## 2.7.6.42 M[redacted]-394 試験（5.3.3.4-13 項）［参考資料］

### 2.7.6.42.1 試験方法

表 2.7.6.42-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：健康成人被験者を対象としてアタザナビルをリトナビル併用 ABT-450（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）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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。<br>• 健康被験者を対象とし，定常状態においてアタザナビルを併用投与したときの ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。<br>• 健康被験者を対象とし，定常状態において ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無を併用投与したときのアタザナビルの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 | |
| 方法：<br>これは，アタザナビルの直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤又は 3 剤（ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* を併用有無，本試験の投与群による）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。<br>選択基準を満たせば，第 1 群，第 2 群及び第 3 群の被験者 24 例を次の表に示した 2 つのコホートいずれかに同数ずつ無作為に割付けた。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

| | | | レジメン | |
|---|---|---|---|---|
| | コホート | 被験者数 | 試験期間 1 | 試験期間 2 |
| 第 1 群 | 1 | 12[a] | A | B |
| | 2 | 12 | C | B |
| 第 2 群 | 1 | 12[a] | D | E |
| | 2 | 12[b,c] | F | E |
| 第 3 群 | 1 | 12[d] | G | H |
| | 2 | 12 | I | H |

a 試験期間 2 で被験者 2 例が治験薬の投与を中止して本試験を中止した。
b 試験期間 1 で被験者 1 例が治験薬の投与を中止して本試験を中止した。
c 被験者 1 例が，コホートの投与を完了したが，追跡不能となった。
d 試験期間 2 で被験者 1 例が治験薬の投与を中止して本試験を中止した。

次の表に示すとおり，試験 1 日から 28 日まで治験薬を投与した。

| レジメン | 投与群 | コホート | 試験日 | 投与法 |
|---|---|---|---|---|
| A | 1 | 1 | 1 – 14 | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）朝投与し，更に，dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与 |
| B | 1 | 1, 2 | 15 – 28 | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg を BID 投与。更に，アタザナビル 300 mg を QD 朝投与 |
| C | 1 | 2 | 1 – 14 | 非絶食下でアタザナビル 300 mg QD + リトナビル 100 mg QD を朝投与 |
| D[a] | 2 | 1 | 1 – 14 | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD を朝投与 |
| E[a] | 2 | 1, 2 | 15 – 28 | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + アタザナビル 300 mg QD を朝投与 |
| F[a] | 2 | 2 | 1 – 14 | 非絶食下でアタザナビル 300 mg QD + リトナビル 100 mg QD を朝投与 |
| G[a] | 3 | 1 | 1 – 14 | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg を BID 投与 |



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

| レジメン | 投与群 | コホート | 試験日 | 投与法 |
|---|---|---|---|---|
| H[a] | 3 | 1, 2 | 15 – 28 | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD を朝投与 + dasabuvir* [redacted] mg を BID 投与。更に，夕，非絶食下でアタザナビル 300 mg をリトナビル 100 mg QD と夕併用投与 |
| I[a] | 3 | 2 | 1 – 14 | 非絶食下でアタザナビル 300 mg QD + リトナビル 100 mg を QD 夕投与 |

a. 次の投与群（第 2 群又は第 3 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 3 群は，第 1 群の試験成績に基づいて，第 2 群より前に投与した。第 2 群及び第 3 群（レジメン D，E，F，G，H 及び I）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変更することができた。第 2 群及び第 3 群の用量は 0 mg まで減量することができ，ABT-450 225 mg，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回，リトナビル（以下「RTV」）250 mg 毎日，ABT-267 50 mg 1 日 1 回及びアタザナビル 600 mg 1 日 1 回又は 300 mg 1 日 2 回を超えなかった。前回の投与群でアタザナビルとの間に認められた相互作用に基づき，第 2 群及び第 3 群でのアタザナビルの投与量又は投与時間は，それまでの投与群と異なってもよく，試験期間の間で差があってもよかった。アタザナビルを夕に投与する際は，RTV 100 mg の投与はアタザナビルの夕投与と一緒に投与した。

朝，治験薬の投与は，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* 及びリトナビル併用アタザナビル（アタザナビル及びリトナビルの夕併用投与は第 3 群のみ）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。

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監督した。入院は，試験–1 日目（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退院した。試験 38 日目（被験者の予定を考慮して ±2 日の期間枠を認めた）に，外来での安全性評価のため被験者を再来院させた。

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 群及び第 2 群では，試験 14，15 及び 28 日目に薬物動態試料採取を集中的に実施した。また，第 3 群のコホート 1 の被験者に対して，試験 14，15，16，27 及び 28 日目に薬物動態試料採取を集中的に実施した。第 3 群のコホート 2 の被験者に対しては，試験 13，15，27 及び 28 日目に薬物動態試料採取を集中的に実施した。

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。遺伝物質のデオキシリボ核酸 / リボ核酸（以下「DNA/RNA」）の試料を得るため，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* ，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 96 ウェルたん白質沈殿及びオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法によって測定した。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，0.417 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定められた。

また，アタザナビルの血漿中濃度はバリデート済みの液体クロマトグラフ法を用いて測定した。アタザナビルの LLOQ は 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）：

計画被験者数：72 例，組入れ被験者数：72 例，試験完了被験者数：66 例，安全性評価被験者数：72 例，薬物動態評価被験者数：71 例

本試験で対象とした被験者 72 例の平均年齢は 34.5 歳（範囲 20–54 歳）で，平均体重 77.0 kg（範囲 52–104 kg），平均身長 172 cm（範囲 155–198 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いか，治験実施計画書で承認された避妊法を実施していた。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，治験実施計画書で規定 / 承認された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 | リトナビル | dasabuvir* | アタザナビル |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | カプセル | 錠剤 | カプセル |
| 含量 (mg) | 25 | 75/50 | 100 | [redacted] | 300 |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | AbbVie Inc., Ludwigshafen, Germany | AbbVie Inc., Lake County, IL | AbbVie Inc., Lake County, IL | AbbVie Inc., Lake County, IL | [redacted] |
| 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 |



*新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| 投与期間：<br>28 日間にわたって治験薬を連日投与した。 |
| 評価基準<br>有効性：<br>この第 I 相臨床試験では有効性を評価しなかった。<br>薬物動態：<br>dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及びアタザナビル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「$T_{max}$」），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「$AUC_{24}$，$AUC_{12}$」）とし，ノンコンパートメント法を用いて求めた。終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）は，試験 27 日目又は 28 日目にノンコンパートメント法を用いて算出した。<br>安全性：<br>安全性及び忍容性は，有害事象，身体診察，臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサインのモニタリングにより評価した。 |
| 統計手法<br>有効性：<br>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。<br>薬物動態：<br>ABT-267，ABT-450，リトナビル，アタザナビル，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。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。<br>アタザナビルが ABT-450/r，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（任意の投与群で該当する場合）に及ぼす影響を評価するため，及び ABT-450/r，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（任意の投与群で該当する場合）がアタザナビルに及ぼす影響を評価するため，$C_{max}$，$AUC_{tau}$ 及び $C_{trough}$ 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。<br>反復測定解析を用いて第 1 群から第 3 群における各分析対象物質の定常状態を評価した。<br>安全性：<br>ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別に有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。事前に定めた基準に従って，極めて高値又は極めて低値であるか，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：

各投与群のコホート 1 における試験 28 日目と試験 14 日目の曝露量を比較することで，定常状態下でアタザナビルが DAA に及ぼす影響を評価した。各投与群のコホート 2 では，投与群によって試験 28 日目と試験 14 日目の曝露量又は試験 27 日目と試験 13 日目の曝露量を比較することで，定常状態下で DAA がアタザナビルに及ぼす影響を評価した。比較のため，$C_{max}$，$AUC_{tau}$ 及び $C_{trough}$ の中心値の比及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

| | | | 中心値 [b] | | 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 | 試験 28 日目 | 試験 14 日目 | 点推定値 [c] | 90%信頼区間 |
| ABT-450 | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4850 | 3330 | 1.457 | 1.064 – 1.994 |
| | (N = 10) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 36700 | 19000 | 1.935 | 1.335 – 2.806 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 187 | 57.3 | 3.263 | 2.063 – 5.163 |
| | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4200 | 1530 | 2.742 | 1.762 – 4.265 |
| | (N = 10) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 26000 | 9030 | 2.874 | 2.082 – 3.968 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 98.4 | 26.6 | 3.706 | 2.868 – 4.788 |
| | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 2750 | 1260 | 2.189 | 1.608 – 2.979 |
| | (N = 11) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 22600 | 7140 | 3.161 | 2.395 – 4.172 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 309 | 25.8 | 11.953 | 8.939 – 15.984 |
| リトナビル | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1830 | 2080 | 0.880 | 0.765 – 1.013 |
| | (N = 10) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 13000 | 13700 | 0.949 | 0.835 – 1.079 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 67.7 | 48.3 | 1.403 | 1.146 – 1.717 |
| | 1/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1700 | 2090 | 0.814 | 0.686 – 0.967 |
| | (N = 12) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 11200 | 12300 | 0.909 | 0.834 – 0.991 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 52.7 | 55.7 | 0.946 | 0.849 – 1.054 |
| | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1470 | 1730 | 0.847 | 0.723 – 0.992 |
| | (N = 10) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9760 | 10100 | 0.970 | 0.836 – 1.125 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 39.6 | 27.3 | 1.452 | 1.287 – 1.637 |
| | 2/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1840 | 2270 | 0.812 | 0.697 – 0.947 |
| | (N = 11) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 13000 | 13900 | 0.931 | 0.845 – 1.026 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 57.9 | 60.6 | 0.955 | 0.802 – 1.138 |

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] 試験 28 日目 | 中心値[b] 試験 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| リトナビル | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 2780 | 1740 | 1.598 | 1.376 – 1.856 |
| | (N = 11) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 31900 | 10000 | 3.180 | 2.743 – 3.687 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 751 | 30.5 | 24.651 | 18.641 – 32.597 |
| | 3/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 2740 | 2030[d] | 1.348e | 1.174 – 1.546e |
| | (N = 12) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 33400 | 14900[d] | 2.248e | 2.056 – 2.458e |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 793 | 56.0[d] | 14.171e | 12.097 – 16.601e |
| ABT-267 | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 89.6 | 116 | 0.772 | 0.702 – 0.849 |
| | (N = 10) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1280 | 1540 | 0.830 | 0.735 – 0.937 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 30.4 | 34.0 | 0.894 | 0.780 – 1.024 |
| | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 84.9 | 102 | 0.834 | 0.742 – 0.937 |
| | (N = 10) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1110 | 1210 | 0.911 | 0.814 – 1.020 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 23.1 | 23.6 | 0.979 | 0.868 – 1.105 |
| | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 92.2 | 111 | 0.831 | 0.721 – 0.956 |
| | (N = 11) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1220 | 1360 | 0.896 | 0.784 – 1.023 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 29.9 | 29.8 | 1.004 | 0.888 – 1.134 |
| dasabuvir* | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1180 | 1420 | 0.827 | 0.714 – 0.958 |
| | (N = 10) | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7950 | 9710 | 0.819 | 0.712 – 0.942 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 322 | 409 | 0.787 | 0.660 – 0.938 |
| | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1140 | 1410 | 0.814 | 0.725 – 0.914 |
| | (N = 11) | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 6670 | 8250 | 0.809 | 0.713 – 0.919 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 227 | 284 | 0.798 | 0.648 – 0.984 |
| dasabuvir* の [redacted] | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 759 | 928 | 0.818 | 0.744 – 0.899 |
| | (N = 10) | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5420 | 6090 | 0.890 | 0.776 – 1.020 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 248 | 251 | 0.988 | 0.737 – 1.325 |
| | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 676 | 843 | 0.803 | 0.707 – 0.912 |
| | (N = 11) | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 3990 | 4660 | 0.857 | 0.737 – 0.996 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 139 | 138 | 1.011 | 0.819 – 1.247 |



*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 [b] 試験 28 日目 | 中心値 [b] 試験 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| アタザナビル | 1/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 5540 | 6090 | 0.909 | 0.836 – 0.988 |
| | (N = 12) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 61600 | 60800 | 1.012 | 0.932 – 1.099 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 1120 | 1240 | 0.901 | 0.805 – 1.009 |
| | 2/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 6060 | 6770 | 0.896 | 0.829 – 0.968 |
| | (N = 11) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 61700 | 66400 | 0.929 | 0.847 – 1.019 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 993 | 1220 | 0.810 | 0.722 – 0.909 |
| | 3/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 5440[f] | 5330[d] | 1.020[g] | 0.920 – 1.131[g] |
| | (N = 12) | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 72700[f] | 60900[d] | 1.194[g] | 1.110 – 1.284[g] |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 1640[f] | 978[d] | 1.676[g] | 1.439 – 1.952[g] |

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
d. 試験 13 日目
e. 試験 28 日目：試験 13 日目
f. 試験 27 日目
g. 試験 27 日目：試験 13 日目

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。被験者 1 例は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値上昇が原因で試験を早期に中止した。本試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインは認められなかった。有害事象プロファイルにはレジメン間に差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。

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，試験レジメン間で同程度であった。試験投与下で発現した主な有害事象（いずれかのレジメンで 2 例以上が報告されたもの）は，動悸，黄疸眼，腹痛，排便回数減少，悪心，鼻咽頭炎，筋骨格系胸痛，浮動性めまい，頭痛，咳嗽及び接触性皮膚炎であった。試験投与下で発現した有害事象のほとんどは，治験責任医師によって重症度が軽度であるとみなされ，介入することなくそのまま自然に消退した。試験投与下で発現した有害事象のうち 8 例は，治験責任医師によって DAA との因果関係は関連ありと評価され，試験投与下で発現した有害事象のうち 20 例は，治験責任医師によってアタザナビル及びリトナビルとの因果関係は関連ありと評価された。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。被験者 5 例が，1 件以上の有害事象が発現したことが原因で本試験を中止した。被験者 4 例は，DAA とアタザナビルを併用投与中に第一度房室ブロック，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，悪心，腹痛，嘔吐及び斑状丘疹状皮疹が原因で試験を中止した。1 例は，DAA を加えずアタザナビル及びリトナビルのみの併用投与中に，斑状丘疹状皮疹が原因で試験を中止した。

本試験中に認められた主な臨床検査値異常は，総ビリルビンの上昇であった。これらの総ビリルビン上昇は，主として，肝トランスアミナーゼの上昇を伴わない間接ビリルビン上昇であった。Hy's Law の基準に該当する被験者はみられなかった。3 投与群いずれも，コホート 1 の被験者の総ビリルビン上昇は，DAA とアタザナビルの併用投与を開始した後の試験期間 2 に生じたものが大多数であった。これらコホート 1 の被験者の大多数は，併用投与を継続していても総ビリルビン値が低下した。3 投与群いずれも，コホート 2 の被験者の総ビリルビン上昇は，DAA を加えずアタザナビルとリトナビルのみを併用投与した試験期間 1 で生じたものが大多数であった。これら被験者の大多数は，DAA を追加した後に総ビリルビン値の悪化はみられなかった。コホート 2 の被験者の大多数には，併用投与中の試験期間 2 で総ビリルビンの低下が認められた。いずれの投与群でも，総ビリルビン上昇が原因で試験を早期中止した被験者はいなかった。有害事象の黄疸眼がまれに報告されたが，いずれの投与群も有害事象の黄疸は報告されなかった。

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：

この第 I 相無作為化単施設非盲検非絶食下反復投与試験は，DAA 2 剤又は 3 剤併用レジメンとアタザナビルとの間の相互作用を評価すべくデザインしたものであった。

朝，アタザナビルを DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンと併用投与したときいずれも，定常状態に到達した DAA の薬物動態は ABT-450 を除いて臨床的に意義のある影響を受けなかった。DAA 3 剤レジメンをアタザナビルと併用投与した時（第 1 群），ABT-450 の $C_{max}$ 値及び AUC 値は，アタザナビルを加えず DAA 3 剤レジメンのみを単独投与したときの値と比較してそれぞれ 46%及び 94%高かった。DAA 2 剤レジメンをアタザナビルと併用投与した時（第 2 群），ABT-450 の $C_{max}$ 値及び AUC 値は，アタザナビルを加えずに DAA 2 剤レジメンのみを単独投与したときの値のそれぞれ 2.7 倍及び 2.9 倍であった。薬物間相互作用の程度は大きかったものの，DAA 2 剤レジメンをアタザナビルと併用投与したとき（第 2 群）に認められた ABT-450 の $C_{max}$ 値及び AUC 値は，DAA 3 剤レジメンをアタザナビルと併用投与したとき（第 1 群）の値と同程度であった。朝，アタザナビルを DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンと併用投与したときも，アタザナビル及びリトナビルの曝露量は臨床的に意義のある影響を受けなかった。

夕，アタザナビル及びリトナビルを DAA 3 剤レジメンと併用投与したとき（第 3 群），ABT-450 の $C_{max}$ 値及び AUC 値は，アタザナビル及びリトナビルを加えずに DAA 3 剤レジメンのみを単独投与したときの値のそれぞれ 2.2 倍及び 3.2 倍であった。第 3 群に認められた薬物間相互作用は第 1 群と比較して程度が大きく，これは，リトナビルの 1 日量が多いことに起因すると思われる（第 1 群が 100 mg であるのに対して第 3 群は 200 mg）。また，夕にアタザナビル及びリトナビルを DAA 3 剤レジメンと併用投与したとき，リトナビルの曝露量が増加した（AUC が約 2 倍から 3 倍，$C_{24}$ が 14 倍から 25 倍増加）。ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及びアタザナビルの曝露量は，臨床的に意義のある影響を受けなかった（併用投与後の変化は 20%以下）。

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。総ビリルビン上昇が最も多く発現し，まれに黄疸眼の報告を伴った。本試験中，いずれの被験者にも黄疸が生じたとの報告はなかった。有害事象プロファイルの点でレジメン間に差はみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかに差は認められなかった。

## 2.7.6.43 M[redacted]-783 試験（5.3.3.4-14 項） [参考資料]

### 2.7.6.43.1 試験方法

表 2.7.6.43-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：健康成人被験者を対象としてエムトリシタビン（[redacted]）及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩（[redacted]）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）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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：<br>本試験の目的は以下のとおりであった。<br>• 健康被験者を対象として，定常状態においてエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を併用投与したときの，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無併用の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。<br>• 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 dasabuvir* 有無を併用投与したときの，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 | |
| 方法：<br>本試験は，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤（第 1 群：ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* ）及び DAA 2 剤（第 2 群：ABT-450/r 及び ABT-267）との併用投与を評価すべくデザインした第 I 相単施設無作為化非盲検非絶食下逐次反復投与試験であった。第 1 群及び第 2 群の試験結果に基づいて DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用レジメンを用いる任意の第 3 群を登録することができることとした。<br>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 = 36）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，第 1 群及び第 2 群それぞれ被験者 18 例を次の表に示すとおり 2 投与順のいずれかに無作為に同数ずつ割付けた（1 コホート当たり 9 例）。 | |



*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 | N | レジメン 試験期間 1 | レジメン 試験期間 2 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 群 | 1 | 101, 105, 106, 108, 109, 112, 114, 115, 118 | 9 | A | B |
| | 2 | 102, 103, 104, 107, 110, 111, 113, 116, 117 | 9 | C | B |
| 第 2 群 | 1 | 202, 203, 204, 209, 210, 212, 213, 214, 217 | 9 | D | E |
| | 2 | 201,a 205, 206, 207, 208, 211, 215, 216, 218 | 9 | F | E |

a. 被験者 201 の 2[redacted] 歳白人男性は，第 2 群のコホート 2 で試験期間 1 の試験 1 日目にエムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩 300 mg を単回投与された後，試験参加同意を撤回した。

次の表に示すとおり，試験 1 日目から 21 日目まで治験薬を投与した。

| | |
|---|---|
| レジメン A<br>（コホート 1，試験 1–14 日目） | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回（QD） + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（BID）を併用投与 |
| レジメン B<br>（コホート 1，試験 15–21 日目）<br>（コホート 2，試験 8–21 日目） | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + エムトリシタビン 200 mg 1 日 1 回 + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を併用投与 |
| レジメン C<br>（コホート 2，試験 1–7 日目） | 非絶食下でエムトリシタビン 200 mg 1 日 1 回 + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を併用投与 |
| レジメン D*<br>（コホート 1，試験 1–14 日目） | 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*<br>（コホート 1，試験 15–21 日目）<br>（コホート 2，試験 8–21 日目） | 非絶食下で ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + エムトリシタビン 200 mg 1 日 1 回 + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を併用投与 |
| レジメン F*<br>（コホート 2，試験 1–7 日目） | 非絶食下でエムトリシタビン 200 mg 1 日 1 回 + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回を併用投与 |

* 次の逐次投与群（第 2 群又は第 3 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 群及び第 3 群（レジメン D，E，F，G，H 及び I）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成績に基づいて調節することができた。第 2 群及び第 3 群の投与量は 0 mg まで減量でき，ABT-450/r 250/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 100 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回，エムトリシタビン 200 mg 1 日 2 回及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩 600 mg 1 日 1 回を超えなかった

治験薬は，朝投与分はすべて標準化した朝食を開始して約 30 分後，dasabuvir* の夕投与分は夕方の軽食を開始して約 30 分後にいずれも毎回水約 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 レジメンを投与されているようにした。

投与群ごとに，被験者を約 26 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（投与開始の前日）から始め，96 時間にわたる血液試料の採取を終了し，試験 25 日目に予定の全試験手順を完了した後に終了した。試験 31 日目に外来での安全性評価のため被験者を再来院させた。試験 31 日目の外来での安全性評価のための再来院では，（被験者の予定を考慮して）+2 日の期間枠を認めた。



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

第 1 群及び第 2 群（コホート 1）：

DAA のみ（3 mL 採取）

試験 14 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

試験 9，10 及び 12 日目の朝投与前

DAA，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩（6 mL 採取）

試験 15 日目の朝投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

試験 21 日目の朝投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24 時間（試験 22 日目），36，48 時間（試験 23 日目），72 時間（試験 24 日目）及び 96 時間（試験 25 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

試験 16，18，19 及び 20 日目の朝投与前

第 1 群及び第 2 群（コホート 2）：

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩（3 mL 採取）

試験 7 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

試験 4 日目及び 6 日目の朝投与前

DAA，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩（6 mL 採取）

試験 8 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後

試験 21 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24 時間（試験 22 日目），36，48 時間（試験 23 日目），72 時間（試験 24 日目）及び 96 時間（試験 25 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

試験 9，10，12，14，16，18，19 及び 20 日目の朝投与前

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，0.460 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び[redacted] ng/mL と定められた。

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の血漿中濃度は，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。エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の LLOQ はそれぞれ 20.0 ng/mL 及び 5.00 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：54 例，組入れ被験者数：36 例，試験完了被験者数：35 例，安全性評価被験者数：36 例，薬物動態評価被験者数：36 例

本試験に参加した被験者 36 例の平均年齢は 33.7 歳（範囲 19–56 歳）で，平均体重 78.5 kg（範囲 56–92 kg），平均身長 175 cm（範囲 159–188 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 | 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 | Abbott<br>Abbott Park, IL | Abbott<br>Abbott Park, IL | Abbott<br>Abbott Park, 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]<br>(エムトリシタビン) | [redacted]<br>(テノホビル ジソプロキシフマル酸塩) |
| 剤形 | 錠剤 | カプセル剤 | 錠剤 |
| 含量 (mg) | [redacted]mg | 200 mg | 300 mg |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | Abbott<br>Abbott Park, 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 21 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]，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の薬物動態パラメータ値は，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 21 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。



*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：

エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩が ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir*（該当する場合）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 21 日目のデータを利用して，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir*（該当する場合）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 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，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir*（該当する場合）の $C_{max}$ 比及び AUC 比を算出した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir*（該当する場合）がエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩に及ぼす影響を評価するため，各投与群のコホート 2 から得た試験 7 日目及び 21 日目のデータを利用して，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の $C_{max}$，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 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，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の $C_{max}$ 比及び AUC 比を算出した。

試験 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利用して，$C_{trough}$ 値（朝投与前）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。

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時間に対する $C_{trough}$ の傾向性解析を実施した。

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，各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。

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：

定常状態下のエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩が DAA に及ぼす影響を評価するために，各群のコホート 1 における試験 21 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] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 21 日目 | 14 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| ABT-450 | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1290 | 1889 | 0.683 | 0.422 – 1.106 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6173 | 7395 | 0.835 | 0.594 – 1.173 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 21.3 | 20.1 | 1.06 | 0.833 – 1.349 |
| | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 527 | 518 | 1.017 | 0.631 – 1.641 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 2835 | 2723 | 1.041 | 0.737 – 1.471 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 11.8 | 10.8 | 1.092 | 0.881 – 1.354 |
| リトナビル | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1313 | 1583 | 0.83 | 0.658 – 1.046 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 8575 | 9045 | 0.948 | 0.798 – 1.126 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 48.2 | 50 | 0.965 | 0.881 – 1.056 |
| | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1266 | 1336 | 0.948 | 0.670 – 1.340 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 8149 | 8644 | 0.943 | 0.779 – 1.141 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 41.6 | 45.1 | 0.92 | 0.682 – 1.243 |
| ABT-267 | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 114 | 129 | 0.885 | 0.806 – 0.971 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1374 | 1388 | 0.99 | 0.929 – 1.054 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 27.9 | 28.7 | 0.971 | 0.904 – 1.043 |
| | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 117 | 121 | 0.966 | 0.889 – 1.049 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1359 | 1360 | 0.999 | 0.944 – 1.058 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 27.7 | 27.1 | 1.02 | 0.965 – 1.079 |
| dasabuvir* | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 922 | 1083 | 0.852 | 0.741 – 0.979 |
| | | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 6557 | 7744 | 0.847 | 0.747 – 0.959 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 244 | 289 | 0.846 | 0.731 – 0.980 |
| dasabuvir* の代謝物[redacted] | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 677 | 767 | 0.882 | 0.738 – 1.055 |
| | | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4159 | 4638 | 0.897 | 0.752 – 1.070 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 135 | 144 | 0.938 | 0.785 – 1.120 |

a. 試験 21 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）：
定常状態下の DAA がエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩に及ぼす影響を評価するために，各群のコホート 2 における試験 21 日目と 7 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 | 21 日目 | 7 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| エムトリシタビン | 1/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1569 | 1490 | 1.054 | 0.995 – 1.115 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 11445 | 10738 | 1.066 | 1.000 – 1.136 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 99.3 | 91.6 | 1.085 | 1.005 – 1.171 |
| | 2/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1570 | 1669 | 0.941 | 0.835 – 1.060 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 11440 | 10676 | 1.072 | 1.001 – 1.148 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 95.3 | 76.2 | 1.251 | 1.131 – 1.384 |
| テノホビル ジソプロキシフマル酸塩 | 1/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 300 | 279 | 1.073 | 0.932 – 1.236 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3580 | 3158 | 1.134 | 1.068 – 1.204 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 80.3 | 64.7 | 1.241 | 1.131 – 1.361 |
| | 2/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 255 | 318 | 0.802 | 0.714 – 0.902 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3109 | 3078 | 1.01 | 0.956 – 1.067 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 65.3 | 57.7 | 1.131 | 1.055 – 1.212 |

a. 試験 21 日目：試験 7 日目

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

試験したレジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。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。報告された有害事象にパターンはみられず，安全性に関して本試験からは新たに特定された問題はなかった。

DAA をエムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩と併用投与したときの忍容性は，試験期間 1 で被験者が DAA のみを単独投与か，エムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩と共に投与かを問わず同程度であった。更に，DAA をエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩と併用投与するレジメンの忍容性は，試験期間 2 で定常状態に到達したエムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩に DAA を追加するか（コホート 2），定常状態に到達した DAA にエムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩を追加するか（コホート 1）を問わず同程度であった。

試験期間 1 の第 1 群及び第 2 群とも，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が，コホート 1（試験期間 1 で DAA のみを単独投与された被験者）とコホート 2（試験期間 1 でエムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩を投与された被験者）で同程度であった。これと同じように試験期間 2 の第 1 群及び第 2 群とも，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，コホート 1 及びコホート 2（試験期間 2 で DAA をエムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩と併用投与）で同程度であった。試験投与下で発現した有害事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があり，重症度は軽度であると評価されたものが大多数であった。

結論：

これは，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を DAA 3 剤（第 1 群：ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* ）及び DAA 2 剤（第 2 群：ABT-450/r 及び ABT-267）と併用投与したときを評価すべくデザインした第 I 相単施設無作為化非盲検非絶食下逐次反復投与試験であった。

定常状態での DAA の曝露量は，第 1 群（DAA 3 剤併用レジメン）で ABT-450 の $C_{max}$ が 32%低下したことを除き，エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩を併用投与有りと無しでは同程度（差は 20%未満）であった。定常状態でのエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の曝露量は，第 2 群（DAA 2 剤併用レジメン）でのエムトリシタビンの $C_{24}$ 及び第 1 群（DAA 3 剤併用レジメン）でのテノホビル ジソプロキシフマル酸塩の $C_{24}$ が，DAA を併用投与したときにそれぞれ 25%及び 24%高いことを除き，DAA を併用投与有りと無しとでは同程度（差は 20%未満）であった。曝露量のこれらの変化が安全性及び有効性に影響を及ぼさないと予想されるため，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無をエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシフマル酸塩と併用投与するとき，用量調節は不要である。

試験したレジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。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。報告された有害事象にパターンはみられず，安全性に関して本試験から新たに特定された問題はなかった。臨床使用にあたって，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エムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩に複数の DAA を追加するか（コホート 2），定常状態に到達した DAA にエムトリシタビン + テノホビル ジソプロキシフマル酸塩を追加するか（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

## 2.7.6.44 M[redacted]-104 試験（5.3.3.4-15 項）［参考資料］

### 2.7.6.44.1 試験方法

表 2.7.6.44-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：健康成人被験者を対象として Atripla（エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩）をdasabuvir*，リトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」）とともに ABT-267 併用有無で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：Abbott Clinical Pharmacology Research Unit, 1324 N. Sheridan Road, Waukegan, IL | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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に到達したエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）に dasabuvir*，ABT-450/r 及び ABT-267 有無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こと，及び健康被験者を対象として定常状態に到達した dasabuvir*，ABT-450/r 及び ABT-267 有無の併用投与に Atripla を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にあった。 | |
| 方法：これは，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤（第 1 群：dasabuvir* 及び ABT-450/r）又は DAA 3 剤（第 2 群：dasabuvir*，ABT-450/r 及び ABT-267）と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。本試験は，安全性の理由のため第 1 群実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に打ち切った。<br>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。第 1 群及び第 2 群はそれぞれ被験者 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）。第 1 群は実際には 16 例から成り，コホート 1 は 9 例，コホート 2 は 7 例であった。本試験の第 2 群は，第 1 群を実施中に試験を打ち切ったために実施しなかった。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：
第 1 群の被験者は，選択基準を満たせば，次の表に示すとおり各コホートに無作為化によって割付けた。

| | | | | 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 | 502, 504,[a] 505, 507,[a] 511, 512, 513, 515,[a] 516 | 9 | A | B |
| | 2 | 501, 503,[a] 506,[a] 508,[a] 509,[a] 510,[a] 514[a] | 7 | C | B |

a　有害事象のために試験を中止した被験者

レジメン A = 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 = 非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg q.d + エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）600/200/300 mg 1 日 1 回を併用投与

レジメン C = 非絶食下でエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）600/200/300 mg を 1 日 1 回投与

次のとおり，治験薬を試験 1 日目から投与（レジメン A 及び C）又は試験 15 日目から（レジメン B）投与した。

レジメン A　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　非絶食下で dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）600/200/300 mg 1 日 1 回を併用投与

レジメン C　非絶食下でエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）600/200/300 mg を 1 日 1 回投与

第 1 群コホート 1：dasabuvir* 1 日 2 回及び ABT-450/r 1 日 1 回を 28 日間（試験 1 日目から 28 日目まで）投与。試験 15 日目から，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）1 日 1 回を 14 日間（試験 15 日目から 28 日目まで）投与。しかし，安全性の理由から本試験を打ち切ったため，実際に治験薬を投与したのは試験 17 日目の朝投与分までであった。

第 1 群コホート 2：エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）1 日 1 回を 28 日間（試験 1 日目から 28 日目まで）投与。試験 15 日目から，dasabuvir* 1 日 2 回及び ABT-450/r 1 日 1 回を 14 日間（試験 15 日目から 28 日目まで）投与。しかし，安全性の理由から本試験を打ち切ったため，実際に治験薬を投与したのは試験 17 日目の朝投与分までであった。

治験薬は，朝投与分はすべて標準化した朝食を開始して約 30 分後，dasabuvir* の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。

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。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予定とした。本試験は，安全性の理由により第 1 群を実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に打ち切った。

方法（続き）：

dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），ABT-450，リトナビル，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩の濃度測定用血液試料は，試験 14 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24 時間後（15 日目の投与前）及び被験者が有害事象のために試験を中止する時点で静脈穿刺によって採取した。更に，トラフ濃度測定用の血液試料を，試験 6，8，11 及び 13 日目の朝投与直前に採取した。

dasabuvir*（[redacted]），dasabuvir* の[redacted]（[redacted]），ABT-450（[redacted]）及びリトナビル（[redacted]）の血漿中濃度は，バリデート済みの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[redacted]，ABT-450 及びリトナビルの定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ[redacted] ng/mL，[redacted] ng/mL，0.513 ng/mL 及び 5.19 ng/mL と定められた。

エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩の血漿中濃度は，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。エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩の LLOQ はそれぞれ 0.100 μg/mL，20.0 ng/mL 及び 5.00 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：16 例，試験完了被験者数：0 例，安全性評価被験者数：16 例，薬物動態評価被験者数：16 例

本試験に参加した被験者 16 例の平均年齢は 35.2 歳（範囲 24–51 歳）で，平均体重 82.7 kg（範囲 72–95 kg），平均身長 179 cm（範囲 165–187 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：

| | dasabuvir* | ABT-450 | リトナビル |
|---|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | [redacted]カプセル |
| 含量 (mg) | [redacted]mg | 50 mg | 100 mg |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | Abbott<br>Abbott Park, IL | Abbott<br>Abbott Park, IL | Abbott<br>Abbott Park, 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 |

Atripla（エファビレンツ 600 mg / エムトリシタビン 200 mg / テノホビルジソプロキシフマル酸塩 300 mg）錠は，ベンダーロット[redacted]（Abbott 包装ロット[redacted]），NDC[redacted]として[redacted]及び[redacted]によって製造された。有効期限は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

投与期間：第 1 群コホート 1 では，dasabuvir* 1 日 2 回及び ABT-450/r 1 日 1 回を 17 日間（試験 1 日目から 17 日目朝まで）投与した。エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）1 日 1 回は 3 日間（試験 15 日目から 17 日目まで）投与した。

第 1 群コホート 2 では，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩（Atripla）1 日 1 回を 17 日間（試験 1 日目から 17 日目まで）投与した。dasabuvir* 1 日 2 回及び ABT-450/r 1 日 1 回は 3 日間（試験 15 日目から 17 日目朝まで）投与した。

評価基準

薬物動態：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 12 時間後の血漿中濃度（以下「$C_{12}$」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「$C_{24}$」），時間 0 から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「$AUC_{12}$」）及び見かけの経口クリアランス値（以下「CLss_F」）であった。

ABT-450，リトナビル，エファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩の薬物動態パラメータ値は，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，$C_{max}$，$T_{max}$，$C_{24}$，時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{24}$）及び CLss_F であった。

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

統計手法

薬物動態：第 1 群実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に本試験を打ち切ったことから，薬物動態データの統計解析は実施しなかった。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて有害事象をコード化した。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。

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：レジメン A を投与した後の dasabuvir*，dasabuvir* の[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） | 第 1 群/コホート 1：試験 14 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD (N = 9) | |
|---|---|---|---|
| | | dasabuvir* | dasabuvir* [redacted] |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 762 ± 208 | 598 ± 215 |
| $T_{max}$ | (h) | 3.2 ± 1.1 | 4.6 ± 0.7 |
| $C_{12}$ | (ng/mL) | 181 ± 80.6 | 88.7 ± 30.0 |
| $C_{24}$ | (ng/mL) | 163 ± 76.2 | 67.0 ± 26.8 |
| $AUC_{12}$ | (ng•h/mL) | 5220 ± 1690 | 3390 ± 1040 |
| | | ABT-450 | リトナビル |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 614 ± 311 | 1440 ± 505 |
| $T_{max}$ | (h) | 4.9 ± 0.8 | 4.6 ± 0.5 |
| $C_{24}$ | (ng/mL) | 11.9 ± 4.81 | 52.0 ± 31.7 |
| $AUC_{24}$ | (ng•h/mL) | 3110 ± 978 | 9440 ± 4230 |

レジメン C を投与した後のエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩の薬物動態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/コホート 2：試験 14 日目 Atripla (600/200/300 mg) QD (N = 7) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | エファビレンツ | エムトリシタビン | テノホビルジソプロキシフマル酸塩 |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 3910 ± 998 | 1400 ± 189 | 213 ± 53.8 |
| $T_{max}$ | (h) | 5.0 ± 1.0 | 2.9 ± 0.9 | 2.1 ± 1.1 |
| $C_{24}$ | (ng/mL) | 1240 ± 373 | 80.0 ± 10.3 | 47.2 ± 14.8 |
| $AUC_{24}$ | (ng•h/mL) | 49100 ± 14100 | 10000 ± 1670 | 2260 ± 511 |

安全性に関する試験成績：試験中，死亡例も他の重篤な有害事象も生じなかった。試験期間 2 で dasabuvir* + ABT-450/r + Atripla の併用投与（レジメン B）後，被験者 9 例（コホート 1 の 3 例及びコホート 2 の 6 例）は，有害事象が原因で本試験を中止した。

コホート 1 では，dasabuvir* + ABT-450/r + Atripla を併用投与された被験者（レジメン B）が，dasabuvir* + ABT-450/r のみを併用投与された被験者（レジメン A）と比較して，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高かった（7/9，78%対 5/9，56%）。

安全性に関する試験成績（続き）：

コホート 2 では，dasabuvir*＋ABT-450＋Atripla を併用投与された被験者（レジメン B）が，Atripla を単独投与された被験者（レジメン C）と比較して，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高かった（7/7，100%対 4/7，57%）。

試験投与下で発現した有害事象は，治験責任医師によって治験薬と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。試験 1 日目から 14 日目まででは（試験期間 1），有害事象はいずれも重症度が軽度であった。試験 15 日目以降では（試験期間 2），有害事象は重症度が軽度及び中等度のものが大多数であった。しかし，1 例（被験者 508，コホート 2，試験期間 2，レジメン B）は，1 日激しい嘔吐並びに 3 日間激しい悪心及び異常感が発現した。

Atripla から投与を開始した被験者（コホート 2）は，ABT-450/r＋dasabuvir* の投与を開始後試験 15 日目に Atripla を追加投与したコホート 1 の被験者に比べ，多数の有害事象（神経系及び胃腸系）及び ALT 上昇が発現した。これらの事象は，試験 15 日目に Atripla と ABT-450/r＋dasabuvir* の併用投与を開始すると同時に発現した。コホート 1 に ALT 上昇は認められなかった。このため，本試験を中止し，有害事象の消失まですべての被験者の経過観察が行われた。有害事象は，治験薬の投与を中止後にすべて消失した。

今回の試験から入手できる薬物動態データは限定的なため，観察された症状及び肝毒性の根底にある機序は不明である。もっとも，リトナビルによってブーストされた HIV 又は HCV プロテアーゼ阻害薬をレジメンに追加したときに CYP3A が高度に誘導された環境下で忍容性の所見及びトランスアミナーゼの上昇が一貫して顕著にみられた。一部の試験では，リファンピン又は同剤の代謝物の曝露量増加が原因として示唆されている。また，他の CYP アイソフォーム，トランスポーター（例えば P-gp など）又は毒性を有する代謝物の産生増大が何らかの役割を果たす可能性がある。

結論：これは，Atripla と dasabuvir* 及び ABT-450/r 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。本試験は，第 1 群実施中（試験期間 2 の試験 17 日目）に打ち切ったことから，薬物動態データの統計解析を実施せず，また，Atripla と DAA（dasabuvir*及び ABT-450/r）間の薬物間相互作用も評価しなかった。

定常状態に到達した dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値並びにトラフ濃度は，用量レベルが同じか類似の DAA 2 剤又は 3 剤を用いた他の諸試験で観察された値と同程度であった。

