 2 剤又は DAA 3 剤とを併用投与した試験 15 日目（試験期間 2）のジゴキシン曝露量とジゴキシンを単独投与した試験 1 日目（試験期間 1）のジゴキシン曝露量を比較することによって，定常状態の DAA 2 剤又は DAA 3 剤がジゴキシンの単回投与に及ぼす影響を評価した。

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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：

ジゴキシンが ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に及ぼす影響を評価するために，試験期間 2 の 14 日目と 15 日目に第 1 群と第 2 群から得たデータを用いて ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の C_{max}，AUC 及び C_{trough} の自然対数値での線形反復測定解析を行った。第 1 群と第 2 群で別々に解析を行った。第 3 群は実施しなかった。モデルには，固定効果として 2 段階（「試験期間 2 の 14 日目」と「試験期間 2 の 15 日目」）の試験日を，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「試験期間 2 の 15 日目」に対する「試験期間 2 の 14 日目」の該当する値の比を求めることによって，ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 並びに dasabuvir* の[redacted]の C_{max}，AUC 及び C_{trough} 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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

ABT-450，リトナビル，dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及び ABT-267 がジゴキシンに及ぼす影響を評価するために，試験期間 1 の 1 日目と試験期間 2 の 15 日目に第 1 群と第 2 群から得たデータを用いてジゴキシンの C_{max}，AUC，C_{24}，CL_{ren} 及び%f_e の線形反復測定解析を行った。第 1 群と第 2 群で別々に解析を行った。第 3 群は実施しなかった。モデルには，固定効果として 2 段階（「試験期間 1 の 1 日目」と「試験期間 2 の 15 日目」）の試験日を，ランダム効果として被験者を組み込んだ。C_{max}，AUC，C_{24} 及び CL_{ren} には対数変換を用いた。% f_e にはロジット変換を用いた。更に，平均対数値の差の反復測定解析から得た「試験期間 2 の 15 日目」に対する「試験期間 1 の 1 日目」の該当する値の比を求めることによって，ジゴキシンの C_{max}，AUC，C_{24}，CL_{ren} 及び%f_e 比を算出した。得られた平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを逆対数変換することによって，これらの比の推定値の 90%信頼区間を得た。第 3 群は実施しなかった。

安全性：

現行の 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」）別と MedDRA 基本語別に，各投与群の試験期間ごとに分けて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。各試験期間内で，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，異常高値又は異常低値であ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：

第 1 群：ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，C_{24} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を行ってジゴキシンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価した。

ABT-450			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1270	1170	0.92	0.80 – 1.06
AUC_{24} (ng•h/mL)	6260	5850	0.94	0.81 – 1.08
C_{24} (ng/mL)	20.5	18.8	0.92	0.82 – 1.02

リトナビル			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	2070	2080	1.01	0.94 – 1.08
AUC_{24} (ng•h/mL)	13000	12800	0.98	0.94 – 1.03
C_{24} (ng/mL)	57.2	54.8	0.96	0.89 – 1.04

ABT-267			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	123	127	1.03	0.97 – 1.10
AUC_{24} (ng•h/mL)	1380	1390	1.00	0.98 – 1.03
C_{24} (ng/mL)	29.6	29.2	0.99	0.96 – 1.02

a 対数変換した最小二乗平均の真数

b P2D14：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg BID

P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg BID + ジゴキシン 0.5 mg 単回投与

c 対数変換した最小二乗平均の差の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
第 1 群（続き）：
dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の C_{max}，AUC 及び C_{12} の自然対数値で反復測定解析を行いジゴキシンが dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] に及ぼす影響を評価した。また，ジゴキシンの C_{max}，C_{24}，AUC，f_e 及び CL_{ren} の自然対数値で反復測定解析を行い DAA がジゴキシンに及ぼす影響を評価した。

dasabuvir*			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	中心値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1060	1050	0.99	0.92 – 1.07
AUC_{12} (ng•h/mL)	7180	6920	0.97	0.91 – 1.02
C_{12} (ng/mL)	241	240	0.99	0.92 – 1.07
dasabuvir* の [redacted]				
C_{max} (ng/mL)	751	743	0.99	0.91 – 1.07
AUC_{12} (ng•h/mL)	4550	4510	0.99	0.92 – 1.07
C_{12} (ng/mL)	137	135	0.98	0.91 – 1.06

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P2D14：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg +dasabuvir* [redacted] mg BID
P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg +dasabuvir* [redacted] mg BID + ジゴキシン 0.5 mg 単回投与
c. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

ジゴキシン			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1.98	2.28	1.15	1.04 – 1.27
AUC_t (ng•h/mL)	30.9	35.7	1.16	1.11 – 1.21
AUC_{inf} (ng•h/mL)	36.0	41.7	1.16	1.09 – 1.23
C_{24} (ng/mL)	0.41	0.41	1.01	0.97 – 1.05
f_e (%)	45	44	0.98	0.85 – 1.11
CL_{ren} (L/h)	7.12	6.12	0.86	0.76 – 0.98

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. PIDI：ジゴキシン 0.5 mg 単回投与
P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg BID + ジゴキシン 0.5 mg 単回投与
c. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群：ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの C_{max}，C_{24} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を行いジゴキシンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価した。

ABT-450			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1210	1390	1.15	0.97 – 1.36
AUC_{24} (ng•h/mL)	5660	6320	1.12	1.00 – 1.25
C_{24} (ng/mL)	16.5	16.0	0.97	0.84 – 1.13

リトナビル			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	2170	2290	1.06	0.99 – 1.13
AUC_{24} (ng•h/mL)	12600	12800	1.01	0.98 – 1.05
C_{24} (ng/mL)	43.3	41.0	0.95	0.86 – 1.04

ABT-267			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P2D14[b]	P2D15[c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	148	147	0.99	0.95 – 1.04
AUC_{24} (ng•h/mL)	1430	1460	1.02	0.98 – 1.06
C_{24} (ng/mL)	27.3	27.6	1.01	0.98 – 1.05

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P2D14：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + ジゴキシン 0.5 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

薬物動態パラメータに関する試験成績（続き）：

第 2 群（続き）：

ジゴキシンの C_{max}，C_{24}，AUC，f_e 及び CL_{ren} の自然対数値の反復測定解析を行い DAA がジゴキシンに及ぼす影響を評価した。

ジゴキシン			中心値の比	
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	P1D1 [b]	P2D15 [c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)	1.37	2.16	1.58	1.43 – 1.73
AUC_t (ng•h/mL)	24.5	33.4	1.36	1.21 – 1.53
AUC_{inf} (ng•h/mL)	27.5	37.5	1.36	1.21 – 1.54
C_{24} (ng/mL)	0.32	0.40	1.24	1.07 – 1.43
f_e (%)	31	34	1.01	0.89 – 1.31
CL_{ren} (L/h)	6.23	5.03	0.81	0.71 – 0.92

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. P1D1：ジゴキシン 0.5 mg 単回投与

c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg + ジゴキシン 0.5 mg 単回投与

d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

安全性に関する試験成績：

本試験の投与群いずれも，DAA とジゴキシンとの併用投与は被験者の忍容性が良好であった。1 例は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇が原因で試験を中止した。治験責任医師は，この ALT 値の上昇は重症度が軽度で，治験薬ジゴキシンとの因果関係は合理的に関連づけることはできないと判定した。試験投与下で発現し DAA との因果関係で合理的な関連があった有害事象は，いずれも自己制限的で重症度は軽度であった。

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。

本試験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。DAA をジゴキシンと併用投与したときに，安全性に関する新たな徴候や予測外の毒性はみられなかった。

結論：

本試験で評価した DAA 併用の組み合わせ（ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*，又は ABT-450/r + ABT-267）を問わず，単回投与したジゴキシンの存在下で ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量は統計学的に有意な変化を全く示さなかった。

ジゴキシンの曝露量の増加の大きさは，DAA 2 剤と併用投与したときが DAA 3 剤と併用投与したときより大きかった。

DAA 3 剤併用 + ジゴキシン

ジゴキシンの曝露量（C_{max}，AUC_{inf} 及び C_{24}）は，定常状態に達した DAA 3 剤併用レジメン（ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*）にジゴキシンを併用投与したときが，ジゴキシンを単独投与したときよりわずかに高かった（16%以下の上昇）。ジゴキシンと DAA 3 剤併用レジメンを併用投与したときも，ジゴキシンの腎クリアランス及び% f_e は統計学的に有意な変化を示さなかった。

DAA 2 剤併用 + ジゴキシン

ジゴキシンの C_{max}，AUC 及び C_{24} は，定常状態に達した DAA 2 剤併用レジメン（ABT-450/r + ABT-267）にジゴキシンを併用投与したときと，ジゴキシンを単独投与したときと比較すると，それぞれ 58%，36%及び 24%上昇した。ジゴキシンと DAA 2 剤を併用投与したときは，ジゴキシンの腎クリアランスが 19%低下したのに対して，% f_e は有意な影響を受けなかった。以上の結果は，DAA 2 剤とジゴキシンを併用投与したときに，ジゴキシンの曝露量に臨床的に意義のある上昇がもたらされる可能性があることを示している。

本試験での DAA とジゴキシンの併用投与に係る安全性プロファイルは，DAA 単独投与ときの安全性プロファイルと同程度と思われる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.37 M[redacted]-200 試験（5.3.3.4-8 項）［参考資料］

2.7.6.37.1 試験方法

表 2.7.6.37-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象としてロスバスタチン又はプラバスタチンをリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）に加えて ABT-267 及び / 又は dasabuvir* と併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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，健康被験者を対象としてロスバスタチン又はプラバスタチンを併用投与したときの ABT-450/リトナビル（ABT-450/r），ABT-267 及び / 又は dasabuvir* 併用の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること，及び健康被験者を対象として ABT-450/リトナビル（ABT-450/r），ABT-267 及び / 又は dasabuvir* 併用と併用投与したときのロスバスタチン又はプラバスタチンの薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすることにあった。	
方法： この第 I 相単施設逐次非盲検反復投与試験は，ロスバスタチン又はプラバスタチンと直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤及び 3 剤（第 1 群：ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* をプラバスタチン［コホート 1］又はロスバスタチン［コホート 2］と併用投与）又は DAA 2 剤（第 2 群：ABT-450/r 及び ABT-267 をプラバスタチン［コホート 1］又はロスバスタチン［コホート 2］と併用投与）の併用投与を評価すべくデザインしたものであった。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 = 48）を選択して本試験に組入れた。第 1 群及び第 2 群は逐次グループで，1 群当たり被験者 24 例から成った。投与群ごとに更にコホート 1 及びコホート 2 に分け，各コホートは被験者 12 例から成った。投与群ごとに 2 試験期間を設けた。 選択基準を満たせば被験者を逐次的に各投与群に登録した。両群とも，治験薬は試験期間 1 の 1 日目及び試験期間 2 の 1 日目に投与を開始した。両群とも，14 日間のウォッシュアウト期間によって試験期間 1 と試験期間 2 を切り離した。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

試験期間 1

第 1 群，コホート 1 及び 2：非絶食下で 1 日目に ABT-450/r 150/100 mg，ABT-267 25 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg を単回投与した。

第 2 群，コホート 1 及び 2：非絶食下で 1 日目に ABT-450/r 150/100 mg 及び ABT-267 25 mg を単回投与した。

試験期間 2

第 1 群，コホート 1：1 日目から 3 日目まで，プラバスタチン 10 mg を 1 日 1 回（「QD」）投与した。4 日目から 17 日目まで，非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（「BID」）をプラバスタチン 10 mg 1 日 1 回と併用投与した。

第 1 群，コホート 2：1 日目から 7 日目まで，ロスバスタチン 5 mg を 1 日 1 回投与した。8 日目から 21 日目まで，非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回をロスバスタチン 5 mg 1 日 1 回と併用投与した。

第 2 群，コホート 1：1 日目から 3 日目まで，プラバスタチン 10 mg を 1 日 1 回投与した。4 日目から 17 日目まで，非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回をプラバスタチン 10 mg 1 日 1 回と併用投与した。

第 2 群，コホート 2：1 日目から 7 日目まで，ロスバスタチン 5 mg を 1 日 1 回投与した。8 日目から 21 日目まで，非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回をロスバスタチン 5 mg 1 日 1 回と併用投与した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 [redacted]（[redacted]）の血液試料をエチレンジアミン四酢酸カリウム（以下「K_2 EDTA」）を含有する 3 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 1.3 mL を得るのに十分な血液を採取した。第 1 群及び第 2 群では，以下の日に試料を採取した。

試験期間 1，コホート 1 及び 2

1 日目：試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48 及び 72 時間後

試験期間 2，コホート 1

4 日目：試験 4 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

17 日目：試験 17 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48 及び 72 時間後

トラフ濃度測定用試料：試験 5，9，13 及び 15 日目の朝投与前

試験期間 2，コホート 2

8 日目：8 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

21 日目：21 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48 及び 72 時間後

トラフ濃度測定用試料：試験 9，13，15 及び 19 日目の朝投与前

方法（続き）：

プラバスタチンの血液試料は，コホート 1 のみでヘパリンナトリウムを含有する 4 mL 採血管に採取した。各試料から血漿約 1.6 mL を得るのに十分な血液を採取した。ロスバスタチンの血液試料は，コホート 2 のみで K_2 EDTA を含有する 2 mL 採血管に採取した。各試料から血漿約 0.9 mL を得るのに十分な血液を採取した。

プラバスタチン及びロスバスタチンの濃度測定用試料は，第 1 群及び第 2 群の試験期間 2 の以下の日に採取した。

試験期間 2，コホート 1（プラバスタチン）

1，3 及び 4 日目：試験 1，3 及び 4 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

17 日目：試験 17 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48 及び 72 時間後

トラフ濃度測定用試料：試験 2，5，9，13 及び 15 日目の朝投与前

試験期間 2，コホート 2（ロスバスタチン）

1，7 及び 8 日目：試験 1，7 及び 8 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

21 日目：試験 21 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，48 及び 72 時間後

トラフ濃度測定用試料：試験 2，5，9，13，15 及び 19 日目の朝投与前

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[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たん白質沈殿及びオンライン固相抽出液体クロマトグラフ法（以下「LCMS/MS」）によって測定した。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.595 ng/mL，4.71 ng/mL，0.460 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。

プラバスタチンの血漿中濃度は，バリデート済みの LCMS/MS 法を用いて測定した。プラバスタチンの LLOQ は 0.500 ng/mL と定められた。

ロスバスタチンの血漿中濃度は，バリデート済みの LCMS/MS 法を用いて測定した。ロスバスタチンの LLOQ は 0.100 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：48 例（第 1 群及び第 2 群の被験者数。第 3 群は実施せず），組入れ被験者数：48 例，試験完了被験者数：45 例，安全性評価被験者数：48 例，薬物動態評価被験者数：48 例