Atripla を単独投与した後に定常状態に到達したエファビレンツ，エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシフマル酸塩の曝露量は，Atripla 処方情報に報告されている定常状態でのデータと同程度であった。

Atripla から投与開始し，その後 Atripla と DAA との併用投与を受けた被験者は，試験打ち切りにつながる有害事象，投与中止及びトランスアミナーゼ（ALT 及び AST）上昇の発現件数が多かった。すべての被験者は，症状及び臨床検査値異常は消失した。

安全性及び忍容性に関する本試験の結果は，定常状態に到達した強力な CYP3A 誘導剤にリトナビルによりブーストされたプロテアーゼ阻害薬を追加する他の諸試験と合致している。HIV-HCV 重感染の治療では，HIV 抗ウイルス療法によって HIV が十分にコントロールされている（HIV-1 RNA が抑制されている）患者に HCV 治療を開始する（本試験のコホート 2 で被験者が投与された順番と同じ）ことになる可能性が高い。このため，本試験で安全性及び忍容性に関して認められた結果並びに機序が明らかになっていないことから，ABT-450/r 及び dasabuvir* を組入れるレジメンに Atripla は禁忌とすべきである。

## 2.7.6.45 M[redacted]-782 試験（5.3.3.4-16 項）［参考資料］

### 2.7.6.45.1 試験方法

表 2.7.6.45-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：健康成人被験者を対象としてリルピビリンをリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び dasabuvir* 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）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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。<br>• 健康被験者を対象とし，定常状態においてリルピビリンを併用投与したときの，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。<br>• 健康被験者を対象とし，定常状態において ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* を併用投与したときのリルピビリンの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること。 | |
| 方法：<br>これは，リルピビリンの直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤（ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir*）レジメン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。第 1 群は，計画どおり登録して DAA 全 3 剤を投与した。第 2 群及び第 3 群の DAA レジメンは，前回の投与群の試験結果に基づいた。第 3 群は，第 1 群の試験結果に基づき，第 2 群より前に登録して DAA 3 剤を投与した。第 2 群は，第 1 群及び第 3 群の試験結果に基づき，第 3 群より後に登録して DAA 3 剤を投与した。<br>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。選択基準を満たしていれば，1 群当たり 20 例を 2 つの投与グループ（コホート）いずれかに同数ずつ（1 コホート当たり 10 例）を無作為に割付けた。 | |



*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<br>（コホート 1，試験 1–14 日目） | 非絶食下で，ABT-450/r 150/100 mg を 1 日 1 回（QD） + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（BID）を併用投与 |
| レジメン B<br>（コホート 1 及び 2，試験 15–28 日目） | 非絶食下で，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + リルピビリン 25 mg 1 日 1 回を朝投与 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与 |
| レジメン C<br>（コホート 2，試験 1–14 日目） | 非絶食下でリルピビリン 25 mg 1 日 1 回を朝投与 |
| レジメン D[a,b]<br>（コホート 1，試験 1–14 日目） | 非絶食下で，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与 |
| レジメン E[a,b]<br>（コホート 1 及び 2，試験 15–28 日目） | 非絶食下で，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与し，更に，夕食の約 4 時間後（半絶食下），リルピビリン 25 mg 1 日 1 回を夜間に投与 |
| レジメン F[a,b]<br>（コホート 2，試験 1–14 日目） | 非絶食下でリルピビリン 25 mg 1 日 1 回を夜間に投与 |
| レジメン G[a]<br>（コホート 1，試験 1–14 日目） | 非絶食下で，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与 |
| レジメン H[a]<br>（コホート 1 及び 2，試験 15–28 日目） | 非絶食下で，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回を朝投与 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与し，更にリルピビリン 25 mg 1 日 1 回を夕投与 |
| レジメン I[a]<br>（コホート 2，試験 1–14 日目） | 非絶食下でリルピビリン 25 mg 1 日 1 回を夕投与 |

a 次の逐次投与群（第 2 群及び第 3 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 3 群は，第 1 群の試験結果に基づいて第 2 群より前に投与した。第 2 群及び第 3 群（レジメン D，E，F，G，H 及び I）の投与量又は投与時間は，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変更することができた。第 2 群及び第 3 群の投与量は 0 mg まで減量することができ，非絶食下の投与で ABT-450/r 225/150 mg 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回，ABT-267 50 mg 1 日 1 回及びリルピビリン 50 mg 1 日 1 回又は 25 mg 1 日 2 回を超えなかった。

b 第 2 群では，コホート 2 の試験期間 1 のみ夕方の軽食を供し，夕投与分の dasabuvir* は夕食の約 1 時間後に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。また，コホート 2 の試験期間 1 のリルピビリン投与は，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のに対して，コホート 1 及びコホート 2 の試験期間 2 でのリルピビリン投与は夕食の約 4 時間後，夜間に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

朝，治験薬の投与は，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*（第 1 群及び第 3 群の場合）及びリルピビリン（第 3 群の夕投与のみ）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。第 2 群では，コホート 2 の試験期間 1 のみ夕方の軽食を供した。第 2 群の夕投与分の dasabuvir* は，夕食の約 1 時間後に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。第 2 群のコホート 2 の試験期間 1 でのリルピビリン投与は，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が，試験期間 2 のコホート 1 及びコホート 2 でのリルピビリン投与は，夕食の約 4 時間後，夜間に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。

投与群ごとに，被験者を約 32 日間試験実施施設に連続で入院させて監督した。入院は，試験−1 日（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。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（この第 38 日の外来での安全性評価のための来院では，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 群では，試験 14，15 及び 28 日目に薬物動態試料採取を集中的に実施した。第 2 群及び第 3 群のコホート 1 の被験者に対しては，試験 14，15，16，27 及び 28 日目に集中的に薬物動態試料採取を実施した。第 2 群及び第 3 群のコホート 2 の被験者に対しては，試験 13，15，27 及び 28 日目に薬物動態試料採取を集中的に実施した。

第 1 群では，ABT-450，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），リトナビル又はリルピビリン並びに ABT-450，ABT-267，dasabuvir*（代謝物[redacted]以外）及びリルピビリンから生じる可能性のある代謝物の血液試料を規定どおり，以下の日に記載のとおり静脈穿刺によって採取した。

- 試験 14 日目の朝投与前（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 15 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16 及び 24（試験 16 日目）時間後
- 試験 28 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24（試験 29 日目），36，48（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。

第 2 群では，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 並びに dasabuvir*，ABT-450 及び ABT-267 から生じる可能性のある代謝物の血液試料を規定どおり，以下の日に記載のどおり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（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16 及び 24（試験 15 日目）時間後。更に，試験 14 日目，dasabuvir* を夕投与する前にも血液試料を採取した。
- 試験 16 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16 及び 24（試験 17 日目）時間後。更に，試験 16 日目，dasabuvir* を夕投与する前にも血液試料を採取した。

方法（続き）：

- 試験 28 日目の朝投与前（0 時間）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（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，試験 28 日目，dasabuvir* を夜投与する前に血液試料を採取した。

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。

コホート 2：

- 試験 15 日目の朝投与前（0 時間）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。更に，試験 15 日目，dasabuvir* を夕投与する前にも血液試料を採取した。
- 試験 28 日目の朝投与前（0 時間）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（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，試験 28 日目，dasabuvir* を夕投与する前にも血液試料を採取した。

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

第 3 群では，dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血液試料を規定どおり，以下の日に記載のとおり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（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16 及び 24（試験 15 日目）時間後。
- 試験 16 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，16 及び 24（試験 17 日目）時間後。
- 試験 28 日目の朝投与前（0 時間）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（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。

コホート 2：

- 試験 15 日目の朝投与前（0 時間）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（0 時間）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（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 20，25 及び 27 日目の朝投与直前に採取した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：
第 2 群では，リルピビリンの血液試料を規定どおり，以下の日に記載のとおり静脈穿刺によって採取した。

- 試験 13 日目の夜間にリルピビリンを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，12，18 及び 24 時間後（コホート 2 のみ）。
- 試験 15 日目の夜間にリルピビリンを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，12，18 及び 24 時間後（コホート 1 及びコホート 2）。
- 試験 27 日目の夜間にリルピビリンを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，12，18，24，36，48 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（コホート 1 及びコホート 2）。

更に，コホート 2 の試験 8，10 及び 12 日目，コホート 1 及びコホート 2 の試験 20，24 及び 26 日目に，トラフ濃度試料を夕投与直前に採取した。
第 3 群では，リルピビリンの血液試料を規定とおり，以下の日に記載のとおり静脈穿刺によって採取した。

- 試験 13 日目の夕方にリルピビリンを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6（試験 14 日目），12（試験 14 日目），18（試験 14 日目）及び 24（試験 14 日目）時間後（コホート 2 のみ）
- 試験 15 日目の夕方にリルピビリンを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6（試験 16 日目），12（試験 16 日目），18（試験 16 日目）及び 24（試験 16 日目）時間後（コホート 1 及びコホート 2）
- 試験 27 日目の夕方にリルピビリンを投与する前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6（試験 28 日目），12（試験 28 日目），18（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（試験 30 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（コホート 1 及びコホート 2）。

更に，コホート 2 の試験 8，10 及び 12 日目，コホート 1 及びコホート 2 の試験 20，24 及び 26 日目に，トラフ濃度試料を夕投与直前に採取した。
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。
リルピビ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液体クロマトグラフ法を用いて測定した。リルピビリンの LLOQ は 0.500 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：60 例，組入れ被験者数：60 例，試験完了被験者数：57 例，安全性評価被験者数：60 例，薬物動態評価被験者数：59 例
本試験に参加した被験者 60 例の平均年齢は 33.1 歳（範囲 20–55 歳）で，平均体重 75.7 kg（範囲 57.7–109 kg），平均身長 173 cm（範囲 149–193 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，妊娠中ではなかった。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/リトナビル | ABT-267 |
|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 |
| 含量 (mg) | 75/50 mg | 25 mg |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | AbbVie<br>Waukegan, IL | AbbVie<br>Waukegan, IL |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [redacted] |
| 含量（ラベル表示の%） | 101.2/99.6 | 101.3 |
| 有効期限 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

| | dasabuvir* | リルピビリン |
|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 |
| 含量 (mg) | [redacted]mg | 25 mg |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | AbbVie<br>Waukegan, IL | [redacted] |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [redacted] |
| 含量（ラベル表示の%） | 101.3 | -- |
| 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]日までの間に 28 日間にわたって 1 種類以上の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]及びリルピビ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「$C_{trough}$」：「$C_{11}$」，「$C_{12}$」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「$AUC_{tau}$」：「$AUC_{11}$」，「$AUC_{12}$」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 $C_{max}$，$AUC_{tau}$（$AUC_{11}$，$AUC_{12}$ 又は $AUC_{24}$）及び $C_{trough}$（$C_{11}$，$C_{12}$ 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：

リルピビリンが ABT-450，リトナビル（以下「RTV」），dasabuvir* ， dasabuvir* の[redacted]及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，各群のコホート 1 の試験 14 日目及び 28 日目から得たデータを用いて，ABT-450，RTV， dasabuvir*（任意の投与群で該当する場合）及び ABT-267 の $C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC の自然対数値で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，RTV，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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

ABT-450/r，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]がリルピビリンに及ぼす影響を評価するため，第 1 群のコホート 2 の試験 14 日目及び 28 日目並びに第 2 群及び第 3 群のコホート 2 の試験 13 日目及び 27 日目から得たデータを用いて，リルピビリンの $C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC の自然対数値で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第 1 群の試験 14 日目に対する試験 28 日目の該当する値の比及び，第 2 群及び第 3 群の試験 13 日目に対する試験 27 日目の該当する値の比を求めることによって，リルピビリンの $C_{max}$ 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，これらの比の算出値の 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，更に各投与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。

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：

各投与群のコホート 1 において定常状態のリルピビリンが定常状態の DAA に及ぼす影響（試験 28 日目と試験 14 日目とを比較）。比較のため，$C_{max}$，$AUC_{tau}$（$AUC_{11}$，$AUC_{12}$ 又は $AUC_{24}$）及び $C_{trough}$（$C_{11}$，$C_{12}$ 又は $C_{24}$）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 [b] | | 中心値の比 [a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 点 | 90%信頼区間 |
| 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 | 推定値 [c] | |
| ABT-450 | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 2122 | 1627 | 1.304 | 0.942 – 1.805 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10125 | 8206 | 1.234 | 0.929 – 1.638 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 25.8 | 27.3 | 0.945 | 0.836 – 1.069 |
| リトナビル | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 2176 | 1977 | 1.101 | 0.981 – 1.236 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 11656 | 10767 | 1.083 | 0.926 – 1.266 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 28.6 | 29.5 | 0.972 | 0.911 – 1.037 |
| ABT-267 | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 137 | 124 | 1.105 | 1.022 – 1.195 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1511 | 1389 | 1.088 | 1.037 – 1.141 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 30.5 | 29.2 | 1.045 | 1.008 – 1.083 |
| dasabuvir* | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1585 | 1339 | 1.184* | 1.022 – 1.371 |
| | | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 9859 | 8443 | 1.168 | 0.992 – 1.375 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 377 | 341 | 1.104 | 0.892 – 1.367 |
| dasabuvir* の [redacted] | 1/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 903 | 815 | 1.107 | 0.953 – 1.287 |
| | | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5510 | 4931 | 1.117 | 0.944 – 1.322 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 202 | 190 | 1.062 | 0.854 – 1.322 |
| ABT-450 | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1045 | 1308 | 0.799 | 0.584 – 1.093 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6128 | 7383 | 0.830 | 0.628 – 1.098 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 30.2 | 31.5 | 0.960 | 0.684 – 1.346 |
| リトナビル | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1582 | 1794 | 0.882 | 0.697 – 1.115 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9621 | 10835 | 0.888 | 0.777 – 1.014 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 37.1 | 39.8 | 0.934 | 0.762 – 1.144 |

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）：

| 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) | 113 | 118 | 0.963 | 0.888 – 1.045 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1332 | 1418 | 0.939 | 0.884 – 0.998 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 28.5 | 29.9 | 0.955 | 0.889 – 1.025 |
| dasabuvir* | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1162 | 1218 | 0.955 | 0.812 – 1.122 |
| | | $AUC_{11}$ (ng•h/mL) | 7091 | 7323 | 0.968 | 0.857 – 1.094 |
| | | $C_{11}$ (ng/mL) | 365 | 388 | 0.940 | 0.818 – 1.081 |
| dasabuvir* の[redacted] | 2/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 697 | 729 | 0.957 | 0.845 – 1.082 |
| | | $AUC_{11}$ (ng•h/mL) | 3992 | 4339 | 0.920 | 0.823 – 1.028 |
| | | $C_{11}$ (ng/mL) | 203 | 227 | 0.897 | 0.781 – 1.029 |
| ABT-450 | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1113 | 915 | 1.216 | 0.956 – 1.546 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6881 | 5793 | 1.188 | 0.924 – 1.527 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 29.8 | 24.0 | 1.239 | 0.900 – 1.706 |
| リトナビル | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1739 | 1837 | 0.947 | 0.822 – 1.090 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10929 | 11394 | 0.959 | 0.838 – 1.098 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 49.1 | 49.5 | 0.993 | 0.851 – 1.159 |
| ABT-267 | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 100 | 94.4 | 1.060 | 0.995 – 1.130 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1240 | 1179 | 1.052 | 0.987 – 1.121 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 26.2 | 24.6 | 1.064 | 0.999 – 1.133 |
| dasabuvir* | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1238 | 1168 | 1.060 | 0.903 – 1.244 |
| | | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7801 | 7274 | 1.073 | 0.960 – 1.198 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 304 | 293 | 1.037 | 0.958 – 1.124 |
| dasabuvir* の[redacted] | 3/1 | $C_{max}$ (ng/mL) | 773 | 752 | 1.028 | 0.885 – 1.193 |
| | | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4472 | 4293 | 1.042 | 0.921 – 1.178 |
| | | $C_{12}$ (ng/mL) | 161 | 154 | 1.047 | 0.944 – 1.160 |

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）：
定常状態下で DAA がリルピビリンに及ぼす影響を評価するために，第 1 群のコホート 2 における試験 28 日目と 14 日目の曝露量，並びに第 2 群及び第 3 群のコホート 2 における試験 27 日目と 13 日目の曝露量を比較した。比較のため，$C_{max}$，$AUC_{24}$ 及び $C_{24}$ の中心値の比及び 90%信頼区間を次の表にまとめた。

| | | | 中心値[b] | | 中心値の比[a] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 薬物動態 | | | 点 | 90%信頼区間 |
| 分析対象物質 | 投与群/コホート | パラメータ | 27 日目又は 28 日目 | 13 日目又は 14 日目 | 推定値[c] | |
| リルピビリン | 1/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 579 | 228 | 2.545 | 2.077 – 3.118 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9638 | 2970 | 3.245 | 2.795 – 3.768 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 340 | 94.0 | 3.623 | 3.121 – 4.207 |
| | 2/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 608 | 203 | 2.999 | 2.504 – 3.591 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10203 | 2972 | 3.433 | 3.031 – 3.889 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 313 | 84.1 | 3.725 | 3.156 – 4.398 |
| | 3/2 | $C_{max}$ (ng/mL) | 519 | 240 | 2.162 | 1.790 – 2.610 |
| | | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9043 | 3612 | 2.504 | 2.051 – 3.056 |
| | | $C_{24}$ (ng/mL) | 295 | 103 | 2.871 | 2.279 – 3.617 |

a. 第 1 群では試験 28 日目：試験 14 日目。第 2 群及び第 3 群では試験 27 日目：試験 13 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の真数

安全性に関する試験成績：
本試験で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なかった。1 例は，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 + リルピビリン 25 mg 1 日 1 回を併用投与された後，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象により本試験を早期中止した。この血中クレアチンホスホキナーゼ上昇は消失した。1 例は，リルピビリン 25 mg 1 日 1 回投与後，斑状丘疹状皮疹の有害事象により本試験を早期中止した。1 例には，治験薬の最終投与 25 日後に重篤な有害事象の自然流産が発現した。本試験中，臨床的に意義のある臨床検査値やバイタルサインはみられなかった。安全性に関して，レジメン間に明らかな差は認められなかった。本試験では死亡例はみられなかった。

結論：

これは，健康被験者を対象とし，同時又は時差投与スケジュール下で，定常状態でリルピビリンをDAA 3 剤（ABT-450/r，ABT-267 及び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下反復投与試験であった。

DAA 3 剤レジメンの全成分（ABT-450，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及びリトナビル）の定常状態における曝露量は，リルピビリン併用投与によってごくわずかな影響を受けた（30%以下の差）。これらの変化は DAA の安全性及び有効性に影響を及ぼさないと予想する。しかし，定常状態におけるリルピビリンの曝露量は，DAA 3 剤レジメンを併用投与した後，投与スケジュールを問わず有意に増加した（$C_{max}$，$AUC_{24}$ 及び $C_{trough}$ が約 100%から 300%増加）。

DAA 3 剤レジメンを併用投与した後にみられるリルピビリンの $C_{max}$ の増加の大きさ（約 100%から 200%），及びリルピビリンの曝露量が 200%増加することに伴い QTc が約 11 msec の延長となるという文献の報告から考えて，リルピビリンを DAA 3 剤レジメンと併用投与では，レーベリングに表示されているリルピビリンの用量 25 mg 1 日 1 回は，推奨されない。

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認められなかった。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みられなかった。

## 2.7.6.46 M[redacted]-392 試験（5.3.3.4-17 項）［参考資料］

### 2.7.6.46.1 試験方法

表 2.7.6.46-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：健康成人被験者を対象としてラルテグラビルをリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 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：1 施設（2 カ所）が米国で治験薬の提供を受け，本試験を実施した。AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit の所在地は Waukegan, IL から Grayslake, IL に変わった。 | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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ラルテグラビルを併用投与したときの ABT-450/r 及び dasabuvir*，ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 並びに ABT-450/r 及び ABT-267 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 dasabuvir* 及び ABT-450/r，dasabuvir*，ABT-450/r 及び ABT-267 並びに ABT-450/r 及び ABT-267 と併用投与したときのラルテグラビルの薬物動態，安全性及び忍容性を明らかにすることにあった。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

| |
|---|
| 方法：これは，ラルテグラビルを直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤（第 1 群：dasabuvir* 及び ABT-450/r，第 3 群：ABT-450/r 及び ABT-267）又は 3 剤（第 2 群：ABT-267，ABT-450/r 及び 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 相逐次非絶食下非盲検反復投与試験であった。オプションの第 4 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 36 例を選択して本試験に組入れた。第 1 群，第 2 群及び第 3 群はそれぞれ 12 例から成った。試験 1 日目及び 4 日目から治験薬を次のとおり投与した。第 1 群：試験期間 1 の試験 1 日目から 3 日目までラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与。試験期間 2 では，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」） + ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回を 14 日間（試験 4 日目から 17 日目まで）投与。第 2 群：試験期間 1 の試験 1 日目から 3 日目までラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回投与。試験期間 2 では，ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回を 14 日間（試験 4 日目から 17 日目まで）投与。第 3 群：試験期間 1 の試験 1 日目から 3 日目までラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回投与。試験期間 2 では，ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 + ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回を 14 日間（試験 4 日目から 17 日目まで）投与。<br>血液試料の採取：試験期間 1（試験 3 日目）：ラルテグラビルの血液試料を試験 3 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9 及び 12 時間後に採取した。試験期間 2（試験 4 日目から 16 日目）：ラルテグラビル，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物 [redacted]（以下「dasabuvir* の [redacted]」），ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血液試料を試験 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 時間後に採取した。また，ラルテグラビル，dasabuvir*，dasabuvir* の [redacted]，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 のトラフ濃度測定用の血液試料を試験 5，6，7，9，11，13，15 及び 16 日に目，採取した。試験期間 2（試験 17 日目から 20 日目まで）：ラルテグラビル，dasabuvir*，dasabuvir* の [redacted]，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血液試料を試験 17 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48 及び 72 時間後に，採取した。試験期間 1 では，ラルテグラビルの血液試料を，エチレンジアミン四酢酸（以下「EDTA」）カリウム（K2）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 mL を得るのに十分な血液を採取した。期間 2 では，dasabuvir*，dasabuvir* の [redacted]，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及びラルテグラビルの血液試料を，EDTA カリウム（K2）を含有する 6 mL 真空採血管に静脈穿刺によって採取した。各試料から，血漿約 2.5 mL を得るのに十分な血液を採取した。<br>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（以下「MS」）検出を伴う 96 ウェルたん白質沈殿及びオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法によって AbbVie で測定した。定量下限（以下「LLOQ」）は，次のように ABT-450 は 0.595 ng/mL，リトナビルは 4.91 ng/mL，ABT-267 は 0.424 ng/mL，dasabuvir* は [redacted] ng/mL 及び dasabuvir* の [redacted] は [redacted] ng/mL とそれぞれ定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を受け取り，計 1123 試料を分析した。<br>ラルテグラビルの血漿中濃度は，MS/MS 検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて [redacted] で測定した。ラルテグラビルの LLOQ は 10 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り，計 1446 試料を分析した。 |
| 被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：<br>計画被験者数：最大 48 例，組入れ被験者数：36 例，試験完了被験者数：35 例，安全性評価被験者数：36 例，薬物動態評価被験者数：35 例<br>本試験に参加した被験者 36 例の平均年齢は 40.1 歳（範囲 20–54 歳）で，平均体重 78.8 kg（範囲 59–101 kg），平均身長 174.9 cm（範囲 155–194 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，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，避妊していた。 |

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

| | ABT-267 | ABT-450 | リトナビル | dasabuvir* | ラルテグラビル |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | [redacted]<br>錠 | [redacted]<br>錠 | [redacted]<br>カプセル | 錠剤 | フィルムコーティング錠 |
| 投与方法 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 |
| 含量 (mg) | 25 | 50 | 100 | [redacted] | 400 |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted]及び[redacted] |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted]及び[redacted] | [redacted] | [redacted]及び[redacted] |

投与期間：ラルテグラビルは 17 日間投与し，DAA 2 剤又は 3 剤併用は 14 日間投与した。

評価基準

薬物動態：ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及びラルテグラ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「$T_{max}$」），試験 3 日目，4 日及び 17 日の朝投与 12 時間後又は 24 時間後の血漿中濃度（「$C_{12}$」又は「$C_{24}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 12 時間後までの AUC（以下「$AUC_{12}$」，1 日 2 回投与の場合のみ）及び時間 0 から 24 時間後までの AUC（以下「$AUC_{24}$」）であった。試験 17 日目では，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「$t_{1/2}$」）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。



*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：DAA がラルテグラビルに及ぼす影響を評価するため，第 1 群から第 3 群の試験 3 日目及び 17 日目のデータを用いてラルテグラビルの $C_{max}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。投与群ごとに別々に解析を実施した。モデルには，固定効果として 2 段階の試験日（試験 3 日目及び 17 日目）を，ランダム効果として被験者を組込んだ。有意水準 0.05 として統計学的検定を実施した。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 3 日目と 17 日目の値の比を求めることによって，$C_{max}$ 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，これらの比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル，ラルテグラビル及び ABT-267 の定常状態を評価するため，自然対数値に変換したトラフ濃度（以下「$C_{trough}$」，朝投与前）に対して対比較及び傾向性解析を含む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。投与群ごとに，試験 3 日目及び 4 日目の $C_{trough}$ データ並びに試験 3 日目の $C_{12}$ データを用いて，DAA を併用投与する前のラルテグラビルの定常状態を評価した。また，投与群ごとに試験 5，6，7，9，11，13，15，16，17 及び 18 日目の $C_{trough}$ データを用いてラルテグラビルと DAA を併用投与している間の両剤の定常状態を評価した。

安全性：主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に各投与群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：2 試験期間区分（ラルテグラビルでの試験 1 日目から 3 日目まで及び ABT-450/r + dasabuvir* +ラルテグラビルでの試験 4 日目から試験完了まで）。第 2 群：2 試験期間区分（ラルテグラビルでの試験 1 日目から 3 日目まで及び ABT-450/r + dasabuvir* + ABT-267 + ラルテグラビルでの試験 4 日目から試験完了まで）。第 3 群：2 試験期間区分（ラルテグラビルでの試験 1 日目から 3 日目まで及び ABT-450/r + ABT-267 + ラルテグラビルでの試験 4 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。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：

第 1 群：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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 789 ± 743 | 1880 ± 2130 |
| $T_{max}$ (h) | 4.9 ± 1.4 | 4.6 ± 0.5 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 4050 ± 3850 | 7990 ± 8340 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 4.95 ± 0.73 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 22.5 ± 16.2 | 16.4 ± 10.4 |

a 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出

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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1140 ± 453 | 1830 ± 546 |
| $T_{max}$ (h) | 4.9 ± 2.5 | 4.7 ± 0.5 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7630 ± 3700 | 10800 ± 3540 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 4.86 ± 1.13 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 52.7 ± 59.1 | 41.2 ± 21.3 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出



*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
dasabuvir* 及び dasabuvir* 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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| dasabuvir* | | |
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1280 ± 401 | 1160 ± 345 |
| $T_{max}$ (h) | 3.1 ± 1.2 | 3.3 ± 1.0 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7900 ± 2400 | 7600 ± 2040 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 5.44 ± 0.29[c] |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 286 ± 87.1 | 266 ± 60.0 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 349 ± 122 | 186 ± 56.7 |
| dasabuvir* の[redacted] | | |
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 700 ± 232 | 859 ± 278 |
| $T_{max}$ (h) | 4.0 ± 1.0 | 4.3 ± 0.7 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4160 ± 1470 | 4990 ± 1820 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 160 ± 96.1 | 147 ± 54.8 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 145 ± 65.5 | 69.1 ± 21.9 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出
c. N = 11–注：全被験者が終末相の dasabuvir* の[redacted]濃度が LLOQ を下回り，終末相で濃度測定可能であったタイムポイントが 3 つ未満であったため，dasabuvir* の[redacted]では $t_{1/2}$ を求めることができなかった。

第 1 群で DAA が定常状態に到達したラルテグラビルに及ぼす影響を評価するため，ラルテグラビルの $C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$ の自然対数値で反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| | 中心値 | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 17 日目 | 3 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1052 | 719 | 1.464 | (1.161 – 1.845) |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5397 | 3803 | 1.419 | (1.040 – 1.937) |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 114 | 149 | 0.769 | (0.357 – 1.660) |

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群：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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 548 ± 285 | 1790 ± 1120 |
| $T_{max}$ (h) | 5.3 ± 1.5 | 4.8 ± 1.6 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3470 ± 1480 | 8370 ± 3930 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 4.85 ± 0.62 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 23.0 ± 11.1 | 27.4 ± 17.1 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出

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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1110 ± 291 | 1710 ± 550 |
| $T_{max}$ (h) | 5.3 ± 2.2 | 4.6 ± 0.79 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7750 ± 2600 | 11800 ± 4480 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 4.40 ± 0.86 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 57.0 ± 48.0 | 51.5 ± 35.1 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 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）：
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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 149 ± 42.5 | 158 ± 49.0 |
| $T_{max}$ (h) | 5.2 ± 0.39 | 5.0 ± 0.85 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1390 ± 389 | 1980 ± 690 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 35.2 ± 15.1 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 23.5 ± 8.16 | 47.0 ± 21.2 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出


*新薬承認情報提供時に置き換え

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

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| dasabuvir* | | |
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1430 ± 809 | 1300 ± 758 |
| $T_{max}$ (h) | 3.8 ± 1.0 | 3.4 ± 1.0 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 9560 ± 5580 | 9410 ± 6490 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 5.70 ± 0.85[c] |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 436 ± 314 | 408 ± 370 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 461 ± 365 | 343 ± 361 |
| dasabuvir* の[redacted] | | |
| N | 12 | 12 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 769 ± 250 | 781 ± 296 |
| $T_{max}$ (h) | 4.7 ± 1.1 | 4.3 ± 1.1 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4650 ± 1440 | 4930 ± 1750 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 5.89 ± 0.62[d] |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 195 ± 62.2 | 172 ± 67.4 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 157 ± 51.0 | 96.6 ± 38.7 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出
c. N = 11
d. N = 4

第 2 群で DAA が定常状態に到達したラルテグラビルに及ぼす影響を評価するため，ラルテグラビルの $C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$ の自然対数値で反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| | 中心値 | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 17 日目 | 3 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1776 | 764 | 2.326 | (1.655 – 3.267) |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 9728 | 4154 | 2.342 | (1.695 – 3.236) |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 331 | 166 | 1.999 | (1.168 – 3.421) |



*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群：ABT-450（第 3 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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 11[c] | 11[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 600 ± 356 | 865 ± 836 |
| $T_{max}$ (h) | 4.7 ± 0.90 | 4.9 ± 1.5 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 2920 ± 1380 | 4740 ± 4450 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 5.86 ± 0.80 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 17.6 ± 9.09 | 17.6 ± 19.5 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出
c. 被験者 1002 は試験期間 1 の 2 日目の朝投与後，有害事象のために試験を中止

リトナビル（第 3 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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 11[c] | 11[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1190 ± 368 | 1520 ± 323 |
| $T_{max}$ (h) | 4.6 ± 0.69 | 5.2 ± 2.4 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7540 ± 2390 | 9480 ± 1950 |
| $t_{1/2}$ [a,b] (h) | -- | 4.88 ± 1.03 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 42.5 ± 30.9 | 46.7 ± 25.1 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出
c. 被験者 1002 は試験期間 1 の 2 日目の朝投与後，有害事象のために試験を中止

薬物動態の結果（続き）：
ABT-267（第 3 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。

| パラメータ（単位） | 4 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID | 17 日目<br>ABT-267 25 mg QD +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ラルテグラビル 400 mg BID |
|---|---|---|
| N | 11[c] | 11[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 110 ± 42.6 | 126 ± 43.8 |
| $T_{max}$ (h) | 5.0 ± 0 | 5.1 ± 0.30 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 956 ± 355 | 1330 ± 424 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 32.5 ± 9.11 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 14.5 ± 6.09 | 27.1 ± 9.69 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 17 日目投与後のみ算出
c. 被験者 1002 は試験期間 1 の 2 日目の朝投与後，有害事象のために試験を中止

第 3 群で DAA が定常状態に到達したラルテグラビルに及ぼす影響を評価するため，ラルテグラビルの $C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$ の自然対数値で反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| | 中心値 | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 17 日目 | 3 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 863 | 710 | 1.216 | (0.783 – 1.888) |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4623 | 3840 | 1.204 | (0.742 – 1.953) |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 166 | 147 | 1.131 | (0.510 – 2.507) |

被験者 1002 は試験期間 1 の 2 日目の朝投与後，有害事象のために試験を中止

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。DAA とラルテグラビルの併用投与中に報告された有害事象の数は，第 1 群（ABT-450/r + dasabuvir* + ラルテグラビル）が最も多かった。しかし，有害事象（いずれも軽度）のうち治験薬との因果関係は関連ありが 5 件にとどまり，これらの有害事象を検討したところ，パターンはみられなかった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値異常の評価では，パターンや傾向は認められなかった。被験者 2 例に総ビリルビン値上昇が発現した。この総ビリルビン値の上昇は，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している。
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。1 例が，ラルテグラビル単独投与中に発現した有害事象が原因で試験を中止した。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。


*新薬承認情報提供時に置き換え

結論：ABT-450/r を dasabuvir* と併用投与したとき（第 1 群），ABT-450/r を ABT-267 と併用投与したとき（第 3 群）並びに ABT-450/r を dasabuvir* 及び ABT-267 と併用投与したとき（第 2 群），リトナビルの平均曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）はそれぞれ約 40%，20%及び 130%増加した。ラルテグラビルに関する米国の処方情報によれば，ラルテグラビルをオメプラゾールと併用投与するとラルテグラビルの曝露量が 3 倍に増加するが，用量調整は不要である。このため，ラルテグラビルを ABT-450/r と ABT-267 及び/又は dasabuvir* を併用投与する DAA 2 剤又は 3 剤との併用の場合，ラルテグラビルの用量調整は推奨されない。

試験間比較からは，ラルテグラビルの投与は，DAA の組み合わせを問わず DAA の曝露量に有意な影響を及ぼさないと思われることが示されている。それゆえ，ABT-450/r，ABT-267 及び/又は dasabuvir* は，ラルテグラビルと併用投与する場合に用量調整が不要である。

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。本試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG 所見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。1 例が，ラルテグラビル単独投与中に発現した有害事象が原因で試験を中止した。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。ビリルビン値上昇は，ABT-450 による OATP1B1 阻害と一致している。



*新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.7.6.47 M[redacted]-103 試験（5.3.3.4-18 項）［参考資料］

### 2.7.6.47.1 試験方法

表 2.7.6.47-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：<br>健康被験者を対象としてリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 の併用投与がシクロスポリンの薬物動態，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] | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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：<br>本試験の目的は以下のとおりであった。<br>• 健康被験者を対象として ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 の併用投与が，シクロスポリン（以下「CsA」）単回投与ときの薬物動態に及ぼす影響を評価すること。<br>• 定常状態における ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 に，CsA 単回併用投与の安全性及び忍容性を明らかにすること。<br>• CsA 単回投与が定常状態における ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 の薬物動態に及ぼす影響を明らかにすること。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

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 の両期間を完遂した。

次のとおり治験薬を投与した。

| | |
|---|---|
| レジメン A | シクロスポリン 100 mg を単回投与。 |
| レジメン B | 試験 1 日目及び 15 日目にシクロスポリン 10 mg 投与。試験 1 日目から 21 日目に，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」） ＋ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」）投与。 |
| レジメン C | シクロスポリン 100 mg を単回投与。 |
| レジメン D | 試験 1 日目及び 15 日目にシクロスポリン 10 mg 投与。試験 1 日目から 21 日目に，ABT-267 25 mg 1 日 1 回 ＋ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回投与。 |
| レジメン E | シクロスポリン 100 mg を単回投与。 |
| レジメン F | 試験 1 日目及び 15 日目にシクロスポリン 30 mg 投与。試験 1 日目から 21 日目に，ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回 ＋dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 ＋ABT-267 25 mg 1 日 1 回投与。 |

各群の試験期間 1 では，シクロスポリン錠をいずれも，10 時間以上絶食下に置いた後かつ昼食の約 4 時間前に水約 240 mL と共に毎日経口投与した。各群の試験期間 2 の試験 1 日目及び 15 日目には，シクロスポリン懸濁液を調製して投与した。他の治験薬は，朝投与分はすべて朝食を開始して約 30 分後に毎日水約 200 mL と共に，夕投与分は夕方の軽食を開始して約 30 分後に毎日水約 240 mL と共に経口投与した。

シクロスポリンの血液濃度用血液試料は，試験期間 1 試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，9，12，15，18，24 及び 48 時間後，及び試験期間 2 試験 1 日目及び 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，9，12，15，18，24，48，72，96，120 及び 144 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]」）の血液濃度用血液試料は，試験 14 日目及び 15 日目の投与前（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 9，12，17，19 及び 21 日目の朝 DAA 投与前並びに 21 日目の DAA 投与 24 時間後（22 日目）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，バリデート済みのたん白質沈殿及びオンライン固相抽出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，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の代謝物のアッセイは実施しなかった。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，4.91 ng/mL，0.424 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定めた。

CsA の血中濃度は，バリデート済みの MS/MS を伴う液/液抽出による液体クロマトグラフ法を用いて測定した。CsA の LLOQ は，血液試料 200 µL を用いて 5.0 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：48 例，組入れ被験者数：36 例，試験完了被験者数：35 例，安全性評価被験者数：36 例，薬物動態評価被験者数：34 例

本試験に参加した被験者 36 例の平均年齢は 31.1 歳（範囲 20–54 歳），平均体重 79.5 kg（範囲 56–103 kg），平均身長 174 cm（範囲 158–190 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，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と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 $kg/m^2$ 以上 30 $kg/m^2$ 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

| | ABT-267 | ABT-450 | リトナビル | dasabuvir* | シクロスポリン([redacted]) | シクロスポリン([redacted]) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | [redacted] 錠 | [redacted] 錠 | [redacted] | 錠剤 | SGC | 液剤 |
| 含量 (mg) | 25 mg | 50 mg | 100 mg | [redacted] mg | 100 mg | 100 mg/mL |
| 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% | 100.5% | 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]によって製造 | [redacted]によって製造 |
| 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 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 不明 | 不明 |
| 最終ロット番号 | [redacted]& | [redacted]& | [redacted]& | [redacted] | [redacted]& | [redacted]& |
| 有効期限 / 再検査期日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日&20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

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

a AbbVie, Ludwigshafen, ドイツ.

b AbbVie, Lake County, 米国.