第 1 群コホート 1：第 1 群コホート 1 に参加した被験者 12 例の平均年齢は 34.3 歳（範囲 21–49 歳）で，平均体重 76.7 kg（範囲 61–90 kg），平均身長 172 cm（範囲 161–186 cm）であった。

第 1 群コホート 2：第 1 群コホート 2 に参加した被験者 12 例の平均年齢は 33.8 歳（範囲 20–47 歳）で，平均体重 81.0 kg（範囲 67–102 kg），平均身長 175 cm（範囲 156–193 cm）であった。

第 2 群コホート 1：第 2 群コホート 1 に参加した被験者 12 例の平均年齢は 32.3 歳（範囲 22–55 歳）で，平均体重 79.9 kg（範囲 63–100 kg），平均身長 175 cm（範囲 156–195 cm）であった。

第 2 群コホート 2：第 2 群コホート 2 に参加した被験者 12 例の平均年齢は 32.1 歳（範囲 22–50 歳）で，平均体重 77.1 kg（範囲 55–9　kg），平均身長 173 cm（範囲 163–181 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き健康状態は概して良好と判定された。女性は閉経後 2 年以上経過す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，治験実施計画書に規定した受諾しうる避妊法を 1 つ以上実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬製剤	ABT-267	ABT-450	リトナビル	dasabuvir*	プラバスタチン	ロスバスタチン
剤形	錠剤	錠剤	[redacted] カプセル	錠剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	25 mg	50 mg	100 mg	[redacted] mg	10 mg	5 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量(ラベル表示の%)	101.3%	101.1%	100.8%	99.6%	不明	不明
製造施設	AbbVie LU[a]	AbbVie LC[b]	AbbVie LC[b]	AbbVie LC[b]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[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	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

a AbbVie, Ludwigshafen, Germany

b AbbVie, Lake County, USA

投与期間：

第 1 群の投与は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始して 20[redacted]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 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に終了した。

評価基準

薬物動態： ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，プラバスタチン及びロスバスタチン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}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」）［ABT-267，ABT-450，リトナビル，プラバスタチン及びロスバスタチンに関しては投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」）又は dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に関しては投与 12 時間後の血漿中濃度（以下「C_{12}」）］，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（AUC_t），時間 0 から無限大時間までの AUC（AUC_∞），ABT-267，ABT-450，リトナビル，プラバスタチン及びロスバスタチンに関しては時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」）並びに dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に関しては時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「AUC_{12}」）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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：コホート 1 のプラバスタチン及びコホート 2 のロスバスタチンが ABT-450，リトナビル，dasabuvir*（第 1 群での dasabuvir*）及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，各投与群の試験期間 1 及び試験期間 2 のデータを用い，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*（第 1 群での dasabuvir*）及び ABT-267 の C_{max}，C_{trough} 並びに AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。投与群ごと及びコホートごとに別々に解析を実施した。ここで，試験期間 1 の 1 日目のデータは両コホートから得たデータを用い，試験期間 2 の 4 日目及び 8 日目のデータは，それぞれコホート 1 及びコホート 2 から得たデータを用いた。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，コホート 1 では対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験期間 1 の 1 日目に対する試験期間 2 の 4 日目の該当する値の比を求めることによって，及びコホート 2 では平均対数値の差の反復測定解析から得た試験期間 1 の 1 日目に対する試験期間 2 の 8 日目の該当する値の比を求めることによって，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*（第 1 群での dasabuvir*）及び ABT-267 の C_{max} 比，C_{trough} 比及び AUC 比を算出した。反復解析モデル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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

ABT-450/r，dasabuvir*（第 1 群での dasabuvir*）及び ABT-267 がコホート 1 のプラバスタチン及びコホート 2 のロスバスタチンに及ぼす影響を評価するため，コホート 1 では試験期間 2 の 3 日目及び 17 日目，コホート 2 では試験期間 2 の 7 日目及び 21 日目の各投与群のデータを用い，プラバスタチン（コホート 1）及びロスバスタチン（コホート 2）の C_{max} 並びに AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。各投与群で別々に解析を実施した。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。また，ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC に対して実施したのと同じように，ロスバスタチンの C_{trough} の自然対数値で反復測定解析を実施した。被験者 1 例は，1 日を除いて全日ともプラバスタチンの C_{trough} 値が定量限界を下回ったため，プラバスタチンの C_{trough} に対しては統計解析を実施しなかった。更に，コホート 1 では，コホート 1 の試験期間 2 の 3 日目に対する試験期間 2 の 17 日目の該当する値の比を求めることによって，プラバスタチンの C_{max} 比及び AUC 比を算出した。コホート 2 のロスバスタチンでは，対数値の平均値の差の反復測定解析から得たコホート 2 での試験期間 2 の 17 日目に対する試験期間 2 の 21 日目の該当する値の比を求めることによって，C_{max} 比，C_{trough} 比及び AUC 比を算出した。反復解析モデル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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

反復測定解析を用いて，（該当する場合）各分析対象物質の C_{trough} 値（朝投与前）の定常状態を評価した。各投与群で各コホートの試験期間ごと（適宜）に別々に解析を実施した。コホート 1 の試験 5，9，13，15，17 及び 18 日目並びにコホート 2 の試験 9，13，15，19，21 及び 22 日目の C_{trough} データを用いて各投与群の DAA の定常状態を評価した。ロスバスタチンでは，各投与群の試験期間 2 コホート 2 の中に 2 つの項を組入れた。項 1 での試験 2，5，7 及び 8 日目の C_{trough} データ，並びに項 2 での試験 9，13，15，19，21 及び 22 日目の C_{trough} データを用いてロスバスタチンの定常状態を評価した。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くなった後最も早い日を明らかにするために，試験日効果での差異に関して対比較検定及び傾向解析を実施した。プラバスタチンでは，被験者 1 例は，いずれも 1 日を除いて全日とも C_{trough} 値が定量限界を下回ったことから，定常状態解析は実施しなかった。

安全性：すべての有害事象を ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の語に割り当てた。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に各投与群の各コホート内で，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（無作為化した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，コホート 1：3 試験期間区分（ABT-450/r + dasabuvir* + ABT-267 での試験期間 1，プラバスタチンでの試験期間 2 の 1 日目から 3 日目まで，及び ABT-450/r, dasabuvir* ，ABT-267 及びプラバスタチンの試験期間 2 の 4 日目から試験完了まで）

第 1 群，コホート 2：3 試験期間区分（ABT-450/r + dasabuvir* + ABT-267 での試験期間 1，ロスバスタチンでの試験期間 2 の 1 日目から 7 日目まで，及び ABT-450/r + dasabuvir* + ABT-267 + ロスバスタチンでの試験期間 2 の 8 日目から試験完了まで）

第 2 群，コホート 1：3 試験期間区分（ABT-450/r + ABT-267 での試験期間 1，プラバスタチンでの試験期間 2 の 1 日目から 3 日目まで，及び ABT-450/r + ABT-267 + プラバスタチンでの試験期間 2 の 4 日目から試験完了まで）

第 2 群，コホート 2：3 試験期間区分（ABT-450/r + ABT-267 での試験期間 1，ロスバスタチンでの試験期間 2 の 1 日目から 7 日目まで，及び ABT-450/r + ABT-267 + ロスバスタチンでの試験期間 2 の 8 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。

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：

第 1 群コホート 1：プラバスタチンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，C_{24} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。プラバスタチンが dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に及ぼす影響を評価するために，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 4 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
ABT-450	C_{max} (ng/mL)	720	752	0.957	0.692 – 1.322
	AUC_{24} (ng•h/mL)	4403	3909	1.126	0.917 – 1.384
	C_{24} (ng/mL)	30.7	22.1	1.389	1.214 – 1.590

リトナビル				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 4 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	1343	1506	0.892	0.730 – 1.089
	AUC_{24} (ng•h/mL)	7635	8029	0.951	0.860 – 1.051
	C_{24} (ng/mL)	35.6	33.0	1.081	0.982 – 1.189

ABT-267				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 4 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
ABT-267	C_{max} (ng/mL)	132	139	0.951	0.888– 1.018
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1114	1186	0.939	0.891 – 0.989
	C_{24} (ng/mL)	16.1	17.2	0.936	0.886 – 0.990

試験期間 1 の 1 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*

試験期間 2 の 4 日目：ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir*+ プラバスタチン

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の真数

薬物動態の結果（続き）：
第 1 群コホート 1（続き）：

		dasabuvir* / dasabuvir*の[redacted]		中心値の比	
		中心値 [a]			
分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	試験期間 2 4 日目	試験期間 1 1 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
dasabuvir*	C_{max} (ng/mL)	1148	1153	0.995	0.868 – 1.141
	AUC_{12} (ng•h/mL)	7372	7652	0.963	0.850 – 1.092
	C_{12} (ng/mL)	330	322	1.025	0.911 – 1.153
dasabuvir* の代謝物[redacted]	C_{max} (ng/mL)	702	680	1.032	0.862 – 1.235
	AUC_{12} (ng•h/mL)	4207	4096	1.027	0.883 – 1.195
	C_{12} (ng/mL)	188	164	1.146	1.020 – 1.288

試験期間 1 1 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*
試験期間 2 4 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + プラバスタチン
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の真数

DAA がプラバスタチンに及ぼす影響を評価するために，プラバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

	プラバスタチン			中心値の比	
		中心値 [a]			
分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	試験期間 2 17 日目	試験期間 2 3 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
プラバスタチン	C_{max} (ng/mL)	25.5	18.7	1.366	1.105 – 1.690
	AUC_{24} (ng•h/mL)	88.7	48.7	1.821	1.595 – 2.078

試験期間 2 3 日目：プラバスタチン単独
試験期間 2 17 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + プラバスタチン
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の真数

薬物動態の結果（続き）：
第 1 群コホート 2：ロスバスタチンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。ロスバスタチンが dasabuvir* 及び dasabuvir*[redacted]に及ぼす影響を評価するために，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 8 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
ABT-450	C_{max} (ng/mL)	700	440	1.590	1.133 – 2.232
	AUC_{24} (ng•h/mL)	4009	2631	1.524	1.225 – 1.895
	C_{24} (ng/mL)	29.3	20.5	1.430	1.219 – 1.676

リトナビル				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 8 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	1402	1432	0.979	0.836 – 1.147
	AUC_{24} (ng•h/mL)	8392	8229	1.020	0.927 – 1.121
	C_{24} (ng/mL)	40.3	40.3	1.000	0.895 – 1.118

ABT-267				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 8 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
ABT-267	C_{max} (ng/mL)	118	128	0.923	0.820 – 1.039
	AUC_{24} (ng•h/mL)	979	1105	0.886	0.829 – 0.948
	C_{24} (ng/mL)	14.2	16.1	0.881	0.830 – 0.936

試験期間 1 1 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*
試験期間 2 8 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + ロスバスタチン
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の真数

*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
第 1 群コホート 2（続き）：

	dasabuvir* / dasabuvir*の[redacted]			中心値の比	
		中心値 [a]			
分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	試験期間 2 8 日目	試験期間 1 1 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
dasabuvir*	C_{max} (ng/mL)	1096	1027	1.067	0.920 – 1.236
	AUC_{12} (ng•h/mL)	7092	6562	1.081	0.924 – 1.264
	C_{12} (ng/mL)	307	267	1.149	1.054 – 1.253
dasabuvir*の代謝物[redacted]	C_{max} (ng/mL)	740	639	1.158	0.962 – 1.394
	AUC_{12} (ng•h/mL)	4281	3674	1.165	0.986 – 1.376
	C_{12} (ng/mL)	180	144	1.253	1.132 – 1.385

試験期間 1 1 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*
試験期間 2 8 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*+ ロスバスタチン
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の真数

DAA がロスバスタチンに及ぼす影響を評価するために，ロスバスタチンの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

	ロスバスタチン			中心値の比	
		中心値 [a]			
分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	試験期間 2 21 日目	試験期間 2 7 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
ロスバスタチン	C_{max} (ng/mL)	13.8	1.93	7.133	5.107 – 9.962
	AUC_{24} (ng•h/mL)	51.1	19.7	2.593	2.094 – 3.212
	C_{24} (ng/mL)	0.243	0.411	0.590	0.505 – 0.690

試験期間 2 7 日目：ロスバスタチン単独
試験期間 2 21 日目：ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*+ ロスバスタチン
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の真数

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群コホート 1：プラバスタチンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 [a]			
分析対象物質		試験期間 2 4 日目	試験期間 1 1 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
ABT-450	C_{max} (ng/mL)	284	197	1.441	1.149 – 1.807
	AUC_{24} (ng•h/mL)	2005	1509	1.329	1.091 – 1.618
	C_{24} (ng/mL)	21.1	16.5	1.277	0.830 – 1.964

リトナビル				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 [a]			
分析対象物質		試験期間 2 4 日目	試験期間 1 1 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	814	594	1.371	1.052 – 1.786
	AUC_{24} (ng•h/mL)	5384	3919	1.374	0.841 – 2.243
	C_{24} (ng/mL)	43.6	51.2	0.852	0.760 – 0.955

ABT-267				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 [a]			
分析対象物質		試験期間 2 4 日目	試験期間 1 1 日目	点推定値 [b]	90% 信頼区間
ABT-267	C_{max} (ng/mL)	124	127	0.975	0.898 – 1.058
	AUC_{24} (ng•h/mL)	1007	1066	0.944	0.878 – 1.016
	C_{24} (ng/mL)	14.7	15.2	0.966	0.904 – 1.032

試験期間 1 1 日目：ABT-450/r + ABT-267
試験期間 2 4 日目：ABT-450/r + ABT-267 + プラバスタチン
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の真数

薬物動態の結果（続き）：

第 2 群コホート 1（続き）：

DAA がプラバスタチンに及ぼす影響を評価するために，プラバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

プラバスタチン				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 17 日目	中心値[a] 試験期間 2 3 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
分析対象物質					
プラバスタチン	C_{max} (ng/mL)	26.3	18.4	1.428	1.086 – 1.876
	AUC_{24} (ng•h/mL)	86.0	48.8	1.763	1.456 – 2.134

試験期間 2 3 日目：プラバスタチン単独

試験期間 2 17 日目：ABT-450/r + ABT-267 + プラバスタチン

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の真数

第 2 群コホート 2：ロスバスタチンが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するために， ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の C_{max}，C_{24},及び AUC_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施した。

ABT-450				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 8 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
分析対象物質					
ABT-450	C_{max} (ng/mL)	413	296	1.396	1.122 – 1.737
	AUC_{24} (ng•h/mL)	2448	2010	1.218	1.052 – 1.410
	C_{24} (ng/mL)	15.9	15.0	1.063	0.854 – 1.323

リトナビル				中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 8 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
分析対象物質					
リトナビル	C_{max} (ng/mL)	1169	1110	1.054	0.908 – 1.222
	AUC_{24} (ng•h/mL)	6783	7243	0.936	0.839 – 1.045
	C_{24} (ng/mL)	31.1	40.4	0.770	0.592 – 1.002

試験期間 1 1 日目：ABT-450/r + ABT-267

試験期間 2 8 日目：ABT-450/r + ABT-267 + ロスバスタチン

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の真数

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群コホート 2（続き）：

		ABT-267		中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 8 日目	中心値[a] 試験期間 1 1 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
ABT-267	C_{max} (ng/mL)	110	123	0.888	0.812 – 0.971
	AUC_{24} (ng•h/mL)	897	1023	0.876	0.832 – 0.923
	C_{24} (ng/mL)	13.0	14.9	0.869	0.827 – 0.913

試験期間 1 1 日目：ABT-450/r + ABT-267
試験期間 2 8 日目：ABT-450/r + ABT-267 + ロスバスタチン
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の真数

DAA がロスバスタチンに及ぼす影響を評価するために，ロスバスタチンの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数値で反復測定解析を実施評価した。

		ロスバスタチン		中心値の比	
	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[a] 試験期間 2 21 日目	中心値[a] 試験期間 2 7 日目	点推定値[b]	90% 信頼区間
ロスバスタチン	C_{max} (ng/mL)	6.088	2.33	2.611	2.014 – 3.386
	AUC_{24} (ng•h/mL)	30.7	23.0	1.334	1.142 – 1.557
	C_{24} (ng/mL)	0.327	0.502	0.650	0.570 – 0.742

試験期間 2 7 日目：ロスバスタチン単独
試験期間 2 21 日目：ABT-450/r + ABT-267 + ロスバスタチン
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。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。第 2 群の 1 例が，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + プラバスタチン 10 mg 1 日 1 回の併用投与を受けた後に有害事象の嘔吐のために試験を中止した。報告された有害事象にパターンはみられなかった。本試験の任意のレジメンでのいずれかにおいて試験投与下で発現して 2 例以上報告された有害事象は，接触性皮膚炎，頭痛，悪心及び口腔咽頭痛のみであった。

本試験では，臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサイン又は臨床検査値には，臨床的に意義のある又は意味のあると判断しうる傾向は認められなかった。

結論：この第 I 相無作為化単施設逐次非絶食下非盲検反復投与試験は，定常状態に到達した DAA 2 剤（第 2 群：ABT-450/r 及び ABT-267）及び DAA 3 剤（第 1 群：ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir*）併用投与が定常状態に到達したプラバスタチン及びロスバスタチンに及ぼす影響，並びに定常状態に到達したプラバスタチン及びロスバスタチンの投与が DAA 2 剤及び DAA 3 剤の単回併用投与に及ぼす影響を評価するものであった。

定常状態に到達した ABT-450/r 150/100 mg，ABT-267 25 mg 及び dasabuvir* [redacted] mg の DAA 3 剤併用をプラバスタチンと併用投与したとき，定常状態に到達したプラバスタチンの C_{max} 及び AUC は，DAA を併用投与しなかったときよりそれぞれ約 40%及び 80%高かった。しかし，ロスバスタチンでは，C_{max} 及び AUC が DAA を併用投与しなかったときのそれぞれ約 7.1 倍及び 2.6 倍となった。定常状態に到達したプラバスタチン又はロスバスタチンに ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の DAA 3 剤を単回併用投与したとき，ABT-450，ABT-267，dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物 [redacted] 及びリトナビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，ロスバスタチンと併用投与したときに ABT-450 の曝露量が 40%から 60%増加したことを除いて，DAA 3 剤のみを単回併用投与したときに得られた曝露量と同程度であった（最大 ±20%の変化にとどまった）。

定常状態に到達した ABT-450/r 150/100 mg 及び ABT-267 25 mg の DAA 2 剤併用をプラバスタチンと併用投与したとき，定常状態に到達したプラバスタチンの C_{max} 及び AUC は ，DAA を併用投与しなかったときよりそれぞれ 40%及び 80%高かった。しかし，ロスバスタチンでは，C_{max} 及び AUC が DAA を併用投与しなかったときよりそれぞれ 160%及び 30%高かった。定常状態に到達したプラバスタチンに ABT-450/r 及び ABT-267 の DAA 2 剤併用を単回併用投与したときには，DAA 2 剤のみを単回併用投与したときと比較して，ABT-267 の曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度（最大 6%の低下にとどまった）であったが，ABT-450 及びリトナビルの曝露量は 30%から 45%高かった。定常状態に到達したロスバスタチンに ABT-450/r 及び ABT-267 の DAA 2 剤併用投与を単回併用投与したときには，DAA 2 剤のみを併用投与したときと比較して，ABT-267 及びリトナビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は同程度（最大 ±15%の変化にとどまった）であったが，ABT-450 の曝露量は 20%から 40%高かった。

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。報告された有害事象にパターンはみられなかった。

本試験では，バイタルサイン又は臨床検査値に，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。

2.7.6.38 M[redacted]-492 試験（5.3.3.4-9 項）［参考資料］

2.7.6.38.1 試験方法

表 2.7.6.38-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象としてロピナビル / リトナビル（以下「LPV/r」）をリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び / 又は dasabuvir* と併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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： • 健康被験者を対象として，LPV/r を併用投与したときの ABT-450/r，ABT-267 及び / 又は dasabuvir* 併用の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。 • 健康被験者を対象として，ABT-450/r，ABT-267 及び / 又は dasabuvir* を併用投与したときの LPV/r の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。	
方法： 本試験は，LPV/r を直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤又は 3 剤（ABT-450/r + dasabuvir*，ABT-450/r + dasabuvir* + ABT-267 又は ABT-450/r + ABT-267，組み合わせは本試験の投与群による）との併用投与を評価する第 I 相無作為化単施設非盲検非絶食下反復投与試験であった。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を選択して本試験に組入れた。 被験者が選択基準を満たしていれば，第 1 群，第 2 群及び第 3 群に被験者 12 例，並びに第 4 群に被験者 24 例を 2 投与グループのいずれかに同数ずつ無作為化に割付けた。第 5 群は実施しなかった。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

	コホート	被験者番号	レジメン 試験期間 1	レジメン 試験期間 2
第 1 群	1	401, 403, 405, 408, 411, 412	A	B
	2	402, 404, 406, 407, 409, 410	C	B
第 2 群 [a]	1	451, 454, 456, 459, 461, 462	D	E
	2	452, 453, 455, 457, 458, 460	F	E
第 3 群 [a]	1	502, 503, 505, 508, 511, 512	G	H
	2	501, 504, 506, 507, 509, 510	F	H
第 4 群 [a]	1	551, 552, 556, 558, 561, 562, 564, 565, 567, 569, 572, 574	G	H
	2	553, 554, 555, 557, 559, 560,563, 566, 568, 570, 571, 573	F	H

a 次の逐次投与群（第 2 群，第 3 群又は第 4 群）を実施するかは，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果の検討に基づいて決定をした。第 2 群，第 3 群及び第 4 群（レジメン D から H まで）の投与量は，前回の投与群の薬物動態，安全及び忍容性に関する試験結果に基づいて調節することができた。第 2 群，第 3 群及び第 4 群の投与量は 0 mg まで減量することができ，ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」），dasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」），ABT-267 100 mg 1 日 1 回及び LPV/r 800/200 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回を超えなかった。

次の表に示すとおり，治験薬を試験 1 日目から 28 日目まで投与した。

レジメン A 第 1 群，コホート 1，1–14 日目	非絶食下で dasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン B 第 1 群，コホート 1 及び 2，15–28 日目	非絶食下でdasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回を併用投与
レジメン C 第 1 群，コホート 2，1–14 日目	非絶食下で LPV/r 400/100 mg を 1 日 2 回投与
レジメン D[a] 第 2 群，コホート 1，1–14 日目	非絶食下でdasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン E[a] 第 2 群，コホート 1 及び 2，15–28 日目	非絶食下で dasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回を併用投与
レジメン F[a] 第 2，3 及び 4 群，コホート 2，1–14 日目	非絶食下で LPV/r 400/100 mg を 1 日 2 回投与
レジメン G[a] 第 3 及び 4 群，コホート 1，1–14 日目	非絶食下で ABT-267 25 mg 1 日 1 回を ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン H[a] 第3及び4群，コホート1及び2，15–28 日目	非絶食下で ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回を併用投与

a. 次の逐次投与群（第 2 群，第 3 群又は第 4 群）を実施するかは，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果の検討に基づいて決定した。第 2 群，第 3 群及び第 4 群（レジメン D から H まで）の投与量は，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果に基づいて調節することができた。第 2 群，第 3 群及び第 4 群の投与量は 0 mg まで減量することができ，ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回，dasabuvir*[redacted] mg 1 日 2 回，ABT-267 100 mg 1 日 1 回及び LPV/r 800/200 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回を超えなかった。

方法（続き）：

治験薬は，朝投与分の全治験薬は朝食を開始して約 30 分後，該当する場合dasabuvir* 及び LPV/r の夕投与分は夕方の軽食を開始して約 30 分後にそれぞれ毎回水約 240 mL と共に経口投与した。

第 2 群，第 3 群及び第 4 群を逐次的に実施した。前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果の検討に基づいて，次の逐次投与群（第 2 群，第 3 群又は第 4 群）を実施するかどうかを決定した。第 2 群及び第 3 群に更に被験者 12 例を同数ずつ組入れ，並びに第 4 群に更に被験者 24 例を組入れ，第 1 群と同じ試験デザインで無作為に割付けた。第 2 群，第 3 群及び第 4 群（レジメン D から H まで）の投与量は，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果に基づいて調整した。第 2 群，第 3 群及び第 4 群の投与量は，0 mg まで減量することができ，ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回，ABT-267 100 mg 1 日 1 回及び LPV/r 800/200 mg 1 日 1 回又は 1 日 2 回を超えなかった。

第 4 群は各グループが約半数の被験者になるように 2 グループに分け，残りの半数の被験者とは別に投与した。

投与群ごとに，被験者を約 32 日間試験実施施設に入院させて監督した。入院は，試験–1 日（初回投与日の前日）から始め，72 時間にわたる血液試料の採取を終了し，試験 31 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。試験 38 日目に外来での安全性評価のために被験者を再来院させた（被験者の予定を考慮して+2 日間の期間枠を認めた）。本試験の投与群ごとに，治験実施計画書に記載のとおり薬物動態解析用の血液試料を採取した。第 1 群は試験 14 日目及び 28 日目，第 2 群，第 3 群及び第 4 群は試験 14，15 及び 28 日目に集中的に薬物動態解析用のサンプリングを行った。

本試験期間全体を通して薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。遺伝物質デオキシリボ核酸 / リボ核酸（以下「DNA/RNA」）の試料を得るために，各被験者から血液試料を採取した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[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測定した。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.513 ng/mL，5.19 ng/mL，1.26 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted]ng/mL と定められた。

ロピ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測定した。ロピナビルの LLOQ は 19.6 ng/mL 及び 18.7 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：84 例，組入れ被験者数：60 例，試験完了被験者数：60 例，安全性評価被験者数：60 例，薬物動態評価被験者数：60 例

本試験に参加した被験者 60 例の平均年齢は 38.6 歳（範囲 20–55 歳）で，平均体重 79.0 kg（範囲 54–103 kg），平均身長 175 cm（範囲 155–192 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，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づき，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，避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267	ABT-450	リトナビル	dasabuvir*	ロピナビル/リトナビル
剤形	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]カプセル剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	25	50	100	[redacted]	200/50
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie Inc, Ludwigshafen	AbbVie Inc, Lake County, IL	AbbVie Inc, Lake County, IL	AbbVie Inc, Lake County, IL	AbbVie Inc, Barceloneta, PR
最終ロット番号 – 第 1 群及び第 2 群	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日 –第 1 群及び第 2 群	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 – 第 3 群及び第 4 群	[redacted]	[redacted]	[redacted]	--	[redacted]
有効期限 / 再検査期日 – 第 3 群及び第 4 群	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

*新薬承認情報提供時に置き換え

投与期間：
治験薬を 28 日間連日投与した。

評価基準
有効性：
この第 I 相試験では，有効性は評価しなかった。
薬物動態：
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 dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及びロピナビルの実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与前血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」，「C_{12}」，「C_{24}」）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）を求めた。試験 28 日目には，ノンコンパートメント法を用いて終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）を算出した。
安全性：
安全性及び忍容性は，有害事象，身体診察，臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインのモニタリングによって評価した。

統計手法
有効性：
健康被験者を対象としたこの試験では，有効性は評価しなかった。
薬物動態：
ABT-267，ABT-450，リトナビル，ロピナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータ値を，被験者ごと及びレジメンごとに各化合物の投与を併記して表にまとめた。また，各サンプリング時点及び各パラメータでの要約統計量を算出した。
第 1 群の試験 6，8，11，13，14，15，20，22，25，27，28 及び 29 日目の該当するデータ並びに第 2 群，第 3 群及び第 4 群の試験 8，11，13，14，15，16，20，25，27，28 及び 29 日目の該当するデータを利用し，C_{trough} 値（ロピナビルについては，1 日 1 回夕にのみ投与する場合には夕投与前の値を利用することを除いていずれの分析対象物質も朝投与前の値）の反復測定解析を用いて各分析対象物質（該当する場合）の定常状態を評価した。
各投与群でコホートごとに別々に解析を実施した。コホート 1 の DAA 及びコホート 2 の LPV/r の定常状態を評価するために，第 3 群及び第 4 群の試験 6（第 1 群のみ），8，11，13，14 及び 15 日目の C_{trough} データを用いたが，各投与群のコホート 1 及びコホート 2 両コホートで DAA を LPV/r と併用投与しているときの定常状態は，試験 16（第 2 群，第 3 群及び第 4 群），20，22（第 1 群のみ），25，27，28 及び 29 日目の C_{trough} データを用いて評価した。
LPV/r が ABT-450，dasabuvir*（任意の投与群で該当する場合）及び ABT-267（任意の投与群で該当する場合）に及ぼす影響並びに ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 がロピナビルに及ぼす影響を評価するために，薬物動態パラメータ C_{max} 及び AUC に対して反復測定解析を実施した。投与群ごとに個別に解析を実施した。C_{max} 及び AUC は，対数変換した値が大幅に非対称であることがデータによって示される場合を除いて対数変換を用いた。第 3 群と第 4 群はデザイン及びレジメンが全く同じであったため，第 3 群と第 4 群のデータを統合した解析も実施した。