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。第 3 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。



*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準

薬物動態：

ABT-267，ABT-450，リトナビル dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及び CsA 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られた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「$C_{max}$」），$C_{max}$ 到達時間（以下「$T_{max}$」），投与前血漿中濃度（以下「$C_{trough}$」，「$C_{24}$」，「$C_{12}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{24}$」），dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に関しては時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「$AUC_{12}$」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「$AUC_t$」），CsA に関しては時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「$AUC_{inf}$」，「$AUC_\infty$」），投与量で正規化した $C_{max}$，$C_{24}$，$C_{12}$，$AUC_t$ 及び $AUC_{inf}$，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。

CsA 存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を投与したときの DAA 2 剤又は DAA 3 剤の曝露量（試験 15 日目）と CsA 非存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を投与したときの定常状態での 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，CsA 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。CsA を DAA 2 剤又は DAA 3 剤と併用投与したときの CsA の試験 1 日目（試験期間 2）投与量正規化曝露量を CsA 単独投与時の試験 1 日目（試験期間 1）の投与量正規化曝露量と比較することによって，DAA 2 剤又は DAA 3 剤の単回投与が CsA 単回投与に及ぼす影響を評価した。CsA 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）の投与量正規化した CsA 曝露量と，CsA を単独投与した試験 1 日目（試験期間 1）の投与量正規化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 CsA 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：

ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 が CsA に及ぼす影響を評価するため，第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験期間 1 試験 1 日目並びに試験期間 2 試験 1 日目及び 15 日目のデータを用いて，CsA 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。第 4 群は実施しなかった。第 1 群，第 2 群及び第 3 群で別々に解析を実施した。モデルには，固定効果として 3 段階の試験日（「試験期間 1 試験 1 日目」，「試験期間 2 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。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 試験 1 日目」に対する「試験期間 1 試験 1 日目」の該当する値の比及び「試験期間 2 試験 15 日目」に対する「試験期間 1 試験 1 日目」の該当する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%信頼区間を求めた。

統計手法（続き）

薬物動態（続き）：

CsA が ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験期間 2 試験 14 日目並びに 15 日目のデータを用いて，ABT-450/r，dasabuvir* 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。第 1 群，第 2 群及び第 3 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 段階の試験日（「試験期間 2 試験 14 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 2 試験 15 日目」に対する「試験期間 2 試験 14 日目」の該当する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。

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」）別及び MedDRA 基本語別に，更に各投与群内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：CsA が ABT-450 及びリトナビルに及ぼす影響を評価するために，ABT-450 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実施した。CsA 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 及び $C_{12}$ の自然対数値で反復測定解析を実施した。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群（続き）

| 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) | 1170 | 1310 | 1.12 | 0.84 – 1.49 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6600 | 8050 | 1.22 | 1.01 – 1.48 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 26.5 | 35.5 | 1.34 | 1.13 – 1.57 |
| 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) | 1210 | 1190 | 0.99 | 0.83 – 1.18 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10100 | 10600 | 1.05 | 0.95 – 1.16 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 55.6 | 68.6 | 1.23 | 0.99 – 1.54 |
| dasabuvir* | | | 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) | 833 | 583 | 0.70 | 0.60 – 0.82 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5830 | 4090 | 0.70 | 0.63 – 0.78 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 215 | 167 | 0.78 | 0.67 – 0.90 |
| dasabuvir* の [redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 634 | 470 | 0.74 | 0.60 – 0.92 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4080 | 3160 | 0.77 | 0.67 – 0.89 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 142 | 130 | 0.92 | 0.77 – 1.09 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験期間 2 の 14 日目（P2D14）：ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. 試験期間 2 の 15 日目（P2D15）：ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg BID + CsA 10 mg 単回投与
d. 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（続き）：
DAA が CsA に及ぼす影響を評価するために，CsA の投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

| | CsA | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | P1D1[b] | P2D1[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 6.23 | 4.29 | 0.69 | 0.59 – 0.80 |
| $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 19.0 | 50.0 | 2.64 | 2.28 – 3.05 |
| $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 20.1 | 60.8 | 3.03 | 2.65 – 3.46 |
| $C_{24}$/D (ng/mL/mg) | 0.09 | 0.69 | 7.75 | 6.95 – 8.64 |
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | P1D1[b] | P2D15[e] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 6.23 | 5.71 | 0.92 | 0.79 – 1.07 |
| $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 19.0 | 73.3 | 3.86 | 3.34 – 4.48 |
| $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 20.1 | 90.0 | 4.49 | 3.93 – 5.12 |
| $C_{24}$/D (ng/mL/mg) | 0.09 | 1.20 | 13.5 | 12.1 – 15.0 |

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）：CsA 100 mg 単回投与
c. 試験期間 2 の 1 日目（P2D1）：CsA 10 mg 単回投与 + DAA1 日目投与（ABT-450/r 150/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID）
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. 試験期間 2 の 15 日目（P2D15）：CsA 10 mg 単回投与 + 定常状態での DAA（ABT-450/r 150/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID）

第 2 群：CsA 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 の自然対数値で反復測定解析を実施した。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 2 群（続き）：

| 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) | 701 | 973 | 1.39 | 1.10 – 1.75 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 4430 | 6440 | 1.46 | 1.29 – 1.64 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 21.9 | 25.9 | 1.18 | 1.08 – 1.30 |
| 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) | 1190 | 1340 | 1.13 | 0.94 – 1.35 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9130 | 10900 | 1.20 | 1.10 – 1.30 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 49.4 | 54.5 | 1.11 | 0.89 – 1.37 |
| 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) | 104 | 110 | 1.06 | 1.02 – 1.11 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1230 | 1340 | 1.10 | 1.07 – 1.12 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 23.9 | 26.2 | 1.10 | 1.06 – 1.14 |

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 QD
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD + CsA 10 mg 単回投与
d. 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（続き）：
DAA の CsA に及ぼす影響を評価するために，CsA の投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

| | CsA | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | P1D1[b] | P2D1[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 5.90 | 3.95 | 0.67 | 0.59 – 0.76 |
| $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 17.2 | 44.5 | 2.60 | 2.21 – 3.04 |
| $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 18.1 | 51.2 | 2.83 | 2.42 – 3.31 |
| $C_{24}$/D (ng/mL/mg) | 0.08 | 0.52 | 6.72 | 5.55 – 8.13 |
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | P1D1[b] | P2D15[e] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 5.90 | 4.87 | 0.83 | 0.72 – 0.94 |
| $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 17.2 | 64.2 | 3.74 | 3.19 – 4.39 |
| $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 18.1 | 77.5 | 4.28 | 3.66 – 5.01 |
| $C_{24}$/D (ng/mL/mg) | 0.08 | 1.00 | 12.8 | 10.6 – 15.6 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P1D1：CsA 100 mg 単回投与
c. P2D1：CsA 10 mg 単回投与 ＋DAA1 日目投与（ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD）
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. P2D15：CsA 10 mg 単回投与 ＋ 定常状態での DAA（ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD）

第 3 群： CsA 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 の自然対数値で反復測定解析を実施した。CsA 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 及び $C_{12}$ の自然対数値で反復測定解析を実施した。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 3 群（続き）：

| 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) | 1140 | 1640 | 1.44 | 1.16 – 1.78 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6970 | 12000 | 1.72 | 1.49 – 1.99 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 32.3 | 59.9 | 1.85 | 1.58 – 2.18 |
| 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) | 1290 | 1160 | 0.90 | 0.78 – 1.04 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10400 | 11500 | 1.11 | 1.04 – 1.19 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 62.1 | 92.7 | 1.49 | 1.28 – 1.74 |
| 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) | 141 | 140 | 0.99 | 0.92 – 1.07 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1580 | 1700 | 1.08 | 1.05 – 1.11 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 30.0 | 34.6 | 1.15 | 1.08 – 1.23 |

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 QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + CsA 30 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

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 3 群（続き）：

| | dasabuvir* | | 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) | 1020 | 677 | 0.66 | 0.58 – 0.75 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7120 | 4990 | 0.70 | 0.65 – 0.76 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 276 | 211 | 0.76 | 0.71 – 0.82 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 698 | 542 | 0.78 | 0.69 – 0.87 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4320 | 3800 | 0.88 | 0.80 – 0.96 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 148 | 161 | 1.09 | 0.99 – 1.20 |

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 QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + CsA 30 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 CsA に及ぼす影響を評価するために，CsA の投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 3 群（続き）：

| | CsA | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | P1D1[b] | P2D1[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 6.22 | 3.96 | 0.64 | 0.54 – 0.75 |
| $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 19.7 | 54.9 | 2.78 | 2.31 – 3.35 |
| $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 20.7 | 62.9 | 3.04 | 2.51 – 3.69 |
| $C_{24}$/D (ng/mL/mg) | 0.082 | 0.57 | 6.97 | 6.15 – 7.91 |
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | P1D1[b] | P2D15[e] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 6.22 | 6.29 | 1.01 | 0.85 – 1.20 |
| $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 19.7 | 112 | 5.69 | 4.67 – 6.93 |
| $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 20.7 | 120 | 5.82 | 4.73 – 7.14 |
| $C_{24}$/D (ng/mL/mg) | 0.082 | 1.29 | 15.8 | 13.8 – 18.1 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P1D1：CsA 100 mg 単回投与
c. P2D1：CsA 30 mg 単回投与 ＋DAA1 日目投与（ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID）
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. P2D15：CsA 30 mg 単回投与 ＋ 定常状態での DAA（ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID）

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 CsA と併用投与したときの被験者の忍容性は良好であった。有害事象はまれであり，ほとんどが軽度かつ自然治癒した。報告された有害事象にパターンはみられなかった。本試験では，試験投与下で発現した有害事象のうち被験者 2 例以上の報告があったのは，頭痛，傾眠及び不眠症のみであった。
本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。
本試験において，臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値には，臨床的に意味のある又は意義が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：

DAA 2 剤併用 ＋CsA

本試験で用いた組み合わせ（ABT-450/r + dasabuvir* 又は ABT-450/r + ABT-267）に関わりなく，ABT-267 及びリトナビルの曝露量（$C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）は，CsA を単回投与したときとしなかったときでは同程度（20%以下の増加）であった。DAA 2 剤のみを併用投与したときと比較して，DAA 2 剤に CsA を併用投与したとき，ABT-450 の曝露量（$C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）は軽度に増加（50%未満の増加）したが，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の曝露量（$C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$）は少量低下（30%以下の低下）した。

定常状態に到達した DAA 2 剤併用投与下での CsA の投与量正規化 $C_{24}$，$AUC_t$ 及び $AUC_{inf}$ は，CsA を単独投与したときの曝露量のそれぞれ 13 から 14 倍，3.7 から 3.9 倍及び 4.3 から 4.5 倍であった。

DAA 3 剤併用 ＋CsA

定常状態での ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* のみの併用投与と比較して，DAA 3 剤を CsA と併用投与したとき，ABT-450 の $C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$ はそれぞれ 44%，85%及び 72%の有意な増加がみられたが，リトナビルの曝露量（$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）の増加は 50%未満であった。ABT-267 の曝露量（$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）は，8%から 15%とごくわずかな増加であった。dasabuvir* の曝露量（$C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$）は 35%未満の軽度な低下を示した。これと同じく，dasabuvir* の [redacted] の $C_{max}$ 及び $AUC_{12}$ も 12%から 22%低下した。

定常状態に到達した DAA 3 剤併用投与に CsA を加えて投与したとき，CsA の投与量正規化 $C_{24}$，$AUC_t$ 及び $AUC_{inf}$ は，CsA を単独投与したときの曝露量のそれぞれ 15.7 倍，5.6 倍及び 5.8 倍であった。

本試験の試験成績から考えて，平均的には，CsA を投与されている被験者に ABT-450/r を ABT-267 及び / 又は dasabuvir* と共に投与する併用レジメンを開始するときには，CsA の 1 日総投与量を DAA 投与前の 1/5 に減量し，$C_{24}$（トラフ濃度）が試験前のレベルと同程度まで達するよう 1 日 1 回投与する必要がある。HCV 感染被験者での安全性及び有効性のデータから考えて，DAA 曝露量の変化は，臨床的に意義のあるものではないと予想する。このため，CsA と併用投与するときに ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の用量調整は不要である。

本試験の投与群すべてにおいて，DAA を CsA と併用投与したときの被験者の忍容性は良好であった。有害事象はまれであり，ほとんどが軽度かつ自己限局的であった。報告された有害事象や臨床検査値異常にパターンはみられなかった。本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。

## 2.7.6.48 M[redacted]-491 試験（5.3.3.4-19 項）［参考資料］

### 2.7.6.48.1 試験方法

表 2.7.6.48-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：<br>健康被験者を対象としてリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 併用投与がタクロリムスの薬物動態，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] | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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：<br>本試験の目的は以下のとおりであった。<br>• 健康被験者を対象として，ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 の併用投与がタクロリムスの単回併用投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること。<br>• 定常状態における ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 に，タクロリムスを単回併用投与したときの安全性及び忍容性を明らかにすること。<br>• タクロリムス単回投与が定常状態における ABT-450/r，dasabuvir* 及び / 又は ABT-267 の薬物動態に及ぼす影響を明らかにすること。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

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。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。

次のとおり治験薬を投与した。

| | |
|---|---|
| レジメン A | タクロリムス 2 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 28 日目まで，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」） + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回（以下「QD」）を併用投与。試験 15 日目にタクロリムス 0.5 mg を単回投与。 |
| レジメン C | タクロリムス 2 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 28 日目まで，ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回を併用投与。試験 15 日目にタクロリムス 0.5 mg を単回投与。 |
| レジメン E | タクロリムス 2 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 F | 試験 1 日目から 28 日目まで，dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 + ABT-450/r 150/100 mg 1 日 1 回を併用投与。試験 15 日目にタクロリムス 2 mg を単回投与。 |

試験期間 1 ではタクロリムスは，10 時間以上絶食後かつ昼食の約 4 時間前に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。試験期間 2 では治験薬は，朝投与分は朝食を開始して約 30 分後，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。

タクロリムスの血液試料は，試験期間 1 試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12 及び 16 時間後，及び試験期間 2 試験 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12 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，試験期間 1 試験 2 日目から 7 日目まで及び試験期間 2 試験 16 日目から 28 日目までの朝，タクロリムスを投与する前に採取した。ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 [redacted]（[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 1，2，3，4，6，9，12，15 及び 18 時間後及び試験 15 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，9，12，15，18 及び 24 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 9，12，17，19，21，23 及び 27 日目の朝，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）を投与する前，並びに試験 28 日目に DAA を投与した 24 時間後の試験 29 日目に採取した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の血漿中濃度は，バリデート済みのたん白質沈殿及びオンライン固相抽出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，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，4.91 ng/mL，0.424 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定めた。

タクロリムスの血中濃度は，バリデート済みのたん白質沈殿後液 / 液抽出するタンデム質量分析検出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。タクロリムスの LLOQ は，血液試料 125 µL を用いて 0.250 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：48 例，組入れ被験者数：36 例（第 4 群は実施せず），試験完了被験者数：35 例，安全性評価被験者数：36 例，薬物動態評価被験者数：35 例

本試験に参加した被験者 36 例の平均年齢は 37.0 歳（範囲 24–55 歳）で，平均体重 82.6 kg（範囲 59–101 kg），平均身長 176 cm（範囲 154–194 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，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊法 1 つ以上を実施していた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は，18 $kg/m^2$ 以上 30 $kg/m^2$ 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

| | ABT-267 | ABT-450 | リトナビル | dasabuvir* | タクロリムス | タクロリムス |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | [redacted]錠 | [redacted]錠 | [redacted] | 錠剤 | カプセル | カプセル |
| 含量 (mg) | 25 mg | 50 mg | 100 mg | [redacted]mg | 0.5 mg | 1 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% | 100.5% | 100.8% | 100.1% | 不明 | 不明 |
| 製造施設 | AbbVie LU[a] | AbbVie LC[b] | AbbVie LC[b] | AbbVie LC[b] | [redacted]によって製造 | [redacted]によって製造 |
| 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 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 不明 | 不明 |
| 最終ロット番号 | [redacted]及び[redacted] | [redacted]及び[redacted] | [redacted]及び[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 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

[redacted]; [redacted]; [redacted]カプセル

a AbbVie, Ludwigshafen, ドイツ.

b AbbVie, Lake County, 米国

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。第 3 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。



*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準

薬物動態：

ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及びタクロリムスの薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「$C_{max}$」），$C_{max}$ 到達時間（以下「$T_{max}$」），投与前血漿中濃度（以下「$C_{trough}$」，「$C_{24}$」，「$C_{12}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{24}$」），dasabuvir* 並びに dasabuvir* の[redacted]に関しては時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「$AUC_{12}$」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「$AUC_t$」）及びタクロリムスに関しては時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「$AUC_{inf}$」，「$AUC_\infty$」），投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$，$C_{12}$，$AUC_t$，$AUC_{inf}$，見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）並びに終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）であった。

タクロリムス存在下で DAA 2 剤又は DAA 3 剤を投与したときの DAA 2 剤又は DAA 3 剤の曝露量（試験 15 日目）とタクロリムス非存在下で 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，タクロリムス単回投与の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。タクロリムスを 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）のタクロリムスの投与量正規化曝露量とタクロリムスを単独投与した試験 1 日目（試験期間 1）の投与量正規化曝露量と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 剤の単回投与したタクロリムス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 及び臨床検査の結果に基づいて評価した。

統計手法

薬物動態：

ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 がタクロリムスに及ぼす影響を評価するため，全投与群の試験期間 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て，タクロリムスの $C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC の自然対数値で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。モデルには，固定効果として 2 段階の試験日（「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 2 試験 15 日目」に対する「試験期間 1 試験 1 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%信頼区間を求めた。

タクロリムスが ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 に及ぼす影響を評価するため，全投与群の試験期間 2 の試験 14 日目並びに 15 日目のデータを用いて，ABT-450/r，dasabuvir* 及び ABT-267 の $C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC の自然対数値で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。モデルには，固定効果として 2 段階の試験日（「試験期間 2 試験 14 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 2 試験 15 日目」に対する「試験期間 2 試験 14 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%信頼区間を求めた。

試験 9，12，14 及び 15 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 DAA 分析対象物質（該当する場合）の定常状態を評価した。投与群ごとに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。第 4 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」）別及び 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：タクロリムスが ABT-450 及びリトナビルに及ぼす影響を評価するために，ABT-450 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実施した。タクロリムスが 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 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 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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) | 953 | 466 | 0.49 | 0.39 – 0.62 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 5170 | 3100 | 0.60 | 0.52 – 0.69 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 17.7 | 13.6 | 0.77 | 0.70 – 0.84 |
| 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) | 2120 | 1170 | 0.55 | 0.47 – 0.66 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 11400 | 8430 | 0.74 | 0.68 – 0.81 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 31.2 | 37.7 | 1.21 | 1.10 – 1.32 |
| dasabuvir* | | | 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) | 881 | 579 | 0.66 | 0.59 – 0.73 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5320 | 4070 | 0.77 | 0.70 – 0.84 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 176 | 161 | 0.92 | 0.85 – 0.99 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 600 | 372 | 0.62 | 0.52 – 0.75 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 3450 | 2470 | 0.72 | 0.63 – 0.82 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 101 | 85.9 | 0.85 | 0.78 – 0.93 |

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 +dasabuvir*[redacted] mg BID

c. 試験期間 2，試験 15 日目（P2D15）：ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir*[redacted] mg BID + タクロリムス 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



*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）：

DAA がタクロリムスに及ぼす影響を評価するために，タクロリムスの投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

| タクロリムス | | | 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) | 3.76 | 14.0 | 3.71 | 3.04 – 4.53 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 30.6 | 1810 | 59.3 | 40.4 – 87.0 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 38.0 | 2990 | 78.6 | 55.3 – 112 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 0.33 | 8.21 | 25.1 | 17.6 – 36.0 |

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）：タクロリムス 2 mg 単回投与

c. 試験期間 2，試験 15 日目（P2D15）：ABT-450/r 150/100 mg +dasabuvir* [redacted] mg BID + タクロリムス 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

第 2 群：自然対数値に変換した ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC に対して反復測定解析を実施して，タクロリムスが ABT-450，リトナビル及び ABT-267 に及ぼす影響を評価した。



*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群（続き）：

| 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) | 263 | 186 | 0.71 | 0.55 – 0.91 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1810 | 1430 | 0.79 | 0.69 – 0.92 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 10.8 | 9.07 | 0.84 | 0.74 – 0.97 |
| 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) | 1650 | 1390 | 0.84 | 0.76 – 0.93 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9690 | 8630 | 0.89 | 0.85 – 0.93 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 39.5 | 41.0 | 1.04 | 0.96 – 1.13 |
| 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) | 94.1 | 88.6 | 0.94 | 0.89 – 1.00 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1070 | 1020 | 0.95 | 0.91 – 1.00 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 22.1 | 21.0 | 0.95 | 0.92 – 0.99 |

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 QD
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD + タクロリムス 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

薬物動態の結果（続き）：

第 2 群（続き）：

DAA がタクロリムスに及ぼす影響を評価するために，タクロリムスの投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

| | タクロリムス | | 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) | 4.04 | 17.2 | 4.27 | 3.49 – 5.22 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 32.6 | 2040 | 62.8 | 48.6 – 81.2 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 41.2 | 3540 | 85.8 | 67.9 – 108 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 0.37 | 9.08 | 24.6 | 19.7 – 30.8 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. P1D1：タクロリムス 2 mg 単回投与

c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD + タクロリムス 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

第 3 群：タクロリムスが 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 の自然対数値で反復測定解析を実施した。タクロリムスが 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 及び $C_{12}$ 自然対数値で反復測定解析を実施した。

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群（続き）：

| 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) | 649 | 372 | 0.57 | 0.42 – 0.78 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3570 | 2360 | 0.66 | 0.54 – 0.81 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 16.3 | 11.8 | 0.73 | 0.66 – 0.80 |
| 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 | 1640 | 0.76 | 0.63 – 0.91 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 11800 | 10300 | 0.87 | 0.79 – 0.97 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 45.7 | 47.0 | 1.03 | 0.89 – 1.19 |
| 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) | 103 | 95.7 | 0.93 | 0.88 – 0.99 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1280 | 1190 | 0.94 | 0.89 – 0.98 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 28.5 | 26.7 | 0.94 | 0.91 – 0.96 |

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 QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + タクロリムス 2 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 3 群（続き）：

| | dasabuvir* | | 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) | 859 | 727 | 0.85 | 0.73 – 0.98 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5820 | 5260 | 0.90 | 0.80 – 1.02 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 228 | 229 | 1.01 | 0.91 – 1.11 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 461 | 360 | 0.78 | 0.62 – 0.98 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 2680 | 2210 | 0.82 | 0.70 – 0.97 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 85.0 | 81.8 | 0.96 | 0.84 – 1.10 |

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 QD +dasabuvir*[redacted] mg BID
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID + タクロリムス 2 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

DAA がタクロリムスに及ぼす影響を評価するために，タクロリムスの $C_{max}$，$C_{24}$ 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

| | タクロリムス | | 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) | 5.28 | 21.1 | 3.99 | 3.21 – 4.97 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 48.2 | 1930 | 40.1 | 31.1 – 51.7 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 55.9 | 3190 | 57.1 | 45.5 – 71.7 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 0.50 | 8.24 | 16.6 | 13.0 – 21.2 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. P1D1：タクロリムス 2 mg 単回投与
c. P2D15：ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID + タクロリムス 2 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 をタクロリムスと併用投与したときの被験者の忍容性は良好であった。試験投与下で発現が報告された有害事象は，中等度かつ自然治癒する事象のみである。それら有害事象には治験責任医師によって DAA との因果関係は関連ありと評価されたものはなく，タクロリムスと因果関係が関連ありと評価されたものは 1 件（嘔吐）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。
本試験では，臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値に，臨床的に意味のある又は臨床的な意義のある傾向は認められなかった。DAA をタクロリムスと併用投与したとき，安全性に関する新たなに特定された徴候や予測外の毒性は観察されなかった。

結論：

DAA 2 剤併用 + タクロリムス

本試験で用いた DAA 2 剤の組み合わせ（ABT-450/r + dasabuvir* の併用又は ABT-450/r + ABT-267 の併用）に関わりなく，タクロリムスを単回併用投与したとき，ABT-450 の曝露量（$C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）は 16%から 51%の低下となり，リトナビルの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{24}$）は 11%から 45%の低下となったのに対して，リトナビルの $C_{24}$ は 4%から 21%の増加となった。DAA 2 剤のみを併用投与したときと比較して，DAA 2 剤にタクロリムスを併用投与したとき，ABT-267 の曝露量（$C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）は同程度であったが（6%以下の低下），dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量（$C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$）は軽度に低下（38%以下）した。

定常状態に到達した ABT-450/r 及び dasabuvir* 又は ABT-267 の存在下での，タクロリムスの投与量正規化 $C_{max}$，$AUC_t$，$AUC_{inf}$ 及び $C_{24}$ は，タクロリムスを単独投与したときの曝露量に対してそれぞれ 3.7 倍から 4.3 倍，59 倍から 63 倍，79 倍から 86 倍及び 25 倍であった。タクロリムスの $t_{1/2}$ は，29–32 時間から DAA の存在下では 242–253 時間に延長した。

DAA 3 剤併用 + タクロリムス

定常状態での ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の DAA 3 剤併用投与下においてタクロリムスを単回併用投与したとき，ABT-450 の $C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$ にはそれぞれ 43%，27%及び 34%の有意な低下がみられたのに対し，リトナビルの $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ は 25%未満の低下で，DAA 3 剤併用にタクロリムスを併用投与したときの $C_{24}$ には変化がみられなかった。DAA 3 剤のみの併用投与と比較して，DAA 3 剤をタクロリムスと併用投与したとき，ABT-267 の曝露量（$C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$）は同程度であったが（7%以下の低下），dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量（$C_{max}$，$C_{12}$ 及び $AUC_{12}$）は軽度に低下（22%以下）した。

定常状態に到達した DAA 3 剤の併用投与に，タクロリムスを併用投与したときのタクロリムスの投与量正規化 $C_{max}$，$AUC_t$，$AUC_{inf}$ 及び $C_{24}$ は，タクロリムスを単独投与したときの曝露量に対してそれぞれ 4 倍，40 倍，57 倍及び 17 倍であった。タクロリムスの $t_{1/2}$ は，32 時間から DAA 3 剤存在下で 232 時間に延長した。

本試験の試験成績から考えて，タクロリムス投与中の被験者が DAA 併用レジメンを開始する場合，タクロリムスの用量を 0.5 mg/週に減量するべきである。その後の投与量及び投与頻度に関する調整は，当該被験者ごとの薬物濃度データに基づいて行う。タクロリムスと併用投与する際，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び ABT-267 の用量調整は推奨されない。

本試験でタクロリムスと併用投与したときの DAA の安全性プロファイルは，DAA のみを単独投与したときと同程度と思われる。

## 2.7.6.49 M[redacted]-997 試験（5.3.3.4-20 項）［参考資料］

### 2.7.6.49.1 試験方法

表 2.7.6.49-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：安定化したメサドン維持療法中の被験者を対象としてリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び / 又は dasabuvir* の併用投与がメサドンの薬物動態，薬力学，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 | |
| 治験調整医師：[redacted] | |
| 治験実施施設：治験実施施設 2 施設（米国の 1 施設及びカナダの 1 施設）が本試験を実施し，治験薬の提供を受けた。 | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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，定常状態の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）の投与が定常状態のメサドン（*R*-メサドン及び *S*-メサドン）の薬物動態に及ぼす影響を評価すること，定常状態の DAA の投与が安定化したメサドン維持療法の薬力学的作用に及ぼす影響を評価すること，安定化したメサドン維持療法中に DAA 及びメサドンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること，メサドンを併用投与したときの DAA 及び代謝物の薬物動態の特徴を明らかにすること，並びに様々な投与方法が DAA 及びメサドンの薬物動態に及ぼす影響の特徴を明らかにすることにあった。 | |
| 方法：本試験は，メサドン及び DAA との併用投与を評価する第 I 相多施設共同非盲検逐次反復投与試験であった。第 1 群は，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の DAA 3 剤併用レジメンを対象とした。第 2 群は，ABT-450/r/ABT-267 併用の DAA 2 剤併用レジメンを対象とした。第 1 群及び第 2 群で投与した ABT-267，ABT-450 及びリトナビルはそれぞれ，[redacted] 錠，[redacted] 錠及び [redacted] カプセル [redacted] であった。第 3 群は，ABT-450，ABT-267 及びリトナビル（以下「ABT-450/r/ABT-267」）の配合錠に dasabuvir* を併用投与する DAA 3 剤併用レジメンに加えて，この DAA 3 剤を投与した約 4 時間後にメサドンを投与した。任意の第 4 群は実施しなかった。メサドン維持療法（以下「MMT」）を 14 日間以上受けており，健康状態が概して良好な成人男女被験者（N = 36）を選択基準に従って選択して本試験に組入れた。各群それぞれ被験者 12 例から成った。<br>全投与群とも，試験–7 日から–1 日の試験スクリーニング期間中，被験者は処方医の指示に従って通常どおりメサドンを連日服用した。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

第 1 群及び第 2 群，試験 1 日目から 8 日目及び 23 日目から 25 日目：試験 1 日目の朝から試験スタッフがメサドンを投与した。投与期間を通して，メサドンは朝食を開始した約 30 分後に非絶食下で処方医の指示どおり投与した。

第 3 群，試験 1 日目から 8 日目及び 23 日目から 25 日目：試験 1 日目から試験スタッフがメサドンを投与した。投与期間を通して，メサドンは標準化した昼食を開始して約 30 分後に非絶食下で処方医の指示どおり投与した。

第 1 群及び第 2 群，試験 9 日目から 22 日目：メサドンは，試験スタッフが処方医の指示どおり，DAA と併用投与した。これらの薬剤は非絶食下で投与した。試験 9 日目から 22 日目まで，メサドンを含む治験薬はいずれも，朝投与分はすべて朝食を開始して約 30 分後，夕投与分の dasabuvir* は夕方の軽食を開始して約 30 分後に毎日投与した。

第 3 群，試験 9 日目から 22 日目：すべての DAA 剤（ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*）は，朝投与分はすべて朝食を開始して約 30 分後，夕投与分の dasabuvir* は夕方の軽食を開始して約 30 分後に投与した。メサドンは，標準化した昼食を開始して約 30 分後かつ DAA を投与した約 4 時間後に毎日投与した。

dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血液試料採取（静脈穿刺）：

第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験 9 日目から 25 日目－DAA/リトナビルの試料採取：試験 9 日目及び 22 日目の朝投与前並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後に集中的薬物動態測定用試料を採取した。更に，試験 9 日目の朝に DAA を投与して 24 時間後（試験 10 日目）に血液試料を採取した。このほか，試験 22 日目の朝に DAA を投与して 24 時間後（試験 23 日目），48 時間後（試験 24 日目）及び 72 時間後（試験 25 日目）又は被験者が有害事象のために試験を中止する時点で試料を採取した。また，試験 11，13，15，17 及び 21 日目の朝投与する前にトラフ濃度測定用試料を採取した。dasabuvir*，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の濃度測定用血液試料は，エチレンジアミン四酢酸（以下「EDTA」）カリウム（K2）を含有する 3 mL 真空採血管に採取した。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。

*R*-メサドン及び *S*-メサドンの血液試料の採取：

第 1 群及び第 2 群，メサドンの試料採取：メサドンの血液試料を次のスケジュールに従って採取した。試験 1 日目から 8 日目：試験 8 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後に集中的に薬物動態測定用試料を採取した。試験 7 日目にメサドンを投与する前に，トラフ濃度測定用試料を採取した。試験 9 日目から 25 日目：試験 9 日目及び 22 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後に集中的薬物動態測定用試料を採取した。更に，試験 10 日目には，試験 9 日目に治験薬を投与して 24 時間後に投与する前に試料を採取した。このほか，試験 22 日目に投与して 24 時間後（試験 23 日目）に試料を採取した。また，試験 11，13，15，17，21，24 及び 25 日目の朝投与前又は被験者が有害事象のために試験を中止する時点でトラフ濃度測定用試料を採取した。

| |
|---|
| 方法（続き）：<br>第 3 群，メサドンの試料採取：メサドンの濃度測定用血液試料を次のスケジュールに従って採取した。試験 1 日目から 8 日目：試験 8 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9 及び 12 時間後に集中的に薬物動態測定用試料を採取した。試験 7 日目にメサドンを投与する前にトラフ濃度測定用試料を採取した。試験 9 日目から 25 日目：試験 9 日目及び 22 日目の投与前並びに投与 1，2，3，4，5，6，9 及び 12 時間後に集中的に薬物動態測定用試料を採取した。更に，試験 10 日目には，試験 9 日目にメサドンを投与して 24 時間後に投与する前に試料を採取した。このほか，試験 22 日目にメサドンを投与して 24 時間後（試験 23 日目）に試料を採取した。また，試験 11，13，15，17，21，24 及び 25 日目又は有害事象のために被験者が試験を中止する時点で，トラフ濃度測定用試料を採取した。メサドン濃度測定用の血液試料は，K2 EDTA を含有する 3 mL 真空採血管に採取した。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。<br>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（以下「MS」）検出を伴う 96 ウェルたん白質沈殿及びオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて AbbVie で測定した。定量下限（以下「LLOQ」）は次のとおり，ABT-450，0.595 ng/mL；リトナビル，4.71 ng/mL；ABT-267，0.417 ng/mL；dasabuvir*，[redacted] ng/mL 及び dasabuvir* の[redacted]，[redacted] ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を受け取り，計 1024 試料を分析した。<br>*R*-メサドン及び *S*-メサドンの血漿中濃度は，MS/MS 検出を伴う超高速液体クロマトグラフ法を用いて[redacted]で測定した。*R*-メサドン及び *S*-メサドンの LLOQ は 1 ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を受け取り，計 1388 試料を分析した。 |
| 被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：最大 48 例，組入れ被験者数：36 例，試験完了被験者数：30 例，安全性評価被験者数：36 例，薬物動態評価被験者数：35 例<br>本試験に参加した被験者 36 例の平均年齢は 34.7 歳（範囲 21–51 歳）で，平均体重 74.1 kg（範囲 48.5–96.4 kg），平均身長 170.1 cm（範囲 157.6–188.8 cm）であった。 |
| 診断と主な組入れ基準：被験者は，18 歳以上 65 歳以下の男女志願者を受け入れた。被験者は，クリニックに登録されてメサドン（市販製剤）を 1 日 1 回（以下「QD」）20 から 120 mg で個人別に一定用量の投与をスクリーニングの前 14 日間以上にわたって 1 日 1 回経口投与されており，処方医の指示で示されるようにメサドンを服用することに同意し，かつ，進行中のメサドンの投与をスクリーニング時から試験 25 日目（又は被験者が試験を中止する時点）まで維持しており，本試験に組入れられる前に治験依頼者から提供された日誌に試験–7 日から–1 日までのメサドンの服用を毎日記録することに同意していた。また，当該被験者がメサドン維持プログラムの在籍確認をする許可を与えること，本試験への参加について話し合うこと，試験後もプログラムに従って，治療を継続するために被験者がどのようにすればよいかを話し合うこと，及び中断することなく維持療法を確保することに同意していた。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* | ABT-450/r/ABT-267 配合錠 |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | [redacted] 錠 | [redacted]錠 | [redacted] | 錠剤 | 錠剤 |
| 投与方法 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 |
| 含量 (mg) | 25 | 50 | 100 | [redacted] | 75/50/12.5 |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] 及び [redacted] | [redacted] | [redacted] |

投与期間：メサドンは 25 日間投与し，DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用レジメンは 14 日間投与した。

評価基準

薬物動態：ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及び *R*-メサドン及び *S*-メサドンの薬物動態値は，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「$T_{max}$」），朝投与 12 又は 24 時間後の血漿中濃度（1 日 2 回［以下「BID」］投与レジメンは「$C_{12}$」のみ，1 日 1 回及び 1 日 2 回の投与レジメンは「$C_{24}$」），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 回投与のみ），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{24}$」，1 日 1 回投与のみ）であった。投与量で正規化した $C_{max}$，$AUC_{12}$ 又は $AUC_{24}$ 及び $C_{12}$ 又は $C_{24}$ の値は，これらの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。試験 22 日目（DAA のみ投与）では，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「$t_{1/2}$」）を算出した。

薬力学：

Short Opiate Withdrawal Scale（以下「SOWS」）：SOWS に対する回答を，メサドン投与と関連する特定期間（試験 8 日目，9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）と結びつけた。被験者は，挙げられた症状 10 項目に関して自身が過去 24 時間以内に経験した症状の程度を示した。この各項目の尺度を次のとおりスコア化した。なし ＝0；軽度 ＝1；中等度=2；重度 ＝3。SOWS のスコアは，各項目のスコアを総計して算出した（SOWS スコアは 0–30 の範囲になる）。

Desire for Drugs Questionnaire（以下「DDQ」）Heroin：DDQ Heroin に対する回答を，メサドン投与と関連する特定期間（試験 8 日目，9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）と結びつけた。13 項目それぞれを次のとおり別々の尺度（欲求及び意志，制御及び負の強化）に結びつけた。欲求と意志：D1 + D2 + D4 + D6 + D9 + D12 +D13；制御：D3 + D7；負の強化：D8 + D11 + D5 + D10。

瞳孔測定：瞳孔の反応及びサイズを評価する測定値をメサドン投与と関連する特定期間（試験 8 日目，9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）と結びつけた。次のパラメータを測定した。投与後瞳孔径（以下「Pd」）（mm）。

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：DAA がメサドンに及ぼす影響を評価するため，第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験 8 日目及び 22 日目のデータを用い，*R*-メサドン及び *S*-メサドンの $C_{max}$，$C_{trough}$，AUC 及び $T_{max}$ の自然対数値で反復測定解析を実施した。任意の第 4 群は実施しなかった。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。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た「試験 8 日目」に対する「試験 22 日目」の比を求めることによって，メサドンの $C_{max}$ 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，これらの比の推定値の 90%信頼区間を求めた。

薬力学：メサドンの SOWS 値及び DDQ 値を表にまとめ，要約統計量を算出した。投与群ごとに，メサドン単独投与レジメンとメサドン及び DAA との併用投与レジメンとの間の傾向を比較するため，有用かつ適切であれば図表を示した。

瞳孔測定変数 Pd でも，投与群ごとにメサドン単独投与レジメン（試験 8 日目に測定）とメサドン及び DAA との併用投与レジメン（試験 9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目に測定）を比較するため，図表を示した。有用かつ適切であれば，多水準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。固定効果として相互作用項のほかレジメン，試験日及び測定時点を，ランダム効果として被験者を組込んで線形混合効果解析によってモデルを実行した。このモデルの枠組み内で，有意水準 0.05 とする検定によって，試験 22 日目の Pd 値を試験 8 日目の Pd 値と比較した。Pd では，対数変換を用いることになると考えられた。しかし，正規分布という仮説が大きく損なわれる場合には，適切な変換法を探した。

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。試験期間区分は次のとおりであった。第 1 群：2 試験期間区分：メサドンでの試験 1 日目から 8 日目まで及びメサドン及び DAA との併用での試験 9 日目から試験完了まで。第 2 群：2 試験期間区分：メサドンでの試験 1 日目から 8 日目まで及びメサドン及び DAA との併用での試験 9 日目から試験完了まで。第 3 群：2 試験期間区分：メサドンでの試験 1 日目から試験 8 日目まで及びメサドン及びを DAA との併用での試験 9 日目から試験完了まで。任意の第 4 群は実施しなかった。

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
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。

| ABT-450<br>薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 124 ± 113 | 153 ± 97.1 |
| $T_{max}$ (h) | 5.3 ± 0.9 | 4.8 ± 0.8 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 711 ± 377 | 809 ± 352 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 8.74 ± 2.70 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 5.84 ± 2.13 | 6.13 ± 2.85 |

a 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

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。

| リトナビル<br>薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 784 ± 451 | 1560 ± 763 |
| $T_{max}$ (h) | 5.3 ± 0.9 | 4.6 ± 0.7 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 5240 ± 2240 | 9560 ± 4080 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 6.73 ± 2.00 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 56.4 ± 21.8 | 83.3 ± 42.3 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出



*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）：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。

| ABT-267<br>薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 78.2 ± 19.8 | 85.0 ± 26.0 |
| $T_{max}$ (h) | 5.3 ± 0.7 | 4.7 ± 0.9 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 713 ± 163 | 1030 ± 333 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 28.9 ± 8.42 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 11.6 ± 3.18 | 23.3 ± 8.30 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]（第 1 群）の薬物動態パラメータの平均値 ± を次の表にまとめた。

| 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>dasabuvir* [redacted] mg BID +<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| dasabuvir* | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 654 ± 498 | 781 ± 303 |
| $T_{max}$ (h) | 3.6 ± 1.0 | 3.4 ± 1.2 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 3840 ± 2330 | 4490 ± 1710 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 121 ± 64.9 | 123 ± 50.5 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 165 ± 68.5 | 154 ± 51.1 |
| dasabuvir* の [redacted] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 355 ± 269 | 395 ± 156 |
| $T_{max}$ (h) | 5.0 ± 1.0 | 4.3 ± 0.9 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 1990 ± 1350 | 2240 ± 865 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 64.8 ± 33.2 | 56.5 ± 23.1 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 77.7 ± 24.4 | 70.0 ± 28.3 |

注：dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の $t_{1/2}$ は，終末相で測定可能な濃度-タイムポイントが 3 つ未満であったために求めることができなかった。



*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）：第 1 群で DAA が定常状態に到達した *R*-メサドン及び *S*-メサドンに及ぼす影響を評価するため，*R*-メサドン及び *S*-メサドンの $C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$ の自然対数値で反復測定解析を実施して結果を次の表にまとめた。

| | 中心値 | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 22 日目 | 8 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| *R*-メサドン | | | | |
| $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | 3.26 | 3.13 | 1.041 | (0.981–1.104) |
| $AUC_{24}$/Dose (ng•h/mL/mg) | 53.8 | 51.8 | 1.040 | (0.980–1.103) |
| $C_{24}$/Dose (ng/mL/mg) | 1.82 | 1.73 | 1.051 | (0.954–1.158) |
| *S*-メサドン | | | | |
| $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | 4.03 | 3.90 | 1.034 | (0.954–1.122) |
| $AUC_{24}$/Dose (ng•h/mL/mg) | 55.5 | 56.4 | 0.984 | (0.907–1.067) |
| $C_{24}$/Dose (ng/mL/mg) | 1.62 | 1.68 | 0.961 | (0.856–1.080) |

第 2 群

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。

| ABT-450<br>薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>ABT 450/r 150/100 mg QD +<br>ABT 267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>ABT 450/r 150/100 mg QD +<br>ABT 267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 356 ± 406 | 466 ± 779 |
| $T_{max}$ (h) | 4.3 ± 1.2 | 3.9 ± 1.1 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1600 ± 1320 | 2180 ± 3160 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 6.12 ± 2.60 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 7.62 ± 5.04 | 7.54 ± 6.34 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：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。

| リトナビル<br>薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1090 ± 445 | 1560 ± 578 |
| $T_{max}$ (h) | 4.5 ± 1.1 | 4.0 ± 1.0 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7120 ± 2840 | 10400 ± 3250 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 5.83 ± 2.21 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 50.7 ± 29.2 | 65.8 ± 24.4 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{½}$は試験 22 日目投与後のみ算出

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。

| ABT-267<br>薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) | 22 日目<br>ABT-450/r 150/100 mg QD +<br>ABT-267 25 mg QD +<br>メサドン QD<br>(N = 12) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 94.6 ± 29.3 | 97.0 ± 36.2 |
| $T_{max}$ (h) | 4.8 ± 0.6 | 4.9 ± 0.3 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 900 ± 302 | 1150 ± 429 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 28.9 ± 9.50 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 13.2 ± 5.47 | 24.2 ± 8.64 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$は試験 22 日目投与後のみ算出

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：第 2 群で DAA が定常状態に到達した *R*-メサドン及び *S*-メサドンに及ぼす影響を評価するため，*R*-メサドン及び *S*-メサドンの $C_{max}$，$C_{24}$ 並びに $AUC_{24}$ の自然対数値で反復測定解析を実施しその結果を次の表にまとめた。

| | 中心値 | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 22 日目 | 8 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| *R*-メサドン | | | | |
| $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | 3.37 | 3.60 | 0.936 | (0.897 - 0.976) |
| $AUC_{24}$/Dose (ng•h/mL/mg) | 58.9 | 60.9 | 0.968 | (0.908 - 1.033) |
| $C_{24}$/Dose (ng/mL/mg) | 2.07 | 2.10 | 0.985 | (0.898 - 1.081) |
| *S*-メサドン | | | | |
| $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | 4.49 | 4.76 | 0.944 | (0.899 - 0.991) |
| $AUC_{24}$/Dose (ng•h/mL/mg) | 68.6 | 71.7 | 0.957 | (0.893 - 1.026) |
| $C_{24}$/Dose (ng/mL/mg) | 2.08 | 2.24 | 0.927 | (0.840 - 1.022) |

第 3 群

ABT-450（第 3 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。

| ABT-450 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[c]) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[c]) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1100 ± 640 | 2060 ± 2300 |
| $T_{max}$ (h) | 3.7 ± 0.6 | 3.6 ± 0.7 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 5030 ± 3560 | 7820 ± 11000 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 7.04 ± 1.37 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 28.2 ± 22.5 | 19.6 ± 18.8 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

c. 被験者 1 例は，試験 10 日目に試験参加の同意を撤回して試験を中止したため，薬物動態解析から除外した。



*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）：リトナビル（第 3 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。

| リトナビル 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[c]) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[c]) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1660 ± 574 | 2420 ± 953 |
| $T_{max}$ (h) | 3.7 ± 0.6 | 3.7 ± 0.5 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10600 ± 5170 | 13500 ± 5630 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 5.47 ± 1.64 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 68.0 ± 52.1 | 66.1 ± 30.9 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出
c. 被験者 1 例は，試験 10 日目に試験参加の同意を撤回して試験を中止したため，薬物動態解析から除外した。

ABT-267（第 3 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。

| ABT-267 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[c]) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[c]) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 102 ± 31.1 | 116 ± 35.9 |
| $T_{max}$ (h) | 4.6 ± 0.7 | 4.4 ± 0.5 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 953 ± 151 | 1200 ± 261 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 23.5 ± 6.35 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 15.8 ± 2.45 | 23.7 ± 5.77 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出
c. 被験者 1 例は，試験 10 日目に試験参加の同意を撤回して試験を中止したため，薬物動態解析から除外した。



*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）：dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（第 3 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） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[a]) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + メサドン QD (N = 11[a]) |
|---|---|---|
| dasabuvir* | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1880 ± 751 | 1920 ± 737 |
| $T_{max}$ (h) | 3.3 ± 0.8 | 3.5 ± 0.7 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 10600 ± 4780 | 11100 ± 5410 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 344 ± 218 | 350 ± 239 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 387 ± 232 | 308 ± 198 |
| dasabuvir* の[redacted] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1060 ± 242 | 1030 ± 339 |
| $T_{max}$ (h) | 4.0 ± 0.6 | 3.9 ± 0.5 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5880 ± 1740 | 5430 ± 2190 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 218 ± 103 | 164 ± 110 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 174 ± 91.1 | 113 ± 68.9 |

注：dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の $t_{1/2}$ は，終末相で測定可能な濃度-タイムポイントが 3 つ未満であったために求めることができなかった。

a. 被験者 1 例は，試験 10 日目に試験参加の同意を撤回して試験を中止したため，薬物動態解析から除外した。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：第 3 群で DAA が定常状態に到達した *R*-メサドン及び *S*-メサドンに及ぼす影響を評価するため，*R*-メサドン及び *S*-メサドンの $C_{max}$，$C_{24}$ 並びに $AUC_{24}$ の自然対数値で反復測定解析を実施しその結果を次の表にまとめた。

| 薬物動態パラメータ | 中心値 22 日目 | 中心値 8 日目 | 中心値の比 点推定値 | 中心値の比 90%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| *R*-メサドン | | | | |
| $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | 2.69 | 2.58 | 1.043 | (0.984 – 1.106) |
| $AUC_{24}$/Dose (ng•h/mL/mg) | 43.7 | 41.8 | 1.046 | (0.983 – 1.113) |
| $C_{24}$/Dose (ng/mL/mg) | 1.30 | 1.38 | 0.941 | (0.874 – 1.014) |
| *S*-メサドン | | | | |
| $C_{max}$/Dose (ng/mL/mg) | 3.24 | 3.28 | 0.987 | (0.907 – 1.075) |
| $AUC_{24}$/Dose (ng•h/mL/mg) | 46.8 | 47.5 | 0.985 | (0.894 – 1.085) |
| $C_{24}$/Dose (ng/mL/mg) | 1.19 | 1.39 | 0.856 | (0.764 – 0.958) |

安全性に関する試験成績：DAA 及びメサドンとの併用投与中に報告のあった有害事象の件数は，第 1 群（ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + メサドンを併用投与）が最も多かった。しかし，本試験で発現した有害事象の大多数は重症度が軽度であった。これらの有害事象のうち数件は，実際は神経系又は筋骨格系のものであり，メサドンに起因すると考えられた。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，死亡例の報告も他の重篤な有害事象の報告もなかった。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，メサドン維持療法中の被験者を対象とする，DAA の併用投与がメサドンの薬物動態に及ぼす影響を評価するものであった。メサドンに DAA 3 剤レジメン又は DAA 2 剤レジメンを併用投与したときは，メサドンの薬物動態は影響を受けなかった。ABT-450/r, dasabuvir* 及び ABT-267 を併用する DAA 3 剤併用レジメン（第 1 群及び第 3 群）又は，ABT-450/r 及び ABT-267 を併用する DAA 2 剤併用レジメン（第 2 群）を併用投与したとき，*R*-メサドン及び *S*-メサドン両者の平均曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は同程度であった（最大 7%低下）。DAA 3 剤併用レジメンで製剤処方を ABT-450 [redacted] 錠（第 1 群）から ABT-450/r/ABT-267 配合錠（第 3 群）に変更した場合，又はメサドンを DAA と切り離して投与した場合でも，メサドンの曝露量は影響を受けなかった。

DAA の曝露量に関する試験間比較から，ABT-450 の平均 AUC 値は，ABT-450/r/ABT-267 配合錠を用いる DAA 3 剤併用レジメンにメサドンを併用投与したときが，他の臨床試験において複数の DAA のみを単独投与した場合の ABT-450 の曝露量を比較すると，30%から 80%低いことが判明した。しかし，ABT-450/r/ABT-267 配合錠にメサドンを併用投与したときの ABT-450 の曝露量は，相互作用するにもかかわらず，メサドンを投与されていない患者を対象として ABT-450 [redacted] 錠製剤を用いる DAA 3 剤併用レジメンを投与して得られる有効曝露量と同程度であった（試験間比較）。

メサドンを併用投与が ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の [redacted] 及びリトナビルの曝露量に及ぼす影響は，製剤処方（[redacted] 錠対配合錠）や投与する組み合わせ（DAA 3 剤か，DAA 2 剤か）を問わず，ごくわずかであった（試験間比較）。

全体的にみて，本試験の 3 投与群はいずれも，DAA をメサドンに加えたときの瞳孔反応並びに SOWS 及び DDQ に対する回答に変化はみられなかった。

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。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。

2.7.6.50 M[redacted]-100 試験（5.3.3.4-21 項） [参考資料]

2.7.6.50.1 試験方法

表 2.7.6.50-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：ブプレノルフィン / ナロキソン安定維持療法中の被験者を対象としてリトナビル併用 ABT-450（以下「ABT-450/r」），ABT-267 及び / 又は dasabuvir* の併用投与がブプレノルフィン / ナロキソンの薬物動態，薬力学，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] | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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，定常状態の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）投与が定常状態のブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの薬物動態に及ぼす影響を評価すること，定常状態の DAA の投与が安定化したブプレノルフィン / ナロキソン維持療法の薬力学的作用に及ぼす影響を評価すること，安定化したブプレノルフィン / ナロキソン維持療法中に DAA を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価すること，ブプレノルフィン / ナロキソンを併用投与したときの DAA 及び代謝物の薬物動態の特徴を明らかにすること，並びに様々な投与方法が DAA 及びブプレノルフィン / ナロキソンの薬物動態に及ぼす影響の特徴を明らかにすることにあった。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法：本試験は，ブプレノルフィン / ナロキソンと DAA の併用投与を評価する第 1 相単施設非盲検逐次反復投与試験であった。第 1 群では，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の DAA 3 剤レジメンとブプレノルフィン / ナロキソンを併用投与した。第 1 群では，DAA とブプレノルフィン / ナロキソンを同時投与した。第 2 群では，ABT-450，ABT-267 及びリトナビル（以下「ABT-450/r/ABT-267」）の配合錠に dasabuvir* を併用投与する DAA 3 剤レジメンに加えて，DAA を投与した約 4 時間後にブプレノルフィン / ナロキソンを投与した。第 3 群では，ABT-450/r/ABT-267 の DAA2 剤レジメンとブプレノルフィン / ナロキソンを併用投与した。第 3 群では，DAA とブプレノルフィン / ナロキソンを同時投与した。ブプレノルフィン / ナロキソン維持療法を 14 日間以上受けており健康状態が概して良好な成人被験者計 36 例を選択基準に従って選択して本試験に組入れた。第 1 群に被験者 12 例，第 2 群に被験者 13 例及び第 3 群に被験者 11 例を登録した。

全投与群とも，試験–7 日目から–1 日目の試験スクリーニング期間中，被験者は処方医の指示に従って通常どおりブプレノルフィン / ナロキソンを連日服用した。

第 1 群及び第 3 群，試験 1 日目から 8 日目まで及び 23 日目から 25 日目まで：試験 1 日目の朝から試験スタッフが治験薬を投与した。投与期間を通して，ブプレノルフィン / ナロキソンは非絶食下で処方医の指示どおり投与した。ブプレノルフィン / ナロキソンは，朝食を開始して約 30 分後に投与した。

第 2 群，試験 1 日目から 8 日目まで及び 23 日目から 25 日目まで：試験 1 日目から試験スタッフがブプレノルフィン / ナロキソンを投与した。試験期間を通して，ブプレノルフィン / ナロキソンは，標準化した昼食を開始して約 30 分後に非絶食下で処方医の指示どおり投与した。

第 1 群，試験 9 日目から 22 日目まで：試験スタッフが処方医の指示どおりブプレノルフィン / ナロキソンを DAA と併用投与した。朝投与分の DAA はすべて朝食を開始して約 30 分後，夕投与分の dasabuvir* 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。ブプレノルフィン / ナロキソンは，朝食を開始して約 30 分後に投与した。

第 2 群，試験 9 日目から 22 日目まで：朝投与分の DAA（ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* ）は，すべて朝食を開始して約 30 分後，夕投与分の dasabuvir* 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。ブプレノルフィン / ナロキソンは，標準化した昼食を開始して約 30 分後かつ DAA を投与して約 4 時間後に毎回投与した。

第 3 群，試験 9 日目から 22 日目まで：DAA（ABT-450/r/ABT-267）及びブプレノルフィン / ナロキソンは，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。



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血液試料採取（静脈穿刺）：

第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験 9 日目から 25 日目まで–DAA/ リトナビルの試料採取：試験 9 日目及び 22 日目の朝 DAA を投与する前並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後に血液試料を採取した。更に，試験 9 日目の朝 DAA を投与して 24 時間後（試験 10 日目）並びに試験 22 日目の朝 DAA を投与して 24 時間後（試験 23 日目），48 時間後（試験 24 日目）及び 72 時間後（試験 25 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で試料を採取した。また，試験 11，13，15，17 及び 21 日目の朝投与前にトラフ濃度測定用試料を採取した。dasabuvir*，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の濃度測定用血液試料は，エチレンジアミン四酢酸（以下「EDTA」）カリウム（$K_2$）を含有する 3 mL 真空採血管に採取した。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。

ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの濃度測定用血液試料採取：

第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験 1 日目から 8 日目まで：試験 8 日目にブプレノルフィン / ナロキソンを投与する前並びに投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後（16 時間後試料を採取したのは第 1 群のみ）に血液試料を採取した。試験 7 日目にブプレノルフィン / ナロキソンを投与する前，トラフ濃度測定用試料を採取した。

第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験 9 日目から 25 日目まで：試験 9 日目及び 22 日目にブプレノルフィン / ナロキソンを投与する前並びに投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，9，12 及び 16 時間後（16 時間後試料を採取したのは第 1 群のみ）に血液試料を採取した。更に，試験 9 日目及び 22 日目に投与して 24 時間後（それぞれ試験 10 日目及び 23 日目）に試料を採取した。また，試験 11，13，15，17，21，24 及び 25 日目の朝投与前又は被験者が有害事象のために試験を中止した時点でトラフ濃度測定用試料を採取した。ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの血漿中濃度測定用血液試料は，$K_2$ EDTA を含有する 6 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 2.4 mL を得るのに十分な血液を採取した。

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（以下「MS/MS」）検出を伴う 96 ウェルたん白質沈殿及びオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて米国アッビィ社で測定した。定量下限（以下「LLOQ」）は次のとおり定められた。ABT-450，0.600 ng/mL；リトナビル，4.71 ng/mL；ABT-267，0.417 ng/mL；dasabuvir*，[redacted] ng/mL 及び dasabuvir* の[redacted]，[redacted] ng/mL。

ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの血漿中濃度は，MS/MS 検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて[redacted]で測定した。ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの LLOQ は 100 pg/mL と定め，ナロキソンの LLOQ は 20 pg/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：36 例，試験完了被験者数 24 例，安全性評価被験者数：36 例，薬物動態評価被験者数：34 例

本試験に参加した被験者 36 例の平均年齢は 31.8 歳（範囲 20–55 歳）で，平均体重 74.4 kg（範囲 50–101 kg），平均身長 174 cm（範囲 153–187 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は，18 歳以上 65 歳以下の男女志願者を受け入れた。被験者は，ブプレノルフィン / ナロキソンを 1 日 1 回（以下「QD」）最大 24 mg/6 mg を個人別に一定用量をスクリーニングの前に 14 日間以上にわたって 1 日 1 回舌下投与されており，処方医の指示で示されたとおりにブプレノルフィン / ナロキソンの服用を同意し，かつ，進行中のブプレノルフィン / ナロキソンの投与をスクリーニング時から試験 25 日目（又は被験者が試験を中止した時点）まで維持しており，本試験に組入れられる前に治験依頼者から提供された日誌に試験-7 日目から-1 日目までブプレノルフィン / ナロキソンの服用を毎日記録することに同意していた。また，当該治験者がブプレノルフィン / ナロキソン維持プログラムの在籍を確認する許可を与えること，本試験への参加について話し合うこと，試験後も維持療法プログラムに従って治療を継続するためにどのようにすればよいかを話し合うこと，及び中断することなく維持療法を確保することに同意していた。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：

| | ABT-267 | ABT-450 | リトナビル | dasabuvir* | ABT-450/r/ABT-267 配合錠 |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | [redacted] 錠 | [redacted] 錠 | [redacted] カプセル | 錠剤 | 錠剤 |
| 投与方法 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 |
| 含量 (mg) | 25 | 50 | 100 | [redacted] | 75/50/12.5 |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

投与期間：ブプレノルフィン / ナロキソンは 25 日間投与し，DAA 2 剤又は 3 剤レジメンは 14 日間投与した。



*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[redacted]，ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの薬物動態パラメータの値は，ノンコンパートメント法を用いて見積られた。これらの薬物動態値は，実測最高血漿中濃度（以下「$C_{max}$」），最高血漿中濃度到達時間（以下「$T_{max}$」），投与前血漿中トラフ濃度（以下「$C_{trough}$」），（朝投与 12 又は 24 時間後の血漿中濃度：$C_{12}$は 1 日 2 回［以下「BID」］投与レジメンのみ，$C_{24}$は 1 日 1 回及び 1 日 2 回投与レジメン），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 回投与のみ），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{24}$」，1 日 1 回投与のみ）及び時間 0 から濃度測定可能最終時間までの AUC（以下「$AUC_t$」，ナロキソンのみ）であった。投与量正規化 $C_{max}$ 値，$AUC_{12}$ 又は $AUC_{24}$ 値及び $C_{12}$ 又は $C_{24}$ 値は，該当する各薬物動態パラメータ値をそれぞれの投与量で除して算出した。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値を正規化した。試験 22 日目（DAA のみ投与）では，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「$t_{1/2}$」）を算出した。

薬力学：

Short Opiate Withdrawal Scale（以下「SOWS」）：SOWS に対する回答を，ブプレノルフィン / ナロキソン投与と関連する特定の期間（試験 8 日目，9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）と結びつけた。被験者は，挙げられた症状 10 項目に関して自身が過去 24 時間以内に経験した症状の程度を示した。この各項目の尺度を次のとおりスコア化した。なし ＝0；軽度 ＝1；中等度 ＝2；重度 ＝3。SOWS スコアは，各項目のスコアを総計して算出した（SOWS スコアは 0–30 の範囲になる）。

Desire for Drugs Questionnaire（以下「DDQ」）Heroin：DDQ Heroin に対する回答を，ブプレノルフィン / ナロキソン投与と関連する特定の期間（試験 8 日目，9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）と結びつけた。各 13 項目をそれぞれ次のとおり別々の尺度（欲求及び意志，制御並びに負の強化）に結びつけた。欲求及び意志：D1 + D2 + D4 + D6 + D9 + D12 + D13；制御：D3 + D7 並びに負の強化：D8 + D11 + D5 + D10。

瞳孔測定：瞳孔のサイズを評価する測定値をブプレノルフィン / ナロキソン投与と関連する特定の期間（試験 8 日目，9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）と結びつけた。次のパラメータを測定した。投与後瞳孔径（以下「Pd」）（mm）。

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：DAA がブプレノルフィン / ナロキソンに及ぼす影響を評価するため，第 1 群，第 2 群及び第 3 群の試験 8 日目及び 22 日目のデータを用いて，ブプレノルフィン / ナロキソンの投与量正規化 $C_{max}$ 及び AUC 並びに $T_{max}$ 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 8 日目」に対する「試験 22 日目」の比を求めることによって，ブプレノルフィン / ナロキソンの投与量正規化 $C_{max}$ 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。

薬力学：ブプレノルフィン / ナロキソンの SOWS 値及び DDQ 値を表にまとめ，要約統計量を算出した。投与群ごとに，ブプレノルフィン / ナロキソン単独投与レジメンとブプレノルフィン / ナロキソン及び DAA との併用投与レジメンとの間の傾向を比較するため，有用かつ適切と判断されれば，試験成績を図表で示した。瞳孔測定変数（Pd）でも，投与群ごとにブプレノルフィン / ナロキソン単独投与レジメン（試験 8 日目に測定）とブプレノルフィン / ナロキソン及び DAA との併用投与レジメン（試験 9 日目から 11 日目，13 日目，15 日目，17 日目及び 21 日目から 25 日目）を比較するため，有用かつ適切と判断されれば，試験成績を図表で示した。適切と判断されれば，多水準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。固定効果として交互作用項のほかレジメン，試験日及び測定時点を，ランダム効果として被験者を組込んだ線形混合効果解析によってモデルを実行した。このモデルの枠組み内で，有意水準 0.05 とする検定によって試験 22 日目の Pd 値を試験 8 日目の Pd 値と比較した。Pd では，対数変換を用いることになると考えられた。しかし，Pd が正規分布という仮説が大きく損なわれる場合には，適切な変換法を決定することとした。

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込んだ。現行版の 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」）別及び MedDRA 基本語別に，更に各投与群内で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（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：2 つの試験期間区分：ブプレノルフィン / ナロキソンでの試験 1 日目から 8 日目まで及びブプレノルフィン / ナロキソン及び DAA との併用での試験 9 日目から試験完了まで。第 2 群：2 つの試験期間区分：ブプレノルフィン / ナロキソンでの試験 1 日目から 8 日目まで及びブプレノルフィン / ナロキソン及び DAA との併用での試験 9 日目から試験完了まで。第 3 群：2 つの試験期間区分：ブプレノルフィン / ナロキソンでの試験 1 日目から 8 日目まで及びブプレノルフィン / ナロキソン及びを DAA との併用での試験 9 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 つ以上報告されて被験者は，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（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。

| ABT-450 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 12) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 530 ± 655 | 1230 ± 2250 |
| $T_{max}$ (h) | 5.6 ± 1.2 | 5.1 ± 0.32 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 2860 ± 3010 | 5880 ± 10200 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 8.62 ± 2.73 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 23.3 ± 25.6 | 37.0 ± 63.8 |

a 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

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。

| リトナビル薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 12) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1360 ± 876 | 1650 ± 639 |
| $T_{max}$ (h) | 4.8 ± 0.72 | 4.6 ± 0.70 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7960 ± 5150 | 11300 ± 6460 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 6.58 ± 3.11 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 68.3 ± 57.7 | 90.0 ± 85.2 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出



*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）：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。

| ABT-267 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 12) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 79.2 ± 19.7 | 83.2 ± 23.0 |
| $T_{max}$ (h) | 4.9 ± 0.79 | 4.9 ± 0.74 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 713 ± 161 | 989 ± 330 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 27.4 ± 9.43 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 11.2 ± 2.78 | 22.5 ± 10.7 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

dasabuvir* 及び 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） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 12) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| dasabuvir* | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 851 ± 312 | 953 ± 337 |
| $T_{max}$ (h) | 4.3 ± 1.1 | 4.0 ± 0.94 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5500 ± 2100 | 6250 ± 2480 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 243 ± 128 | 231 ± 97.2 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 221 ± 91.8 | 261 ± 143 |
| dasabuvir* の [redacted] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 536 ± 268 | 541 ± 316 |
| $T_{max}$ (h) | 4.9 ± 0.79 | 5.0 ± 0.47 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 3000 ± 1590 | 3070 ± 1720 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 130 ± 76.0 | 95.2 ± 47.3 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 96.5 ± 26.1 | 100 ± 44.8 |

注：dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の $t_{1/2}$ は，終末相で dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の血漿中濃度が LLOQ を上回る時点が 3 つ未満であったために求めることができなかった。

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：第 1 群で DAA が定常状態に到達したブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンに及ぼす影響を評価するため，ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$ 値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| 第 1 群 | 中心値 [a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| 薬物動態パラメータ | 22 日目 | 8 日目 | 点推定値 [b] | 90% 信頼区間 |
| *ブプレノルフィン* | | | | |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 711 | 592 | 1.201 | (0.890 - 1.621) |
| $AUC_{24}$/Dose (pg•h/mL/mg) | 6096 | 4324 | 1.410 | (1.132 - 1.757) |
| $C_{24}$/Dose (pg/mL/mg) | 165 | 94.4 | 1.751 | (1.459 - 2.101) |
| *ノルブプレノルフィン* | | | | |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 515 | 417 | 1.235 | (1.011 - 1.508) |
| $AUC_{24}$/Dose (pg•h/mL/mg) | 9465 | 6647 | 1.424 | (1.182 - 1.716) |
| $C_{24}$/Dose (pg/mL/mg) | 405 | 294 | 1.376 | (1.148 - 1.651) |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

第 1 群のブプレノルフィンの投与量，中央値（最小値–最大値）：16（8–24）mg

ノルブプレノルフィンでは，ブプレノルフィンの投与量を用いて投与量正規化した値を求めた。

第 1 群で DAA が定常状態に到達したナロキソンに及ぼす影響を評価するため，ナロキソンの投与量正規化 $C_{max}$ 及び $AUC_t$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| 第 1 群 | 中心値 [a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| ナロキソン薬物動態パラメータ | 22 日目 | 8 日目 | 点推定値 [b] | 90% 信頼区間 |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 62.0 | 57.3 | 1.081 | (0.778 - 1.504) |
| $AUC_t$/Dose (pg•h/mL/mg) | 153 | 132 | 1.154 | (0.849 - 1.570) |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

第 1 群のナロキソンの投与量，中央値（最小値–最大値）：4（2–6）mg

注：測定可能濃度の最終時点は被験者間及び試験日間で変動したため，$AUC_{24}$ ではなく $AUC_t$ を算出した。$AUC_t$ は，ナロキソンの 24 時間総曝露量の最も正確な推定値である。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 2 群
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。

| ABT-450 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 11) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1270 ± 1300 | 2690 ± 3040 |
| $T_{max}$ (h) | 4.7 ± 0.90 | 4.2 ± 0.92 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 4800 ± 4210 | 15500 ± 28100 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 6.27 ± 1.79 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 24.7 ± 25.2 | 54.9 ± 128 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

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。

| リトナビル薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 11) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1170 ± 526 | 1670 ± 505 |
| $T_{max}$ (h) | 4.6 ± 0.93 | 4.2 ± 0.79 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7350 ± 4000 | 10500 ± 4560 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 5.13 ± 1.57 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 46.0 ± 40.3 | 47.0 ± 23.4 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出



*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）：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。

| ABT-267 薬物動態パラメータ（単位） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 11) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 90.2 ± 26.9 | 106 ± 27.9 |
| $T_{max}$ (h) | 5.3 ± 0.65 | 4.6 ± 0.70 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 776 ± 200 | 973 ± 203 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 22.1 ± 6.28 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 14.3 ± 4.09 | 18.8 ± 5.33 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（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） | 9 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 11) | 22 日目 dasabuvir* [redacted] mg BID + ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ブプレノルフィン/ナロキソン QD (N = 10) |
|---|---|---|
| dasabuvir* | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1350 ± 487 | 1640 ± 518 |
| $T_{max}$ (h) | 4.0 ± 1.2 | 3.3 ± 0.95 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 8420 ± 2880 | 10100 ± 3450 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 310 ± 124 | 323 ± 144 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 310 ± 147 | 248 ± 151 |
| dasabuvir* の[redacted] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 914 ± 423 | 1020 ± 434 |
| $T_{max}$ (h) | 4.7 ± 1.0 | 4.3 ± 1.1 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5220 ± 2770 | 6310 ± 3640 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 216 ± 156 | 210 ± 201 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 190 ± 144 | 130 ± 124 |

注 :dasabuvir* 及びdasabuvir* の[redacted]の $t_{1/2}$ は，終末相でdasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の血漿中濃度が LLOQ を上回る時点が 3 つ未満であったために求めることができなかった。

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：第 2 群で DAA が定常状態に到達したブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンに及ぼす影響を評価するため，ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| 第 2 群 薬物動態パラメータ | 中心値[a] 22 日目 | 中心値[a] 8 日目 | 中心値の比 点推定値[b] | 中心値の比 90% 信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| *ブプレノルフィン* | | | | |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 604 | 277 | 2.183 | (1.775 - 2.683) |
| $AUC_{24}$/Dose (pg•h/mL/mg) | 4818 | 2333 | 2.066 | (1.780 - 2.397) |
| $C_{24}$/Dose (pg/mL/mg) | 118 | 37.8 | 3.124 | (2.285 - 4.272) |
| *ノルブプレノルフィン* | | | | |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 382 | 185 | 2.067 | (1.419 - 3.012) |
| $AUC_{24}$/Dose (pg•h/mL/mg) | 6107 | 3322 | 1.838 | (1.300 - 2.601) |
| $C_{24}$/Dose (pg/mL/mg) | 264 | 125 | 2.104 | (1.493 - 2.965) |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

第 2 群のブプレノルフィンの投与量，中央値（最小値–最大値）：16（4–24）mg

ノルブプレノルフィンでは，ブプレノルフィンの投与量を用いて投与量正規化した値を求めた。

第 2 群で DAA が定常状態に到達したナロキソンに及ぼす影響を評価するため，ナロキソンの投与量正規化 $C_{max}$ 及び $AUC_t$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| 第 2 群 ナロキソン薬物動態パラメータ | 中心値[a] 22 日目 | 中心値[a] 8 日目 | 中心値の比 点推定値[b] | 中心値の比 90% 信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 70.3 | 59.5 | 1.182 | (0.808 - 1.729) |
| $AUC_t$/Dose (pg•h/mL/mg) | 146 | 114 | 1.281 | (0.916 - 1.790) |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

第 2 群のナロキソンの投与量，中央値（最小値–最大値）：4（1–6）mg

注：測定可能濃度の最終時点は被験者間及び試験日間で変動したため，$AUC_{24}$ ではなく $AUC_t$ を算出した。$AUC_t$ は，ナロキソンの 24 時間総曝露量の最も正確な推定値である。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 3 群
ABT-450（第 3 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。

| ABT-450<br>薬物動態パラメータ<br>（単位） | 9 日目<br>ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +<br>ブプレノルフィン/ナロキソン QD<br>(N = 11) | 22 日目<br>ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +<br>ブプレノルフィン/ナロキソン QD<br>(N = 11) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 577 ± 562 | 1250 ± 1530 |
| $T_{max}$ (h) | 4.4 ± 0.92 | 4.4 ± 0.92 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 2430 ± 2000 | 4590 ± 5020 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 6.38 ± 2.81 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 12.2 ± 7.44 | 14.6 ± 17.0 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

リトナビル（第 3 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。

| リトナビル<br>薬物動態パラメータ<br>（単位） | 9 日目<br>ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +<br>ブプレノルフィン/ナロキソン QD<br>(N = 11) | 22 日目<br>ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +<br>ブプレノルフィン/ナロキソン QD<br>(N = 11) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1160 ± 634 | 1760 ± 475 |
| $T_{max}$ (h) | 4.6 ± 0.69 | 4.5 ± 0.93 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6790 ± 4400 | 10400 ± 3250 |
| $t_{1/2}^{a,b}$ (h) | -- | 6.17 ± 3.46 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 49.7 ± 37.2 | 65.6 ± 44.8 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
ABT-267（第 3 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。

| ABT-267<br>薬物動態パラメータ<br>（単位） | 9 日目<br>ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +<br>ブプレノルフィン/ナロキソン QD<br>(N = 11) | 22 日目<br>ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +<br>ブプレノルフィン/ナロキソン QD<br>(N = 11) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 96.6 ± 30.4 | 100 ± 25.1 |
| $T_{max}$ (h) | 5.1 ± 0.30 | 4.9 ± 0.30 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 819 ± 298 | 1050 ± 300 |
| $t_{1/2}$[a,b] (h) | -- | 23.2 ± 3.80 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 14.6 ± 6.90 | 22.9 ± 10.6 |

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差
b. $t_{1/2}$ は試験 22 日目投与後のみ算出

第 3 群で DAA が定常状態に到達したブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンに及ぼす影響を評価するため，ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの投与量正規化 $C_{max}$，$C_{24}$ 及び $AUC_{24}$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| 第 3 群<br>薬物動態パラメータ | 中心値[a]<br>22 日目 | 中心値[a]<br>8 日目 | 中心値の比<br>点推定値[b] | 中心値の比<br>90% 信頼区間 |
|---|---|---|---|---|
| *ブプレノルフィン* | | | | |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 764 | 642 | 1.190 | (1.013 - 1.399) |
| $AUC_{24}$/Dose (pg•h/mL/mg) | 6942 | 4614 | 1.505 | (1.269 - 1.784) |
| $C_{24}$/Dose (pg/mL/mg) | 150 | 91.1 | 1.647 | (1.301 - 2.084) |
| *ノルブプレノルフィン* | | | | |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 758 | 416 | 1.824 | (1.412 - 2.356) |
| $AUC_{24}$/Dose (pg•h/mL/mg) | 13781 | 6527 | 2.111 | (1.654 - 2.695) |
| $C_{24}$/Dose (pg/mL/mg) | 446 | 239 | 1.869 | (1.482 - 2.358) |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数
第 3 群のブプレノルフィンの投与量，中央値（最小値–最大値）：12（4–16）mg
ノルブプレノルフィンでは，ブプレノルフィンの投与量を用いて投与量正規化した値を求めた。

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 3 群で DAA が定常状態に到達したナロキソンに及ぼす影響を評価するため，ナロキソンの投与量正規化 $C_{max}$ 及び $AUC_t$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した結果を次の表にまとめた。

| 第 3 群 | 中心値 [a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| ナロキソン薬物動態パラメータ | 22 日目 | 8 日目 | 点推定値 [b] | 90% 信頼区間 |
| $C_{max}$/Dose (pg/mL/mg) | 58.1 | 59.0 | 0.986 | (0.838 - 1.159) |
| $AUC_t$/Dose (pg•h/mL/mg) | 154 | 139 | 1.113 | (0.907 - 1.366) |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

第 3 群のナロキソンの投与量，中央値（最小値–最大値）：3（1–4）mg

注：測定可能濃度の最終時点は被験者間及び試験日間で変動したため，$AUC_{24}$ ではなく $AUC_t$ を算出した。$AUC_t$ は，ナロキソンの 24 時間総曝露量の最も正確な推定値である。

安全性に関する試験成績：DAA とブプレノルフィン / ナロキソンとの併用投与は，ブプレノルフィン / ナロキソンを単独投与と比較して，並びに第 1 群（ABT-450/r，ABT-267，dasabuvir* 及びブプレノルフィン / ナロキソンを併用投与）は，第 2 群及び第 3 群と比較して，報告された有害事象の件数が数値的に多かった。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。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。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：これは，ブプレノルフィン / ナロキソン維持療法中の患者を対象とし，定常状態に到達した ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用投与がブプレノルフィン / ナロキソンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価する第 I 相単施設非盲検逐次反復投与試験であった。更に，ABT-450，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]及びリトナビルの曝露量と，これまでに完了した第 I 相試験で認められた曝露量とを比較することによって，ブプレノルフィン / ナロキソンが定常状態に到達した ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

結論（続き）：ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA 2 剤又は 3 剤レジメンと併用投与したとき，ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン又はナロキソンの薬物動態に及ぼす影響はごくわずかか又は軽度であった。ナロキソンの平均曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_t$）は，ブプレノルフィン / ナロキソンをリトナビル併用 ABT-450，ABT-267 及び dasabuvir* 併用の DAA 3 剤レジメン（第 1 群），ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用の DAA 3 剤レジメン（第 2 群）又は ABT-450/r/ABT-267 の DAA 2 剤レジメン（第 3 群）とそれぞれ併用投与したとき，同程度から最大 28%増加した。ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA レジメンと同時投与したとき（第 1 群及び第 3 群），ブプレノルフィンの平均 $C_{max}$ 値及び AUC 値は 20%–50%増加したが，DAA を投与して 4 時間後にブプレノルフィン / ナロキソンを投与したとき（第 2 群）には，$C_{max}$ 及び AUC に 107%から 118%と更に大きな増加がみられた。

更に，ブプレノルフィン / ナロキソンを DAA 2 剤又は 3 剤レジメンと共に投与したとき，ノルブプレノルフィンの $C_{max}$ 値及び AUC 値が 24%から 111%増加した。ABT-450 の曝露量の増加に伴うノルブプレノルフィンの曝露量の増加は，ABT-450 の曝露量が ABT-450 [redacted] 錠を投与したときには 24%から 42%増加と比べて，ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与したときには 82%から 111%増加したことと関連していた。ブプレノルフィンやノルブプレノルフィン，ナロキソンの曝露量のこれらの増加には薬力学的作用の変化を伴わなかった。このためブプレノルフィン/ナロキソンを DAA 2 剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267）又は DAA 3 剤レジメン（リトナビル併用 ABT-450，ABT-267 及び dasabuvir* の併用又は ABT-450/r/ABT-267 と dasabuvir* の併用）と併用投与するとき，ブプレノルフィン / ナロキソンの用量調節は推奨されない。

DAA 曝露量に関する試験間比較から，ABT-450 の平均曝露量は，ABT-450/r/ABT-267 配合剤を用いる DAA 2 剤レジメン及び 3 剤レジメンをブプレノルフィン / ナロキソンと同時投与したときと DAA を単独投与した以前の臨床試験での ABT-450 の曝露量と同程度であった。しかし，ABT-450 [redacted] 錠を含む DAA 3 剤レジメンをブプレノルフィン / ナロキソンと共に投与したときの ABT-450 の平均曝露量は，ヒストリカル対照の ABT-450 [redacted] 曝露量と比較して少なかった。

試験間比較に基づくと，ブプレノルフィン / ナロキソンの同時投与が ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の [redacted]，リトナビルの曝露量に及ぼす影響は，投与する組み合わせ（DAA 2 剤か，DAA 3 剤か）を問わずなかった（試験間比較）。

全体的にみて，本試験の 3 投与群のいずれも，DAA をブプレノルフィン / ナロキソンに加えたときの瞳孔反応並びに SOWS 及び DDQ に対する回答に変化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。有害事象が原因で治験薬の投与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，経時的な変化並びに臨床検査値，バイタルサイン及び ECG に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

## 2.7.6.51 M[redacted]-205 試験（5.3.3.4-22 項）［参考資料］

### 2.7.6.51.1 試験方法

表 2.7.6.51-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：閉経前健康女性被験者を対象として経口避妊薬を ABT-450，リトナビル及び ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* 有無の併用療法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）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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。

- [第 1 群及び第 2 群] 閉経前健康女性被験者を対象とし，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用療法が，定常状態におけるエチニルエストラジオール（以下「EE」） + norgestimate（以下「NGM」）を含有する複合経口避妊薬（以下「COC」）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにこの COC の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を評価すること。
- [第 3 群] 閉経前健康女性被験者を対象とし，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の併用療法が定常状態における norethindrone（以下「NET」）を含有する黄体ホルモン単独ピル（以下「POP」）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにこの定常状態における POP の併用投与が ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価すること。
- [第 4 群] 閉経前健康女性被験者を対象とし，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の併用療法が定常状態における EE + NET 経口避妊薬を含有する COC の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにこの定常状態における COC の併用投与が ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価すること。



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法：この第 I 相単施設 4 群無作為化非盲検非絶食下反復投与試験は，第 1 群及び第 2 群では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 dasabuvir* 有無）の併用投与が EE + NGM を含有する COC の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにこの COC の併用投与が DAA 2 剤及び 3 剤併用の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価し，第 3 群では DAA 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）の併用投与が NET を含有する POP の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにこの POP の併用投与が DAA 3 剤併用の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価し，第 4 群で DAA 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）の併用投与が EE + NET を含有する COC の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響，並びにこの COC の併用投与が DAA 3 剤併用の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価するものであった。第 1 群及び第 2 群では，安全性の理由のために被験者登録を早期に中止した。第 4 群は，安全性の理由のために早期に中止した。

第 1 群及び第 2 群の最初の 21 日間（COC での標準的な実薬服用期間）は，固定用量の EE 及び NGM を含有する [redacted]®錠を用いた。

本試験の第 3 群では最初の 17 日間，固定用量の NET を含有する [redacted]®錠を用いた。

本試験の第 4 群では最初の 21 日間（COC での標準的な実薬服用期間）では，固定用量の EE 及び NET を含有する [redacted]®錠を用いることになっていた。第 4 群は早期に中止したことから，実際に [redacted] を投与したのは最初の 15 日間のみであった。