要約／結論

薬物動態の結果：

定常状態下で DAA がロピナビルに及ぼす影響を評価するために，各投与群のコホート 1 又は 2 における試験 28 日目と 14 日目の曝露量を比較した。比較のため，C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を次の表にまとめた。

分析対象物質	投与群/コホート	薬物動態パラメータ	中心値 [b]		中心値の比 [a]	
			28 日目	14 日目	点推定値 [c]	90%信頼区間
ABT-450	1/1	C_{max} (ng/mL)	2460	1070	2.305	1.283 – 4.142
		AUC_{24} (ng•h/mL)	18300	6130	2.984	1.323 – 6.729
		C_{24} (ng/mL)	133	21.0	6.336	1.984 – 20.230
	2/1	C_{max} (ng/mL)	1740	854	2.040	1.299 – 3.204
		AUC_{24} (ng•h/mL)	11000	5080	2.173	1.634 – 2.890
		C_{24} (ng/mL)	48.8	20.7	2.358	1.003 – 5.546
	3 + 4/1	C_{max} (ng/mL)	1830	385	4.760	3.544 – 6.393
		AUC_{24} (ng•h/mL)	14200	2330	6.102	4.295 – 8.669
		C_{24} (ng/mL)	104	8.46	12.331	7.298 – 20.835
リトナビル	1/1	C_{max} (ng/mL)	2760	1900	1.452	1.144 – 1.843
		AUC_{24} (ng•h/mL)	27800	12400	2.247	1.937 – 2.607
		C_{24} (ng/mL)	337	54.2	6.220	4.332 – 8.932
	1/2	C_{max} (ng/mL)	1500	640	2.348	2.026 – 2.721
		AUC_{24} (ng•h/mL)	18100	6810	2.659	2.330 – 3.034
		C_{24} (ng/mL)	241	193	1.251	0.908 – 1.724
	2/1	C_{max} (ng/mL)	1800	1160	1.554	1.157 – 2.089
		AUC_{24} (ng•h/mL)	21100	10300	2.045	1.491 – 2.805
		C_{24} (ng/mL)	324	61.7	5.254	3.334 – 8.279
	2/2	C_{max} (ng/mL)	2040	930	2.196	1.558 – 3.096
		AUC_{24} (ng•h/mL)	19700	10900	1.802	1.574 – 2.062
		C_{24} (ng/mL)	277	205	1.350	1.025 – 1.778
	3 + 4/1	C_{max} (ng/mL)	2410	1390	1.737	1.392 – 2.167
		AUC_{24} (ng•h/mL)	23500	8420	2.784	2.423 – 3.200
		C_{24} (ng/mL)	326	32.6	10.018	7.656 – 13.109
	3 + 4/2	C_{max} (ng/mL)	2510	1110	2.255	1.947 – 2.613
		AUC_{24} (ng•h/mL)	24700	12300	2.014	1.881 – 2.157
		C_{24} (ng/mL)	331	237	1.398	1.228 – 1.591

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

分析対象物質	投与群/コホート	薬物動態パラメータ	中心値[b] 28 日目	中心値[b] 14 日目	中心値の比[a] 点推定値[c]	中心値の比[a] 90% 信頼区間
ABT-267	2/1	C_{max} (ng/mL)	147	129	1.139	1.010 – 1.284
		AUC_{24} (ng•h/mL)	1970	1680	1.168	1.066 – 1.280
		C_{24} (ng/mL)	46.3	37.5	1.236	1.140 – 1.339
	3 + 4/1	C_{max} (ng/mL)	121	113	1.071	1.012 – 1.134
		AUC_{24} (ng•h/mL)	1650	1320	1.252	1.188 – 1.319
		C_{24} (ng/mL)	36.7	24.9	1.475	1.387 – 1.569
dasabuvir*	1/1	C_{max} (ng/mL)	736	966	0.762	0.579 – 1.001
		AUC_{12} (ng•h/mL)	4780	5930	0.805	0.594 – 1.090
		C_{12} (ng/mL)	144	195	0.737	0.577 – 0.941
	2/1	C_{max} (ng/mL)	873	879	0.993	0.754 – 1.309
		AUC_{12} (ng•h/mL)	6220	6710	0.927	0.746 – 1.152
		C_{12} (ng/mL)	226	334	0.677	0.571 – 0.802
dasabuvir* の [redacted]	1/1	C_{max} (ng/mL)	662	721	0.918	0.650 – 1.298
		AUC_{12} (ng•h/mL)	4180	4250	0.983	0.647 – 1.492
		C_{12} (ng/mL)	129	116	1.114	0.728 – 1.704
	2/1	C_{max} (ng/mL)	594	503	1.179	0.823 – 1.689
		AUC_{12} (ng•h/mL)	4030	3560	1.133	0.844 – 1.521
		C_{12} (ng/mL)	134	164	0.813	0.687 – 0.963
ロピナビル	1/2	C_{max} (ng/mL)	8790	10100	0.871	0.790 – 0.960
		AUC_{12} (ng•h/mL)	87700	87500	1.003	0.943 – 1.066
		C_{12} (ng/mL)	5900	4830	1.223	1.063 – 1.406
	2/2	C_{max} (ng/mL)	9410	10800	0.870	0.762 – 0.994
		AUC_{12} (ng•h/mL)	90300	95800	0.942	0.810 – 1.096
		C_{12} (ng/mL)	5930	5170	1.148	0.932 – 1.415
	3 + 4/2	C_{max} (ng/mL)	11200	10600	1.062	0.990 – 1.140
		AUC_{12} (ng•h/mL)	108000	95700	1.132	1.091 – 1.174
		C_{12} (ng/mL)	7250	5420	1.337	1.259 – 1.420

a. 試験 28 日目：試験 14 日目
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

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

すべてのレジメンは忍容性がおおむね良好であった。本試験で発現した有害事象は，重症度が軽度のものが大多数であった。下痢の事象は，DAA + LPV/r を併用投与したときに発現することが多くみられた。複数の DAA のみ又は LPV/r を単独投与したとき及び DAA + LPV/r を併用投与したとき，被験者 6 例に低グレードの ALT 上昇（最大上昇値 108 U/L）が発現した。これらの ALT 上昇は無症候性で，本試験の最終来院時までに消失した。総ビリルビン（主として間接ビリルビン）の上昇は，ABT-450 によるビリルビントランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（以下「OATP1B1」）を阻害することと一致する。本試験中，安全性に関して懸念される新たな試験結果は生じず，バイタルサインや ECG，臨床検査値に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。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：

本試験は，DAA 3 剤併用レジメン及び DAA 2 剤併用レジメン（ABT-450/r と ABT-267 又は ABT-450/r と dasabuvir*）と LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回における相互作用を評価すべくデザインした第 I 相無作為化単施設逐次非盲検非絶食反復投与試験であった。

LPV/r を DAA 3 剤併用レジメンと併用投与したとき，定常状態に到達した DAA の薬物動態に関して ABT-450 に対する以外には臨床的に意義のある影響が及ばなかった（最大 ± 30%の変化）。全体的にみて，複数の DAA のみを併用投与したときと比較して，LPV/r を DAA 3 剤と併用投与したときの ABT-450 の曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は，最大 135%増加した。

LPV/r を ABT-450/r 及び dasabuvir* から成る DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，定常状態に到達した dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の薬物動態には臨床的に意義のある影響が及ばなかった（最大 ± 25%の変化）。しかし，ABT-450 の C_{max} 値，AUC 値及び C_{24} 値は，ABT-450/r 及び dasabuvir* のみ併用投与したときに比べてそれぞれ約 2.3 倍，3.0 倍及び 6.3 倍となった。

LPV/r を ABT-450/r 及び ABT-267 から成る DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，定常状態に到達した ABT-267 の薬物動態には臨床的に意義のある影響が及ばなかった（最大 ± 50%の増加）。しかし，LPV/r と ABT-450 との間の相互作用は，ABT-450/r 及び ABT-267 から成る DAA 2 剤レジメンを投与したときに最も大きくなった。ABT-450 の C_{max}，AUC 及び C_{trough} は，LPV/r を併用投与せずに DAA 2 剤レジメンのみを投与したときに比べてそれぞれ 4.8 倍，6.1 倍及び 12.3 倍となった。3 つの投与群間で相互作用の大きさは異なるものの，LPV/r を併用投与したときの ABT-450 の AUC は 3 つの投与群間で同程度（± 30%）であった。

要約／結論（続き）

結論（続き）：

LPV/r を DAA 3 剤併用レジメン又は DAA 2 剤併用レジメンに追加すると（コホート 1），複数の DAA のみを投与したときと比較してリトナビルの C_{max} 値及び AUC 値は最大 180%（比率は最大 2.8）の増加であったのに対して，リトナビルの C_{trough} 値は最大 10 倍となった。DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンを定常状態下の LPV/r に追加すると（コホート 2），リトナビルの C_{max} 及び AUC は約 80%から 166%増加し，C_{24} は最大 40%増加した。DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンと LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回とを併用投与したときに，ロピナビルの薬物動態パラメータには臨床的に意義のある変化がみられなかった。全体的にみて，ロピナビルの曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は，DAA 2 剤レジメンと併用投与した後，C_{trough} 値が最大 34%高くなったことを除き，DAA レジメンとの併用投与の有無にかかわらず同程度（約 ± 15%の変化）であった。ロピナビルの曝露量のこうしたわずかな変化は，LPV/r レジメンの安全性又は有効性に全く悪影響を及ぼさないと予想する。

すべてのレジメンは忍容性がおおむね良好であった。有害事象の下痢は，複数の DAA のみ又は LPV/r 単独投与したときより複数の DAA を LPV/r と併用投与したときのほうが事象の報告が多かったが，これは，複数の DAA を LPV/r と併用投与時にリトナビルの曝露量が高くなることを反映していると考えられる。ALT の低グレードの上昇は，特に複数の DAA を LPV/r と併用投与したときに認められ，相互作用に起因する ABT-450 曝露量の増加と一致すると思われる。しかし，安全性に関して新たに特定された徴候はなかった。

2.7.6.39 M[redacted]-013 試験（5.3.3.4-10 項）［参考資料］

2.7.6.39.1 試験方法

表 2.7.6.39-1. 試験の概要

治験の標題： 健康成人被験者を対象としてロピナビル / リトナビル（以下「LPV/r」）配合錠 1 日 1 回（QD）をリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び dasabuvir* 有無と共に投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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： 本試験の目的は以下のとおりであった。 a 健康被験者を対象とし，LPV/r 1 日 1 回を併用投与したときの ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。 b 健康被験者を対象とし，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無と共に併用投与したときの LPV/r 1 日 1 回投与の薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。	
方法： この試験は，LPV/r を直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤又は 3 剤（ABT-450/r, dasabuvir* 及び ABT-267 又は ABT-450/r 及び ABT-267，本試験の投与群による）との併用投与を評価すべくデザインした第 I 相無作為化単施設非盲検非絶食下反復投与試験であった。第 1 群では，LPV/r を DAA 3 剤レジメン（ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir*）と併用投与したときを評価した。第 2 群では，LPV/r を DAA 2 剤併用（ABT-450/r 及び ABT-267）と共に投与したときを評価した。任意の第 3 群は実施しなかった。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：
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 = 48）を選択して本試験に組入れた。

			レジメン	
投与群	コホート	N	試験期間 1	試験期間 2
第 1 群	1	12	A	B
	2	12	C	B
第 2 群 [a]	1	12	D	E
	2	12	F	E

第 2 群コホート 1 の被験者 202 は，試験 23 日目に ABT-450/r + ABT-267 + LPV/r を投与された後，有害事象のために治験薬の投与を早期に中止した。
注：第 3 群は任意であった。
次のとおり治験薬を試験 1 日目から投与した。

レジメン A	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（BID） + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与。1 日 1 回投与分は朝投与
レジメン B	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与。1 日 1 回投与分は朝投与。更に，夕，非絶食下で LPV/r 800/200 mg を 1 日 1 回投与
レジメン C	夕，非絶食下で LPV/r 800/200 mg を 1 日 1 回投与
レジメン D[a]	朝，非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg を 1 日 1 回投与
レジメン E[a]	朝，非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg を 1 日 1 回投与。更に，夕，非絶食下で LPV/r 800/200 mg を 1 日 1 回投与
レジメン F[a]	夕，非絶食下で LPV/r 800/200 mg を 1 日 1 回投与

a. 次の逐次投与群（第 2 群）を実施するかは，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果の検討に基づいて決定した。本試験では，第 3 群は実施しなかった。

朝投与分の全治験薬は朝食を開始して約 30 分後，LPV/r 及び該当する場合の dasabuvir* の夕投与分は，夕方の軽食を開始して約 30 分後にそれぞれ毎回水約 240 mL と共に経口投与した。
試験期間ごとに，被験者を約 32 日間にわたって試験実施施設に入院させて監督した。各試験期間の入院は，試験–1 日（投与日の 1 日前）から始め，72 時間にわたる血液試料の採取を終了し，試験 31 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。試験 38 日目（被験者の予定を考慮して+2 日の期間枠を認める）に，外来での安全性評価のために被験者を再来院させた。投与群ごとに，治験実施計画書に記載のとおり薬物動態解析用の血液試料を採取した。コホート 1 では試験 14，15 及び 28 日目，コホート 2 では試験 13，15 及び 28 日目に集中的に薬物動態解析用のサンプリングを行った。

被験者数（計画被験者と解析被験者数）：
第 1 群；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：24 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例
第 2 群；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：24 例，薬物動態評価被験者数：23 例（第 2 群［コホート 1，試験期間 1］を除く N = 23）
第 1 群及び第 2 群で対象とした被験者 48 例の平均年齢は 37.8 歳（範囲 23–54 歳）で，平均体重 80.9 kg（範囲 52.3–107.0 kg），平均身長 174.7 cm（範囲 149.5–191.2 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き，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，避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267	ABT-450/r	dasabuvir*	LPV/ リトナビル
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
投与方法	経口	経口	経口	経口
含量 (mg)	25	75/50	[redacted]	200/50
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量（ラベル表示の%）	NA	99.6/101.2	100.3	NA
製造施設	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL
製造年月日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	NA
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]及び[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

NA = 該当なし

投与期間：

第 1 群（コホート 1：レジメン A 及び B，コホート 2：レジメン C 及び B）には，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に投与した。第 2 群（コホート 1：レジメン D 及び E；コホート 2：レジメン F 及び E）には，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の間に投与した。

評価基準

薬物動態：

dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），ABT-450，リトナビル，ABT-267 及びロピ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 12 時間までの AUC（以下「AUC_{12}」，1 日 2 回投与の場合のみ）及び時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」，1 日 1 回投与の場合のみ）であった。投与量正規化 C_{max}，AUC_{12} 又は AUC_{24} 値及び C_{12} 又は C_{24} 値は，該当する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。dasabuvir* の[redacted]では，dasabuvir* の投与量を用いてこの代謝物の薬物動態パラメータを正規化した。

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：

コホート 1

LPV/r が ABT-450, dasabuvir*（任意の投与群で該当する場合）及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，各投与群のコホート 1 から得た試験 14 日目及び 28 日目のデータを用いて，ABT-450, dasabuvir*（任意の投与群で該当する場合）及び ABT-267 の 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。投与群ごとに個別に解析を実施した。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，対数値の平均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 28 日目の該当する値の比を求めることによって，ABT-450, dasabuvir*（任意の投与群で該当する場合）及び ABT-267 の C_{max} 比及び AUC 比を算出した。反復測定解析モデルの枠組み内で得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，これら比の算出値の 90%信頼区間を得た。

コホート 2

ABT-450/r, dasabuvir*（任意の投与群で該当する場合）及び ABT-267 が LPV に及ぼす影響を評価するため，各投与群のコホート 2 から得た試験 13 日目及び 28 日のデータを用いて，LPV の 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。投与群ごとに個別に解析を実施した。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，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 13 日目に対する試験 28 日目の該当する値の比を求めることによって，LPV の C_{max} 比及び AUC 比を算出した。反復測定解析モデルの枠組み内で得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，これら比の算出値の 90%信頼区間を得た。

任意の第 3 群は実施しなかった。

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。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（無作為化した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いずれか）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，最も重要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。

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った臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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（第 1 群）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）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*（14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir*を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir*を LPV/r と併用（28 日目）
		第 1 群コホート 1：ABT-450		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	2820 ± 2680	3290 ± 2910	3650 ± 5060
T_{max}	(h)	4.50 ± 0.90	6.17 ± 4.63	5.67 ± 3.63
AUC_{24}	(ng•h/mL)	19600 ± 30400	34600 ± 43800	52800 ± 100000
C_{24}	(ng/mL)	112 ± 273	1230 ± 2060	1420 ± 3480
β	(1/h)	--	--	0.176 ± 0.040
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.9 ± 0.9
		第 1 群コホート 2：ABT-450		
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	1830 ± 1690	4230 ± 4080
T_{max}	(h)	--	6.92 ± 5.48	6.00 ± 4.67
AUC_{24}	(ng•h/mL)	--	16500 ± 18400	47700 ± 58900
C_{24}	(ng/mL)	--	293 ± 414	822 ± 1289
β	(1/h)	--	--	0.197 ± 0.042
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.5 ± 0.7

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

要約／結論（続き）
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（第 1 群）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-450/r + ABT-267 + dasabuvir*（14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*を LPV/r と併用（28 日目）
		第 1 群コホート 1：リトナビル		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	1790 ± 411	3060 ± 1260	2960 ± 1174
T_{max}	(h)	4.50 ± 0.90	17.8 ± 0.58	15.0 ± 4.79
AUC_{24}	(ng•h/mL)	11700 ± 4280	31200 ± 11300	31200 ± 13900
C_{24}	(ng/mL)	44.0 ± 28.0	1298 ± 787	845 ± 581
β	(1/h)	--	--	0.182 ± 0.022
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.8 ± 0.5
		LPV/r（13 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*を LPV/r と併用（28 日目）
		第 1 群コホート 2：リトナビル		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	2610 ± 1270	3330 ± 1740	3180 ± 1970
T_{max}	(h)	4.83 ± 1.03	17.2 ± 1.03	16.3 ± 3.39
AUC_{24}	(ng•h/mL)	19200 ± 8720	31000 ± 14100	30600 ± 17500
C_{24}	(ng/mL)	38.4 ± 16.2	283 ± 171	399 ± 420
β	(1/h)	--	--	0.150 ± 0.018
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	4.6 ± 0.6

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

要約／結論（続き）
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（第 1 群）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-450/r + ABT-267 + dasabuvir* （14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （28 日目）
		第 1 群コホート 1： ABT-267		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	128 ± 23.7	135 ± 25.4	113 ± 27.7
T_{max}	(h)	4.92 ± 1.16	5.08 ± 1.16	4.83 ± 1.27
AUC_{24}	(ng•h/mL)	1470 ± 430	1520 ± 403	1440 ± 475
C_{24}	(ng/mL)	28.3 ± 12.4	32.6 ± 12.6	31.8 ± 15.3
β	(1/h)	--	--	0.030 ± 0.006
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	23.0 ± 4.9
		第 1 群コホート 2：ABT-267		
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	115 ± 32.0	120 ± 41.9
T_{max}	(h)	--	4.83 ± 1.47	4.42 ± 1.24
AUC_{24}	(ng•h/mL)	--	1100 ± 348	1530 ± 648
C_{24}	(ng/mL)	--	18.0 ± 7.43	34.7 ± 20.9
β	(1/h)	--	--	0.031 ± 0.012
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	22.3 ± 8.6

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

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
各治験薬レジメンを投与した後の dasabuvir*（第 1 群）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-450/r + ABT-267 + dasabuvir* （14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （28 日目）
			第 1 群コホート 1： dasabuvir*	
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	1310 ± 346	1230 ± 429	774 ± 294
T_{max}	(h)	4.00 ± 0.74	4.33 ± 1.15	3.67 ± 0.49
AUC_{12}	(ng•h/mL)	8910 ± 2410	8370 ± 2570	5020 ± 1840
C_{12}	(ng/mL)	375 ± 139	359 ± 117	181 ± 80.4
β	(1/h)	--	--	0.117 ± 0.038[b]
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	5.9 ± 1.8[b]
		--	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （28 日目）
			第 1 群コホート 2：dasabuvir*	
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	753 ± 219	883 ± 363
T_{max}	(h)	--	3.58 ± 0.90	4.00 ± 1.04
AUC_{12}	(ng•h/mL)	--	4540 ± 1420	5770 ± 2390
C_{12}	(ng/mL)	--	146.3 ± 58.6	212 ± 130
β	(1/h)	--	--	0.132 ± 0.035[c]
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	5.2 ± 1.3[c]

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. N = 7
c. N =10

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
各治験薬レジメンを投与した後の dasabuvir* の[redacted]（第 1 群）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-450/r + ABT-267 + dasabuvir* （14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （28 日目）
		第 1 群コホート 1：dasabuvir* の[redacted]		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	830 ± 181	804 ± 230	537 ± 206
T_{max}	(h)	4.50 ± 0.90	4.58 ± 1.08	4.17 ± 0.94
AUC_{12}	(ng•h/mL)	5220 ± 1400	5010 ± 1610	3490 ± 1760
C_{12}	(ng/mL)	217 ± 116	217 ± 111	123 ± 100
β	(1/h)	--	--	0.153 (0.152, 0.154)[b]
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	4.5 (4.6, 4.5)[b]
		--	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用 （28 日目）
		第 1 群コホート 2：dasabuvir* の[redacted]		
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	579 ± 192	591 ± 204
T_{max}	(h)	--	4.17 ± 0.94	4.25 ± 0.87
AUC_{12}	(ng•h/mL)	--	3280 ± 1510	3840 ± 1880
C_{12}	(ng/mL)	--	110 ± 78.6	144 ± 122
β	(1/h)	--	--	0.168 ± 0.008[c]
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	4.1 ± 0.2[c]

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. N = 2；平均値（個々の値）
c. N = 3

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
各治験薬レジメンを投与した後のロピナビル（第 1 群）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-450/r + ABT-267 + dasabuvir*（14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用（28 日目）
			第 1 群コホート 1：ロピナビル	
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	12100 ± 1950	15300 ± 4340
T_{max}	(h)	--	6.50 ± 2.71	4.67 ± 0.98
AUC_{24}	(ng•h/mL)	--	215000 ± 34200	226000 ± 72000
C_{24}	(ng/mL)	--	7070 ± 1730	5850 ± 2750
β	(1/h)	--	--	0.205 ± 0.092
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.4 ± 1.5
		LPV/r（13 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* を LPV/r と併用（28 日目）
			第 1 群コホート 2：ロピナビル	
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	16200 ± 4670	17100 ± 5160	14105 ± 4710
T_{max}	(h)	4.75 ± 1.14	5.00 ± 1.04	5.50 ± 0.90
AUC_{24}	(ng•h/mL)	223000 ± 74000	271000 ± 84100	211000 ± 74700
C_{24}	(ng/mL)	2010 ± 1720	6730 ± 2610	5380 ± 2550
β	(1/h)	--	--	0.209 ± 0.099
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.3 ± 1.5

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）
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-450（第 2 群）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-450/r + ABT-267 ((14 日目)	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用 (15 日目)	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用 (28 日目)
			第 2 群コホート 1：ABT-450	
N		12	12	11
C_{max}	(ng/mL)	1840 ± 1550	2240 ± 1940	3170 ± 2030
T_{max}	(h)	4.17 ± 1.19	8.75 ± 6.41	7.00 ± 5.80
AUC_{24}	(ng•h/mL)	7390 ± 5080	17300 ± 11400	29900 ± 26300
C_{24}	(ng/mL)	23.40 ± 6.43	502 ± 302	526 ± 640
β	(1/h)	--	--	0.192 ± 0.021
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.6 ± 0.4
		--	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用 (15 日目)	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用 (28 日目)
			第 2 群コホート 2：ABT-450	
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	2080 ± 1840	6090 ± 6510
T_{max}	(h)	--	8.17 ± 5.81	4.92 ± 3.58
AUC_{24}	(ng•h/mL)	--	17300 ± 18400	71800 ± 98800
C_{24}	(ng/mL)	--	382 ± 567	1810 ± 3100
β	(1/h)	--	--	0.204 ± 0.038
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.4 ± 0.7

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）
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（第 2 群）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-450/r + ABT-267（14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（28 日目）
		第 2 群コホート 1：リトナビル		
N		12	12	11
C_{max}	(ng/mL)	1650 ± 767	2510 ± 812	2960 ± 1490
T_{max}	(h)	4.00 ± 1.04	14.8 ± 5.34	16.6 ± 1.12
AUC_{24}	(ng•h/mL)	9560 ± 5420	26700 ± 8440	28300 ± 11300
C_{24}	(ng/mL)	39.3 ± 35.3	1160 ± 569	760 ± 400
β	(1/h)	--	--	0.182 ± 0.054
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	3.8 ± 1.2
		LPV/r（13 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（28 日目）
		第 2 群コホート 2：リトナビル		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	2640 ± 1040	3620 ± 1220	3370 ± 864
T_{max}	(h)	5.33 ± 0.98	16.9 ± 1.16	17.5 ± 0.90
AUC_{24}	(ng•h/mL)	20300 ± 8840	33300 ± 11900	31800 ± 10000
C_{24}	(ng/mL)	34.6 ± 17.9	242 ± 116	247 ± 131
β	(1/h)	--	--	0.162 ± 0.018
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	4.3 ± 0.5

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）
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（第 2 群）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-450/r + ABT-267（14 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（28 日目）
			第 2 群コホート 1：ABT-267	
N		12	12	11
C_{max}	(ng/mL)	116 ± 25.6	112 ± 29.5	113 ± 23.4
T_{max}	(h)	4.67 ± 1.23	4.58 ± 1.31	4.73 ± 1.27
AUC_{24}	(ng•h/mL)	1280 ± 299	1280 ± 301	1420 ± 333
C_{24}	(ng/mL)	25.6 ± 8.03	28.3 ± 8.30	32.2 ± 10.5
β	(1/h)	--	--	0.028 ± 0.007
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	25.0 ± 6.7
		--	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（28 日目）
			第 2 群コホート 2：ABT-267	
N		--	12	12
C_{max}	(ng/mL)	--	126 ± 38.8	144 ± 48.8
T_{max}	(h)	--	5.08 ± 1.16	5.25 ± 1.14
AUC_{24}	(ng•h/mL)	--	1190 ± 417	1850 ± 771
C_{24}	(ng/mL)	--	19.3 ± 7.72	43.1 ± 22.7
β	(1/h)	--	--	0.028 ± 0.009
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	24.6 ± 7.6

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
各治験薬レジメンを投与した後のロピナビル（第 2 群）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-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（28 日目）
		第 2 群コホート 1：ロピナビル		
N		--	12	11
C_{max}	(ng/mL)	--	11700 ± 1910	14600 ± 3720
T_{max}	(h)	--	6.50 ± 3.42	4.45 ± 1.04
AUC_{24}	(ng•h/mL)	--	210000 ± 37300	216000 ± 77600
C_{24}	(ng/mL)	--	6570 ± 2180	5440 ± 3160
β	(1/h)	--	--	0.155 ± 0.098
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	4.5 ± 2.9
		LPV/r（13 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（15 日目）	ABT-450/r + ABT-267 を LPV/r と併用（28 日目）
		第 2 群コホート 2：ロピナビル		
N		12	12	12
C_{max}	(ng/mL)	16000 ± 4360	17600 ± 3270	16600 ± 3390
T_{max}	(h)	5.08 ± 1.16	4.92 ± 1.16	5.00 ± 1.04
AUC_{24}	(ng•h/mL)	218000 ± 61700	285000 ± 64800	252000 ± 61300
C_{24}	(ng/mL)	1940 ± 982	7220 ± 2370	6060 ± 2330
β	(1/h)	--	--	0.237 ± 0.080
$t_{1/2}$[a]	(h)	--	--	2.9 ± 1.0

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数変換した ABT-450 の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} 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。

投与群 / コホート	ABT-450 薬物動態パラメータ	中心値 [a]		中心値の比 [d]	
		試験 28 日目	試験 14 日目	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
			第 1 群：ABT-450		
1/1	C_{max}	2050	2062	0.994	0.789 – 1.253
(N = 12)	AUC_{24}	21413	11424	1.874	1.397 – 2.515
	C_{24}	321	39	8.229	5.179 – 13.074
			第 2 群：ABT-450		
2/1	C_{max}	2348	1318	1.783	1.262 – 2.518
(N = 11)	AUC_{24}	21894	6172	3.547	2.366 – 5.319
	C_{24}	334	22.6	14.783	9.409 – 23.226

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

d 試験 28 日目：試験 14 日目

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
対数変換したリトナビルの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} 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。