選択基準に従って，健康状態が概して良好な閉経前健康成人女性被験者（N = 34）を選択して本試験に組入れた。被験者を第 1 群及び第 2 群に同数ずつ（計画被験者数：1 群当たり 12 例）無作為に割付けることになっていたが，安全性の理由のため被験者登録を中止した（第 1 群 N =4 及び第 2 群 N = 6）。また，第 3 群及び第 4 群では被験者を同数ずつ（1 群当たり 12 例）順次（無作為化なし）割付けた。しかし，第 4 群は，安全性の理由のために早期に中止した。次のとおり各投与群の被験者に治験薬を投与した。

第 1 群：21 日間（試験 1 日目から 21 日目まで）[redacted]（EE/NGM 35/250 µg）を 1 日 1 回（以下「QD」）投与した。試験 10 日目から，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回（以下「BID」）を 19 日間（試験 10 日目から第 28 日まで）併用投与した。

第 2 群：21 日間（試験 1 日目から 21 日目まで）[redacted]（EE/NGM 35/250 µg）を 1 日 1 回投与した。試験 10 日目から，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を 19 日間（試験 10 日目から 28 日目まで）1 日 1 回投与した。

第 3 群：17 日間（試験 1 日目から 17 日目まで）[redacted]（NET 0.35 mg）を 1 日 1 回投与した。試験 4 日目から，非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回 及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を 21 日間（試験 4 日目から 24 日目まで）投与した。

第 4 群：21 日間（試験 1 日目から 21 日目まで）[redacted]（EE/NET 35 µg/0.4 mg）を 1 日 1 回投与予定であった。試験 8 日目から，ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を 21 日間（試験 8 日目から 28 日目まで）投与予定であった。しかし，安全性の理由から第 4 群は早期に中止したため，実際に治験薬を投与したのは試験 15 日目の朝投与分までであった。



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

朝投与分の治験薬は，毎回朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。夕投与分の dasabuvir*（第 1 群，第 3 群及び第 4 群の dasabuvir*）は，毎回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。

薬物動態解析のため，ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* , dasabuvir* の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir* の[redacted]」），EE，NGM の代謝物（norelgestromin［以下「NGMN」］）及びノルゲストレル［以下「NG」］）及び NET の濃度測定用血液試料を採取した。第 1 群及び第 2 群では，ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は第 1 群）は試験 10，21 及び 28 日目に，EE，NGMN 及び NG は試験 9，10 及び 21 日目に集中的に薬物動態解析用サンプリングを行うことした。第 3 群では，ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は試験 4，17 及び 24 日目に，NET は試験 3，4 及び 17 日目に集中的に薬物動態解析用サンプリングを行うこととした。第 4 群では，ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は試験 8，21 及び 28 日目に，EE 及び NET は試験 7，8 及び 21 日目に集中的に薬物動態測解析用サンプリングを行うとした。しかし，第 4 群は，安全性の理由のために早期に中止したことから，実際に集中的に薬物動態解析用サンプリングを行ったのは，DAA では試験 8 日目，EE 及び NET では試験 7 日目及び 8 日目であった。

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。

EE，NGMN，NG 及び NET 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。EE，NGMN，NG 及び NET の LLOQ はそれぞれ 0.00267 ng/mL，0.0198 ng/mL，0.0205 ng/mL 及び 0.104 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：34 例，試験完了被験者数：19 例，安全性評価被験者数：34 例，薬物動態評価被験者数：33 例

本試験に参加した被験者 34 例の平均年齢は 31.1 歳（範囲 21–49 歳）で，平均体重 66.4 kg（範囲 47–91 kg），平均身長 164 cm（範囲 149–181 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，18 歳から 49 歳の閉経前女性を受け入れた。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。被験者は，治験薬を投与する前過去 3 ヵ月間以上にわたって，ホルモン避妊薬を使用していない間は 24 日から 32 日の間隔で月経周期が規則的で，1 ヵ月当たりの出血期間が 3 日以上 7 日未満の月経歴を有した。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：

| 治験薬製剤 | ABT-450/r/ABT-267 | | | dasabuvir* |
|---|---|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | | | 錠剤 |
| 含量 (mg) | 75/50/12.5 mg | | | [redacted] mg |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | | | [redacted] |
| 含量（ラベル表示の%） | 99.8/99.0/100.5 | | | 99.5% |
| 製造業者 | AbbVie | | | AbbVie |
| 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 |
| 治験薬製剤 | [redacted]® (EE/NGM) | [redacted]®(NET) | | [redacted]®(EE/NET) |
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | | 錠剤 |
| 含量 (mg) | 35/250 μg[a] | 0.35 mg | | 35 μg/0.4 mg[b] |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | | [redacted] |
| 含量（ラベル表示の%） | NA | NA | | NA |
| 製造業者 | [redacted] | [redacted] | | [redacted] |
| 最終ロット番号 | [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

a 試験 1 日目から試験 21 日目まで，実薬である青色の錠剤のみを投与した。緑色のプラセボ錠は投与しなかった。

b 試験 1 日目から試験 15 日まで，実薬である薄桃色の錠剤のみを投与した。白色のプラセボ錠は投与しなかった。

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，第 1 群及び第 2 群では 28 日間，第 3 群は 24 日間，第 4 群では 15 日間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]，EE，NGMN，NG 及び NET の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「$C_{max}$」），$C_{max}$ 到達時間（以下「$T_{max}$」），血漿中トラフ濃度（以下「$C_{trough}$」：「$C_{12}$」又は「$C_{24}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），投与間隔での AUC（以下「$AUC_{0-\tau}$」：「$AUC_{12}$」又は「$AUC_{24}$」）並びに投与量正規化 $C_{max}$，AUC 及び $C_{trough}$（$C_{12}$ 又は $C_{24}$）であった。更に，EE，NGMN，NG 並びに NET に関しては，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「$t_{1/2}$」）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：

DAA 併用療法が EE + NGM の複合経口避妊薬（第 1 群及び第 2 群）並びに NET をベースとする POP（第 3 群）に及ぼす影響を評価するため，第 1 群及び第 2 群では試験 9 日目及び 21 日目の EE，NGMN 及び NG（第 1 群及び第 2 群両群を統合）に関して，第 3 群では試験 3 日目及び 17 日目の NET に関して $C_{max}$，$AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{trough}$ 値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。第 4 群は試験 15 日目に早期中止した。第 4 群で DAA 3 剤併用投与が EE + NET の複合経口避妊薬に及ぼす影響を評価するため，第 4 群の試験 7 日目及び 8 日目のデータを用いて，EE + NET の $C_{max}$，$AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{trough}$ 値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。第 1 群及び第 2 群では，被験者が少数であったため，両群を統合して解析を実施した。更に，対数変換したデータの平均値の差に対して反復測定解析を実施することによって得た，第 1 群及び第 2 群では，試験 21 日目に対する試験 9 日目の比を求めることによって，EE，NGMN 及び NG の $C_{max}$ 値，$AUC_{0-\tau}$ 値及び $C_{trough}$ 値の比を算出し，第 3 群では，試験 17 日目に対する試験 3 日目の比を求めることによって，NET の $C_{max}$ 値，$AUC_{0-\tau}$ 値及び $C_{trough}$ 値の比を算出し，第 4 群では，試験 8 日目に対する試験 7 日目の比を求めることによって，EE 及び NET の値の比を算出した。

定常状態に到達した EE + NGM の複合経口避妊薬（第 1 群及び第 2 群）並びに NET を含有する POP（第 3 群）が DAA 併用レジメンに及ぼす影響を明らかにするため，第 1 群及び第 2 群の試験 21 日目及び試験 28 日目（第 1 群及び第 2 群を統合）並びに第 3 群の試験 17 日目及び試験 24 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]（dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は第 1 群及び第 3 群の場合）の $C_{max}$ 値，$AUC_{0-\tau}$ 値及び $C_{trough}$ 値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。第 1 群及び第 2 群では，被験者が少数であったため，両群を統合して解析を実施した。更に，対数変換したデータの平均値の差に対して反復測定解析を実施することによって得た第 1 群及び第 2 群では試験 21 日目に対する試験 28 日目の比，並びに第 3 群では試験 17 日目に対する試験 24 日目の比を求めることによって，ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]（dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]は第 1 群及び第 3 群の場合）の $C_{max}$，$AUC_{0-\tau}$ 及び $C_{trough}$ の比を算出した。第 4 群は試験 15 日目に早期中止したため，入手した DAA の薬物動態データに対して統計学的解析は実施しなかった。

第 1 群，第 2 群及び第 3 群では，試験 2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，13，15，17，18，19，21，22，23，24，25，26，27，28 及び 29 日目の該当するデータを用いて，$C_{trough}$ 値（朝投与前）の反復測定解析を実施し各分析対象物質（該当する場合）の定常状態を評価した。第 4 群では，試験 5，6，7 及び 8 日目の $C_{trough}$ データを用いて，DAA を併用投与しなかったときの EE + NET の定常状態を評価した。第 4 群は試験 15 日目に早期中止したため，入手した DAA の薬物動態データに対して統計学的解析は実施しなかった。第 1 群及び第 2 群では，被験者が少数であったため，両群を統合して解析を実施した。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性解析を実施した。

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。

また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。

事前に定めた基準に従って，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。



*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：

第 1 群及び第 2 群：第 1 群及び第 2 群の試験 21 日目と試験 28 日目の DAA 曝露量を比較することによって，定常状態における EE + NGM 複合経口避妊薬が DAA の薬物動態に及ぼす影響を評価した。第 1 群及び第 2 群の試験 21 日目と試験 9 日目の EE，NGMN 及び NG の曝露量を比較することによって，DAA 2 剤（第 2 群の ABT-450/r/ABT-267）又は DAA 3 剤（第 1 群の ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* ）併用療法が EE，NGMN 及び NG の薬物動態に及ぼす影響を評価した。第 1 群及び第 2 群は統合して解析した。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 群及び第 2 群

| 分析対象物質 | パラメータ（単位） | 中心値[a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 21 日目 | 28 日目 | 点推定値[b] | 90%信頼区間 |
| ABT-450 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4366 | 6237 | 0.700 | 0.404 – 1.214 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 28206 | 42500 | 0.664 | 0.422 – 1.044 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 128 | 147 | 0.870 | 0.666 – 1.137 |
| リトナビル | $C_{max}$ (ng/mL) | 1699 | 2129 | 0.798 | 0.529 – 1.205 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10713 | 15115 | 0.709 | 0.537 – 0.936 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 33.5 | 42.2 | 0.793 | 0.677 – 0.929 |
| ABT-267 | $C_{max}$ (ng/mL) | 113 | 108 | 1.047 | 0.811 – 1.352 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1437 | 1487 | 0.966 | 0.814 – 1.147 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 36.0 | 36.1 | 0.995 | 0.882 – 1.123 |
| dasabuvir* | $C_{max}$ (ng/mL) | 613 | 1197 | 0.512 | 0.223 – 1.177 |
| | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4245 | 8829 | 0.481 | 0.226 – 1.024 |
| | $C_{12}$ (ng/mL) | 208 | 393 | 0.530 | 0.295 – 0.951 |
| dasabuvir* の[redacted] | $C_{max}$ (ng/mL) | 508 | 848 | 0.599 | 0.185 – 1.946 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3393 | 6334 | 0.536 | 0.194 – 1.479 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 183 | 293 | 0.626 | 0.244 – 1.605 |

注：ABT-450，リトナビル及び ABT-267 では N = 7。dasabuvir* 及びdasabuvir* の[redacted]では N = 3

21 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID（第 1 群）又は ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD（第 2 群）を [redacted]（EE/NGM 35/250 µg）QD と併用

28 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID（第 1 群）又は ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD（第 2 群）

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（続き）
薬物動態の結果（続き）：

第 1 群及び第 2 群

| 分析対象物質 | パラメータ（単位） | 中心値[a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 21 日目 | 9 日目 | 点推定値[b] | 90%信頼区間 |
| EE | $C_{max}$ (ng/mL) | 0.125 | 0.108 | 1.162 | 0.900 – 1.501 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1.205 | 1.143 | 1.055 | 0.955 – 1.165 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 0.026 | 0.023 | 1.116 | 0.935 – 1.332 |
| NGMN | $C_{max}$ (ng/mL) | 3.37 | 1.68 | 2.014 | 1.773 – 2.286 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 43.2 | 16.6 | 2.604 | 2.301 – 2.947 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 1.308 | 0.421 | 3.108 | 2.512 – 3.845 |
| NG | $C_{max}$ (ng/mL) | 6.29 | 2.79 | 2.255 | 1.905 – 2.670 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 129 | 50.9 | 2.542 | 2.092 – 3.089 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 5.08 | 1.74 | 2.925 | 2.394 – 3.574 |

9 日目 = Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）

21 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID（第 1 群）又は ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD（第 2 群）を [redacted]（EE/NGM 35/250 µg）と併用

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（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 3 群：試験 17 日目と試験 24 日目の DAA の曝露量を比較することによって，定常状態における NET が DAA の薬物動態に及ぼす影響を評価した。試験 17 日目と試験 3 日目の曝露量を比較することによって，DAA 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）併用投与が NET の薬物動態に及ぼす影響を評価した。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 3 群

| 分析対象物質 | パラメータ（単位） | 中心値[a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 17 日目 | 24 日目 | 点推定値[b] | 90%信頼区間 |
| ABT-450 | $C_{max}$ (ng/mL) | 2721 | 2188 | 1.244 | 0.954 – 1.621 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 13206 | 10748 | 1.229 | 0.962 – 1.570 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 42.0 | 29.5 | 1.426 | 1.131 – 1.798 |
| リトナビル | $C_{max}$ (ng/mL) | 1869 | 1857 | 1.006 | 0.893 – 1.134 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10770 | 9973 | 1.080 | 0.947 – 1.231 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 31.3 | 24.7 | 1.267 | 1.060 – 1.513 |
| ABT-267 | $C_{max}$ (ng/mL) | 99.5 | 99.2 | 1.003 | 0.934 – 1.077 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1246 | 1259 | 0.990 | 0.941 – 1.041 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 30.8 | 31.9 | 0.966 | 0.904 – 1.032 |
| dasabuvir* | $C_{max}$ (ng/mL) | 1151 | 1135 | 1.014 | 0.904 – 1.137 |
| | $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7697 | 7991 | 0.963 | 0.850 – 1.092 |
| | $C_{12}$ (ng/mL) | 304 | 320 | 0.952 | 0.804 – 1.129 |
| dasabuvir* の[redacted] | $C_{max}$ (ng/mL) | 604 | 584 | 1.034 | 0.879 – 1.217 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3904 | 3667 | 1.064 | 0.899 – 1.261 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 146 | 130 | 1.124 | 0.894 – 1.412 |
| 分析対象物質 | パラメータ（単位） | 中心値[a] | | 中心値の比 | |
| | | 17 日目 | 3 日目 | 点推定値[b] | 90%信頼区間 |
| NET | $C_{max}$ (ng/mL) | 4.21 | 3.50 | 0.833 | 0.686 – 1.010 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 28.0 | 25.4 | 0.909 | 0.756 – 1.092 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 0.324 | 0.275 | 0.850 | 0.637 – 1.133 |

3 日目 = [redacted]（NET 0.35 mg）QD

17 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + [redacted]（NET 0.35 mg）QD

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

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（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 4 群：試験 8 日目と試験 7 日目の曝露量を比較することによって，DAA 3 剤（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）併用投与が EE 及び NET の薬物動態に及ぼす影響を評価した。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 4 群

| 分析対象物質 | パラメータ（単位） | 中心値[a] | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 8 日目 | 7 日目 | 点推定値[b] | 90%信頼区間 |
| EE | $C_{max}$ (ng/mL) | 0.110 | 0.095 | 1.167 | 1.088 – 1.251 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1.235 | 1.014 | 1.218 | 1.177 – 1.260 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 0.027 | 0.020 | 1.361 | 1.262 – 1.467 |
| NET | $C_{max}$ (ng/mL) | 8.32 | 7.45 | 1.116 | 0.973 – 1.281 |
| | $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 78.8 | 61.0 | 1.292 | 1.235 – 1.353 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 1.26 | 0.774 | 1.623 | 1.520 – 1.732 |

7 日目 = [redacted] (EE/NET 35 µg/0.4 mg) QD

8 日目 = ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + [redacted] (EE/NET 35 µg/0.4 mg) QD

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：

M[redacted]-205 試験は，閉経前健康女性被験者を対象として様々な経口避妊薬を ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無と共に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べく実施した。本試験の被験者に ALT 上昇が発現したことは，試験の実施に影響を及ぼしたが，経口避妊薬を ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無と併用投与に伴う ALT 上昇のプロファイルに関して重要な情報をもたらした。

第 1 群及び第 2 群への被験者登録は，9 例中 6 例に生じた ALT 上昇（グレード 1 及び 3）が原因で中止した。これらの両投与群とも，ALT 上昇はエチニルエストラジオール及び norgestimate を ABT-450/r/ABT-267（及び dasabuvir* 有無）と併用投与している期間中に生じた。ALT 値はその後，グレード 3 の ALT 上昇が発現した 2 例は，ABT-450/r/ABT-267 並びにエチニルエストラジオール及び norgestimate の両剤投与を中止した後に，グレード 1 の ALT 上昇が発現した 4 例は，ABT-450/r/ABT-267（及び dasabuvir* 有無）の投与を完了した後に正常化した。

第 4 群では，12 例中 9 例に ALT 上昇（グレード 1 から 4）が認められた。第 4 群は試験 15 日目に中止したが，2 例は試験 15 日目より前に治験薬投与を中止していた。これら被験者は全例とも，治験薬投与を中止した後に ALT 値が低下し，最終フォローアップ来院の時点で得た値は正常又はほぼ正常となっていた。グレード 2 以上の ALT 上昇は，第 2 群及び第 4 群のみにみられ，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無と経口避妊薬との両剤を併用投与している期間中に発現した。これらのグレード 2 以上の ALT 上昇には ULN の 2 倍以上となるビリルビン値は伴わず，Hy's Law の基準に該当する症例は認められなかった。

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績（続き）：

第 1 群，第 2 群及び第 4 群での所見とは異なり，第 3 群の 12 例にはグレード 1 以上の ALT 上昇が生じた被験者は認められなかった。第 3 群の経口避妊薬はノルエチステロンであった。第 1 群及び第 2 群で投与した経口避妊薬はエチニルエストラジオール及び norgestimate で，第 4 群で投与した経口避妊薬はエチニルエストラジオール及びノルエチステロンであった。したがって，第 1 群，第 2 群及び第 4 群では，エチニルエストラジオールを norgestimate 又はノルエチステロンという異なる黄体ホルモンと投与した。これらの試験結果は，エチニルエストラジオール投与が ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の併用投与という状況下で観察された ALT 上昇と関連しており，ノルエチステロンのみを DAA レジメンと投与では ALT 上昇が生じないと予想される。

胆汁酸値及び GGT 値の探索的な解析からは，これらパラメータと ALT 値の変化との間に明らかな関連性は示されなかった。

本試験のデータは，経口避妊薬又はホルモン補充療法薬として卵胞ホルモンを含有する薬剤を使用している被験者に，無症候性の ALT 上昇が高率に認められた（卵胞ホルモンを含有する療法を受けていない被験者と比較して，ALT 上昇のリスクが約 5 倍高かった）という DAA 3 剤レジメンに関する第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータと整合している。一般的に，避妊薬の中止は，それと同時に DAA 3 剤レジメンを中断する，中断しないかを問わず ALT が速やかに低下という結果になった。また，今回の第 I 相臨床試験のデータは，第 II 相及び第 III 相臨床試験で卵胞ホルモンを加えずに黄体ホルモンのみを投与された被験者は，DAA 3 剤を併用投与中に ALT 上昇が発現しなかったデータと整合していた。

3 例に無症候性かつ一過性のビリルビン上昇（ULN の 2 倍を超える値）が生じた。これらは主として間接ビリルビンの上昇であり，OATP1B1 阻害薬としての ABT-450 の作用と整合する。黄疸が発現した被験者はみられなかった。

第 1 群及び第 2 群の被験者登録を中止し，第 4 群を中止したため，一般安全性評価から導き出すことのできる結論は，本稿に詳細にわたって記載しているトランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇を除いたものに限られる。本試験中，死亡例も重篤な有害事象も認められなかった。

全身性卵胞ホルモンを使用中の女性を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の結果に加えて本試験の結果に基づき，全身性卵胞ホルモンを含有する薬剤を服用中の患者は，DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用投与を開始する前にこれらの薬剤を中止すること，又は避妊のために薬剤を服用する場合には，黄体ホルモン単独避妊薬といった別の薬剤に切り替えることを考慮する必要がある。卵胞ホルモンを含有する薬剤の投与を継続する必要がある患者では，肝生化学検査によるモニタリングが勧められる。



*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

結論：

本試験は，定常状態に到達した ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用有無の併用投与が定常状態における複合経口避妊薬及び黄体ホルモン単独経口避妊薬の薬物動態，安全性並びに忍容性に及ぼす影響を評価するものであった。また，定常状態における複合経口避妊薬又は黄体ホルモン単独経口避妊薬が定常状態における ABT-450/r/ABT-267 に dasabuvir* 併用有無の薬物動態，安全性並びに忍容性に及ぼす影響も評価した。

ABT-450/r/ABT-267 ± dasabuvir* 及びエチニルエストラジオール / norgestimate

エチニルエストラジオール及び norgestimate の複合経口避妊薬を ABT-450/r/ABT-267 レジメン又は ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* レジメンと併用投与したとき，エチニルエストラジオールの曝露量に及ぼす影響はごくわずか（17%未満の増加）であったが，norgestimate の代謝物 norelgestromin 及びノルゲストレルの $C_{max}$ 値及び AUC 値は約 100%から 160%増加した。norelgestromin 及びノルゲストレルの曝露量が約 2 倍から 3 倍増加することが持つ臨床的な関連はこれまで明らかにされていない。これらの値の上昇は，有効性には影響を及ぼすことはないと思われる。更に，複合経口避妊薬に認められている有害事象プロファイルは，この配合剤の卵胞ホルモン成分と密接に関連するとされている。

ABT-267 の定常状態下での薬物動態は比較的変化がなかったが，ABT-450 の曝露量は約 30%低下し，リトナビルの曝露量は約 20%から 30%低下し，dasabuvir* の曝露量は約 50%低下した。

経口避妊薬と併用投与したときの DAA の曝露量低下は，DAA の安全性や有効性に臨床的に意味のある影響は及ぼさないと予想する。

ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 及びノルエチステロン

黄体ホルモン単独経口避妊薬ノルエチステロンを ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 用レジメンと併用投与したとき，ノルエチステロンの曝露量への影響は認められなかった（17%以下の低下）。AUC の低下が 10%未満であることから，ノルエチステロンは，DAA 3 剤レジメンと共に併用投与したとき用量調節は不要であると予想する。

ノルエチステロンを DAA 3 剤レジメンと共に併用投与したとき，ABT-450 の $C_{max}$ 値，AUC 値及び $C_{trough}$ 値はそれぞれ 24%，23%及び 43%増加した。更に，ノルエチステロンを併用投与することによって，リトナビルの $C_{trough}$ 値は 27%増加した。ノルエチステロンを併用投与したときの ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量は，ノルエチステロンを併用無しで投与したときと同程度であった。

黄体ホルモン単独経口避妊薬と併用投与したときの DAA の曝露量増加は，DAA の安全性には臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想する。

要約／結論（続き）
結論（続き）：

ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 及びエチニルエストラジオール / ノルエチステロン

エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの複合経口避妊薬を ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* レジメンと共に併用投与したとき，エチニルエストラジオールの曝露量が受けた影響はわずかであったが（17%から 36%の増加），ノルエチステロンの AUC 値及び $C_{trough}$ 値はそれぞれ約 29%及び 62%増加した。

ALT 上昇

第 1 群及び第 2 群への被験者登録は，9 例中 6 例に生じた ALT 上昇（グレード 1 及び 3）が原因で中止した。両投与群とも，ALT 上昇はエチニルエストラジオール及び norgestimate を ABT-450/r/ABT-267（及び dasabuvir* 有無）と併用投与している期間中に生じた。ALT 値はその後，グレード 3 の ALT 上昇が発現した 2 例は，ABT-450/r/ABT-267 並びにエチニルエストラジオール及び norgestimate の両剤投与を中止した後に，グレード 1 の ALT 上昇が発現した 4 例は，ABT-450/r/ABT-267（及び dasabuvir* 有無）の投与を完了した後に正常化した。

第 4 群では，12 例中 9 例に ALT 上昇（グレード 1 から 4）が認められた。第 4 群は，ALT 上昇がみられたために試験 15 日目に中止した。これら 9 例は，治験薬を中止した後に ALT 値が低下し，最終フォローアップ来院の時点で得た値は正常又は正常に近くなっていた。グレード 2 以上の ALT 上昇は，第 2 群及び第 4 群のみにみられ，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無と経口避妊薬との両剤を併用投与している期間中に発現した。これらの ALT 上昇には ULN の 2 倍以上となるビリルビン値は伴わず，Hy's Law に一致する基準に該当する症例は認められなかった。

第 1 群，第 2 群及び第 4 群での所見とは異なり，第 3 群の 12 例にはグレード 1 以上の ALT 上昇が生じた被験者は認められなかった。第 3 群の経口避妊薬はノルエチステロンであった。比較すると，第 1 群及び第 2 群で投与した経口避妊薬はエチニルエストラジオール及び norgestimate で，第 4 群で投与した経口避妊薬はエチニルエストラジオール及びノルエチステロンであった。第 1 群，第 2 群及び第 4 群では，エチニルエストラジオールを norgestimate 又はノルエチステロンと投与した。これらの試験結果は，エチニルエストラジオール投与が ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 有無の併用投与という状況下で観察された ALT 上昇と関連しており，ノルエチステロンのみを DAA レジメンと投与ではこのような ALT 上昇は生じないと予想される。

要約／結論（続き）

結論（続き）：

胆汁酸値及び GGT 値の探索的解析からは，これらのパラメータと ALT 値の変化との間に明らかな関連性があることが示されなかった。

本試験のデータは，経口避妊薬又はホルモン補充療法薬として卵胞ホルモンを含有する薬剤を使用している被験者に，無症候性の ALT 上昇が高率に認められた（卵胞ホルモンを含有する療法を受けていない被験者と比較して，ALT 上昇のリスクが約 5 倍高かった）という DAA 3 剤レジメンに関する第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータと整合している。一般的に，避妊薬の中止は，それと同時に DAA 3 剤レジメンを中断する，中断しないかを問わず ALT が速やかに低下という結果になった。また，今回の第 I 相臨床試験のデータは，第 II 相及び第 III 相臨床試験で卵胞ホルモンを加えずに黄体ホルモンのみを投与された被験者は，DAA 3 剤を併用投与中に ALT 上昇が発現しなかったデータと整合していた。

3 例に無症候性かつ一過性のビリルビン上昇（ULN の 2 倍を超える値）が生じた。これらは主として間接ビリルビンの上昇であり，OATP1B1 阻害薬としての ABT-450 の作用と整合する。黄疸が発現した被験者はみられなかった。

第 1 群及び第 2 群の被験者登録を中止し，第 4 群を中止したため，一般安全性評価から導き出すことのできる結論は，本稿に詳細にわたって記載しているトランスアミナーゼ及びビリルビンの上昇を除いたものに限られる。本試験中，死亡例も重篤な有害事象も認められなかった。

全身性卵胞ホルモンを使用中の女性を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の結果に加えて本試験の結果に基づき，全身性卵胞ホルモンを含有する薬剤を服用中の患者は，DAA 2 剤又は DAA 3 剤併用投与を開始する前にこれらの薬剤投与を中止すること，又は避妊のために薬剤を服用する場合には，黄体ホルモン単独避妊薬といった別の薬剤に切り替えることを考慮する必要がある。卵胞ホルモンを含有する薬剤の投与を継続する必要がある患者では，肝生化学検査によるモニタリングが勧められる。

## 2.7.6.52 M[redacted]-204 試験（5.3.3.4-23 項）［参考資料］

### 2.7.6.52.1 試験方法

表 2.7.6.52-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：<br>健康成人被験者を対象としてエスシタロプラム又はデュロキセチンを 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：AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit (ACPRU) | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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：<br>本試験の目的は，健康被験者を対象とし，定常状態の ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用有無の併用投与が，エスシタロプラム又はデュロキセチンを単回投与したときの薬物動態，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，エスシタロプラム又はデュロキセチンの単回併用投与が，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検討した。 | |
| 方法：<br>これは，DAA 2 剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267）及び DAA 3 剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）並びにエスシタロプラム又はデュロキセチンを単独投与又は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べくデザインされた第 I 相単施設非盲検反復投与試験であった。試験は，パート I 及びパート II という別々の 2 パートから成った。各パートは，第 1 群及び第 2 群という 2 投与群から成った。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。 | |



*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1日目に非絶食下でエスシタロプラム10 mgを単回投与後，6日間（試験2日目から6日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。 |
| レジメンB | 非絶食下で20日間（試験7日目から26日目まで）dasabuvir* [redacted] mg 1日2回（以下「BID」）＋ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1日1回（以下「QD」）を併用投与。1日1回投与分は朝投与。試験21日目，非絶食下でエスシタロプラム10 mgを単回投与。 |
| レジメンC | 非絶食下で20日間（試験7日目から26日目まで）ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mgを1日1回投与。試験21日目，非絶食下でエスシタロプラム10 mgを単回投与。 |
| レジメンD | 試験1日目に非絶食下でデュロキセチン60 mgを単回投与後，6日間（試験2日目から6日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。 |
| レジメンE | 非絶食下で16日間（試験7日目から22日目まで）dasabuvir* [redacted] mg 1日2回＋ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1日1回を併用投与。1日1回投与分は朝投与。試験21日目，非絶食下でデュロキセチン60 mgを単回投与。 |
| レジメンF | 非絶食下で16日間（試験7日目から22日目まで）ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mgを1日1回投与。試験21日目，非絶食下でデュロキセチン60 mgを単回投与。 |

朝投与分の全治験薬は，朝食を開始して約30分後，夕投与分のdasabuvir*（該当する投与群の場合）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21日目の朝，エスシタロプラム又はデュロキセチンはDAAと同時に投与した。本試験を完了した時点で，各被験者は上記に記載されたレジメンのうち2レジメン（レジメンAとレジメンBかC又はレジメンDとレジメンEかF）を投与されるようにした。6日間のウォッシュアウト期間によって，試験1日目のレジメンA又はレジメンDの投与と，試験7日目のパートIではレジメンBかレジメンC又はパートIIではレジメンEかレジメンFの初回投与とを切り離した。

DAA及びリトナビルの血液試料（パートI及びパートII）

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir*の代謝物[redacted]（以下「dasabuvir*の[redacted]」）の血漿中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20日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，7，9，12及び16時間後，更に試験21日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，7，9，12，16及び24（試験22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。

DAA及びリトナビルのトラフ濃度測定用血液試料を，試験16，18及び19日目の朝投与直前に採取した。

エスシタロプラムの血液試料（パートI）

エスシタロプラム及びその代謝物*S*-デスメチルシタロプラムの血漿中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1，2，3，4，5，6，7，9，12，16，24時間後（試験2日目），36時間後（試験2日目），48時間後（試験3日目），72時間後（試験4日目），96時間後（試験5日目），120時間後（試験6日目）及び144時間後（試験7日目），更に試験21日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，7，9，12，16，24時間後（試験22日目），36時間後（試験22日目），48時間後（試験23日目），72時間後（試験24日目），96時間後（試験25日目），120時間後（試験26日目）及び144時間後（試験27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。

方法（続き）：

デュロキセチンの血液試料（パート II）

デュロキセチンの血漿中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 1，2，3，4，5，6，7，9，12，16，24 時間後（試験 2 日目），36 時間後（試験 2 日目）及び 48 時間後（試験 3 日目），更に試験 21 日目の投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，5，6，7，9，12，16，24 時間後（試験 22 日目），36 時間後（試験 22 日目）及び 48 時間後（試験 23 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

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の血漿試料分析

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，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 と定められた。定量結果が最低基準を下回った試料の濃度を 0 と報告した。

エスシタロプラム及び *S*-デスメチルシタロプラムの血漿試料分析（パート I）

エスシタロプラム及び *S*-デスメチルシタロプラムの血漿中濃度は，バリデート済みの高速 LC-MS/MS 法及び自動抽出を用いて測定した。エスシタロプラム及び S-デスメチルシタロプラムの LLOQ は，血漿試料 100 μL を用いて 200 pg/mL 及び 50 pg/mL と定められた。定量結果が標準物質の最低値を下回った試料の濃度を 0 と報告した。

デュロキセチンの血漿試料分析（パート II）

デュロキセチンの血漿中濃度は，バリデート済みの高速 LC-MS/MS 法及び自動抽出を用いて測定した。デュロキセチンの LLOQ は，血漿試料 100 μL を用いて 0.51 ng/mL と定められた。定量結果が最低基準を下回った試料の濃度は 0 と報告した。

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（パート I 及びパート II それぞれ 24 例），試験完了被験者数：46 例，安全性及び薬物動態評価被験者数：47 例

本試験のパート I に参加した被験者 24 例の平均年齢は 34.4 歳（範囲 21–55 歳）で，平均体重 78.2 kg（範囲 65–94 kg），平均身長 175 cm（範囲 155–194 cm）であった。

本試験のパート II に参加した被験者 24 例の平均年齢は 38.5 歳（範囲 23–55 歳）で，平均体重 75.6 kg（範囲 58–104 kg），平均身長 171 cm（範囲 154–194 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：

| 治験薬製剤 | ABT-450/リトナビル/ABT-267 | dasabuvir* | エスシタロプラム | サインバルタ デュロキセチン |
|---|---|---|---|---|
| 投与方法 | 経口 | 経口 | 経口 | 経口 |
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | カプセル |
| 含量 (mg) | 75/50/12.5 mg | [redacted] mg | 10 mg | 60 mg |
| 製造業者 | AbbVie | AbbVie | [redacted] | [redacted] |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 含量 (ラベル表示の%) | 99.8/99.0/100.5 | 99.5 | N/A | N/A |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [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 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

N/A = 該当なし

投与期間：

パート I の第 1 群及び第 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。
パート II の第 1 群及び第 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：

dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，ABT-450，リトナビル，ABT-267，エスシタロプラム，S-デスメチルシタロプラム及びデュロキセ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「$T_{max}$」），投与前血漿中トラフ濃度（以下「$C_{trough}$」），（$C_{12}$ 又は $C_{24}$），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時間までの AUC（以下「$AUC_t$」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「$AUC_\infty$」又は「$AUC_{inf}$」），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「$t_{1/2}$」）及び時間 0 から 12 時間又は 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{12}$」又は「$AUC_{24}$」）であった。投与量正規化 $C_{max}$，$AUC_{24}$，$AUC_{12}$，$AUC_t$ 又は $AUC_{inf}$ 及び $C_{12}$ 又は $C_{24}$ 値は，該当する各薬物動態パラメータ値をそれぞれの投与量で除して算出した。

安全性：

本試験中，安全性は，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 及び臨床検査によって評価した。

統計手法

薬物動態：

定常状態下の ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]（任意の投与群で該当する場合）に及ぼすエスシタロプラム又はデュロキセチンの単回併用投与の影響を評価するため，試験 20 日目及び 21 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]（任意の投与群で該当する場合）の $C_{max}$ 値並びに定常状態の AUC 値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。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た試験 20 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，エスシタロプラム又はデュロキセチンを併用投与したときと，エスシタロプラム又はデュロキセチンとも併用投与なしのときの ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]（任意の投与群で該当する場合）の $C_{max}$ 値の比並びに AUC 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%信頼区間を求めた。

定常状態下の DAA が単回併用投与したエスシタロプラム又はデュロキセチンに及ぼす影響を評価するため，試験 1 日目及び 21 日目のデータを用いて，エスシタロプラム及びその代謝物 *S*-デスメチルシタロプラム（以下「*S*-DCT」）又はデュロキセチンの $C_{max}$，AUC 及び $AUC_{\infty}$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。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 21 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と DAA を併用投与なしのときのエスシタロプラム並びに *S*-DCT 又はデュロキセチンの $C_{max}$ 比，AUC 比及び $AUC_{\infty}$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，これら比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]（任意の投与群で該当する場合）が定常状態に到達しているかを評価するため，パート I 及びパート II の投与群ごとに，対数変換した試験 16，18，19，20 及び 21 日目の各分析対象物質の投与前濃度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。試験 21 日目と試験 20，19，18 及び 16 日目それぞれとの間の平均値の差の算出値を求めた。対数値の平均値の差の算出値を指数化することによって，対数値に変換していない濃度の中心値の比の該当する算出値を求めた。試験 21 日目と試験 16，18，19 及び 20 日目それぞれとの間には差がみられないとの仮説に関して，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，検定ごとに有意水準 0.05 として検定を実施した。更に，全試験日を通して線形傾向に対して高感度であるために選択された平均値のコントラストに関して検定を実施し，試験 16 日目から 21 日目までを通して線形傾向がみられるかどうかを明らかにした。

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（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。

- パート I，第 1 群：3 試験期間区分（エスシタロプラムでの試験 1 日目から 6 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 併用での試験 7 日目から 20 日目まで並びに ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + エスシタロプラム併用での試験 21 日目から試験完了まで）
- パート I，第 2 群：3 試験期間区分（エスシタロプラムでの試験 1 日目から 6 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 での試験 7 日目から 20 日目まで並びに ABT-450/r/ABT-267 + エスシタロプラム併用での試験 21 日目から試験完了まで）
- パート II，第 1 群：3 試験期間区分（デュロキセチンでの試験 1 日目から 6 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* 併用での試験 7 日目から 20 日目まで並びに ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + デュロキセチン併用での試験 21 日目から試験完了まで）
- パート II，第 2 群：3 試験期間区分（デュロキセチンでの試験 1 日目から 6 日目まで，ABT-450/r/ABT-267 での試験 7 日目から 20 日目まで並びに ABT-450/r/ABT-267 + デュロキセチン併用での試験 21 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される臨床検査値，バイタルサイン測定値及び ECG 所見を特定した。

要約／結論
薬物動態の結果：
パートI第1群：
エスシタロプラムがABT-450，リトナビル，ABT-267及びdasabuvir*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，ABT-267，dasabuvir*及びdasabuvir*の[redacted]の$C_{max}$，AUC及び$C_{trough}$の自然対数値に対して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 | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 771 | 865 | 1.121 | 0.880 – 1.428 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3819 | 3754 | 0.983 | 0.847 – 1.140 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 16 | 11 | 0.710 | 0.564 – 0.893 |

| リトナビル | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1310 | 1710 | 1.305 | 0.958 – 1.778 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7571 | 8911 | 1.177 | 0.979 – 1.414 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 32 | 28 | 0.881 | 0.774 – 1.003 |

| ABT-267 | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 124 | 135 | 1.093 | 1.009 – 1.183 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1395 | 1428 | 1.024 | 1.001 – 1.048 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 30 | 29 | 0.967 | 0.920 – 1.016 |



*新薬承認情報提供時に置き換え

薬物動態の結果（続き）：
パートI第1群（続き）：

| dasabuvir* | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1075 | 1179 | 1.097 | 0.949 – 1.269 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 6965 | 7058 | 1.013 | 0.932 – 1.102 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 266 | 237 | 0.891 | 0.792 – 1.003 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 613 | 651 | 1.063 | 0.921 – 1.227 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 3478 | 3504 | 1.007 | 0.903 – 1.124 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 115 | 97 | 0.847 | 0.757 – 0.947 |

a 対数変換した最小二乗平均の真数
b 20 日目（D20）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID
c 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID + エスシタロプラム 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 3 剤レジメンがエスシタロプラムの曝露量に及ぼす影響を評価するために，エスシタロプラム及び *S*-デスメチルシタロプラムの $C_{max}$，$AUC_t$ 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。

| エスシタロプラム | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D1[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 8.69 | 8.72 | 1.004 | 0.963 – 1.046 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 263 | 219 | 0.831 | 0.758 – 0.912 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 282 | 246 | 0.873 | 0.799 – 0.954 |
| *S*-デスメチルシタロプラム | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.30 | 1.50 | 1.150 | 1.095 – 1.208 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 122 | 122 | 1.005 | 0.829 – 1.218 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 153 | 208 | 1.364 | 1.033 – 1.801 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 1 日目（D1）：エスシタロプラム 10 mg 単回投与
c. 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID + エスシタロプラム 10 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

薬物動態に関する試験成績（続き）：

パートI第2群：

エスシタロプラムが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$C_{max}$，$AUC_{24}$及び$C_{24}$の自然対数値に対して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 | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 455 | 540 | 1.188 | 0.841 – 1.676 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 2704 | 2755 | 1.019 | 0.816 – 1.272 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 10 | 8 | 0.796 | 0.712 – 0.890 |

| リトナビル | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1174 | 1620 | 1.380 | 1.150 – 1.657 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6779 | 8446 | 1.246 | 1.066 – 1.457 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 27 | 26 | 0.938 | 0.832 – 1.057 |

| ABT-267 | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 111 | 128 | 1.157 | 1.087 – 1.232 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1270 | 1309 | 1.031 | 1.000 – 1.062 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 25 | 25 | 0.995 | 0.966 – 1.025 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 20日目（D20）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD

c. 21日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + エスシタロプラム 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）：

パートI第2群（続き）：

ABT-450/r/ABT-267 がエスシタロプラム及び S-デスメチルシタロプラムの曝露量に及ぼす影響を評価するために，エスシタロプラム及び S-デスメチルシタロプラムの $C_{max}$，$AUC_t$ 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。

| エスシタロプラム | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D1[b] | D21[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 9.68 | 8.86 | 0.915 | 0.849 – 0.987 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 267 | 200 | 0.748 | 0.666 – 0.840 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 278 | 209 | 0.753 | 0.672 – 0.844 |
| *S*-デスメチルシタロプラム | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.51 | 1.77 | 1.167 | 1.084 – 1.257 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 133 | 146 | 1.099 | 1.048 – 1.152 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 157 | 167 | 1.065 | 1.005 – 1.129 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 1 日目（D1）：エスシタロプラム 10 mg 単回投与

c. 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + エスシタロプラム 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）：

パート II 第 1 群：

デュロキセチンが ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* 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，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted] の $C_{max}$，AUC 及び $C_{trough}$ の自然対数値に対して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 | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 914 | 718 | 0.785 | 0.533 – 1.156 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 4484 | 3713 | 0.828 | 0.623 – 1.102 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 17 | 13 | 0.769 | 0.650 – 0.908 |

| リトナビル | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1289 | 1274 | 0.988 | 0.851 – 1.149 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 7751 | 7500 | 0.968 | 0.865 – 1.083 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 29 | 26 | 0.879 | 0.809 – 0.956 |

| ABT-267 | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 129 | 126 | 0.977 | 0.882 – 1.082 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1431 | 1434 | 1.002 | 0.952 – 1.055 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 31 | 31 | 1.007 | 0.958 – 1.059 |

薬物動態の結果（続き）：
パート II 第 1 群（続き）：

| dasabuvir* | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 826 | 774 | 0.937 | 0.806 – 1.089 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 5624 | 5159 | 0.917 | 0.806 – 1.044 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 229 | 201 | 0.877 | 0.761 – 1.011 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 507 | 446 | 0.880 | 0.713 – 1.086 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 2929 | 2609 | 0.891 | 0.752 – 1.055 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 102 | 82 | 0.803 | 0.663 – 0.972 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 20 日目（D20）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID
c. 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID + デュロキセチン 60 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

DAA 3 剤併用がデュロキセチンの曝露量に及ぼす影響を評価するために，デュロキセチンの $C_{max}$，$AUC_t$ 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。

| デュロキセチン | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D1[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 40 | 32 | 0.792 | 0.669 – 0.939 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 617 | 468 | 0.758 | 0.681 – 0.843 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 659 | 491 | 0.745 | 0.670 – 0.829 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 1 日目（D1）：デュロキセチン 60 mg 単回投与
c. 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + dasabuvir*[redacted] mg BID + デュロキセチン 60 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）：

パート II 第 2 群：

デュロキセチンが 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 $C_{max}$，$AUC_{24}$ 及び $C_{24}$ の自然対数値に対して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 | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 545 | 583 | 1.070 | 0.633 – 1.808 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 3448 | 3319 | 0.963 | 0.702 – 1.321 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 18 | 16 | 0.931 | 0.762 – 1.138 |

| リトナビル | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 925 | 975 | 1.053 | 0.782 – 1.419 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 5641 | 6215 | 1.102 | 0.925 – 1.312 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 29 | 26 | 0.877 | 0.755 – 1.019 |

| ABT-267 | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D20[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 112 | 116 | 1.035 | 0.922 – 1.162 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1342 | 1400 | 1.043 | 0.996 – 1.092 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 30 | 30 | 0.998 | 0.970 – 1.028 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 20 日目（D20）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD.

c. 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + デュロキセチン 60 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）：

パート II 第 2 群（続き）：

ABT-450/r/ABT-267 がデュロキセチンの曝露量に及ぼす影響を評価するために，デュロキセチンの $C_{max}$，$AUC_t$ 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。

| デュロキセチン | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | D1[b] | D21[c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 38 | 32 | 0.832 | 0.718 – 0.964 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 599 | 487 | 0.813 | 0.722 – 0.916 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 648 | 519 | 0.800 | 0.711 – 0.901 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 1 日目（D1）：デュロキセチン 60 mg 単回投与

c. 21 日目（D21）：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + デュロキセチン 60 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：

本試験のパート I で DAA をエスシタロプラム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。全体では，最大 41.7%の被験者に有害事象が 1 件以上発現した。有害事象は以下に記載した事象 3 件を除いていずれも重症度は軽度で，治験薬投与の変更は起こらなかった。パート I 第 1 群の被験者 1 例（8.3%）は，AST 増加が原因で治験薬の投与を中止した。この事象は，治験責任医師によって重症度が軽度であり，DAA との因果関係は関連あり，エスシタロプラムとの因果関係は関連なしと評価された。パート I 第 2 群の被験者 1 例（8.3%）は，大葉性肺炎が原因で試験を中止した。この事象は，治験責任医師によって重症度が軽度であり，エスシタロプラム及び DAA とも因果関係は関連なしと評価された。また，この被験者には，細菌性前立腺炎という重篤な有害事象も発現した。この有害事象は，重症度が中等度であり，治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

本試験のパート II で DAA をデュロキセチ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。全体では，最大 66.7%の被験者に有害事象が 1 件以上発現した。いずれの有害事象も，重症度は軽度であると評価された。

本試験では，死亡例の報告はなかった。本試験のいずれのパートでも，臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値には，臨床的に意味のある又は意義のあると判断する傾向は認められなかった。

DAA をエスシタロプラム又はデュロキセチンと併用投与したときに，安全性に関して新たなシグナルや予測外の毒性はみられなかった。

結論：

ABT-450，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）は，エスシタロプラム単回併用投与の影響を受けなかったが（変化は 20%未満），リトナビルの曝露量は，エスシタロプラムを併用無しで DAA 3 剤及び DAA 2 剤レジメンを投与したときと比較して最大 38%増加した。

定常状態に到達した DAA 3 剤レジメンを併用投与したとき，エスシタロプラムの $C_{max}$ 値及び AUC 値は影響を受けなかった（変化は 20%未満）。しかし，*S*-DCT の $AUC_{inf}$ は，定常状態に到達した DAA 3 剤レジメンを併用投与したとき，エスシタロプラムを単独投与したときと比較して 36%増加した。

エスシタロプラムを DAA 2 剤レジメンと併用投与したとき，エスシタロプラムの AUC は 25%減少したが，エスシタロプラムの $C_{max}$ 及び *S*-DCT の曝露量は影響を受けなかった。

*S*-DCT は活性がエスシタロプラムの 1/7 である。このため，ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* 有無と共に併用投与するとき，エスシタロプラムの用量調整節は不要である。

デュロキセチンを定常状態における DAA 3 剤レジメンと単回併用投与したとき，ABT-450 の $C_{max}$ はデュロキセチンを併用無しで DAA 3 剤レジメンを投与したときと比較して 22%低かったが，AUC は影響を受けなかった（変化は 20%未満）。リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量は，デュロキセチンを単回併用投与による影響を受けなかった（変化は 20%未満）。

定常状態における DAA 2 剤レジメンとデュロキセチンを単回併用投与したとき，ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の曝露量は，デュロキセチンを併用無しで DAA 2 剤レジメンを投与した時と比較して影響を受けなかった（変化は 20%未満）。

定常状態における DAA 3 剤レジメンと併用投与したときデュロキセチンの曝露量は，21%から 25%低くなったが，定常状態に到達した DAA2 剤併用レジメンと併用投与したとき時は影響を受けなかった（変化は 20%以下）。デュロキセチンの曝露量の低下が 30%までであれば，用量調節は不要である（喫煙者の CYP1A2 誘導によって観察されるデュロキセチン値の低下に基づく）。このため，デュロキセチンを AbbVie の DAA を組み合わせたいずれのレジメンと併用投与しても，デュロキセチンの用量調節は不要である。

本試験の全投与群とも，DAA レジメンをエスシタロプラム又はデュロキセチンと併用投与したとき，被験者の忍容性はおおむね良好であった。

DAA をエスシタロプラム又はデュロキセチン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。

## 2.7.6.53 M[redacted]-324 試験（5.3.3.4-24 項）［参考資料］

### 2.7.6.53.1 試験方法

表 2.7.6.53-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：健康成人被験者を対象としてアルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩を ABT-450，リトナビル，ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* と共に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 60030 | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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* の併用投与が，アルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩を単回併用投与したときの薬物動態，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，アルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩の単回併用投与が，定常状態における ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響も明らかにした。 | |

方法：
これは，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）レジメン並びにアルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩を単独投与又は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 相単施設非盲検反復投与試験であった。本試験は，別々の 2 パート（パート I 及びパート II）から成った。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。
選択基準を満たせば，次の表に示したとおり被験者を本試験のパート I 又はパート II に割付けた。

| | | 治験薬レジメン | |
|---|---|---|---|
| パート | N | 相互作用薬 | DAA |
| I | 12 | アルプラゾラム 0.5 mg:<br>1 日目及び 18 日目 | ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg<br>BID：4 日目から 21 日目 |
| II | 12 | ゾルピデム酒石酸塩 5 mg:<br>1 日目及び 17 日目 | ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg<br>BID：3 日目から 18 日目 |

DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；QD = 1 日 1 回；BID = 1 日 2 回



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法（続き）：

パートI：試験1日目の朝，アルプラゾラム0.5 mgを単回投与後，3日間（4日目の朝まで）のウォッシュアウト期間を置いた。試験4日目から18日間（試験4日目から21日目まで），ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mgを1日1回（以下「QD」）朝投与，及びdasabuvir* [redacted] mgを1日2回（以下「BID」）投与した。試験18日目，アルプラゾラム0.5 mgを単回併用投与した。

パートII：試験1日目の朝，ゾルピデム酒石酸塩5 mgを単回投与後，2日間（3日目の朝まで）のウォッシュアウト期間を置いた。試験3日目から16日間（試験3日目から18日目まで），ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mgを1日1回朝投与，及びdasabuvir* [redacted] mgを1日2回投与した。試験17日目，ゾルピデム酒石酸塩5 mgを単回併用投与した。

朝投与分の全治験薬は，朝食を開始して約30分後，夕投与分のdasabuvir*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。アルプラゾラムの投与は試験18日目（パートI）の朝，及びゾルピデム酒石酸塩の投与は試験17日目（パートII）の朝，DAAと同時に投与した。

被験者はパートIでは約23日間，パートIIでは約20日間試験実施施設に入院させて監督した。入院は，両試験パートとも試験–1日（初回投与日の1日前）から始め，パートIでは試験22日目に96時間にわたるアルプラゾラム血液試料の採取を終了し，予定の全試験手順を完了した後，パートIIでは試験19日目に48時間にわたるゾルピデム酒石酸塩血液試料の採取を終了し，予定の全試験手順を完了した後に終了した。パートIでは試験31日目，パートIIでは試験28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。

パートIでは，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，静脈穿刺によって以下の日に採取した。試験11日目及び14日目の朝投与前，試験17日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，8，10，12及び16時間後，試験18日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24時間後（試験19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であった。また，アルプラゾラムの濃度測定用血液試料は，静脈穿刺によって以下の日に採取した。試験1日目の投与前（0時間）並びに朝投与0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16，24時間後（試験2日目），36時間後（試験2日目），48時間後（試験3日目）及び72時間後（試験4日目），試験18日目の投与前（0時間）並びに朝投与0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16，24時間後（試験19日目），36時間後（試験19日目），48時間後（試験20日目），72時間後（試験21日目）及び96時間後（試験22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であった。

パートIIでは，ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*及び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10日目及び13日目の朝投与前，試験16日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，8，10，12及び16時間後，試験17日目の投与前（0時間）並びに朝投与1，2，3，4，5，6，8，10，12，16及び24時間後（試験18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であった。また，ゾルピデム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0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16及び24時間後（試験2日目）と試験17日目の投与前（0時間）並びに朝投与0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16，24時間後（試験18日目），36時間後（試験18日目）及び48時間後（試験19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であった。

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0.590 ng/mL，5.04 ng/mL，0.446 ng/mL，[redacted] ng/mL及び[redacted] ng/mLと定められた。

アルプラゾラムの血漿中濃度は，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。アルプラゾラムのLLOQは0.100 ng/mLと定められた。

ゾルピデムの血漿中濃度は，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を用いて測定した。ゾルピデムのLLOQは0.25 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：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 37.4 歳（範囲 22–55 歳）で，平均体重 79.8 kg（範囲 52–101 kg），平均身長 174 cm（範囲 154–184 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/リトナビル/ABT-267 | dasabuvir* | [redacted] (アルプラゾラム) | [redacted] (ゾルピデム酒石酸塩) |
|---|---|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 |
| 含量 | 75/50/12.5 mg | [redacted] mg | 0.5 mg | 5 mg |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | AbbVie, Inc. Cork, Ireland | AbbVie, Inc. North Chicago, IL | [redacted] | [redacted] |
| 最終サブロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 再検査期日 / 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 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

投与期間：

パート I では被験者 12 例に対して，試験 1 日目及び 18 日目にアルプラゾラム 0.5 mg を投与し，試験 4 日目から 21 日目まで ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を投与した。

パート II では 12 例に対して，試験 1 日目及び 17 日目にゾルピデム酒石酸塩 5 mg を投与し，試験 3 日目から 18 日目まで ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を投与した。

評価基準

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見積もられた。ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]に関しては，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「$AUC_{tau}$」：「$AUC_{0-12}$」又は「$AUC_{0-24}$」）であった。アルプラゾラム及びゾルピデム酒石酸塩に関しては，$C_{max}$，$T_{max}$，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「$t_{1/2}$」），時間 0 から濃度測定可能最終時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「$AUC_t$」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「$AUC_\infty$」），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「$Vd_\beta/F$」）であった。

安全性：

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



*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

薬物動態：

アルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩の単回併用投与が定常状態下の ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* に及ぼす影響を評価するため，パート I（アルプラゾラムのパート）では試験 17 日目及び 18 日目のデータ，及びパート II（ゾルピデム酒石酸塩のパート）では試験 16 日目及び 17 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]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。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得た ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の $C_{max}$ 比及び AUC 比をパート I（アルプラゾラムのパート）では試験 17 日目に対する試験 18 日目の比，及びパート II（ゾルピデム酒石酸塩のパート）では試験 16 日目に対する試験 17 日目の比を求めることによって算出した。

定常状態下の DAA が単回併用投与したアルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩に及ぼす影響を評価するため，パート I（アルプラゾラムのパート）では試験 1 日目及び 18 日目のデータ，及びパート II（ゾルピデム酒石酸塩のパート）では試験 1 日目及び 17 日目のデータを用いて，アルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩の $C_{max}$ 及び AUC の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。更に，対数値の平均値の差の反復測定解析から得たパート I（アルプラゾラムのパート）では試験 1 日目に対する試験 18 日目の比，及びパート II（ゾルピデム酒石酸塩のパート）では試験 1 日目に対する試験 17 日目の比を求めることによって，アルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩の $C_{max}$ 比及び AUC 比を算出した。

ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の定常状態を評価するため，対数変換したパート I では試験 11，14，17 及び 18 日目，及びパート II では試験 10，13，16 及び 17 日目の投与前濃度測定値に対して反復測定解析を実施した。反復測定解析の枠組み内で，パート I では試験 18 日目と試験 17，14 及び 11 日目それぞれとの間，パート II では試験 17 日目と試験 16，13 及び 10 日目それぞれとの間に差はみられないとの仮説に関して，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，検定ごとに有意水準を 0.05 として検定を実施した。更に，全試験日を通して線形傾向に対して高感度であるために選択された平均値のコントラストに関して検定を実施し，パート I では試験 11 日目から 18 日目まで，パート II では試験 10 日目から 17 日目までを通して線形傾向がみられるかどうかを明らかにした。

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。本試験の各パート内で，主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び 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，臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約／結論
薬物動態の結果：
パートI
試験 18 日目と試験 17 日目の曝露量を比較することによって，アルプラゾラムが定常状態下の DAA に及ぼす影響を評価した。比較のため，$C_{max}$，$AUC_{tau}$ 及び $C_{trough}$ の中心値の比及び 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 | 薬物動態パラメータ | 18 日目 | 17 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| ABT-450 | $C_{max}$ (ng/mL) | 626 | 686 | 0.913 | 0.636 – 1.310 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 3630 | 3765 | 0.964 | 0.734 – 1.267 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 15.6 | 13.9 | 1.120 | 1.022 – 1.228 |
| リトナビル | $C_{max}$ (ng/mL) | 1095 | 1187 | 0.923 | 0.838 – 1.017 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 6957 | 7273 | 0.957 | 0.887 – 1.031 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 31.0 | 30.6 | 1.013 | 0.942 – 1.090 |
| ABT-267 | $C_{max}$ (ng/mL) | 140 | 143 | 0.983 | 0.928 – 1.040 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 1584 | 1587 | 0.998 | 0.960 – 1.037 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 33.2 | 33.8 | 0.982 | 0.933 – 1.035 |
| dasabuvir* | $C_{max}$ (ng/mL) | 789 | 850 | 0.928 | 0.825 – 1.044 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 5430 | 5539 | 0.980 | 0.866 – 1.110 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 229 | 229 | 1.001 | 0.869 – 1.154 |
| dasabuvir* の[redacted] | $C_{max}$ (ng/mL) | 485 | 517 | 0.937 | 0.770 – 1.140 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 3032 | 3075 | 0.986 | 0.822 – 1.182 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 110 | 105 | 1.053 | 0.942 – 1.177 |

試験 17 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID
試験 18 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID + アルプラゾラム 0.5 mg
a 試験 18 日目：試験 17 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）：
パートI（続き）
試験 18 日目の曝露量を試験 1 日目と比較することによって，定常状態における ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* がアルプラゾラムに及ぼす影響を評価した。比較のため，$C_{max}$，$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$ の中心値の比及び 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 | 薬物動態パラメータ | 18 日目 | 1 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| アルプラゾラム | $C_{max}$ (ng/mL) | 7.09 | 6.52 | 1.086 | 1.030 – 1.145 |
| | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 174 | 131 | 1.326 | 1.156 – 1.521 |
| | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 184 | 137 | 1.336 | 1.151 – 1.550 |

試験 1 日目：アルプラゾラム 0.5 mg
試験 18 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + アルプラゾラム 0.5 mg
a. 試験 18 日目：試験 1 日目

パート II
試験 17 日目と試験 16 日目の曝露量を比較することによって，ゾルピデム酒石酸塩が定常状態に到達した DAA に及ぼす影響を評価した。比較のため，$C_{max}$，$AUC_{tau}$ 及び $C_{trough}$ の中心値の比及び 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 | 薬物動態パラメータ | 17 日目 | 16 日目 | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| ABT-450 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1446 | 2295 | 0.630 | 0.463 – 0.857 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 6284 | 9240 | 0.680 | 0.546 – 0.848 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 20.0 | 16.3 | 1.228 | 1.095 – 1.377 |
| リトナビル | $C_{max}$ (ng/mL) | 1813 | 1849 | 0.981 | 0.884 – 1.088 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 10248 | 10587 | 0.968 | 0.882 – 1.063 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 37.6 | 36.5 | 1.029 | 0.966 – 1.097 |
| ABT-267 | $C_{max}$ (ng/mL) | 149 | 139 | 1.071 | 0.998 – 1.149 |
| | $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 1549 | 1498 | 1.034 | 1.000 – 1.069 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | 32.8 | 31.4 | 1.043 | 1.004 – 1.084 |
| dasabuvir* | $C_{max}$ (ng/mL) | 1095 | 1180 | 0.928 | 0.838 – 1.028 |
| | $AUC_{0-12}$ (ng•h/mL) | 6948 | 7291 | 0.953 | 0.843 – 1.077 |
| | $C_{12}$ (ng/mL) | 238 | 259 | 0.919 | 0.834 – 1.014 |

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
パート II（続き）

| 分析対象物質 | 薬物動態パラメータ | 中心値 17 日目 | 中心値 16 日目 | 中心値の比[a] 点推定値 | 中心値の比[a] 90%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| dasabuvir* の[redacted] | $C_{max}$ (ng/mL) | 716 | 851 | 0.842 | 0.706 – 1.004 |
| | $AUC_{0-12}$ (ng•h/mL) | 3928 | 4722 | 0.832 | 0.709 – 0.976 |
| | $C_{12}$ (ng/mL) | 104 | 121 | 0.855 | 0.761 – 0.959 |

試験 16 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
試験 17 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + ゾルピデム酒石酸塩 5 mg
a. 試験 17 日目：試験 16 日目

試験 17 日目の曝露量を試験 1 日目と比較することによって，定常状態下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* がゾルピデムに及ぼす影響を評価した。比較のため，$C_{max}$，$AUC_t$ 及び $AUC_\infty$ 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 | 薬物動態パラメータ | 中心値 17 日目 | 中心値 1 日目 | 中心値の比[a] 点推定値 | 中心値の比[a] 90%信頼区間 |
|---|---|---|---|---|---|
| ゾルピデム | $C_{max}$ (ng/mL) | 57.8 | 61.7 | 0.937 | 0.755 – 1.163 |
| | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 318 | 328 | 0.968 | 0.757 – 1.238 |
| | $AUC_\infty$ (ng•h/mL) | 321 | 337 | 0.953 | 0.742 – 1.225 |

試験 1 日目：ゾルピデム酒石酸塩 5 mg
試験 17 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + ゾルピデム酒石酸塩 5 mg
a. 試験 17 日目：試験 1 日目

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 2 例以上の被験者に発現した有害事象は傾眠のみであり，これらの事例はほとんどが，ゾルピデム酒石酸塩の単独投与時だったため，ゾルピデム酒石酸塩の投与と関係ありと予想した。ゾルピデム酒石酸塩は睡眠補助薬として処方されるものであり，本試験では同剤を朝に投与したため，傾眠は予測された観察所見であった。残る有害事象はいずれも，最大 1 例の報告であった。
本試験中，死亡例も重篤な有害事象や他の重要な有害事象も報告はなかった。試験投与下で発現した有害事象の大多数は，重症度が軽度であり，治験責任医師によって ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* との因果関係は「関連なし」と評価されたが，アルプラゾラム又はゾルピデム酒石酸塩との因果関係は「関連あり」と評価された。
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。安全性に関して新たなに特定された問題はなかった。

要約／結論（続き）

結論：

パート I：DAA＋アルプラゾラム

DAA 3 剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回）をアルプラゾラム 0.5 mg の単回経口投与と併用投与したとき，定常状態に到達した ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量が受ける影響はごくわずか（12%以下の変化）であった。ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を併用投与したとき，アルプラゾラムの $C_{max}$ が受ける影響はごくわずかであったが（最大 9%増加），アルプラゾラムの AUC 値は 34%増加した。アルプラゾラムを DAA 3 剤レジメンと併用投与するときには注意を払う必要があり，臨床モニタリングが推奨される。

パート II：DAA＋ゾルピデム酒石酸塩

DAA 3 剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回）をゾルピデム酒石酸塩 5 mg の単回経口投与と併用投与したとき，定常状態に到達したリトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の曝露量が受ける影響はごくわずかであった（17%以下の変化）。しかし，ABT-450 の $C_{max}$ 値及び $AUC_{0-24}$ 値はそれぞれ最大 37%及び 32%減少した。ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回及び dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回と併用投与したとき，ゾルピデム酒石酸塩の $C_{max}$ 値及び AUC 値が受ける影響はごくわずかであった（最大 6%低下）。ゾルピデム酒石酸塩は，DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，用量調節は不要である。

試験したレジメンは，被験者の忍容性がおおむね良好であった。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。死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。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。

## 2.7.6.54 M[redacted]-325 試験（5.3.3.4-25 項）［参考資料］

### 2.7.6.54.1 試験方法

表 2.7.6.54-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：<br>健康成人被験者を対象としてフロセミド又はアムロジピンベシル酸塩を ABT-450，リトナビル，ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* と共に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）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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：<br>本試験の目的は，健康被験者を対象とし，定常状態の ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の併用投与がフロセミド又はアムロジピンベシル酸塩を単回投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価することにあった。更に，フロセミド又はアムロジピンベシル酸塩の単回併用投与が定常状態における ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響も明らかにした。 | |



*新薬承認情報提供時に置き換え

方法：
これは，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。本試験は，別々の 2 パート，パート I 及びパート II から成った。登録した被験者をパート I 又はパート II に割付け，パート I に 12 例，パート II に 14 例を組入れた。

| | | | レジメン | |
|---|---|---|---|---|
| パート | 投与薬 | 被験者 | フロセミド及び炭酸水素カリウム単回投与（パート I）又はアムロジピンベシル酸塩単回投与（パート II） | ABT-450/r/ABT-267 (QD)及び dasabuvir* (BID) |
| I | フロセミド | 12 | 試験 1 日目及び 17 日目 | 試験 3 日目–18 日目 |
| II | アムロジピンベシル酸塩 | 14 | 試験 1 日目及び 25 日目 | 試験 11 日目–34 日目 |

パート I では，試験 1 日目の朝，フロセミド 20 mg を経口炭酸水素カリウム 20 mEq と共に単回投与後，2 日間（試験 3 日目の朝まで）のウォッシュアウト期間を置いた。試験 3 日目から 16 日間（試験 3 日目から 18 日目まで），ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）朝投与，及び dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与した。試験 17 日目，フロセミド 20 mg を経口炭酸水素カリウム 20 mEq と共に単回併用投与した。パート II では，試験 1 日目の朝，アムロジピンベシル酸塩 5 mg を単回投与後，10 日間（試験 11 日目の朝まで）のウォッシュアウト期間を置いた。試験 11 日目から 24 日間（試験 11 日目から 34 日目まで），ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg を 1 日 1 回朝投与，及び dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回投与した。試験 25 日目にアムロジピンベシル酸塩 5 mg を単回併用投与した。朝投与分の治験薬は，朝食を開始して約 30 分後，夕投与分の dasabuvir* 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。

フロセミドの血液試料は，パート I 試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24 時間後，及びパート I 試験 17 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36 及び 48 時間後に静脈穿刺によって採取した。また，アムロジピンの血液試料は，パート II 試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8，10，12，16，24，48，72，96，120，168 及び 240 時間後，及びパート II 試験 25 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，6，8，10，12，16，24，48，72，96，120，168 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，パート I 試験 16 日目及びパート II 試験 24 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 16 時間後，及びパート I 試験 17 日目及びパート II 試験 25 日目の投与前（0 時間）並びに投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24 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]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* の代謝物の濃度測定は，dasabuvir* の[redacted]を除いて実施しなかった。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 0.590 ng/mL，5.04 ng/mL，0.446 ng/mL，[redacted] ng/mL 及び [redacted] ng/mL と定められた。

フロセミドの血漿中濃度は，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。血漿中のフロセミドの LLOQ は 5 ng/mL と定められた。

アムロジピンの血漿中濃度は，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。血漿中のアムロジピンの LLOQ は，血漿試料 0.500 mL を用いて 50 pg/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：26 例，組入れ被験者数：26 例，試験完了被験者数：26 例，安全性評価被験者数：26 例，薬物動態評価被験者数：26 例

本試験に参加した被験者 26 例の平均年齢は 38.5 歳（範囲 22–55 歳）で，平均体重 76.6 kg（範囲 57–96 kg），平均身長 173 cm（範囲 153–192 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は，18 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づき，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，治験実施計画書に定めた避妊法を実施しており，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：

| 治験薬製剤 | ABT-450/リトナビル/ABT-267 | dasabuvir* | フロセミド | アムロジピンベシル酸塩 | 炭酸水素カリウム |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 | 錠剤 |
| 含量 (mg) | 75/50/12.5 | [redacted] | 20 | 5 | 2000 (20 mEq) |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設 | AbbVie, Cork, Ireland | AbbVie, North Chicago, IL | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 最終ロット番号 | [redacted] | [redacted] | [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 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

投与期間：

パート I 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。パート II 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。



*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準

薬物動態：

ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の[redacted]，フロセミド及びアムロジピ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，リトナビル及び ABT-267 に関しては時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{24}$」），dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]に関しては時間 0 から 12 時間までの AUC（「$AUC_{12}$」），フロセミド及びアムロジピンに関しては時間 0 から濃度測定可能最終時間までの AUC（以下「$AUC_t$」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「$AUC_{inf}$」），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」）並びに見かけの分布容積（以下「$V_{d\beta}/F$」）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。

パート I では，フロセミド存在下で DAA 3 剤を投与したときの DAA 3 剤の曝露量（試験 17 日目）とフロセミド非在下で DAA 3 剤を投与したときの定常状態に到達した DAA 3 剤の曝露量（試験 16 日目）を比較することによって，フロセミド単回併用投与が定常状態に到達した DAA 3 剤の曝露量に及ぼす影響を評価した。また，フロセミドを DAA 3 剤と併用投与した試験 17 日目のフロセミドの曝露量とフロセミドを単独投与した試験 1 日目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 3 剤が単回投与したフロセミドに及ぼす影響を評価した。

パート II では，アムロジピンベシル酸塩存在下で DAA 3 剤を併用投与したときの DAA 3 剤の曝露量（試験 25 日目）とアムロジピンベシル酸塩非在下で DAA 3 剤を併用投与したとき定常状態に到達した DAA 3 剤の曝露量（試験 24 日目）を比較することによって，アムロジピンベシル酸塩単回投与が定常状態に到達した DAA 3 剤の曝露量に及ぼす影響を評価した。また，アムロジピンベシル酸塩を DAA 3 剤と併用投与した試験 25 日目のアムロジピンベシル酸塩の曝露量とアムロジピンベシル酸塩を単独投与した試験 1 日目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 3 剤が単回投与したアムロジピン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：

フロセミド又はアムロジピンの単回併用投与が定常状態における ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* に及ぼす影響を評価するため，パート I の試験 16 日目及び 17 日目並びにパート II の試験 24 日目及び 25 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]の $C_{max}$，AUC，$C_{24}$ 及び $C_{12}$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。パート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フロセミドの試験 16 日目に対する試験 17 日目の比，及びアムロジピンベシル酸塩の試験 24 日目に対する試験 25 日目の比を求めることによって，フロセミド又はアムロジピンベシル酸塩を併用投与したときフロセミド又はアムロジピンベシル酸塩を併用投与なしのときの ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の $C_{max}$ の比並びに AUC の比を算出した。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，これら比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

定常状態における DAA が単回投与したフロセミド又はアムロジピンベシル酸塩に及ぼす影響を評価するため，フロセミドでは試験 1 日目及び 17 日目，アムロジピンでは試験 1 日目及び 25 日目のデータを用いて，フロセミド又はアムロジピンの $C_{max}$ 及び AUC の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。パート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フロセミドの試験 1 日目に対する試験 17 日目の比，及びアムロジピンの試験 1 日目に対する試験 25 日目の比を求めることによって，DAA を併用投与したときと DAA を併用投与なしのときのフロセミド及び / 又はアムロジピンの $C_{max}$ の比及び AUC の比を算出した。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，これら比の算出値の 90%信頼区間を求めた。

フロセミド又はアムロジピンベシル酸塩を併用投与なしのときの ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の定常状態を評価するため，パート I では試験 10，13，16 及び 17 日目，パート II では試験 18，21，24 及び 25 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。パートごとに個別に解析を実施した。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検定及び傾向性解析を実施した。

安全性：

現行版の 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，更に各投与群内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。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：

パートI（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* ± フロセミド）：フロセミドが 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 $AUC_{24}$ の自然対数値に対して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 | 16 日目 [b] | 17 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1440 | 1330 | 0.925 | 0.628 – 1.360 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 6390 | 5860 | 0.916 | 0.695 – 1.208 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 15.2 | 19.3 | 1.264 | 1.159 – 1.379 |

| リトナビル | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 16 日目 [b] | 17 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1460 | 1610 | 1.101 | 0.957 – 1.266 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9070 | 9460 | 1.043 | 0.919 – 1.183 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 34.6 | 37.0 | 1.072 | 0.985 – 1.167 |

| ABT-267 | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 16 日目 [b] | 17 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 136 | 155 | 1.136 | 1.025 – 1.260 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1490 | 1590 | 1.065 | 1.009 – 1.124 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 29.3 | 32.7 | 1.115 | 1.076 – 1.155 |

a 対数変換した最小二乗平均の真数

b パートI試験 16 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID

c パートI試験 17 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + フロセミド 20 mg 単回投与 + 経口炭酸水素カリウム 20 mEq 単回投与

d 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）：
パートI（続き）：
フロセミドが 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 $C_{12}$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。DAA がフロセミドに及ぼす影響を評価するために，フロセミドの $C_{max}$，$AUC_t$ 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。

| dasabuvir* | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 16 日目[b] | 17 日目[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1130 | 1270 | 1.122 | 0.962 – 1.308 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7600 | 8260 | 1.087 | 0.961 – 1.230 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 313 | 330 | 1.055 | 0.979 – 1.137 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 669 | 741 | 1.109 | 0.902 – 1.362 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4000 | 4110 | 1.027 | 0.862 – 1.223 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 126 | 125 | 0.992 | 0.916 – 1.075 |

| フロセミド | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値[a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 1 日目[e] | 17 日目[c] | 点推定値[d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 156 | 222 | 1.419 | 1.168 – 1.724 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 742 | 821 | 1.107 | 1.037 – 1.181 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 795 | 862 | 1.083 | 1.004 – 1.169 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. パートI試験 16 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. パートI試験 17 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + フロセミド 20 mg 単回投与 + 経口炭酸水素カリウム 20 mEq 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. パートI試験 1 日目：フロセミド 20 mg 単回投与 + 経口炭酸水素カリウム 20 mEq 単回投与


*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）：
パート II（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* ± アムロジピンベシル酸塩）：アムロジピンが 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 $C_{max}$，$C_{24}$ 並びに $AUC_{24}$ の自然対数値に対して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 | 24 日目 [b] | 25 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2100 | 1620 | 0.774 | 0.639 – 0.937 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 9370 | 7280 | 0.777 | 0.684 – 0.882 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 24.5 | 21.5 | 0.875 | 0.803 – 0.953 |

| リトナビル | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 24 日目 [b] | 25 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1800 | 1730 | 0.960 | 0.871 – 1.059 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 10500 | 9770 | 0.934 | 0.891 – 0.980 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 33.1 | 31.3 | 0.945 | 0.889 – 1.005 |

| ABT-267 | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 24 日目 [b] | 25 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 140 | 141 | 1.002 | 0.948 – 1.059 |
| $AUC_{24}$ (ng•h/mL) | 1600 | 1610 | 1.003 | 0.971 – 1.037 |
| $C_{24}$ (ng/mL) | 32.9 | 33.0 | 1.004 | 0.971 – 1.038 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. パート II 試験 24 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. パート II 試験 25 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + アムロジピンベシル酸塩 5 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

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
パート II （続き）：
アムロジピンが 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 $C_{12}$ の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。DAA がアムロジピンに及ぼす影響を評価するために，アムロジピンの $C_{max}$，$AUC_t$ 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。

| dasabuvir* | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 24 日目 [b] | 25 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1130 | 1190 | 1.050 | 0.970 – 1.135 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 7740 | 7810 | 1.008 | 0.957 – 1.062 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 318 | 302 | 0.948 | 0.886 – 1.014 |
| dasabuvir* の [redacted] | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 763 | 757 | 0.993 | 0.904 – 1.090 |
| $AUC_{12}$ (ng•h/mL) | 4530 | 4450 | 0.983 | 0.909 – 1.064 |
| $C_{12}$ (ng/mL) | 147 | 134 | 0.913 | 0.854 – 0.976 |

| アムロジピン | | | 中心値の比 | |
|---|---|---|---|---|
| | 中心値 [a] | | | |
| 薬物動態パラメータ | 1 日目 [e] | 25 日目 [c] | 点推定値 [d] | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2.98 | 3.76 | 1.262 | 1.110 – 1.436 |
| $AUC_t$ (ng•h/mL) | 169 | 357 | 2.109 | 1.921 – 2.317 |
| $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 175 | 450 | 2.572 | 2.312 – 2.862 |

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. パート II 試験 24 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID
c. パート II 試験 25 日目：ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD +dasabuvir* [redacted] mg BID + アムロジピンベシル酸塩 5 mg 単回投与
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. パート II 試験 1 日目：アムロジピンベシル酸塩 5 mg 単回投与

要約／結論（続き）

安全性に関する試験成績：

本試験のパートIでDAAをフロセミド及び炭酸水素カリウムと併用投与したとき並びにパートIIでDAAをアムロジピンベシル酸塩と併用投与したときの被験者の忍容性は良好であった。有害事象はすべて軽度であり，有害事象の特質や発現頻度に明らかなパターンはみられなかった。すべての治験薬で，治験薬との因果関係は関連ありとみなされる有害事象はなかった。

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。

本試験では，臨床的に意義のある可能性のある臨床検査値には，臨床的に意味のある，又は意義のあると判断するべきものは認められなかった。DAAをフロセミド及び炭酸水素カリウムと併用投与したとき，又はDAAをアムロジピンベシル酸塩と併用投与したときに，いずれも安全性に関して新たなシグナルや予測外の毒性はみられなかった。

結論：

<u>パートI：DAA＋フロセミド</u>

DAA3剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1日1回及びdasabuvir* [redacted] mg 1日2回）にフロセミド20 mgを単回併用経口投与したとき，定常状態におけるABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*及びdasabuvir*の[redacted]の曝露量に及ぼす影響は，ABT-450の$C_{trough}$が26%高くなったことを除いてごくわずかであった。ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1日1回及びdasabuvir* [redacted] mg 1日2回の併用レジメンがフロセミドのAUC値に与える影響はごくわずかであったが（最大11%の増加），フロセミドの$C_{max}$は42%高くなった。フロセミドをDAA 3剤レジメンと併用投与するときには注意を払う必要があり，臨床反応をモニタリングすることが推奨される。

<u>パートII：DAA＋アムロジピンベシル酸塩</u>

DAA 3剤レジメン（ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1日1回及びdasabuvir* [redacted] mg 1日2回）にアムロジピンベシル酸塩5 mgを単回併用経口投与したとき，定常状態におけるリトナビル，ABT-267，dasabuvir*及びdasabuvir*の[redacted]の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであったが，ABT-450の$C_{max}$値及びAUC値は最大23%低下した。ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1日1回及びdasabuvir* [redacted] mg 1日2回の併用レジメンによりアムロジピンの$C_{max}$及びAUC値はそれぞれ26%及び157%高くなった。アムロジピンをDAA 3剤レジメンと併用投与するときには注意を払う必要があり，アムロジピンの投与量を1/2に減量することを検討すべきである。

本試験のパートIでDAAをフロセミド及び炭酸水素カリウムと併用投与したとき，並びにパートIIでDAAをアムロジピンベシル酸塩と併用投与したときの安全性プロファイルは，DAAのみを単独投与したときと同程度である。

## 2.7.6.55 M[redacted]-680 試験（5.3.4.1-1 項）［評価資料］

### 2.7.6.55.1 試験方法

表 2.7.6.55-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：<br>健康成人被験者を対象としてリトナビル併用 ABT-450，ABT-267 及び dasabuvir* を併用投与後の心再分極作用の可能性に関するプラセボ及び実薬対照クロスオーバー試験 | |
| 治験責任医師：[redacted] | |
| 治験実施施設：AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit, Grayslake IL 60030 | |
| 公表文献：なし | |
| 試験期間（年数）：<br>1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日<br>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：<br>本試験の目的は，健康成人を対象として ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* を併用投与した後に QTc 延長の可能性を明らかにすることにあった。 | |
| 方法：<br>これは，健康成人を対象とし，ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* の併用投与に起因する QTc 延長の可能性を検討すべくデザインした第 I 相無作為化二重盲検 4 期間プラセボ及び実薬対照試験であった。被験者をレジメン A，レジメン B，レジメン C 及びレジメン D から成る 4 つの投与順のいずれか 1 つに同数ずつ無作為に割付けた。レジメン D は，実薬対照のモキシフロキサシン 400 mg であった。直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）レジメン及びプラセボレジメンに関して治験施設で盲検化するため，レジメン A，B 及び C それぞれに対応する治験薬（ABT-450，リトナビル，ABT-267 及び dasabuvir* 又はプラセボ）は明らかにしなかった。ただし，レジメン A は以下の投与法 X，Y 又は Z のうちの 1 つであり，レジメン B 及び C もそれぞれこれら 3 投与法のうちのいずれか 1 つであった。モキシフロキサシンの投与は盲検化しなかった。 | |



*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 = 60）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，以下に示すレジメンの投与順いずれか 1 つに割付けた。

| | | レジメン | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与順グループ | 被験者数 | 試験期間 1 | 試験期間 2 | 試験期間 3 | 試験期間 4 |
| H | 15 | X | Y | Z | D |
| I | 15 | Z | X | D | Y |
| J | 15 | Y | D | X | Z |
| K | 15 | D | Z | Y | X |

各試験期間の試験 1 日目の朝，非絶食下で次のとおり治験薬を投与した。

| | |
|---|---|
| 投与法 X（レジメン A） | 非絶食下でプラセボを単回投与。 |
| 投与法 Y（レジメン B） | 非絶食下で ABT-267 25 mg + ABT-450 200 mg + リトナビル 150 mg + dasabuvir* [redacted] mg を単回併用投与。 |
| 投与法 Z（レジメン C） | 非絶食下で ABT-267 50 mg + ABT-450 350 mg + リトナビル 150 mg + dasabuvir* [redacted] mg を単回併用投与。 |
| レジメン D | モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を単回投与。 |

治験薬は，毎回標準化した朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。レジメンの投与順は，各被験者が本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。10 日間以上のウォッシュアウト期間によって，4 試験期間の投与を切り離した。
試験期間ごとに，被験者を試験実施施設に約 4 日間入院させて監督した。各試験期間の入院は，試験 –2 日（投与日の 2 日前）から始め，24 時間の血液試料の採取を終了し，試験 2 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，試験期間ごとに，投与後 24 時間にわたって採取した。安全性は本試験全体を通して評価した。
試験期間ごとに，投与前並びに投与 1，2，3，4，5，8，12 及び 24 時間後に PK 試料を採取した。
試験期間ごとに，以下の時点で一連の 12 誘導心電図（以下「ECG」）検査を実施した。

- –1 日目：試験 1 日目の投与前（0 時間）と一致する時間
- –1 日目：試験 1 日目に ECG を実施する予定時刻の投与 2，3，4，5，8 及び 12 時間後と一致する時間
- 1 日目：投与 0（投与前），2，3，4，5，8，12 及び 24 時間後

ECG 検査は，3 回連続測定を行い，間隔は約 2 分で実施した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：60 例，組入れ被験者数：60 例，試験完了被験者数：57 例（4 レジメンすべて），安全性評価被験者数：レジメン Y では 57 例；レジメン X，Z 及び D では 59 例，薬物動態評価被験者数：レジメン Y では 57 例；レジメン Z では 59 例

診断と主な組入れ基準：
18 歳から 55 歳の成人男女被験者 60 例（男性 28 例，女性 32 例）。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，避妊法を実施していた。男性は，避妊手術を受けているか，禁欲しているか避妊法を実施していた。



*新薬承認情報提供時に置き換え

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* | [redacted]（モキシフロキサシン） |
|---|---|---|---|---|---|
| 剤形[a] | [redacted]錠 | [redacted] | [redacted]錠 | 錠剤 | 錠剤 |
| 含量 (mg) | 50 | 25 又は 100 | 25 | [redacted] | 400 |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted]又は[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 製造施設[b] | [redacted]（AbbVie, LC 向け） | [redacted]（AbbVie, LC 向け） | AbbVie, LU | AbbVie, LC | [redacted]（[redacted]向け） |
| 有効期間/再検査期日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日又は 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 |
| | マッチングしたプラセボ | | | | |
| | ABT-450 | リトナビル | ABT-267 | dasabuvir* | |
| 剤形[a] | [redacted]錠 | [redacted] | [redacted]錠 | 錠剤 | |
| 含量 (mg) | 0 | 0 又は 0 | 0 | 0 | |
| バルク製品ロット番号 | [redacted] | [redacted]又は[redacted] | [redacted] | [redacted] | |
| 製造施設[b] | AbbVie, LC | [redacted]（AbbVie, LC 向け） | AbbVie, LU | AbbVie, LC | |
| 有効期限/再検査期日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日又は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | |

a 剤形：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]カプセル

b 製造施設：[redacted]；[redacted]；AbbVie LU = AbbVie Ludwigshafen, ドイツ；AbbVie LC = AbbVie North Chicago, IL.