投与群 / コホート	リトナビル薬物動態パラメータ	中心値 [a]		中心値の比 [d]	
		試験 28 日目	試験 13 日目	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
			第 1 群：リトナビル		
1/1	C_{max}	2723	1740	1.565	1.336 – 1.833
(N = 12)	AUC_{24}	28740	10951	2.624	2.319 – 2.970
	C_{24}	703	36.1	19.46	15.934 – 23.767
1/2	C_{max}	2767	2363	1.171	1.010 – 1.358
(N = 12)	AUC_{24}	27226	17739	1.535	1.363 – 1.728
	C_{24}	294	35.1	8.389	6.829 – 10.305
			第 2 群：リトナビル		
2/1	C_{max}	2678	1492	1.795	1.300 – 2.479
(N = 11)	AUC_{24}	26169	8463	3.092	2.356 – 4.059
	C_{24}	668	28.9	23.161	15.545 – 34.507
2/2	C_{max}	3255	2466	1.32	1.163 – 1.498
(N = 12)	AUC_{24}	30466	18884	1.613	1.482 – 1.757
	C_{24}	222	31.1	7.132	5.702 – 8.921

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
d コホート 1 = 試験 28 日目：試験 14 日目；コホート 2 = 試験 28 日目：13 日目

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
対数変換した ABT-267 の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} 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。

投与群 / コホート	ABT-267 薬物動態パラメータ	中心値 [a]		中心値の比 [d]	
		試験 28 日目	試験 14 日目	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
			第 1 群：ABT-267		
1/1	C_{max}	110	126	0.872	0.825 – 0.922
(N = 12)	AUC_{24}	1384	1421	0.974	0.935 – 1.015
	C_{24}	29.5	26.6	1.108	1.060 – 1.159
			第 2 群：ABT-267		
2/1	C_{max}	111	115	0.97	0.867 – 1.084
(N = 11)	AUC_{24}	1390	1271	1.093	1.003 – 1.193
	C_{24}	30.9	25	1.236	1.128 – 1.353

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
d 試験 28 日目：試験 14 日目

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
対数変換した dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} 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。

投与群 / コホート	dasabuvir* 薬物動態パラメータ	中心値 [a]		中心値の比 [d]	
		試験 28 日目	試験 14 日目	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
			dasabuvir*		
1/1	C_{max}	709	1270	0.558	0.474 – 0.658
(N = 12)	AUC_{12}	4675	8586	0.544	0.459 – 0.645
	C_{12}	165	349	0.473	0.389 – 0.575
			dasabuvir* の [redacted]		
1/1	C_{max}	494	812	0.608	0.521 – 0.710
(N = 12)	AUC_{12}	3129	5052	0.619	0.516 – 0.743
	C_{12}	96	193	0.498	0.384 – 0.647

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
d 試験 28 日目：試験 14 日目

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数変換したロピナビルの C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} 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。

投与群 / コホート	ロピナビル薬物動態パラメータ	中心値 [a]		中心値の比 [d]	
		試験 28 日目	試験 13 日目	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
			第 1 群：ロピナビル		
1/2	C_{max}	13457	15598	0.863	0.797 – 0.934
(N = 12)	AUC_{24}	200027	213237	0.938	0.869 – 1.013
	C_{24}	4742	1493	3.177	2.486 – 4.060
			第 2 群：ロピナビル		
2/2	C_{max}	16311	15515	1.051	0.949 – 1.165
(N = 12)	AUC_{24}	245220	209688	1.169	1.086 – 1.260
	C_{24}	5608	1601	3.503	2.690 – 4.563

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

d 試験 28 日目：試験 13 日目

安全性に関する試験成績：

レジメンは忍容性がおおむね良好であった。本試験中に発現した有害事象は，重症度が軽度のものが大多数であった。これらの有害事象のうち数件は，本質的に胃腸系又は神経系のものであり，LPV/r によるものとされた。本試験中，安全性に関して懸念される新たな知見は得られず，バイタルサインや ECG，臨床検査値に臨床的に意義のある異常はみられなかった。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。被験者 1 例は，ALT 及び AST の上昇が原因で治験薬の投与を中止した。この ALT 及び AST の上昇は，治験責任医師によって軽度かつ LPV/r との因果関係は関連ありと評価され，治験薬を中止した 13 日後に消失した。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。

要約／結論（続き）

結論：

本試験は，DAA 3 剤レジメン及び DAA 2 剤レジメン（ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 又は ABT-450/r 及び ABT-267）と LPV/r 800/200 mg 1 日 1 回間における相互作用を評価すべくデザインされた第 I 相無作為化単施設非盲検非絶食下反復投与試験であった。

LPV/r を DAA 3 剤レジメンと併用投与したとき，定常状態に到達した DAA の薬物動態は ABT-450 を除いてごくわずかから中等度の影響（最大 ± 50%の変化）を受けた。全般的にみて，LPV/r 1 日 1 回を併用投与中の ABT-450 の曝露量（AUC 及び C_{trough}）は，DAA 3 剤レジメンを単独投与したときと比較してそれぞれ 1.9 倍及び 8.2 倍増加した。

LPV/r を ABT-450/r 及び ABT-267 から成る DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，定常状態に到達した ABT-267 の薬物動態が受けた影響は，ごくわずか（最大 ± 24%の変化）であった。しかし，LPV/r を併用投与中の ABT-450 の C_{max}，AUC 及び C_{24} 値は，DAA 2 剤レジメンを単独投与したときと比較してそれぞれ 1.8 倍，3.5 倍及び 14.8 倍増加した。

DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンに LPV/r を追加したとき（コホート 1），LPV/r の追加なしで DAA 3 剤及び DAA 2 剤を単独投与したときと比較してリトナビルの C_{max} 及び AUC 値は，最大 3.1 倍高くなったのに対して，リトナビルの C_{trough} 値はそれぞれ 19 倍及び 23 倍高くなった。DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンを定常状態下の LPV/r に追加したとき（コホート 2），リトナビルの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 20%から 60%増加し，C_{24} は最大 8.4 倍増加した。これらの変化は，DAA を LPV/r との併用投与が DAA のみ（コホート 1）又は LPV/r のみの単独投与（コホート 2）と比較してリトナビルが高用量になることに起因する。

ロピナビルの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，DAA 3 剤及び DAA 2 剤両レジメンとの併用投与有無にかかわらず同程度（最大 ± 20%の変化）であった。しかし，DAA レジメンを LPV/r と併用投与したとき，C_{trough}（C_{24}）は最大 3.5 倍高くなった。けれども，ロピナビルの C_{trough} 値は，LPV/r 800/200 mg 1 日 1 回を DAA と併用投与したときに最大 3.5 倍高くなっているが，これは LPV/r 400/100 mg 1 日 2 回を単独投与したときに認められた値と同程度であった。このため，このロピナビルの曝露量の変化が LPV/r レジメンの安全性又は有効性に悪影響を及ぼすことはないと予想される。

これらのレジメンは忍容性がおおむね良好であった。本試験中に発現した有害事象は，重症度が軽度のものが大多数であった。被験者 1 例は，ALT 及び AST の上昇が原因で治験薬の投与を中止した。この ALT 及び AST の上昇は，治験責任医師によって軽度かつ LPV/r との因果関係は関連ありと評価され，治験薬を中止した 13 日後に消失した。本試験中に発現した有害事象のうち数件は，本質的に胃腸系又は神経系のものであり，LPV/r によるものとされた。本試験中，安全性に関して懸念される新たな知見は得られず，バイタルサインや ECG，臨床検査値に臨床的に意義のある異常は他にみられなかった。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.40 M[redacted]-506 試験（5.3.3.4-11 項）［参考資料］

2.7.6.40.1 試験方法

表 2.7.6.40-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象としてダルナビルをリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び / 又は dasabuvir* と併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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：本試験の目的は以下のとおりであった。

- 健康被験者を対象として，定常状態においてダルナビルを併用投与したときの ABT-450/r，ABT-267 及び / 又は dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。
- 健康被験者を対象として，定常状態において ABT-450/r，ABT-267 及び / 又は dasabuvir* を併用投与したときの，ダルナビルの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。

方法：

本試験は，ダルナビルを直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤及び 3 剤（ABT-450/r，ABT-267 及び / 又はdasabuvir*，組み合わせは本試験の投与群による）レジメンと併用投与したときを評価する第 I 相無作為化単施設非盲検非絶食下反復投与試験であった。

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 =72）を選択して本試験に組入れた。各群は被験者 18 例から成り，この 18 例を 1 : 1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に無作為化に割付けた（1 コホート当たり 9 例）。選択基準を満たしていれば被験者を登録し，次の表に示すとおり各コホートに無作為に同数ずつ割付けた。

方法（続き）：

				レジメン	
投与群	コホート	被験者番号	N	試験期間 1	試験期間 2
第 1 群	1	601, 603, 604, 608, 611, 612, 614, 615, 616	9	A	B
	2	602,[a] 605, 606, 607, 609, 610, 613, 617, 618	9	C	B
第 2 群	1	654, 655, 656, 657, 660, 662, 663, 664, 665	9	D	E
	2	651,[a] 652, 653, 658, 659, 661, 666, 667,[a] 668	9	F	E
第 3 群	1	702, 703, 704, 708, 711, 712, 713, 715, 717	9	G	H
	2	701, 705, 706,[a] 707, 709, 710, 714, 716, 718	9	I	H
第 4 群	1	752,[b] 753, 756, 757, 759, 760, 763, 764, 767[b]	9	J	K
	2	751,[a] 754, 755, 758, 761, 762, 765, 766, 768[a]	9	L	K

a 有害事象のために本試験を中止した被験者

b 家族に生じた緊急事態のために本試験参加の同意を撤回した被験者

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：
次の表に示すとおり，治験薬を試験 1 日目から 14 日目まで（レジメン A，C，D，F，G，I，J 及び L）又は試験 15 日目から 28 日目まで（レジメン B，E，H 及び K）投与した。

レジメン A	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（BID） + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回（QD）を併用投与
レジメン B	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ダルナビル 800 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン C	非絶食下でダルナビル 800 mg 1 日 1 回 + リトナビル（以下「RTV」）100 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン D	非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン E	非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ダルナビル 800 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン F	非絶食下でダルナビル 800 mg 1 日 1 回 + RTV 100 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン G*	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン H*	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ダルナビル 800 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン I*	非絶食下でダルナビル 800 mg 1 日 1 回 + RTV 100 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン J*	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を併用投与
レジメン K*	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ダルナビル 600 mg 1 日 2 回 + RTV 100 mg 毎晩（QPM）を併用投与
レジメン L*	非絶食下でダルナビル 600 mg 1 日 2 回 + RTV 100 mg 1 日 2 回を併用投与

* 次の逐次投与群（第 2 群，第 3 群及び第 4 群）を実施するかどうかは，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果の検討に基づいて決定した。第 3 群及び第 4 群（レジメン G，H，I，J，K 及び L）の投与量は，前回の投与群の薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果に基づいて調節することができた。第 3 群及び第 4 群の投与量は 0 mg まで減量することができ，ABT-450/r 250/100 mg, dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回，RTV 200 mg 毎日，ABT-267 100 mg 1 日 1 回及びダルナビル 1200 mg 1 日 2 回を超えなかった。第 1 群及び第 2 群でダルナビルとの間に認められた相互作用に基づき，第 3 群及び第 4 群でのダルナビルの投与量は，前回の投与群における投与量と異なってもよく，試験期間の間で差があってもよかった。第 4 群では，ダルナビル 600 mg を 1 日 2 回投与し，更に RTV100 mg の投与は，その日 2 回目のダルナビルの投与と一緒に投与した。

方法（続き）：

朝投与分の治験薬は，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。夕投与分の dasabuvir* は，ダルナビル並びに RTV との併用時及び非併用時いずれも，夕方の軽食を開始して約 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，試験を完了した時点で各被験者が 2 つのレジメンを投与されているようにした。

本試験の投与群ごとに，被験者を約 32 日間試験実施施設に入院させて監督した。入院は，試験−1 日目（試験期間 1 の投与開始の前日）から始め，72 時間にわたる血液試料の採取を終了し，試験 31 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。試験 38 日目（被験者の予定を考慮して+2 日間の期間枠を認めた）に外来での安全性評価のために被験者を再来院させた。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」）及びダルナビルの濃度測定用血液試料は，以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- 試験 14 日目の朝投与前並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12 及び 16 時間後
- 試験 15 日目の朝投与前並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16 及び 24（試験 16 日目）時間後
- 試験 28 日目の朝投与前並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16，24（試験 29 日目），48（試験 30 日目）及び 72（試験 31 日目）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

更に，トラフ濃度測定用の血液試料を試験 8，11，13，20，25 及び 27 日目の朝投与直前に採取した。

ABT-450（[redacted]），リトナビル（[redacted]），ABT-267（[redacted]），dasabuvir*（[redacted]）及び dasabuvir* の[redacted]（[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測定した。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.595 ng/mL，4.91 ng/mL，0.424 ng/mL，[redacted]ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。

ダル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測定した。ダルナビルの LLOQ は 25.0 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：72 例，組入れ被験者数：72 例，試験完了被験者数：64 例，安全性評価被験者数：72 例，薬物動態評価被験者数：64 例

本試験に参加した被験者 72 例の平均年齢は 34.8 歳（範囲 20–54 歳）で，平均体重 79.3 kg（範囲 52–100 kg），平均身長 175 cm（範囲 153–195 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，避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450	dasabuvir*	ABT-267
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	50 mg	[redacted]mg	25 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie North Chicago, IL	AbbVie 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
	[redacted] （リトナビル）	[redacted] （ダルナビル）	[redacted] （ダルナビル）
剤形	軟ゼラチンカプセル	錠剤	錠剤
含量 (mg)	100 mg	400 mg	600 mg
ベンダーロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造場所	AbbVie North Chicago, IL	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限	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]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間に 28 日間にわたって治験薬を連日投与した。

評価基準
薬物動態：
ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及びダル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（ピーク時間，以下「T_{max}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」：「C_{12}」又は「C_{24}」）及び投与間隔での血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC_{tau}」：「AUC_{12}」又は「AUC_{24}」）であった。更に，試験 28 日目では，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「$t_{1/2}$」）並びに投与量正規化 C_{max}，AUC_{tau}（AUC_{12} 又は AUC_{24}）及び C_{trough}（C_{12} 又は C_{24}）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：