投与期間：本試験では，被験者 57 例に 4 レジメンすべてを投与した。各レジメンを投与された被験者の数は次のとおりであった。

レジメン X（プラセボ）：60 例中 59 例にプラセボを単回投与。

レジメン Y（治療用量）：60 例中 57 例に治療用量の DAA 併用レジメンを単回投与。

レジメン Z（治療用量超過）：60 例中 59 例に治療用量を超えた用量の DAA レジメンを単回投与。

レジメン D：60 例中 59 例にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与。

評価基準

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

薬力学：各 ECG の解析で，3 つを超える QT アノテーションを有する誘導ごとに QT 間隔の合算平均中央値を算出することによって，複合 QT 値を構築した。1 つの ECG でそれぞれが有する QT アノテーションが 3 つ未満の誘導が 7 つ以上あれば，その ECG では複合 QT 値を算出しなかった。ECG ごとに RR 間隔，心拍数（60 秒を RR 間隔で除した）及び QT 間隔を測定した。QTc は Fridericia の補正法（QTcF）を用いて求めた。ECG を収集するために指定した時間ごとに，各 ECG 変数につき 3 つの値（3 重測定）を入手し，その 3 つの値をすべて臨床データベースに組み込んだ。統計学的解析では，間隔の測定のため，3 重測定の平均値である 1 つの値を用いた。DAA 3 剤にリトナビルを併用したとき（ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* ）の評価での主要評価項目は，治療用量超過用量レジメンとプラセボとの間の時間を合わせた QTcF の最大差であった。評価項目としてのこの値に基づいて実施した統計学的手法は intersection-union 検定であった。

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き評価した。

統計手法

薬物動態：各分析対象物質（ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，DAA2 レジメン（レジメン Y 及び Z）データのみを用いて解析した。$C_{max}$ 及び AUC の自然対数値に対して線形混合効果解析を実施した。モデルには，順序及びレジメンの効果を組込んだ。複合対称性分散-共分散構造を用いて被験者内相関を説明した。$C_{max}$ 及び AUC の自然対数値の解析から，治療用量の併用レジメン（レジメン Y）と比較した治療用量超過用量併用レジメン（レジメン Z）の相対曝露量を評価した。

薬力学：陽性対照及び DAA 併用レジメンの挙動を評価するため，ECG 上の間隔変数データの解析に線形混合効果モデルを用いた。ECG 上の各間隔変数（時間を合わせたベースラインで調整）に対して解析を実施した。モデルには，期間，順序，レジメン及び測定時間の主効果を組込んだ。また，レジメンと時間との交互作用及び期間と時間との交互作用の効果も組込んだ。全レジメン及び全測定時点とも分散が同じであると仮定した。異なる期間で得た任意の被験者の測定値 2 つの相関は，その一対の測定値で同じであると仮定した。同じ期間に得た任意の被験者の測定値 2 つの相関は，異なる 2 期間で得た測定値の相関を上回ってもよいものとした。1 つの期間内で得た測定値では，他の何かの構造がそのデータにとってより適合することが判明した場合を除いて，一次自己回帰モデルは共分散構造を想定した。混合効果モデルの枠組み内で，レジメンごと及び測定時間ごとに平均値の点推定値を示した。DAA 併用レジメンごとに，薬剤効果の該当する算出値（薬剤での平均値とプラセボでの平均値とのベースライン値で調整した差）を示した。混合効果モデル解析の枠組み内で，試験 1 日目の投与 2，3，4，5 及び 8 時間後それぞれで，モキシフロキサシンでの平均値のほうがプラセボでの平均値より大きいという対立仮説に対して，モキシフロキサシン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 0.01 で検定した。規定のタイムポイント 5 つでの検定に対して Bonferroni 調整を適用することによって有意水準 0.01 を判定した。混合効果解析の枠組み内で，治療用量超過用量レジメンに対して有意水準 0.05 で intersection-union 検定を実施した。ここでは，全測定時間とも治療用量超過用量レジメンでの平均値のプラセボでの平均値との差が 10 ms 未満になるとの対立仮説に対して，いずれの測定時間でも超過用量レジメンでの平均値はプラセボでの平均値を 10 ms 以上上回るとの仮説を検定した。

DAA 併用レジメンでの平均値とプラセボでの平均値との差の 95%信頼区間上限がいずれの測定時間でも 10 ms を下回れば対立仮説が支持され，帰無仮説を棄却した。QT/QTc，PR 及び QRS 間隔では，試験 1 日目における実測最大値のカテゴリーの度数分布表を，レジメンごとに分けて提示した。これと同じように，試験 1 日目における時間を合わせたベースラインからの最大変化のカテゴリーの度数分布表を提示した。また，ECG データ収集タイムポイント（3 重で実施する各測定を含む）ごとに T 波及び U 波に対して実施した形態学的評価をシフト表によって要約した。

安全性：ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別及び器官別大分類別に，更にレジメンごとに分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。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：治験薬レジメン（Y 及び Z）を投与した後の 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の平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を次の表にまとめた。

| 薬物動態パラメータ（単位） | | レジメン Y<br>N = 57 | レジメン Z<br>N = 59 |
|---|---|---|---|
| | | ABT-450 200 mg | ABT-450 350 mg |
| $T_{max}$ | (h) | 4.7 ± 1.1 | 4.6 ± 1.3 |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 3880 ± 2600 | 10100 ± 3950 |
| $AUC_t$ | (ng•h/mL) | 22300 ± 15800 | 79100 ± 39400 |
| $AUC_\infty$ | (ng•h/mL) | 22900 ± 16100[a] | 80600 ± 40200[a] |
| | | リトナビル 150 mg | リトナビル 150 mg |
| $T_{max}$ | (h) | 5.3 ± 3.1 | 6.1 ± 4.0 |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 2510 ± 1020 | 2330 ± 759 |
| $AUC_t$ | (ng•h/mL) | 20100 ± 10100 | 21400 ± 8270 |
| $AUC_\infty$ | (ng•h/mL) | 19700 ± 9890[a] | 21000 ± 8240[a] |
| | | ABT-267 25 mg | ABT-267 50 mg |
| $T_{max}$ | (h) | 4.9 ± 0.8 | 4.9 ± 1.1 |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 138 ± 27.9 | 239 ± 52.1 |
| $AUC_t$ | (ng•h/mL) | 1340 ± 269 | 2390 ± 488 |
| $AUC_\infty$ | (ng•h/mL) | 1610 ± 357[a] | 2900 ± 640[a] |
| | | dasabuvir* [redacted] mg | dasabuvir* [redacted] mg |
| | | dasabuvir* | |
| $T_{max}$ | (h) | 3.9 ± 1.2 | 4.0 ± 1.4 |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 1190 ± 428 | 2230 ± 833 |
| $AUC_t$ | (ng•h/mL) | 10200 ± 3890 | 20100 ± 7410 |
| $AUC_\infty$ | (ng•h/mL) | 11100 ± 4420[a] | 23200 ± 9390[a] |
| | | dasabuvir* の[redacted] | |
| $T_{max}$ | (h) | 4.5 ± 1.1 | 4.5 ± 1.4 |
| $C_{max}$ | (ng/mL) | 763 ± 232 | 1370 ± 365 |
| $AUC_t$ | (ng•h/mL) | 6610 ± 2240 | 14400 ± 3850 |
| $AUC_\infty$ | (ng•h/mL) | 7080 ± 2390[a] | 16200 ± 4320[a] |

注：　レジメン Y：ABT-267 25 mg，ABT-450 200 mg，リトナビル 150 mg，dasabuvir* [redacted] mg（治療用量）
レジメン Z：ABT-267 50 mg，ABT-450 350 mg，リトナビル 150 mg，dasabuvir* [redacted] mg（治療用量超過用量）

a. 終末消失相の濃度測定タイムポイント 3 つを用いて β を求めることができなかったため，$AUC_\infty$の計算値を得るために用いた N は異なった。

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
治療用量レジメン（レジメン Y）と比較した治療用量超過用量レジメン（レジメン Z）での用量の相対曝露量に関する評価の結果を次の表にまとめた。

| レジメン<br>試験レジメン対<br>対照レジメン | 薬物動態<br>パラメータ | 中心値[a]<br>試験<br>レジメン | 中心値[a]<br>対照<br>レジメン | 相対的バイオアベイラビリティ<br>点推定値[b] | 相対的バイオアベイラビリティ<br>90%信頼区間[c] |
|---|---|---|---|---|---|
| ABT-450 | | | | | |
| Z 対 Y | $C_{max}$ | 9200 | 2970 | 3.10 | 2.70 – 3.57 |
| | $AUC_t$ | 68500 | 16900 | 4.05 | 3.57 – 4.59 |
| | $AUC_\infty$ | 70900 | 17500 | 4.06 | 3.57 – 4.63 |
| リトナビル | | | | | |
| Z 対 Y | $C_{max}$ | 2190 | 2340 | 0.94 | 0.88 – 1.00 |
| | $AUC_t$ | 20100 | 18000 | 1.11 | 1.07 – 1.16 |
| | $AUC_\infty$ | 20300 | 17700 | 1.14 | 1.09 – 1.20 |
| ABT-267 | | | | | |
| Z 対 Y | $C_{max}$ | 232 | 135 | 1.72 | 1.66 – 1.77 |
| | $AUC_t$ | 2330 | 1310 | 1.77 | 1.73 – 1.82 |
| | $AUC_\infty$ | 2820 | 1570 | 1.79 | 1.74 – 1.84 |
| dasabuvir* | | | | | |
| Z 対 Y | $C_{max}$ | 2090 | 1120 | 1.87 | 1.78 – 1.97 |
| | $AUC_t$ | 18900 | 9510 | 1.99 | 1.90 – 2.08 |
| | $AUC_\infty$ | 21400 | 10300 | 2.09 | 1.99 – 2.19 |
| dasabuvir* の[redacted] | | | | | |
| Z 対 Y | $C_{max}$ | 1320 | 726 | 1.82 | 1.72 – 1.93 |
| | $AUC_t$ | 13900 | 6200 | 2.24 | 2.11 – 2.37 |
| | $AUC_\infty$ | 15700 | 6640 | 2.37 | 2.23 – 2.51 |

注：　レジメン Y：ABT-267 25 mg，ABT-450 200 mg，リトナビル 150 mg, dasabuvir* [redacted] mg（治療用量）
レジメン Z：ABT-267 50 mg，ABT-450 350 mg，リトナビル 150 mg, dasabuvir* [redacted] mg（治療用量超過用量）

a. 対数変換での最小二乗平均を指数化
b. 対数変換での最小二乗平均の差（治療用量超過レジメン–治療量レジメン）を指数化
c. 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



*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

薬力学に関する試験成績：

本試験のレジメンいずれも，QTcF 間隔のベースラインからの変化が 60 ms を超えた被験者はいなかった。被験者 1 例のみは，QTcF 値のベースラインからの変化は 30 ms を超え 60 ms 未満で，これはモキシフロキサシンレジメン（レジメン D）で発現した。他の被験者は全例とも，ベースラインからの QTcf 間隔延長は，30 ms 以下であった。PR 間隔が 200 ms を上回り，QRS 間隔が 100 ms を上回った被験者の数は，実薬レジメンとプラセボレジメンとでは同程度であった。

DAA 治療用量レジメン及び治療用量超過用量レジメンが QTcF に及ぼす影響に関して，混合効果解析の枠組み内で実施した imtersecttion-union 検定の結果，点推定値及び 95%信頼区間上限は次のとおりであった。

| 時間 (h) | ベースラインからの変化の LS 平均 | | プラセボとの変化の差 | 95%信頼区間上限 |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 薬剤 | | |
| モキシフロキサシン対プラセボ | | | | |
| 2 | –4.3 | 5.0 | 9.3 | 11.0 |
| 3 | –2.5 | 8.3 | 10.8 | 12.6 |
| 4 | –0.3 | 10.3 | 10.6 | 12.3 |
| 5 | 0.8 | 10.7 | 9.9 | 11.7 |
| 8 | 0.9 | 9.3 | 8.4 | 10.1 |
| 12 | 0.1 | 5.3 | 5.2 | 7.0 |
| 24 | –2.0 | 1.6 | 3.7 | 5.4 |
| DAA 治療用量対プラセボ | | | | |
| 2 | –4.3 | –4.2 | 0.0 | 1.8 |
| 3 | –2.5 | 0.3 | 2.9 | 4.7 |
| 4 | –0.3 | 2.0 | 2.3 | 4.1 |
| 5 | 0.8 | 4.4 | 3.6 | 5.4 |
| 8 | 0.9 | 3.7 | 2.8 | 4.6 |
| 12 | 0.1 | 1.0 | 0.9 | 2.7 |
| 24 | –2.0 | –2.9 | –0.9 | 0.9 |
| DAA 治療用量超過用量対プラセボ | | | | |
| 2 | –4.3 | –2.7 | 1.6 | 3.3 |
| 3 | –2.5 | 1.9 | 4.4 | 6.2 |
| 4 | –0.3 | 5.0 | 5.2 | 7.0 |
| 5 | 0.8 | 6.7 | 5.9 | 7.7 |
| 8 | 0.9 | 5.8 | 4.9 | 6.7 |
| 12 | 0.1 | 1.5 | 1.5 | 3.3 |
| 24 | –2.0 | –2.1 | –0.1 | 1.7 |

注： 解析では，予定の各タイムポイントで 3 回反復測定して得た平均値を用いた。解析モデルには，期間，順序，レジメン，時間，レジメン × 時間及び期間 × 時間の効果を組込んだ。

要約／結論（続き）

薬力学に関する試験成績（続き）：

プラセボと比較した際の治療用量併用レジメンでのピーク QTcF 作用は 3.6 ms，95%信頼区間上限は 5.4 ms（10 ms を下回る），治療用量超過用量併用レジメンでのピーク QTcF 作用は 5.9 ms，信頼区間上限は 7.7 ms（10 ms を下回る）に基づき，DAA 3 剤併用レジメンは治療用量及び治療用量超過用量の両用量とも，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」）E14 ガイドラインに基づく QT 延長の閾値を満たさなかった。

安全性に関する試験成績：

試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者のレジメン別の割合，レジメン X（プラセボ）10 例（10/59，16.9%），レジメン Y（DAA 治療用量）3 例（3/57，5.3%），レジメン Z（DAA 治療用量超過用量）5 例（5/59，8.5%）及びレジメン D（モキシフロキサシン）10 例（10/59，16.9%）であった。有害事象の発現率は，レジメン X（プラセボ）及びレジメン D（モキシフロキサシン）のほうが高かった。

試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者は，22 例（22/60，36.7%）であった。総計で 3 例以上の被験者に発現したとの報告があった有害事象は，頭痛（6 例，10.0%），悪心（5 例，8.3%），傾眠（4 例，6.7%），浮動性めまい（4 例，6.7%）及び腹痛（3 例，5.0%）であった。報告された有害事象は，様々なレジメン間でおおむね類似した。

本試験中，有害事象に起因する死亡例，重篤な有害事象，他の意義のある有害事象，又は試験の中止も生じなかった。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ると評価されたものが大多数であり，治験薬との因果関係が関連ありとみなされた有害事象が 1 件以上発現した被験者は 10 例のみであった。

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は，臨床的な意義があるとは考えられず，有害事象や試験中止を伴うものはなかった。

結論：

本試験では，治療用量の DAA を併用投与したとき，ABT-450，ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の[redacted]の $C_{max}$ 値は，健康被験者において定常状態に到達したときの値と同程度又はより高い値であった。更に，本試験で治療用量超過用量の DAA を投与したときの $C_{max}$ 値は，肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者，アジア人被験者及び薬物相互作用によって曝露量が増加する被験者でも十分なマージンを有する値であった。

プラセボと比較したときの治療用量併用レジメンでのピーク QTcF 作用が 3.6 ms で，95%信頼区間上限が 5.4 ms（10 ms を下回る），治療用量超過用量レジメンでのピーク QTcF 作用が 5.9 ms で，信頼区間上限が 7.7 ms（10 ms を下回る）に基づき，DAA 3 剤併用レジメンは治療用量及び治療用量超過用量の両用量とも，ICH E14 ガイドラインに基づく QT 延長の閾値を満たさなかった。

本試験中，有害事象に起因する死亡例も重篤な有害事象や他の意義のある有害事象，又は試験の中止も生じなかった。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ると評価されたものが大多数であり，治験薬との因果関係が関連ありとみなされた有害事象が 1 件以上発現した被験者は 10 例のみであった。

報告された有害事象は，様々なレジメン間でおおむね類似しており，安全性に関して新たな知見は得られなかった。

## 2.7.6.56 M13-004 試験（5.3.5.1-1 項）［評価資料］

### 2.7.6.56.1 試験方法

表 2.7.6.56-1. 試験の概要

| | |
|---|---|
| 治験の標題：未治療及び既治療（代償性肝硬変を含む）の日本人 C 型慢性肝炎患者（サブジェノタイプ 1b 型）を対象とした ABT-450/r/ABT-267 投与の有効性及び安全性を評価するための無作為化二重盲検プラセボ対照試験（GIFT I）<br>報告書の標題：A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Subgenotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT I) | |
| 施設数 / 実施国名：計 54 施設（日本）（1 施設は被験者登録なし） | |
| 治験調整医師：[redacted] | |
| 公表文献 (参考資料) ：なし | |
| 治験期間：<br>治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2013 年 12 月 25 日<br>治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 10 月 17 日 | 開発のフェーズ：第 III 相 |
| 治験の種類：<br>多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照 | |
| 目的：<br>本試験の主要な目的は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められない日本人患者の未治療例のうち，インターフェロン（以下「IFN」）製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す患者を対象として，12 週間の ABT-450/リトナビル/ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）投与の SVR12 達成率｛投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量下限（以下「LLOQ」）未満］を認めた被験者の割合｝を，テラプレビル，ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）のヒストリカル SVR 達成率に基づいて，臨床的に適切な閾値と比較するとともに，HCV ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められない日本人被験者に直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）2 剤を 12 週間併用投与した時の安全性をプラセボと比較することであった。<br>本試験の副次的な目的は，治療中のウイルス学的治療不成功及び再燃が認められた被験者で測定した HCV RNA 量，並びに異なる部分集団で得られた SVR12 達成率に基づいて，ABT-450/r/ABT-267 の有効性を評価することであった。 | |
| 被験者数 (計画時と解析時) ：<br>2 つのサブ試験全体で，約 312 例を無作為化又は登録する予定とした。このうち約 275 例（未治療：約 185 例，既治療：約 90 例）をサブ試験 1 で割付け，約 37 例を投与群 C（サブ試験 2）に登録することとした。<br>2 つのサブ試験全体で，計 363 例を無作為化又は登録した。サブ試験 1 では，321 例（未治療：207 例，既治療：114 例）が無作為化後に治験薬の投与を受けた。サブ試験 2 では，42 例（未治療：9 例，既治療：33 例）が登録後に治験薬の投与を受けた。 | |

診断と主要な組み入れ基準：

肝硬変の有無を問わず，本試験に登録した被験者は以下のとおりであった。

年齢 18–75 歳の日本人男性又は女性であった。

治験登録前に HCV ジェノタイプ 1b に感染し，スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL 超であった。

女性の場合は，閉経後 2 年以上経過していた，避妊手術を受けていた，又は妊娠可能であるが，スクリーニング時及びベースライン時の妊娠検査が陰性であり，スクリーニング時に 1 種類以上の有効な避妊法を使用しており，投与 1 日目から治験薬の投与終了 4 週間後まで 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意した。男性の場合は，避妊手術を受けていた，又は投与 1 日目から治験薬の投与終了 4 週間後まで 2 種類の有効な避妊法を使用していた。

本試験に登録した肝硬変の認められない被験者は以下のとおりであった。

スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変の認められないことが明らかであった（例えば，METAVIR スコア又は新犬山分類の線維化のスコアで 3 以下又は Ishak の線維化のスコアで 4 以下），若しくは肝生検を実施していない場合は，フィブロテスト®スコアが 0.72 以下で Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）と血小板の比，以下「APRI」］が 2 以下であった，スクリーニング時の弾性画像化検査（フィブロスキャン®など）で肝硬度 12.5 kPa 未満であった，又は慢性肝炎と肝硬変の判別式のスコアが 0 未満であった。

肝硬変の認められない未治療例とは，肝硬変の認められない被験者のうち，HCV 治療を一度も受けたことがなく，以下のいずれかのカテゴリーに該当する者とした。

- IFN 治療適格の未治療例［RBV 併用の有無を問わず，IFN 製剤（IFNα，IFNβ 又は pegIFN）による治療が適格と治験責任医師が判断した未治療の被験者］，又は
- IFN 治療不適格の未治療例［高齢，うつ病，骨髄抑制，糖尿病，自己免疫疾患，網膜症，心機能障害，腎機能障害などの医学的理由により，RBV 併用の有無を問わず，IFN 製剤（IFNα，IFNβ 又は pegIFN）による治療に不適格と治験責任医師が判断した未治療の被験者］

また，肝硬変の認められない既治療例とは，RBV 併用の有無を問わず，過去に IFN 製剤（IFNα，IFNβ 又は pegIFN）による治療を受けたことが確認できる記録を有し，以下のいずれかのカテゴリーに該当する者とした。

- 無効例：IFN 製剤による HCV 治療を 12 週間以上受け，投与終了時に HCV RNA が検出不能［HCV RNA が検出下限（以下「LLOD」）未満］とならなかった被験者。
- 再燃例：IFN 製剤による HCV 治療を受け，投与終了以降に HCV RNA が検出不能となったが，投与終了後 52 週間以内に HCV RNA が検出可能となった被験者。
- IFN 治療不耐容例：IFN 製剤による HCV 治療中に IFN 製剤のいずれかの薬剤に不耐容を示し，投与を中止した被験者。

本試験に登録した代償性肝硬変の認められる被験者は以下のとおりであった。

スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変の認められることが明らかであった［例えば，METAVIR スコア又は新犬山分類の線維化のスコアが 3 を超える（3–4 又は 3/4 を含む）又は Ishak スコアが 4 を超える］，若しくは肝生検を実施していない場合は，フィブロテストスコアが 0.73 以上で APRI が 2 以下であった，スクリーニング時の弾性画像化検査（フィブロスキャンなど）で肝硬度 14.6 kPa 以上であった，又は慢性肝炎と肝硬変の判別式が 0 を上回った。また，スクリーニング時に代償性肝硬変（Child-Pugh スコア≦6 と定義）が認められた。

肝硬変の認められる未治療例とは，肝硬変の認められる被験者のうち，HCV 治療を一度も受けたことがない者とした。

肝硬変の認められる既治療例とは，RBV 併用の有無を問わず，過去に IFN 製剤（IFNα，IFNβ 又は pegIFN）による治療を受けたことが確認できる記録を有し，スクリーニング来院日の 2 ヵ月以上前に当該治療を完了した者とした。肝硬変の認められる被験者は，スクリーニング前 3 ヵ月以内に実施した超音波検査，CT 検査又は MRI で肝細胞癌のないことが確認されていることとした。

フィブロスキャンの結果が 12.5 kPa 以上，14.6 kPa 未満の被験者，フィブロテストスコアが 0.72 以下で APRI が 2 超の被験者，フィブロテストスコアが 0.73 以上で APRI が 2 以下の被験者又は慢性肝炎と肝硬変の判別式のスコアが 0 の被験者については，スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング時に実施した肝生検の結果に基づいて肝硬変の有無を判定した。

肝硬変の有無を問わず，以下の基準に抵触した患者は除外した。

- 妊娠中又は妊娠を計画する，若しくは授乳中の女性。
- HBV 又は HIV との重複感染患者。
- 治験薬との併用禁止薬及びリトナビルとの併用禁忌薬を治験薬投与前 2 週間又は消失半減期の 10 倍（既知の場合）の期間のいずれか長い方の期間内に使用した患者。
- チトクロム P450 3A（以下「CYP3A」）を強力に誘導することが知られている物質（フェノバルビタール，リファンピン，カルバマゼピン，セント・ジョーンズ・ワートなど）を治験薬の投与開始前 2 週間以内に摂取した患者。
- 次に示すような HCV 慢性感染以外の原因（ただし，これらに限定されない）により肝疾患を発症した患者：ヘモクロマトーシス，α1 アンチトリプシン欠損症，ウィルソン病，自己免疫性肝炎，アルコール性肝疾患，薬剤性肝疾患。
- 日本人集団用に補正された MDRD 式による推算糸球体濾過量（eGFRj）が 50 mL/min/1.73m$^2$ 未満の患者。

以下の基準に抵触した肝硬変の認められない患者は除外した。

- 組入れ時点又は過去に，肝硬変を示す何らかの所見（腹水又は食道静脈瘤，若しくは肝硬変を示す過去の生検結果）が得られている患者。
- 血小板数が 90000/mm$^3$ 未満。

以下の基準に抵触した代償性肝硬変の認められる患者は除外した。

- 組入れ時点又は過去に，Child-Pugh 分類で B 又は C に該当する所見が得られている患者，又は肝代償不全（身体所見としての腹水，静脈瘤出血，肝性脳症など）の臨床上の既往歴がある患者。
- 血小板数が 60000/mm$^3$ 未満。
- スクリーニング時の血清中 α フェトプロテイン値が 100 ng/mL 超。
- 画像検査で肝細胞癌が認められた患者。

治験方法：

本試験は，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者（肝硬変の有無を問わない）の未治療例及び既治療例［RBV 併用の有無を問わず，IFN 製剤（IFNα，IFNβ 又は pegIFN）による治療歴のある患者］を対象として，ABT-450/r/ABT-267 を評価する第 III 相，多施設共同試験であった。本試験は 2 つのサブ試験から構成された。サブ試験 1 は，肝硬変の認められない被験者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照デザインとし，サブ試験 2 は，代償性肝硬変の認められる被験者を対象とした非盲検，単群デザインとした。

<u>サブ試験 1</u>

サブ試験 1 の二重盲検（以下「DB」）治療期に，被験者を投与群 A（DAA 2 剤併用療法）又は投与群 B（プラセボ）に 2：1 の比率で無作為に割付けた。投与群 B に割付けた被験者には，DB 治療期の終了時に非盲検下で実薬を投与した。

- 投与群 A：二重盲検下で ABT-450/r/ABT-267 150 /100 /25 mg（DAA 2 剤併用療法）を 1 日 1 回，12 週間投与した。
- 投与群 B：二重盲検下で DAA 2 剤併用療法のプラセボを 12 週間投与した後，非盲検下で DAA 2

剤を 12 週間併用投与した。

サブ試験 1 は，DB 治療期（投与群 A 及び B），非盲検（以下「OL」）治療期（投与群 B に登録した被験者）及び後観察期（実薬を投与した全被験者）の 3 期に分かれ，サブ試験 1 に登録した被験者の治験期間は最長 72 週間とした［ただし，最長 35 日間のスクリーニング期のほか，プラセボを投与した被験者で，DB 治療期終了後に電子症例報告書（eCRF）のデータ入力遅延により OL 治療期の開始が遅れた場合には当該遅延期間は治験期間には含まない］。

サブ試験 1 では，HCV に対する前治療の有無（IFN 未治療，IFN 既治療）を層別因子として無作為割付けを行った。また，既治療例については，IFN による前治療の治療効果（無効例，再燃例，IFN 治療不耐容例）も層別因子とした。未治療例については，ウイルス量（低ウイルス量，高ウイルス量）も層別因子とし，高ウイルス量の被験者は更に IFN 治療の適格性（適格，不適格）により層別化された。なお，HCV RNA 100000 IU/mL 未満を低ウイルス量，HCV RNA 100000 IU/mL 以上を高ウイルス量とした。

無作為割付けの予定被験者数は，既治療例については，無効例，再燃例及び IFN 治療不耐容例がそれぞれ約 30 例であり，未治療例については，高ウイルス量を示した IFN 治療適格例が約 150 例，IFN 治療不適格例が約 30 例，低ウイルス量を示した被験者が約 5 例であった。

サブ試験 2

サブ試験 2（投与群 C）には代償性肝硬変の認められる被験者を登録し，非盲検下で実薬を投与した。

- 投与群 C：非盲検下で DAA 2 剤を 12 週間併用投与した。

サブ試験 2 は，OL 治療期及び後観察期（実薬を投与した全被験者）の 2 期に分かれ，サブ試験 2 に登録した被験者の治験期間は 60 週間を予定した（ただし，最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

サブ試験 1 又はサブ試験 2 で実薬を投与した全被験者を対象に，投与終了後 48 週間にわたり，安全性，HCV RNA，ウイルス耐性変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」）の評価結果を調査した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

| 治験薬 | 製造業者 | 投与方法 | 剤形 | 含量 | 原薬のロット番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| ABT-450/リトナビル/ABT-267 | AbbVie | 経口 | 錠剤 | 75/50/12.5 mg | [redacted] |
| ABT-450/リトナビル/ABT-267 のプラセボ | AbbVie | 経口 | 錠剤 | 0 mg | [redacted] |

治療期間：DAA 2 剤又は DAA 2 剤のプラセボを 12 週間投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
対照薬としてプラセボを用いた。

評価基準：

有効性：

主要評価項目は以下のとおりであった。

- SVR12：投与群 A の IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上）を示した肝硬変の認められない未治療例（有効性主要解析対象集団）での SVR12 達成率に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証した。投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が 63%を上回った場合，優越性が示されたこととした。

投与群 A 及び C の被験者を対象とした有効性の副次的評価項目は以下のとおりであった。

- 治療中のウイルス学的治療不成功（以下の項目のうち 1 つ以上に該当した場合と定義）
  - HCV RNA が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中の任意の時点で，LLOQ 以上の HCV RNA（2 回連続で HCV RNA 量が LLOQ 以上）が確認された場合
  - 治療中の任意の時点で，HCV RNA の最低値からの増加（2 回連続で最低値から 1 log10 IU/mL 超の HCV RNA 量の増加）が確認された場合
  - 6 週間（36 日間）以上投与したが，HCV RNA が一度も LLOQ 未満に低下しなかった場合
- 再燃：治療完了例で，治療期の最終来院時の HCV RNA が LLOQ 未満であり，投与終了後に 1 時点以上で HCV RNA 量が得られた被験者のうち，治療期の最終来院時から最終投与 12 週間後までの間に LLOQ 以上の HCV RNA（2 回連続で HCV RNA 量が LLOQ 以上）が確認された場合
- 以下の部分集団内での SVR12 達成率：
  - 低ウイルス量の肝硬変の認められない未治療例
  - IFN 治療不適格の肝硬変の認められない未治療例
  - IFN 製剤による前治療以降に再発が認められた，肝硬変の認められない既治療例
  - IFN 製剤による前治療の無効例と判定された，肝硬変の認められない既治療例
  - IFN 治療不耐容の肝硬変の認められない既治療例
  - 代償性肝硬変の認められる被験者

治療中のウイルス学的治療不成功及び再燃は，有効性主要解析対象集団（IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示した肝硬変の認められない未治療例）と，上記 3 つ目の副次的評価項目で規定した各部分集団に分けて集計した。

ウイルス学的耐性：

実薬を投与したすべての被験者について，ベースライン時に，ポピュレーションシークエンスにより確認された耐性に深く関与するアミノ酸配列の変異を適切な標準配列と比較し，表に要約した。また，SVR を達成しなかった被験者について，ベースライン後の評価時点で，ポピュレーションシークエンス及び / 又はクローンシークエンスにより確認された各アミノ酸配列の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較し，表に要約した。

ファーマコゲノミクス：

被験者ごとに IL28B の遺伝子型（CC，CT 又は TT）を判定し，各被験者における治験薬の治療効果の予測因子として解析した。

患者報告アウトカム：

探索的解析として，ベースライン後の規定評価時点における HCV-PRO 総スコアのベースラインからの平均変化量，並びにベースライン後の規定評価時点における EQ-5D-5L の Health-related Quality of Life（以下「HRQoL」）スコア及び VAS スコアのベースラインからの平均変化量を解析した。

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，並びに ABT-450 及び ABT-267 の推定代謝物の各血漿中濃度を表に示した。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，バイタルサイン，身体所見，心電図及び臨床検査の結果に基づき安全性及び忍容性を評価した。安全性の結果は，サブ試験 1 とサブ試験 2 に分けて要約した。

統計手法：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を対象に，有効性，安全性及び人口統計学的特性の解析を実施した。

最初に実薬に割付けた被験者（サブ試験 1 の DB 治療期又はサブ試験 2 の OL 治療期）が投与終了後 12 週時来院を完了するか，治験薬の投与を中止し，かつ最初にプラセボに割付けた被験者（サブ試験 1 の DB 治療期）が OL 治療期に 12 週間にわたる非盲検下での実薬投与を完了するか，治験薬の投与を中止した時点で主解析を実施した。その結果を本中間報告書に示す。投与終了後 48 週時までに収集した残りのデータはすべて，試験終了時の解析で要約し，治験総括報告書に示す。

PRO，急速ウイルス学的反応（以下「RVR」），投与終了時の反応（以下「EOTR」）及び SVR を除き，有効性又は安全性のいずれの評価項目についても解析時にデータの補完は行わなかった。

有効性：

採取した各検体について，ロシュ社の COBAS TaqMan® v2.0 を用いたリアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR 法）により中央検査機関にて血漿中 HCV RNA 量を測定した。測定にあたり，LLOD を 15 IU/mL，LLOQ を 25 IU/mL に設定した。データベース上，HCV RNA 量が検出可能で定量不能の場合は「HCV RNA 25 IU/mL 未満（検出）」，HCV RNA 量が検出不能の場合は「HCV RNA 検出せず」と報告した。

ウイルス学的耐性：

実薬投与後に SVR を達成できなかった被験者について，ウイルス学的耐性に関する次の解析を行った。

1. ベースライン時に，ポピュレーションシークエンスにより確認された耐性に関与するアミノ酸配列の変異を適切な標準配列と比較した。
2. ベースライン後の評価時点で，ポピュレーションシークエンス及び / 又はクローンシークエンスにより確認された各アミノ酸配列の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較した。
3. ポピュレーションシークエンスで最も高い頻度に認められたアミノ酸配列変異及び同じサブジェノタイプに感染している 2 例以上の被験者から採取した分離株で出現又は増加が認められたアミノ酸配列変異を要約した。
4. ベースライン時に，NS3 及び NS5A の主要なアミノ酸配列の変異が認められた被験者と認められなかった被験者の間で SVR 達成率を比較した。

薬物動態：

ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの血漿中濃度を被験者別及び投与群別に表に示した。

安全性：

有害事象（治験薬の投与開始後から投与終了 30 日後までに新たに発現した事象又は悪化した事象）の発現例数及び発現率を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に表に示した（バージョン 17.0）。サブ試験 1 では，有害事象の発現率について群間の比較を行った。有害事象の発現例数については，更に重症度別及び治験薬との因果関係別に集計した表も作成した。同一症例で MedDRA の同じ基本語に該当する有害事象が複数回認められた場合は，その基本語において，最も高い重症度に 1 回のみ集計した。また，同一症例で同じ器官別大分類に属する有害事象が 2 種類以上認められた場合は，その器官別大分類において，1 回のみ集計した。

### 2.7.6.56.2 成績

#### （1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.56-2 に要約する。

サブ試験 1 では，投与群 A の 215 例中 6 例（2.8%）が DB 治療期に治験薬の投与を中止し，投与群 B（106 例）では DB 治療期に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。投与群 A における治験薬の投与中止理由は，有害事象（症例番号 10609 及び 10213），同意撤回（症例番号 12705 及び 13101），治療中のウイルス学的治療不成功（症例番号 11104）及び「その他」（症例番号 12409）であった。「その他」の理由により治験薬の投与を中止した症例番号 12409 については，7 日間を超えて治験薬の投与を中断し，治験実施計画書で規定した中止基準に該当したことによる投与中止であったことが治験責任医師により報告された。症例番号 13101 はサブ試験 1 における唯一の試験中止例でもあった。この中止の主な理由は同意撤回であり，治験薬の投与は腎機能障害と診断される前に中止していた。