ダルナビルが ABT-450，RTV，dasabuvir*（第 1 群，第 3 群及び第 4 群での dasabuvir* ）及び ABT-267（第 2 群，第 3 群及び第 4 群での ABT-267）に及ぼす影響を評価するため，各群のコホート 1 から得た試験 14 日目及び 28 日目のデータを用いて，ABT-450，RTV，dasabuvir*（第 1 群，第 3 群及び第 4 群での dasabuvir*）及び ABT-267（第 2 群，第 3 群及び第 4 群の 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。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 14 日目に対する 28 日目の該当する値の比を求めることによって，ABT-450，RTV，dasabuvir*（第 1 群，第 3 群及び第 4 群での dasabuvir* ）及び ABT-267（第 2 群，第 3 群及び第 4 群での ABT-267）の C_{max} 比，AUC 比及び C_{trough} 比を算出した。

ABT-450/r，dasabuvir*（第 1 群，第 3 群及び第 4 群での dasabuvir* ）及び ABT-267（第 2 群，第 3 群及び第 4 群での ABT-267）がダルナビルに及ぼす影響を評価するため，各群のコホート 2 から得た試験 14 日目及び 28 日目のデータを用いて，ダルナビルの C_{max} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 14 日目に対する 28 日目の該当する値の比を求めることによって，ダルナビルの C_{max} 比及び AUC 比を算出した。

試験 8，11，13，14，15，16，20，25，27，28 及び 29 日目の該当するデータを用いて，C_{trough} 値（朝投与前）の反復測定解析を用いて各分析対象物質（該当する場合）の定常状態を評価した。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くなった後最初の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実施した。

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，更に各群の各コホート内で次の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（無作為化した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：

定常状態下でダルナビルが DAA に及ぼす影響を評価するために，各投与群のコホート 1 における試験 28 日目と 14 日目の曝露量を比較した。比較のため，C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を次の表にまとめた。

分析対象物質	投与群/コホート	薬物動態パラメータ	中心値		中心値の比 [a]	
			28 日目	14 日目	点推定値	90%信頼区間
ABT-450	1/1	C_{max} (ng/mL)	852	1240	0.687	0.472 – 1.000
		AUC_{24} (ng•h/mL)	4392	6772	0.649	0.458 – 0.918
		C_{24} (ng/mL)	14.1	24.6	0.573	0.344 – 0.954
リトナビル	1/1	C_{max} (ng/mL)	645	2014	0.320	0.120 – 0.857
		AUC_{24} (ng•h/mL)	4161	12252	0.340	0.128 – 0.899
		C_{24} (ng/mL)	27.7	49.6	0.559	0.280 – 1.117
dasabuvir*	1/1	C_{max} (ng/mL)	547	815	0.671	0.315 – 1.428
		AUC_{12} (ng•h/mL)	3563	5285	0.674	0.326 – 1.395
		C_{12} (ng/mL)	108	186	0.580	0.278 – 1.213
dasabuvir* の [redacted]	1/1	C_{max} (ng/mL)	347	701	0.495	0.223 – 1.099
		AUC_{12} (ng•h/mL)	2164	4099	0.528	0.242 – 1.152
		C_{12} (ng/mL)	70.9	123	0.577	0.312 – 1.069
ABT-450	2/1	C_{max} (ng/mL)	927	443	2.092	1.351 – 3.239
		AUC_{24} (ng•h/mL)	4930	2546	1.937	1.363 – 2.752
		C_{24} (ng/mL)	19.1	10.3	1.850	1.414 – 2.420
リトナビル	2/1	C_{max} (ng/mL)	1494	1798	0.831	0.681 – 1.014
		AUC_{24} (ng•h/mL)	7922	9940	0.797	0.727 – 0.874
		C_{24} (ng/mL)	35.2	38.8	0.907	0.775 – 1.061
ABT-267	2/1	C_{max} (ng/mL)	83.4	82.8	1.008	0.868 – 1.171
		AUC_{24} (ng•h/mL)	994	988	1.006	0.910 – 1.113
		C_{24} (ng/mL)	19.4	18.4	1.055	0.986 – 1.129

a. 試験 28 日目：試験 14 日目

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

分析対象物質	投与群/コホート	薬物動態パラメータ	中心値 28 日目	中心値 14 日目	中心値の比[a] 点推定値	中心値の比[a] 90%信頼区間
ABT-450	3/1	C_{max} (ng/mL)	1048	681	1.539	1.135 – 2.086
		AUC_{24} (ng•h/mL)	5553	4296	1.292	1.040 – 1.606
		C_{24} (ng/mL)	26.9	20.8	1.296	1.091 – 1.541
リトナビル	3/1	C_{max} (ng/mL)	1333	1587	0.840	0.719 – 0.983
		AUC_{24} (ng•h/mL)	8664	10185	0.851	0.777 – 0.931
		C_{24} (ng/mL)	41.2	38.5	1.072	0.933 – 1.232
ABT-267	3/1	C_{max} (ng/mL)	85.7	99.9	0.858	0.773 – 0.953
		AUC_{24} (ng•h/mL)	1029	1191	0.864	0.791 – 0.944
		C_{24} (ng/mL)	22.0	25.3	0.866	0.815 – 0.921
dasabuvir*	3/1	C_{max} (ng/mL)	978	888	1.102	0.884 – 1.373
		AUC_{12} (ng•h/mL)	5805	6168	0.941	0.780 – 1.136
		C_{12} (ng/mL)	214	238	0.899	0.758 – 1.064
dasabuvir* の[redacted]	3/1	C_{max} (ng/mL)	449	526	0.854	0.671 – 1.086
		AUC_{12} (ng•h/mL)	2695	3234	0.833	0.669 – 1.038
		C_{12} (ng/mL)	94.9	108	0.878	0.699 – 1.103
ABT-450	4/1	C_{max} (ng/mL)	226	324	0.696	0.432 – 1.120
		AUC_{24} (ng•h/mL)	1325	2246	0.590	0.442 – 0.788
		C_{24} (ng/mL)	9.2	11.1	0.831	0.686 – 1.006
ABT-267	4/1	C_{max} (ng/mL)	59.3	78.3	0.757	0.653 – 0.878
		AUC_{24} (ng•h/mL)	715	984	0.727	0.659 – 0.801
		C_{24} (ng/mL)	14.8	20.4	0.728	0.639 – 0.830
dasabuvir*	4/1	C_{max} (ng/mL)	680	808	0.842	0.672 – 1.053
		AUC_{12} (ng•h/mL)	4070	5553	0.733	0.623 – 0.863
		C_{12} (ng/mL)	114	209	0.544	0.486 – 0.608
dasabuvir* の[redacted]	4/1	C_{max} (ng/mL)	318	437	0.727	0.605 – 0.874
		AUC_{12} (ng•h/mL)	1806	2778	0.650	0.561 – 0.753
		C_{12} (ng/mL)	48.0	94.0	0.510	0.439 – 0.594

a. 試験 28 日目：試験 14 日目

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

定常状態下で DAA がダルナビル及びリトナビルに及ぼす影響を評価するために，各投与群のコホート 2 における試験 28 日目と 14 日目の曝露量を比較した。比較のため，C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を次の表にまとめた。

			中心値		中心値の比[a]	
分析対象物質	投与群/コホート	薬物動態パラメータ	28 日目	14 日目	点推定値	90%信頼区間
ダルナビル	1/2	C_{max} (ng/mL)	7029	7527	0.934	0.864 – 1.009
		AUC_{24} (ng•h/mL)	63166	79534	0.794	0.733 – 0.861
		C_{24} (ng/mL)	1075	2244	0.479	0.422 – 0.544
	2/2	C_{max} (ng/mL)	7126	7179	0.993	0.915 – 1.077
		AUC_{24} (ng•h/mL)	70648	76959	0.918	0.840 – 1.003
		C_{24} (ng/mL)	1690	2280	0.741	0.627 – 0.877
	3/2	C_{max} (ng/mL)	7063	7657	0.922	0.870 – 0.978
		AUC_{24} (ng•h/mL)	67490	88358	0.764	0.712 – 0.820
		C_{24} (ng/mL)	1217	2331	0.522	0.467 – 0.584
	4/2	C_{max} (ng/mL)	6006	6894	0.871	0.793 – 0.957
		AUC_{12} (ng•h/mL)	42540	53394	0.797	0.736 – 0.863
		C_{12} (ng/mL)	1670	2945	0.567	0.482 – 0.668
リトナビル	1/2	C_{max} (ng/mL)	1454	939	1.548	1.141 – 2.101
		AUC_{24} (ng•h/mL)	9173	6566	1.397	1.193 – 1.636
		C_{24} (ng/mL)	37.1	52.0	0.715	0.594 – 0.861
	2/2	C_{max} (ng/mL)	1324	712	1.859	1.432 – 2.414
		AUC_{24} (ng•h/mL)	7555	5255	1.437	1.297 – 1.593
		C_{24} (ng/mL)	27.4	47.0	0.583	0.493 – 0.690
	3/2	C_{max} (ng/mL)	1411	834	1.693	1.370 – 2.094
		AUC_{24} (ng•h/mL)	8165	5954	1.371	1.197 – 1.571
		C_{24} (ng/mL)	34.2	50.0	0.685	0.647 – 0.725
	4/2	C_{max} (ng/mL)	1667	1036	1.609	1.297 – 1.997
		AUC_{12} (ng•h/mL)	8060	6314	1.277	1.124 – 1.450
		C_{12} (ng/mL)	180	204	0.883	0.791 – 0.987

a. 試験 28 日目：試験 14 日目

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

試験した治験薬レジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。本試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインや臨床検査値は認められなかった。本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。

有害事象のために被験者 6 例が試験を中止した。このうち 3 例は，被験者が第 3 群のコホート 2（1 例）及び第 4 群のコホート 2（2 例）でダルナビル + リトナビルのみ（DAA は投与せず）の併用投与を受けているときに生じた皮疹のために試験を中止した。ダルナビルはスルホンアミド部分を含有しており，皮疹が報告されている。Prezista のラベル表示に従ってダルナビル + リトナビルを併用投与された被験者のうち 10.3%に皮疹（全グレード，因果関係は問わない）が発現した。2 例には，第 2 群のコホート 2 で DAA + ダルナビルを併用投与して 1 日目に嘔吐が生じた。1 例（第 1 群のコホート 2）には，DAA +ダルナビルを併用投与中の試験 26 日目に皮疹が発現した。1 例は，複数の DAA をダルナビルと併用投与して 10 日後にグレード 2 のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）上昇を発現した。この ALT 上昇は，治験薬投与を完了して約 10 日後のフォローアップのための来院までに消失し，ビリルビン上昇を伴わなかった。本試験からは，安全性に関して新たな特定された問題はなかった。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重症度が軽度であり，治験薬との因果関係は関連ありと評価されたものが大多数であった。

複数の DAA をダルナビルと併用投与したときの忍容性は，試験期間 1 で被験者が複数の DAA のみを単独投与か，ダルナビル + リトナビルを投与かを問わず同程度であった。更に，複数の DAA をダルナビルと併用投与するレジメンの忍容性は，定常状態に到達したダルナビル + リトナビルに複数の DAA を追加するか（コホート 2），定常状態に到達した複数の DAA にダルナビルを追加するか（コホート 1）を問わず同程度であった。

要約／結論（続き）

結論：

DAA 2 剤併用レジメン

ダルナビルを DAA 2 剤と併用投与するとき，定常状態に到達している ABT-450/r 及び ABT-267 又は dasabuvir* の曝露量の変化は，これら薬剤の安全性プロファイル及び有効性プロファイルに重大な影響を及ぼさないと予想する。

ダルナビルを 1 日 1 回投与したとき，定常状態での C_{max} 値及び AUC 値は，ABT-450/r と dasabuvir* の併用投与によっても ABT-450/r と ABT-267 の併用投与によっても影響を受けなかった（21%以下の低下）。しかし，ABT-450/r と dasabuvir* の 2 剤併用投与後，ダルナビルの C_{trough} 値は約 50%低下した。

DAA 3 剤併用レジメン

ダルナビルを DAA 3 剤と併用投与したとき，定常状態に到達している ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の曝露量の変化は，これら薬剤の安全性プロファイル及び有効性プロファイルに重大な影響を及ぼさないと予想する。

ダルナビルを 1 日 1 回投与したとき，定常状態での C_{max} 値及び AUC 値は，ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 の併用投与によって影響を受けなかった（24%以下の低下）。しかし，ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 の 3 剤併用投与後，ダルナビルの C_{trough} 値は 48%低下した。

ダルナビルを 1 日 2 回投与したとき，定常状態での C_{max} 値及び AUC 値は，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の併用投与によって影響を受けなかった（20%以下の低下）。しかし，ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 の 3 剤併用投与後，ダルナビルの C_{trough} 値は 43%低下した。

ダルナビルの C_{max} 及び AUC がごくわずかに低下するとともに C_{trough} が 25%から 50%低下しても，ダルナビルを投与されている HIV 感染患者の有効性には影響を及ぼさないと予想する。このため，ダルナビルは，ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 と併用投与するときに用量調節が不要であると予想する。しかし，ダルナビル耐性関連突然変異を有する患者では C_{trough} の低下が抗ウイルス活性に及ぼす影響が依然不明であるため，ABT-450/r 及び dasabuvir* に ABT-267 有無でダルナビルと併用投与するときには，変異を持つ及び持たない患者の両者とも，HIV viral breakthrough が生じないかどうか厳重に監視する必要がある。

試験した治験薬レジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。本試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインも臨床検査値もみられなかった。本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。有害事象のために被験者 6 例が本試験を中止した。このうち 3 例は，ダルナビル及びリトナビルを投与されていて皮疹を発現した。本試験からは，安全性に関して新たなに特定された問題はなかった。臨床使用にあたって，直接作用型抗ウイルス剤（DAA）は長期 HIV 1 抗ウイルス療法に追加されることが最も多くなる。このレジメンの忍容性は，定常状態に到達したダルナビル及びリトナビルに複数の DAA を追加するか（コホート 2），定常状態に到達した複数の DAA にダルナビルを追加するか（コホート 1）を問わず同程度であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.41 M[redacted]-202 試験（5.3.3.4-12 項）［参考資料］

2.7.6.41.1 試験方法

表 2.7.6.41-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象として ABT-450，リトナビル，ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）朝投与及び dasabuvir* 1 日 2 回投与有無で，ダルナビル 1 日 1 回夕投与を併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 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（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：本試験の目的は以下のとおりであった。

- 健康被験者を対象として，ダルナビル 1 日 1 回夕投与とともに ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無を併用投与したときにおける，薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。
- 健康被験者を対象として ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無とともに 1 日 1 回夕にダルナビル及びリトナビルを併用したときの薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすること。

方法：

これは，ダルナビルと直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤併用レジメン（ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* ）の併用投与を評価する第 I 相無作為化単施設非絶食下非盲検反復投与試験であった。第 2 群では，DAA 2 剤又は 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 又は ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*）を併用投与する計画であった。しかし，第 1 群から得た薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験成績の検討に基づき，第 2 群は実施しなかった。