サブ試験 2（投与群 C）では 42 例中 1 例（2.4%）（症例番号 13902）が OL 治療期に治験薬の投与を中止した。この中止理由は有害事象であった。

症例番号 13404 はサブ試験 2 における唯一の中止例であり，主な中止理由は，治験薬投与完了後（有害事象の評価期間以降）に認められた死亡に至った有害事象（癌性リンパ管症）であった。

表 2.7.6.56-2.　被験者の内訳（無作為割付け例又は登録例）

| 項目，n（%） | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 A DAA 2 剤併用療法[a] N = 215 | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B プラセボ[a] N = 106 | サブ試験 2（肝硬変あり） 投与群 C DAA 2 剤併用療法[a] N = 42 |
|---|---|---|---|
| 無作為化例又は登録例 | 215 (100) | 106 (100) | 42 (100) |
| 治験薬投与例 | 215 (100) | 106 (100) | 42 (100) |
| 治験薬投与状況 | | | |
| 二重盲検下での治験薬投与完了 | 209 (97.2) | 106 (100) | NA |
| 非盲検下での治験薬投与完了 | NA | NA[b] | 41 (97.6) |
| 投与中止 | 6 (2.8) | 0 | 1 (2.4) |
| 試験実施状況 | | | |
| 試験完了 | 0 | 0 | 0 |
| 試験中止 | 1 (0.5)[c] | 0 | 1 (2.4)[d] |
| 継続中 | 214 (99.5) | 106 (100) | 41 (97.6) |

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。
b. CSR（最終報告）にデータ示す予定
c. サブ試験 1 の症例番号 13101 の主な中止理由は同意撤回であり，唯一の同意撤回による中止であった。
d. サブ試験 2 の症例番号 13404 の主な中止理由は，治験薬投与完了後（有害事象の評価期間以降）に認められた死亡に至った有害事象（癌性リンパ管症）であった。

注： 中間解析（データカットオフ日は 2014 年 10 月 30 日）時の結果を示した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__1.1.1, Table 14.1__1.1.2, Table 14.1__1.2.2.1, Table 14.1__1.2.2.2, Table 14.1__1.3.1.1, Table 14.1__1.3.1.2, Table 14.3__2.1.2, Appendix 16.2__1.1, Appendix 16.2__7.1

## (2)　被験者背景

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.56-3 に，ベースラインでの疾患特性を表 2.7.6.56-4 及び表 2.7.6.56-5 に示す。

### 1)　人口統計学的特性

サブ試験 1 では，BMI を除き，ベースラインの人口統計学的特性に投与群 A と投与群 B の間で統計学的に有意な群間差は認められなかった。BMI については，連続変数ではなく分類変数（25 $kg/m^2$ 未満又は 25 $kg/m^2$ 以上）として解析した場合に統計学的に有意な群間差が認められた。ベースラインの BMI が 25 $kg/m^2$ 未満であった被験者の割合は，投与群 A（79.1%）の方が投与群 B（86.8%）より統計学的に有意に低かった。ただし，この差が実薬投与例の有効性の結果に有利になる可能性は低かった。サブ試験 1 の全被験者のうち，女性が 60.4%であり，サブ試験 1 全体の年齢の中央値は 62.0 歳，BMI の中央値は 22.1 $kg/m^2$ であった。

サブ試験 2 では，52.4%の被験者が女性であり，年齢の中央値は 64.5 歳，BMI の中央値は 23.3 kg/m$^2$ であった。

サブ試験 1 とサブ試験 2 の人口統計学的特性は，年齢を除き，おおむね類似していた。年齢の中央値及び 65 歳以上の被験者の割合は，肝硬変の有無から予想されるとおり，サブ試験 1 の方がサブ試験 2 より低かった。

表 2.7.6.56-3.　人口統計学的特性（サブ試験 1 及びサブ試験 2，安全性解析対象集団）

| | サブ試験 1（肝硬変なし） | | | サブ試験 2（肝硬変あり） |
|---|---|---|---|---|
| 特性 | 投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215 | 投与群 B プラセボ [a] N = 106 | 全体 サブ試験 1 N = 321 | 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 42 |
| 性別，n（%） | | | | |
| 女性 | 135 (62.8) | 59 (55.7) | 194 (60.4) | 22 (52.4) |
| 男性 | 80 (37.2) | 47 (44.3) | 127 (39.6) | 20 (47.6) |
| 年齢分布，n（%） | | | | |
| 65 歳未満 | 129 (60.0) | 59 (55.7) | 188 (58.6) | 21 (50.0) |
| 65 歳以上 | 86 (40.0) | 47 (44.3) | 133 (41.4) | 21 (50.0) |
| 年齢（歳） | | | | |
| 平均値（SD） | 61.1 (9.61) | 61.5 (9.33) | 61.2 (9.51) | 61.8 (8.33) |
| 中央値 | 62.0 | 63.5 | 62.0 | 64.5 |
| 最小値－最大値 | 29.0 – 76.0 | 27.0 – 75.0 | 27.0 – 76.0 | 38.0 – 76.0 |
| 体重（kg） | | | | |
| 平均値（SD） | 57.7 (10.68) | 57.8 (10.38) | 57.7 (10.57) | 60.4 (13.60) |
| 中央値 | 56.4 | 57.0 | 56.8 | 59.6 |
| 最小値－最大値 | 34.3 – 92.9 | 35.6 – 88.0 | 34.3 – 92.9 | 36.5 – 101.2 |
| BMI，n（%）* | | | | |
| < 25 kg/m$^2$ | 170 (79.1) | 92 (86.8) | 262 (81.6) | 29 (69.0) |
| ≥25 kg/m$^2$ | 45 (20.9) | 14 (13.2) | 59 (18.4) | 13 (31.0) |
| BMI（kg/m$^2$） | | | | |
| 平均値（SD） | 22.4 (3.10) | 22.3 (2.71) | 22.4 (2.97) | 23.6 (3.61) |
| 中央値 | 22.0 | 22.3 | 22.1 | 23.3 |
| 最小値－最大値 | 15.7 – 31.1 | 15.4 – 31.3 | 15.4 – 31.3 | 14.9 – 34.5 |

[a] DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。

* カイ二乗検定（$P = 0.05$）により投与群 A と投与群 B の間で統計学的に有意な差が認められた。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2.1, Table 14.1__2.2.2

2)　　ベースラインの疾患特性

サブ試験 1 では，投与群 A と投与群 B のベースラインの疾患特性はおおむね均衡していた。また，ベースラインの疾患特性を分類変数及び連続変数として評価した場合のいずれにおいても，投与群 A と投与群 B の間で統計学的に有意な差は認められなかった。なお，ベースラインの線維化ステージが F0 から F1 の被験者の割合は投与群 A で 59.8%，投与群 B で 74.2%と投与群 A の方が低く，ベースラインの線維化ステージが F2 の被験者の割合は投与群 A で 20.7%，投与群 B で 3.2%と投与群 A の方が高かったが，これらの差が DAA 2 剤併用療法群の有効性の結果に有利になる可能性は低かった。サブ試験 1 では，97.8%の被験者がベースラインで高い HCV ウイルス量（ベースラインの HCV RNA 100000 IU/mL 以上［5.0 $\log_{10}$ IU/mL 以上］）を示し，45.8%の被験者が non-CC の IL28B 遺伝子型を有し，既治療例の 36.8%が IFN 製剤による前治療の無効例であったことから，ほとんどの被験者がこれまで IFN 製剤による治療に困難であると考えられていた患者集団であった。また，未治療例の 15.9%は IFN 製剤による治療に不適格，既治療例の 34.2%は IFN 製剤による治療に不耐容であり，サブ試験 1 の多くの被験者は IFN 製剤による治療に不適格であった。

サブ試験 2 におけるベースラインの疾患特性は，代償性肝硬変が認められる患者集団に特徴的なものであった。すなわち，73.8%の被験者がベースラインの Child-Pugh スコアが 5，92.9%の被験者がベースラインのアルブミン値 33 g/L 以上，71.4%の被験者がベースラインの血小板数 $90 \times 10^9$/L 以上であった。サブ試験 2 では，97.6%の被験者がベースラインで高ウイルス量（ベースラインの HCV RNA 100000 IU/mL 以上［5.0 $\log_{10}$ IU/mL 以上］）を示し，35.7%の被験者が non - CC の IL28B 遺伝子型を有し，既治療例の 57.6%が IFN 製剤による前治療の無効例であったことから，ほとんどの被験者がこれまで IFN 製剤による治療に困難であると考えられていた患者集団であった。また，既治療例の 15.2%は IFN 製剤による治療に不耐容であり，サブ試験 2 の多くの被験者は IFN 製剤による治療に不適格であった。

サブ試験 1 とサブ試験 2 との治験実施計画書上の違いに加え，サブ試験 2 よりもサブ試験 1 で糖尿病を有する被験者及び肝庇護薬を使用中の被験者の割合が低かった。

表 2.7.6.56-4.　ベースラインの疾患特性（サブ試験 1，安全性解析対象集団）

| 特性 | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215 | サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B プラセボ [a] N = 106 | サブ試験 1（肝硬変なし） 全体 サブ試験 1 N = 321 |
|---|---|---|---|
| IL28B 遺伝子型，n（%） | | | |
| CC | 120 (55.8) | 54 (50.9) | 174 (54.2) |
| non-CC | 95 (44.2) | 52 (49.1) | 147 (45.8) |
| CT | 92 (42.8) | 48 (45.3) | 140 (43.6) |
| TT | 3 (1.4) | 4 (3.8) | 7 (2.2) |
| ベースラインの HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL） | | | |
| 平均値（SD） | 6.74 (0.58) | 6.68 (0.61) | 6.72 (0.59) |
| 中央値 | 6.88 | 6.80 | 6.85 |
| 最小値－最大値 | 4.61 – 7.72 | 4.27 – 8.01 | 4.27 – 8.01 |
| ベースラインの HCV RNA 量（IU/mL），n（%） | | | |
| < 100000 | 4 (1.9) | 3 (2.8) | 7 (2.2) |
| ≥ 100000 | 211 (98.1) | 103 (97.2) | 314 (97.8) |
| < 800000 | 19 (8.8) | 9 (8.5) | 28 (8.7) |
| ≥ 800000 | 196 (91.2) | 97 (91.5) | 293 (91.3) |
| 前治療（IFN 製剤による治療）の有無，n（%） | | | |
| 未治療 | 139 (64.7) | 68 (64.2) | 207 (64.5) |
| 既治療 | 76 (35.3) | 38 (35.8) | 114 (35.5) |
| 既治療例での IFN 製剤による前治療の効果，n/N（%） | | | |
| 無効例 | 28/76 (36.8) | 14/38 (36.8) | 42/114 (36.8) |
| 再燃例 | 22/76 (28.9) | 11/38 (28.9) | 33/114 (28.9) |
| IFN 治療不耐容例 | 26/76 (34.2) | 13/38 (34.2) | 39/114 (34.2) |
| 未治療例での IFN 製剤による治療の適格性，n/N（%） | | | |
| IFN 治療適格 | 116/139 (83.5) | 58/68 (85.3) | 174/207 (84.1) |
| IFN 治療不適格 | 23/139 (16.5) | 10/68 (14.7) | 33/207 (15.9) |

| 特性 | サブ試験 1（肝硬変なし） | | |
|---|---|---|---|
| | 投与群 A DAA 2 剤併用療法 [a] N = 215 | 投与群 B プラセボ [a] N = 106 | 全体 サブ試験 1 N = 321 |
| ベースラインの IP-10（ng/L） | | | |
| 平均値（SD） | 434.8 (271.54) | 415.2 (249.84) | 428.3 (264.34) |
| 中央値 | 364.0 | 357.5 | 363.3 |
| 最小値–最大値 | 97.2 – 1515.1 | 116.3 – 1554.9 | 97.2 – 1554.9 |
| ベースラインの IP-10，n（%） | | | |
| < 600 ng/L | 170 (79.1) | 88 (83.0) | 258 (80.4) |
| ≥ 600 ng/L | 45 (20.9) | 18 (17.0) | 63 (19.6) |
| ベースラインの HOMA-IR（$mU \times mmol/L^2$） [b] | | | |
| < 3, n/N (%) | 171/194 (88.1) | 89/98 (90.8) | 260/292 (89.0) |
| ≥ 3, n/N (%) | 23/194 (11.9) | 9/98 (9.2) | 32/292 (11.0) |
| 欠測，n | 21 | 8 | 29 |
| ベースラインの線維化ステージ [b,c] | | | |
| F0 – F1, n/N (%) | 49/82 (59.8) | 23/31 (74.2) | 72/113 (63.7) |
| F2, n/N (%) | 17/82 (20.7) | 1/31 (3.2) | 18/113 (15.9) |
| F3, n/N (%) | 16/82 (19.5) | 7/31 (22.6) | 23/113 (20.4) |
| F4, n/N (%) | 0 | 0 | 0 |
| 欠測，n | 133 | 75 | 208 |
| ベースラインの肝脂肪変性の有無 [b] | | | |
| なし，n/N（%） | 22/36 (61.1) | 6/13 (46.2) | 28/49 (57.1) |
| 軽度，n/N（%） | 13/36 (36.1) | 6/13 (46.2) | 19/49 (38.8) |
| 中等度，n/N（%） | 1/36 (2.8) | 1/13 (7.7) | 2/49 (4.1) |
| 重度，n/N（%） | 0 | 0 | 0 |
| 欠測，n | 179 | 93 | 272 |
| ベースラインの血小板数（$\times 10^9$/L），n（%） | | | |
| < 90 | 1 (0.5) | 2 (1.9) | 3 (0.9) |
| 90–120 未満 | 11 (5.1) | 6 (5.7) | 17 (5.3) |
| 120–150 未満 | 28 (13.0) | 23 (21.7) | 51 (15.9) |
| ≥ 150 | 175 (81.4) | 75 (70.8) | 250 (77.9) |
| 静注薬物乱用歴の有無，n（%） | | | |
| なし | 214 (99.5) | 104 (98.1) | 318 (99.1) |
| あり | 1 (0.5) | 2 (1.9) | 3 (0.9) |

| 特性 | サブ試験 1（肝硬変なし）<br>投与群 A<br>DAA 2 剤<br>併用療法 [a]<br>N = 215 | サブ試験 1（肝硬変なし）<br>投与群 B<br>プラセボ [a]<br>N = 106 | サブ試験 1（肝硬変なし）<br>全体<br>サブ試験 1<br>N = 321 |
|---|---|---|---|
| ベースラインでの肝庇護薬の使用の有無，n（%） | | | |
| あり | 123 (57.2) | 61 (57.5) | 184 (57.3) |
| なし | 92 (42.8) | 45 (42.5) | 137 (42.7) |

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。
b. 欠測値を除いた割合（%）を算出した。
c. 肝硬変の有無を慢性肝炎と肝硬変の判別式（血清検体）で判定した計 208 例については，METAVIR スコア F0–F3 の判定ができないことから欠測とした。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.1.2

表 2.7.6.56-5.　ベースラインの疾患特性（サブ試験 2，安全性解析対象集団）

| 特性 | サブ試験 2（肝硬変あり）<br>投与群 C<br>DAA 2 剤<br>併用療法 [a]<br>N = 42 |
|---|---|
| IL28B 遺伝子型，n（%） | |
| CC | 27 (64.3) |
| non-CC | 15 (35.7) |
| CT | 14 (33.3) |
| TT | 1 (2.4) |
| ベースラインの HCV RNA 量（$log_{10}$ IU/mL） | |
| 平均値（SD） | 6.64 (0.71) |
| 中央値 | 6.89 |
| 最小値–最大値 | 4.48 – 7.72 |
| ベースラインの HCV RNA 量（IU/mL），n（%） | |
| < 100000 | 1 (2.4) |
| ≥ 100000 | 41 (97.6) |
| < 800000 | 6 (14.3) |
| ≥ 800000 | 36 (85.7) |
| 前治療（IFN 製剤による治療）の有無，n（%） | |
| 未治療 | 9 (21.4) |
| 既治療 | 33 (78.6) |
| 既治療例での IFN 製剤による前治療の効果，n/N（%） | |
| 無効例 | 19/33 (57.6) |
| 再燃例 | 8/33 (24.2) |
| IFN 治療不耐容例 | 5/33 (15.2) |
| 不明 | 1/33 (3.0) |
| ベースラインの IP-10（ng/L） | |
| 平均値（SD） | 661.4 (285.01) |
| 中央値 | 634.3 |
| 最小値–最大値 | 258.9 – 1711.3 |
| ベースラインの IP-10（ng/L） [b] | |
| < 600, n/N (%) | 19/41 (46.3) |
| ≥ 600, n/N (%) | 22/41 (53.7) |
| 欠測，n | 1 |

| 特性 | サブ試験 2<br>（肝硬変あり）<br>投与群 C<br>DAA 2 剤<br>併用療法 [a]<br>N = 42 |
|---|---|
| ベースラインの HOMA-IR（mU × mmol/L$^2$） [b] | |
| < 3, n/N (%) | 18/31 (58.1) |
| ≥ 3, n/N (%) | 13/31 (41.9) |
| 欠測，n | 11 |
| ベースラインの線維化ステージ，n（%） | |
| F0 – F1 | 0 |
| F2 | 0 |
| F3 | 1 (2.4) [c] |
| F4 | 41 (97.6) |
| ベースラインの肝脂肪変性の有無 [c] | |
| なし，n/N（%） | 6/12 (50.0) |
| 軽度，n/N（%） | 6/12 (50.0) |
| 中等度，n/N（%） | 0 |
| 重度，n/N（%） | 0 |
| 欠測，n | 30 |
| スクリーニング時の Child-Pugh スコア，n（%） | |
| 5 | 30 (71.4) |
| 6 | 12 (28.6) |
| ベースラインの Child-Pugh スコア，n（%） | |
| 5 | 31 (73.8) |
| 6 | 10 (23.8) |
| > 6 | 1 (2.4) |
| ベースラインの血小板数（× 10$^9$/L） | |
| 平均値（SD） | 114.2 (47.39) |
| 中央値 | 100.5 |
| 最小値–最大値 | 64.0 – 267.0 |
| ベースラインの血小板数（× 10$^9$/L），n（%） | |
| < 60 | 0 |
| 60–90 未満 | 12 (28.6) |
| 90–120 未満 | 19 (45.2) |
| ≥ 120 | 11 (26.2) |

| 特性 | サブ試験 2（肝硬変あり）<br>投与群 C<br>DAA 2 剤<br>併用療法 [a]<br>N = 42 |
|---|---|
| ベースラインのアルブミン（g/L） | |
| 平均値（SD） | 38.2 (3.87) |
| 中央値 | 38.0 |
| 最小値–最大値 | 30.0 – 45.0 |
| ベースラインのアルブミン（g/L），n（%） | |
| < 28 | 0 |
| 28–33 未満 | 3 (7.1) |
| 33–40 未満 | 21 (50.0) |
| 40–49 以下 | 18 (42.9) |
| > 49 | 0 |
| ベースラインのαフェトプロテイン（ng/mL） | |
| 平均値（SD） | 22.9 (23.42) |
| 中央値 | 13.5 |
| 最小値–最大値 | 2.1 – 95.9 |
| ベースラインの肝庇護薬の使用の有無，n（%） | |
| あり | 38 (90.5) |
| なし | 4 (9.5) |

a. DAA 2 剤を 1 日 1 回，12 週間投与した。
b. 欠測値を除いた割合（%）を算出した。
c. スクリーニング時の慢性肝炎と肝硬変の判別式（血清検体）で 1 例が肝硬変ありと判断されたため登録及び投与されたが，ベースライン時のフィブロテストでは線維化ステージ 3（F3）であった。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.2.2

### (3) 有効性の結果

有効性の結果を表 2.7.6.56-6，表 2.7.6.56-7 及び表 2.7.6.56-8 に示す。

#### 1) 主要評価項目

**サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）**

肝硬変の認められない被験者における SVR12 達成率は 94.6%（106/112 例）であり（95%信頼区間：90.5%–98.8%），信頼区間下限は事前に規定した優越性の閾値（63%）を上回っていた。したがって，主要評価項目は達成され，DAA 2 剤併用療法は，本試験と同様の患者集団におけるテラプレビル，pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR12 達成率に基づく臨床的に適切な閾値に対して優越性を示した。

感度分析として，有効性主要解析対象集団における投与終了後のウイルス学的評価項目の欠測データの補完法とは別の方法で解析した場合にも，有効性の主解析と同様の結果が得られた。具体的には，治療中のウイルス学的治療不成功が認められなかった治験薬投与中止例又はSVR12 評価期間中の投与終了後の欠測があった被験者を解析から除外した場合，有効性主要解析対象集団における SVR12 達成率は 97.2%（106/109 例）となった。

表 2.7.6.56-6.　ウイルス学的反応（SVR12）及び無効の理由（有効性主要解析対象集団）

| ウイルス学的所見 | サブ試験 1 有効性主要解析対象集団 [a]<br>DAA 2 剤併用療法 [b]<br>N = 112 |
|---|---|
| SVR12 | |
| n/N (%) | 106/112 (94.6) |
| 95%信頼区間 [c] | 90.5, 98.8 |
| テラプレビル，pegIFN 及び RBV によるヒストリカル SVR 達成率に基づく優越性の閾値 [d] | 63% |
| SVR12 未達成の理由，n/N（%） | |
| 全体 | 6/112 (5.4) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [e] | 0/112 |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [f] | 3/109 (2.8) |
| 治験薬の投与中止 | 3/112 (2.7) |
| SVR12 データの欠測 | 0/112 |
| その他 | 0/112 |

a. サブ試験 1 の投与群 A の ITT 集団のうち，ベースラインで高ウイルス量を示した IFN 治療適格の未治療例を有効性主要解析対象集団とした。
b. DAA 2 剤を 1 日 1 回，12 週間投与した。
c. 二項分布の正規近似を用いて算出した 95%信頼区間
d. ベースラインで高ウイルス量を示した肝硬変を認めない未治療例において信頼区間下限が閾値を超えた場合，優越性が示されたこととした。なお，閾値はテラプレビル，pegIFN 及び RBV による SVR 達成率に基づいて算出した。
e. 治療中のウイルス学的治療不成功とは，リバウンド［HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが確認された場合又は治療中の任意の時点で，HCV RNA の最低値からの増加（最低値から 1 $\log_{10}$ IU/mL 超の増加）が確認された場合］が認められた場合又は 6 週間以上投与したが，HCV RNA 量が 1 度も LLOQ 未満に低下しなかった場合（投与中のすべての HCV RNA 量が LLOQ 以上）とした。
f. 投与終了後 12 週までの再燃とは，治療完了例で，DB 治療期の最終来院時の HCV RNA 量が LLOQ 以下であったが，投与終了時から実際の実薬最終投与日の 12 週間後までの間に HCV RNA 量が LLOQ 以上であることが確認された場合とした。

注：ベースラインの HCV RNA 100000 IU/mL 以上を「ベースラインで高ウイルス量」とした。HCV RNA 量が 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL 未満を LLOQ 未満とした。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__1.1, Table 14.2__1.2

2）　副次的評価項目

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

治験実施計画書で規定した部分集団（ベースラインで低ウイルス量又は IFN 治療不適格の肝硬変の認められない未治療例，及び再燃例，IFN 治療不耐容例又は IFN 治療無効例と判断された肝硬変の認められない既治療例）における SVR12 達成率は，いずれの集団でも 90%超であった。これらの部分集団の多くは，これまで IFN 製剤による治療が困難と考えられていたか，IFN 治療不適格とされていたため，治療選択肢が限られていた。肝硬変の認められない被験者では，リバウンドによる治療中のウイルス学的治療不成功が 1 例（0.5%），投与終了後 12 週までの再燃が 5 例（2.4%）に認められた。

有効性主要解析対象集団の 112 例については，治療中のウイルス学的治療不成功が認められた被験者はいなかったが，投与終了後 12 週までの再燃が 3 例（2.8%）に認められた。SVR12 を達成できなかったその他の理由は，治験薬の投与中止が 5 例（2.3%）であり，このうち 3 例（2.7%）は有効性主要解析対象集団の被験者であった。HCV RNA が一度も LLOQ 未満にならなかった被験者はいなかった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

SVR12 達成率は，肝硬変の認められる被験者全体で 90.5%（38/42 例），部分集団別では肝硬変の認められる未治療例で 100%（9/9 例），既治療例で 87.9%（29/33 例）と高かった。これらの被験者は，肝硬変があるため IFN 製剤による治療が困難と考えられており，また，その多くは IFN 製剤による前治療の効果が認められなかったため治療困難であると考えられていた。

肝硬変の認められる被験者では，リバウンドによる治療中のウイルス学的治療不成功が 1 例（2.4%），投与終了後 12 週までの再燃が 2 例（5.0%）に認められ，3 例全員が既治療例であった。肝硬変の認められる被験者において SVR12 を達成できなかったその他の理由は，SVR12 データの欠測が 1 例であった。本被験者は，有害事象の評価期間外（治験薬の最終投与後 30 日を経過後）に発現した重篤な有害事象により死亡した。この死亡に至った重篤な有害事象は，投与終了後 12 週に達する前の治験薬最終投与 76 日後に発現し，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。肝硬変の認められる被験者では，HCV RNA 量の LLOQ への低下の不達成又は治験薬投与中止により SVR12 を達成しなかった被験者はいなかった。

表 2.7.6.56-7. DAA 2 剤を投与した被験者における部分集団別でのウイルス学的反応（SVR12）（サブ試験 1 及びサブ試験 2，ITT 集団）

| 部分集団 | SVR12 | |
|---|---|---|
| | n/N (%)[a] | 95%信頼区間[b] |
| サブ試験 1（肝硬変なし）–投与群 A（DAA 2 剤併用療法）[c] | 204/215 (94.9) | 91.1, 97.1 |
| 未治療例 | 131/139 (94.2) | 89.1, 97.1 |
| 有効性主要解析対象集団（ベースラインで高ウイルス量，IFN 治療適格） | 106/112 (94.6) | 88.8, 97.5 |
| ベースラインで低ウイルス量 | 6/6 (100) | 61.0, 100 |
| IFN 治療不適格 | 21/23 (91.3) | 73.2, 97.6 |
| IFN 製剤による既治療例 | 73/76 (96.1) | 89.0, 98.6 |
| 再燃例 | 21/22 (95.5) | 78.2, 99.2 |
| 無効例 | 28/28 (100) | 87.9, 100 |
| IFN 治療不耐容例 | 24/26 (92.3) | 75.9, 97.9 |
| サブ試験 2（肝硬変あり）–投与群 C（DAA 2 剤併用療法）[c] | 38/42 (90.5) | 77.9, 96.2 |

a. 肝硬変の認められない被験者については，複数の部分集団に該当した被験者がいたため（すなわち，低ウイルス量を示した IFN 治療不適格の未治療例は，低ウイルス量の未治療例と IFN 治療不適格の未治療例の両方に該当），すべての部分集団の症例数の合計がサブ試験 1 の投与群 A の総被験者数よりも多くなった。

b. Wilson のスコア法を用いて算出した 95%信頼区間

c. DAA 2 剤を 1 日 1 回，12 週間投与した。

注：ベースラインの HCV RNA 100000 IU/mL 未満を「ベースラインで低ウイルス量」，HCV RNA 100000 IU/mL 以上を「ベースラインで高ウイルス量」とした。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__1.1, Table 14.2__2.3.1, Table 14.2__2.3.2, Table 14.2__4.1

### 3) その他の評価項目

**サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）**

サブ試験 1 の投与群 A で得られた高い RVR 達成率（96.7%）は，この集団でウイルス学的効果が早期に達成したことを示していた。また，肝硬変の認められない被験者における ALT 正常化率（ITT 集団）は，DAA 2 剤併用療法群（サブ試験 1 の投与群 A）で 94.3%，プラセボ群（投与群 B）で 18.9%であり，投与群 A の方が統計学的に有意に高かった。

**サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）**

肝硬変の認められる被験者で得られた高い RVR 達成率（92.9%）は，この集団で DAA 2 剤併用療法のウイルス学的効果が早期に達成したことを示していた。

表 2.7.6.56-8. DAA 2 剤併用投与例におけるウイルス学的反応（RVR，EOTR 及び SVR4）（サブ試験 1 及びサブ試験 2，ITT 集団）

| ウイルス学的反応 | サブ試験 1（肝硬変なし）DB 治療 投与群 A（DAA 2 剤併用療法） 未治療例 | 既治療例 | 被験者全体 | サブ試験 2（肝硬変あり）OL 治療，投与群 C（DAA 2 剤併用療法） 被験者全体 |
|---|---|---|---|---|
| RVR | | | | |
| n/N (%) | 134/139 (96.4) | 74/76 (97.4) | 208/215 (96.7) | 39/42 (92.9) |
| 95%信頼区間 | 91.9, 98.5 | 90.9, 99.3 | 93.4, 98.4 | 81.0, 97.5 |
| EOTR | | | | |
| n/N (%) | 134/139 (96.4) | 74/76 (97.4) | 208/215 (96.7) | 41/42 (97.6) |
| 95%信頼区間 | 91.9, 98.5 | 90.9, 99.3 | 93.4, 98.4 | 87.7, 99.6 |
| SVR4 | | | | |
| n/N (%) | 132/139 (95.0) | 73/76 (96.1) | 205/215 (95.3) | 40/42 (95.2) |
| 95%信頼区間 | 90.0, 97.5 | 89.0, 98.6 | 91.7, 97.5 | 84.2, 98.7 |

注：DAA 2 剤を 1 日 1 回，12 週間投与した。95%信頼区間は Wilson のスコア法を用いて算出した。
相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.1.2, Table 14.2__3.2.1, Table 14.2__3.2.2, Table 14.2__3.6.1, Table 14.2__3.6.2

### 4） ウイルス学的耐性

ウイルス学的治療不成功が認められた 9 例における治療不成功の時点で検出された耐性関連変異は，NS3 領域では D168A 及び D168V（単独変異又は Y56H との二重変異），NS5A 領域では L31F 及び Y93H（単独変異又は R30Q，L31M/V 又は P58S との二重変異）であった。治験薬の投与開始後に発現した変異は，本試験の肝硬変の認められない被験者と肝硬変の認められる被験者で類似していた。

NS3 プロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス作用を低下させるとの報告がある NS3 領域のアミノ酸変異（遺伝子多型）が，本試験で採取したベースライン検体の 65.3%（162/248 検体）に認められた。ただし，いずれのベースライン検体でも NS3 領域に ABT-450 耐性変異は認められず，ベースラインでの多型の有無と治療成績との間に関連性は認められなかった。また，NS5A 阻害剤の抗ウイルス作用を低下させるとの報告がある NS5A 領域のアミノ酸変異（遺伝子多型）が，ベースライン時に 65.6%（166/253 検体）に認められた。ABT-267 耐性変異（L31F 及び Y93H/S）の保有率はそれぞれ 0.8%及び 15.8%であった。ベースラインにおける NS5A 領域での 28，30，31，54，58，62 又は 92 番目のアミノ酸の変異（遺伝子多型）の有無によって，治療成績に差が生じることはなかった。SVR12 達成率は Y93 野生型の被験者で 98.6%であったのに対し，ベースラインに Y93H/S を保有していた被験者では 83.8%であった。ただし，ベースラインにおける NS5A 領域での Y93H 保有率が高かったにもかかわらず，本試験全体の SVR12 達成率は 94.2%（投与群 A：204/215 例，投与群 C：38/42 例）と高く，ベースラインに Y93H を保有していた被

験者の方が SVR12 達成率は低かったものの，Y93H の有無は治療不成功の予測因子ではないことが示された。

### 5) 患者報告アウトカムの結果

サブ試験 1 では，DAA 2 剤併用療法を受けた被験者において，投与終了後 4 週までに一部の評価尺度でベースラインからの HRQoL の改善が認められた。サブ試験 2 では，投与終了時及び投与終了後 4 週時に一部の評価尺度でベースラインからの HRQoL の改善が認められた。

## (4) 安全性の結果

### 1) 曝露状況

曝露状況を表 2.7.6.56-9 に示す。

いずれの投与群でも，投与期間の中央値は 84 日で，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は 97%以上であり，最長投与期間は 87 日であった。

**表 2.7.6.56-9. 治療期の投与期間（サブ試験 1 及びサブ試験 2，安全性解析対象集団）**

| | サブ試験 1（肝硬変なし）--DB 治療期 | | サブ試験 2（肝硬変あり） |
|---|---|---|---|
| 項目 | 投与群 A DAA 2 剤併用療法 [a] N = 215 | 投与群 B プラセボ [a] N = 106 | 投与群 C DAA 2 剤併用療法 [a] N = 42 |
| 投与期間（日）[b] | | | |
| 平均値（SD） | 82.0 (12.24) | 84.0 (0.87) | 83.0 (8.75) |
| 中央値 | 84 | 84 | 84 |
| 最小値－最大値 | 1-87 | 81-87 | 28-87 |
| 投与期間（日）の区分，n（%） | | | |
| 1－15 | 5 (2.3) | 0 | 0 |
| 16－30 | 0 | 0 | 1 (2.4) |
| 31－45 | 0 | 0 | 0 |
| 46－60 | 0 | 0 | 0 |
| 61－75 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| > 75 | 209 (97.2) | 106 (100) | 41 (97.6) |

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。

b. 各被験者の曝露期間は，「（集計した治療期の）治験薬最終投与日 - （集計した治療期の）治験薬初回投与日 + 1 日」とした。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__6.1, Table 14.1__6.2

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.56-10 及びいずれかの投与群で発現率が 2.0%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.56-11 に示す。

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

肝硬変の認められない被験者において，DAA 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。有害事象の発現率は DAA 2 剤併用療法群で 68.8%，プラセボ群で 56.6%であり，統計学的に有意な群間差が認められた。ほとんどの有害事象がグレード 1（DAA 2 剤併用療法群：38.6%，プラセボ群：31.1%）又はグレード 2（DAA 2 剤併用療法群：24.6%，プラセボ群：23.6%）であった。グレード 3 の有害事象が認められた被験者は少なかった（DAA 2 剤併用療法群：5.6%，プラセボ群：1.9%）。肝硬変の認められない被験者では，グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。

いずれかの投与群で肝硬変の認められない被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（DAA 2 剤併用療法群：16.7%，プラセボ群：13.2%，以下同順），頭痛（8.8%，9.4%）及び末梢性浮腫（5.1%，0%）であった。末梢性浮腫の発現率については，DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた。末梢性浮腫が発現した肝硬変の認められない被験者は全員，Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬はリトナビルと薬物相互作用を生じることが知られていることから，DAA 2 剤併用療法と Ca 拮抗薬を併用することにより，Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇する可能性があり，Ca 拮抗薬の効果及び有害作用（浮腫関連事象など）の増強又は持続する可能性が考えられた。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

肝硬変の認められる被験者において，DAA 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。有害事象は肝硬変の認められる被験者の 73.8%に認められたが，グレード 3 以上の有害事象が認められた被験者はこのうち 2 例のみであった。2 例とも，グレード 3 の重篤な有害事象と判断された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（5%未満）。有害事象の評価期間外に発現した重篤な有害事象（最終投与後 76 日）により，1 例が死亡した。

肝硬変の認められる被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（14.3%），発熱（9.5%），悪心（7.1%），末梢性浮腫（7.1%），血小板数減少（7.1%）及び頭痛（7.1%）であった。肝硬変の認められる被験者 42 例中 4 例（9.5%）に浮腫関連の有害事象が認められ，4 例全員が Ca 拮抗薬を併用中であったため，これらの被験者は薬物相互作用による有害事象（浮腫など）の発現リスクが他の被験者よりも高かったものと考えられる。肝硬変の認められる被験者で発現した浮腫関連の有害事象は，グレード 3 の重篤な有害事象と報告された肺水腫を除き，いずれもグレード 1 又は 2 であった。

表 2.7.6.56-10.　有害事象の要約（サブ試験 1 及びサブ試験 2，安全性解析対象集団）

| | サブ試験 1（肝硬変なし）–DB 治療期 | | サブ試験 2（肝硬変あり） |
|---|---|---|---|
| 有害事象，n（%） | 投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215 | 投与群 B プラセボ [a] N = 106 | 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 42 |
| 有害事象全体 | 148 (68.8)* | 60 (56.6) | 31 (73.8) |
| 治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [b] | 66 (30.7)** | 15 (14.2) | 17 (40.5) |
| グレード 3 以上の有害事象 | 12 (5.6) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 重篤な有害事象 | 7 (3.3) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 投与中止，投与中断又は死亡に至った有害事象 | | | |
| 治験薬の投与中止 | 2 (0.9) | 0 | 1 (2.4) |
| 治験薬の投与中断 | 1 (0.5) | 1 (0.9) | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 |
| 全死亡 [c] | 0 | 0 | 1 [d] (2.4) |

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。
b. 治験責任医師判定
c. 有害事象の評価期間外に認められた死亡を含む。
d. サブ試験 2 の 1 例において，投与終了 76 日後（有害事象の評価期間外）に重篤な有害事象が認められ，本被験者は投与終了 76 日後に本事象により死亡した。
**, *Fisher の正確検定により投与群 B との間で統計学的に有意な差（それぞれ $P = 0.01$，$P = 0.05$）が認められた事象を示す。
相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.1, Table 14.3__1.1.2, Table 14.3__2.1.2

表 2.7.6.56-11. いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象（サブ試験 1 及びサブ試験 2，安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語（MedDRA ver. 17.0），n（%） | サブ試験 1<br>（肝硬変なし）–DB 治療期<br>投与群 A<br>DAA 2 剤<br>併用療法 [a]<br>N = 215 | <br><br>投与群 B<br>プラセボ [a]<br>N = 106 | サブ試験 2<br>（肝硬変あり）<br>投与群 C<br>DAA 2 剤<br>併用療法 [a]<br>N = 42 |
|---|---|---|---|
| 基本語全体 | 148 (68.8)* | 60 (56.6) | 31 (73.8) |
| 胃腸障害 | 37 (17.2) | 19 (17.9) | 13 (31.0) |
| 上腹部痛 | 3 (1.4) | 0 | 2 (4.8) |
| 便秘 | 2 (0.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 下痢 | 8 (3.7) | 3 (2.8) | 1 (2.4) |
| 悪心 | 9 (4.2) | 4 (3.8) | 3 (7.1) |
| 口内炎 | 5 (2.3) | 3 (2.8) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (0.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 一般・全身障害および投与局所様態 | 34 (15.8)* | 6 (5.7) | 9 (21.4) |
| 疲労 | 6 (2.8) | 1 (0.9) | 1 (2.4) |
| 倦怠感 | 9 (4.2) | 3 (2.8) | 2 (4.8) |
| 末梢性浮腫 | 11 (5.1)* | 0 | 3 (7.1) |
| 発熱 | 4 (1.9) | 1 (0.9) | 4 (9.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 50 (23.3) | 24 (22.6) | 9 (21.4) |
| 膀胱炎 | 2 (0.9) | 4 (3.8) | 1 (2.4) |
| 鼻咽頭炎 | 36 (16.7) | 14 (13.2) | 6 (14.3) |
| 臨床検査 | 26 (12.1)* | 4 (3.8) | 7 (16.7) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 2 (4.8) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (0.9) | 0 | 2 (4.8) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (7.1) |
| 代謝および栄養障害 | 10 (4.7) | 3 (2.8) | 3 (7.1) |
| 食欲減退 | 2 (0.9) | 1 (0.9) | 2 (4.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 27 (12.6) | 10 (9.4) | 3 (7.1) |
| 関節痛 | 3 (1.4) | 1 (0.9) | 2 (4.8) |
| 背部痛 | 7 (3.3) | 2 (1.9) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 6 (2.8) | 1 (0.9) | 0 |
| 神経系障害 | 36 (16.7) | 14 (13.2) | 5 (11.9) |
| 浮動性めまい | 6 (2.8) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |
| 頭痛 | 19 (8.8) | 10 (9.4) | 3 (7.1) |
| 精神障害 | 6 (2.8) | 3 (2.8) | 2 (4.8) |
| 不眠症 | 4 (1.9) | 2 (1.9) | 2 (4.8) |