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 =24）を選択して本試験に組入れた。本試験の第 1 群は被験者 24 例から成り，1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2（各コホート 12 例）に無作為に割付けた。選択基準を満たせば被験者を登録し，次の表に示すとおり，2 コホートのいずれかに同数ずつ無作為化に割付けた。

			レジメン	
	コホート	被験者数	期間 1	期間 2
第 1 群	1	12	A	B
	2	12	C	B

注：第 1 群から得た薬物動態，安全性及び忍容性に関する試験結果の検討に基づき，第 2 群を実施しないこととした。

有害事象のため，2 例が試験を中止した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：
治験薬は，試験 1 日目から 14 日目まで（レジメン A 及び C）及び 15 日目から 28 日まで（レジメン B）次のとおり投与した。

レジメン A	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回（BID）投与 + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を 1 日 1 回（QD）朝投与（試験 1 日目から 14 日目まで）
レジメン B	非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回投与 + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回朝投与 + ダルナビル 800 mg 1 日 1 回 + リトナビル 100 mg 1 日 1 回を夕併用投与（試験 15 日目から 28 日目まで）
レジメン C	非絶食下でダルナビル 800 mg 1 日 1 回 + リトナビル 100 mg 1 日 1 回を夕併用投与（試験 1 日目から 14 日目まで）

朝投与分の治験薬は，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（ABT-450/r/ABT-267 及び朝投与分の dasabuvir* ）。夕投与分の治験薬は，夕方の軽食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に経口投与した（ダルナビル，リトナビル及び夕投与分の dasabuvir* ）。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割付けられた 2 レジメンを投与されているようにした。

約 32 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。入院は試験–1 日（投与日を開始する 1 日前）から始め，72 時間にわたる血液試料の採取を終了し，試験 31 日目に予定の全試験手順を完了した後終了した。試験第 38 日に，外来での安全性評価のため被験者を再来院させた（被験者の予定を考慮して+2 日の期間枠を認めた）。

dasabuvir* ， dasabuvir* の代謝物 [redacted]，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の濃度測定用の血液試料を以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- コホート 1：試験 14 日目の朝投与前並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16 及び 24 時間後（試験 15 日目）
- コホート 1 及び 2：試験 28 日目の朝投与前並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16，24（試験 29 日目），36（試験 29 日目），48（試験 30 日目）及び 72 時間後（試験 31 日目）又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点
- コホート 2：試験 13 日目の夕，ダルナビル及びリトナビルを投与する前（0 時間）並びに夕投与 1，2，3，4（試験 14 日目），6（試験 14 日目），9（試験 14 日目），12（試験 14 日目），16（試験 14 日目）及び 24 時間後（試験 14 日目）（リトナビルのみの測定用）

DAA 及びリトナビルのトラフ濃度測定用の血液試料を以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- コホート 1：試験 8，11，13，23，25 及び 27 日目の朝投与直前
- コホート 2：リトナビルの測定用試料は試験 8，10 及び 12 日目の夕投与直前，並びに DAA 及びリトナビルの測定用試料は試験第 23，25 及び 27 日の朝投与直前

ダルナビルの濃度測定用の血液試料を以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- コホート 2：試験 13 日目の夕，ダルナビルを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4（試験 14 日目），6（試験 14 日目），9（試験 14 日目），12（試験 14 日目），16（試験 14 日目）及び 24 時間後（試験 14 日目）
- コホート 1 及び 2：試験 27 日目の夕，ダルナビルを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4（試験 28 日目），6（試験 28 日目），9（試験 28 日目），12（試験 28 日目），16（試験 28 日目），24（試験 28 日目），36（試験 29 日目），48（試験 29 日目）及び 72 時間後（試験 30 日目）又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点

ダルナビルのトラフ濃度測定用の血液試料を以下の日に静脈穿刺によって採取した。

- コホート 1：試験 8，10 及び 12 日目の夕投与直前
- コホート 2：試験 22，24 及び 26 日目の夕投与直前

方法（続き）：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]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 AbbVie の Drug Analysis が測定した。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の定量下限（以下「LLOQ」）をそれぞれ 0.60 ng/mL，4.17 ng/mL，0.417 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。

ダル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 Bioanalytical System, Inc.（以下「BASi」）で測定した。ダルナビルの LLOQ を 25.0 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：48 例，組入れ被験者数：24 例，試験完了被験者数：22 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：22 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 33.1 歳（範囲 18–51 歳）で，平均体重 76.0 kg（範囲 56–105 kg），平均身長 169 cm（範囲 156–186 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き，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るか，治験実施計画書に規定した避妊法を実施しており，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避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450/r/ABT-267	dasabuvir*
剤形	錠剤	錠剤
含量	75/50/12.5 mg	[redacted]mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Ireland
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	[redacted]（リトナビル）	[redacted]（ダルナビル）
剤形	[redacted]カプセル剤	錠剤
含量	100 mg	800 mg
製造施設	AbbVie Lake County, IL	[redacted]
製造元ロット番号	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]
有効期限	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの 28 日間治験薬を連日投与した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]及びダル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（ピーク時間，以下「T_{max}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」：「C_{12}」又は「C_{24}」）及び所定の投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC_{tau}」：「AUC_{12}」又は「AUC_{24}」）であった。更に，試験 28 日目では，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「$t_{1/2}$」）及び投与量で正規化した C_{max}，AUC_{tau}（AUC_{12} 又は AUC_{24}）及び C_{trough}（C_{12} 又は C_{24}）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：

ダルナビルが ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，第 1 群のコホート 1 から得た試験 14 日目及び 28 日目のデータを用い，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及び ABT-267 の C_{max}，AUC 及び C_{trough} の自然対数値で反復測定解析を実施した。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 28 日目に対する試験 14 日目の該当する値の比を求めることによって，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及び ABT-267 の C_{max} 比，AUC 比及び C_{trough} 比を算出した。

ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* との併用投与がダルナビルに及ぼす影響を評価するため，第 1 群のコホート 2 から得た試験 13 日目及び 27 日目のデータを用い，ダルナビルの C_{max}，AUC 及び C_{trough} の自然対数値で反復測定解析を実施した。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 27 日目に対する試験 13 日目の該当する値の比を求めることによって，ダルナビルの C_{max} 比，AUC 比及び C_{trough} 比を算出した。

ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* をダルナビルと併用投与したときにリトナビルに及ぼす影響を評価するため，第 1 群のコホート 2 から得た試験 13 日目及び 28 日目のデータを用い，リトナビルの C_{max}，AUC 及び C_{trough} 自然対数値で反復測定解析を実施した。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 28 日目に対する試験 3 日目の該当する値の比を求めることによって，リトナビルの C_{max} 比，AUC 比及び C_{trough} 比を算出した。

反復測定解析を用いて試験 8，10，11，12，13，14，15，22，23，24，25，26，27 及び 28 日目の該当するデータを利用して各分析対象物質 C_{trough} 値（DAA では朝投与前の値，ダルナビル及びリトナビルでは夕投与前の値）を用いて定常状態（該当する場合）への到達を評価した。試験 8，11，13，14 及び 15 日目（試験 14 日目に投与した 24 時間後）の C_{trough} データを用いてコホート 1 期間 1 で DAA 及びリトナビルが定常状態に到達していたかどうかを評価し，試験 8，10，12，13 及び 14 日目（試験 13 日目に投与した 24 時間後）の C_{trough} データを用いてコホート 2 期間 1 でダルナビル及びリトナビルの定常状態を評価した。これと同じく，コホート 1 とコホート 2 の両コホートで，試験 23，25，27 及び 28 日目の C_{trough} データを用いて DAA 及びリトナビルの定常状態を評価し，試験 22，24，26，27 及び 28 日目（27 日目の 24 時間後）の C_{trough} データを用いてダルナビルの併用投与中（期間 2）に同剤の定常状態を評価した。反復測定解析の枠組み内で，C_{trough} に統計学的に有意な変化がみられなくなる最初の日を明らかにするために，試験日効果での差異に関して対比較検定及び傾向解析を実施した。

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，更に第 1 群の各コホート内で次の試験期間区分別に分けて試験投与下で発現した有害事象（無作為化した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，治験薬との関連性別及び試験番号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す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：

第 1 群コホート 1 における試験 28 日目の曝露量を試験 14 日目の曝露量と比較することによって，定常状態に到達したダルナビルが DAA に及ぼす影響を評価した。C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を比較して次の表にまとめた。

分析対象物質	投与群 / コホート	薬物動態パラメータ	中心値 [b]		中心値の比 [a]	
			28 日目	14 日目	点推定値 [c]	90%信頼区間
ABT-450	1/1	C_{max} (ng/mL)	1475	2101	0.702	0.500 – 0.985
		AUC_{24} (ng•h/mL)	7958	9866	0.807	0.599 – 1.086
		C_{24} (ng/mL)	46.5	29.2	1.590	1.233 – 2.052
リトナビル	1/1	C_{max} (ng/mL)	2512	2114	1.188	1.059 – 1.332
		AUC_{24} (ng•h/mL)	20301	11941	1.700	1.538 – 1.879
		C_{24} (ng/mL)	454	32.1	14.154	11.662 – 17.178
ABT-267	1/1	C_{max} (ng/mL)	73.1	83.8	0.873	0.821 – 0.927
		AUC_{24} (ng•h/mL)	911	1049	0.868	0.811 – 0.928
		C_{24} (ng/mL)	19.4	22.3	0.869	0.799 – 0.946
dasabuvir*	1/1	C_{max} (ng/mL)	828	1105	0.749	0.641 – 0.876
		AUC_{12} (ng•h/mL)	5008	6950	0.721	0.637 – 0.815
		C_{12} (ng/mL)	172	266	0.646	0.577 – 0.723
dasabuvir* の代謝物[redacted]	1/1	C_{max} (ng/mL)	502	717	0.700	0.595 – 0.825
		AUC_{12} (ng•h/mL)	2877	4152	0.693	0.604 – 0.796
		C_{12} (ng/mL)	88.8	143	0.622	0.536 – 0.722

a 試験 28 日目：試験 14 日目
試験 14 日目：ABT-450/r /ABT-267 + dasabuvir*
試験 28 日目：ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* にダルナビル及びリトナビルを併用投与

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

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 1 群コホート 2 における試験 27 日目の曝露量を試験 13 日目の曝露量と比較することによって，定常状態に到達した DAA がダルナビル及びリトナビルに及ぼす影響を評価した。C_{max}，AUC_{tau} 及び C_{trough} の中心値の比並びに 90%信頼区間を比較して次の表にまとめた。

分析対象物質	投与群/コホート	薬物動態パラメータ	中心値 [b]		中心値の比 [a]	
					点推定値 [c]	90%信頼区間
			27 日目	13 日目		
ダルナビル	1/2	C_{max} (ng/mL)	6189	7799	0.794	0.699 – 0.901
		AUC_{24} (ng•h/mL)	126294	94449	1.337	1.248 – 1.433
		C_{24} (ng/mL)	1056	1943	0.544	0.476 – 0.622
			28 日目	13 日目		
リトナビル	1/2	C_{max} (ng/mL)	2572	1015	2.535	2.185 – 2.942
		AUC_{24} (ng•h/mL)	22374	8087	2.767	2.413 – 3.172
		C_{24} (ng/mL)	445	50.6	8.811	7.334 – 10.584

a. 試験 27 日目：試験 13 日目（ダルナビル，コホート 2）；試験 28 日目：試験 13 日目（リトナビル，コホート 2）
試験 13 日目：ダルナビル + リトナビル
試験 27 日目及び 28 日目：ダルナビル + リトナビルを ABT-450/r/ABT-267 +dasabuvir* と併用投与

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：

試験した治験薬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。本試験では，死亡例も重篤な有害事象も報告されなかった。

有害事象が原因で被験者 2 例が試験を中止した。1 例（コホート 2）は，DAA + ダルナビル + リトナビルを併用投与される前に発現した有害事象である第一度房室ブロックが原因で試験を中止した（同被験者は，この有害事象が発現する前にダルナビル + リトナビルのみ［DAA は投与無し］を併用投与されていた）。もう 1 例（コホート 2）は，ダルナビル + リトナビルのみ（DAA は投与無し）を併用投与されているときに発現した有害事象の皮疹が原因で試験を中止した。ダルナビルはスルホンアミド成分を含有しており，発疹が報告されている。Prezista のラベル表示によると，ダルナビル + リトナビルを併用投与された被験者の 10.3%に発疹（全グレード，因果関係は問わない）が生じた。

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であり，DAA との因果関係もダルナビルとリトナビルの併用との因果関係も関連はなしと評価された。

有害事象の総件数は両コホートとも同程度であったが，試験期間 1 で DAA を単独投与したとき（コホート 1）と，ダルナビル + リトナビルのみを併用投与したとき（コホート 2）を比較すると，DAA レジメンのほうがダルナビル + リトナビルの併用レジメンより忍容性が良好であった。更に，併用レジメン（DAA + ダルナビル + リトナビル）の忍容性は，定常状態に到達した DAA にダルナビル及びリトナビルを加えたとき（コホート 1）の方が，定常状態に到達したダルナビル及びリトナビルに DAA を加えたとき（コホート 2）と比較して不良であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

結論：

DAA 3 剤併用レジメンに加えてダルナビル + リトナビルを 1 日 1 回夕に投与したとき，ABT-450，ABT-267 及び dasabuvir* の曝露量は，わずかな減少がみられた。ABT-450 の C_{max} 及び AUC の平均値は 19%から 30%低下した。ABT-267 の平均曝露量は約 13%とわずかに減少した。dasabuvir* の平均曝露量は 25%から 35%減少し，dasabuvir* の代謝物[redacted]の平均曝露量は 30%から 38%減少した。これらの DAA 曝露量のわずかな減少は，DAA の安全性及び有効性に影響を及ぼすものではないと予想する。

ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* を併用投与中にダルナビル + リトナビルを 1 日 1 回夕に投与したとき，定常状態に到達したダルナビルの C_{max} は 21%というわずかな減少を示し，AUC 値は 34%というわずかな増加を示したが，ダルナビルの C_{trough} は約 45%低かった。

試験した治験薬レジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。忍容性は，DAA を単独投与したときのほうが，ダルナビル + リトナビルのみを併用投与したときと比較して良好で，定常状態に到達した DAA にダルナビル及びリトナビルを追加したときのほうが，定常状態に到達したダルナビルとリトナビルに DAA を加えたときと比較して不良であった。本試験では，安全性に関して新たに特定された徴候はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え