表 2.7.4-42. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者に発現した重篤な有害事象（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）

Subject Age/Sex/Race	Treatment Arm	Study Day Onset/End	Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drug/ RBV[a]	Severity	Reason Serious	Other Cause of Event/ Relevant Medical History	Study Drug DC
Study M12-998:	Noncirrhotic, 12 Weeks 2-DAA + RBV							
3284 5[redacted]/F/White	Arm 1, Cohort I	32/32	交通事故	Not related/ Not related	Severe	HOS, LT	Motor vehicle accident/ No significant medical history	No
		32/84	外傷性肝損傷	Not related/ Not related	Severe	HOS	Motor vehicle accident No significant medical history	No
		32/84	顔面骨骨折	Not related/ Not related	Severe	HOS	Motor vehicle accident No significant medical history	No
		32/84	肋骨骨折	Not related/ Not related	Severe	HOS	Motor vehicle accident No significant medical history	No
		32/84	腰椎骨折	Not related/ Not related	Severe	HOS	Motor vehicle accident No significant medical history	No
Study M11-652:	Noncirrhotic, 12 Weeks 2-DAA + RBV							
5456 6[redacted]/M/Black	Group D	6/30	気管支炎	Probably not related/Probably not related	Moderate	HOS	Concomitant illness/ No significant medical history	No
		7/10	血中クレアチニン増加	Probably not related/Probably not related	Mild	HOS	Concomitant medications/ Diabetes mellitus	No

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 200 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent; DC = discontinued; F = female; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; LT = life-threatening; M = male; RBV = ribavirin

a. Investigator assessment.

Cross reference: Study M13-393 CSR Section 12.3.1.2; Study M12-998 CSR Table 14.3__2.1, Appendix 16.2__4.2; Study M11-652 CSR Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__4.2

表 2.7.4-43. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）

Subject Age/Sex/Race	Treatment Arm	Last Dose 2-DAA + RBV	Study Day Onset/End	Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drug[a]	Severity	Other Cause of Event/ Significant Relevant Medical History	Serious
Study M11-652:	Noncirrhotic, 12 Weeks 2-DAA +RBV							
8169 5[redacted]/F/White	Group J	Day 70	1/81	頭痛	Possibly related	Mild	None provided/ Sinusitis, fibromyalgia, seasonal allergy	No
			2/283	便秘	Probably not related	Mild	None provided/ Gas, fibromyalgia	No
			34/75	悪心	Probably not related	Mild	None provided/ Gas, fibromyalgia	No
			46/54	下痢	Possibly related	Moderate	None provided/ Gas, fibromyalgia	No
			49/76	アフタ性口内炎	Possibly related	Moderate	None provided/ Hypothyroidism	No
			57/74	全身性そう痒症	Possibly related	Moderate	None provided/ Seasonal allergy	No
			57/74	灼熱感	Possibly related	Moderate	None provided/ Seasonal allergy	No

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 200 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent; F = female; RBV = ribavirin

a. Investigator assessment.

Cross reference: Study M11-652 CSR Table 14.3__2.2, Appendix 16.2__4.2, Appendix 16.2__5.1.1

表 2.7.4-44. 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者）

	Noncirrhotic Subjects[a]			
	Arm A 2-DAA + RBV 12 weeks N = 80		Arm B 2-DAA + RBV 16 weeks N = 80	
Variable	BL Mean	Mean Change from BL (SD)	BL Mean	Mean Change from BL (SD)
Hemoglobin, g/L				
Final Treatment Visit	142.4	–21.7 (13.20)	140.4	–20.9 (11.52)
Post-Treatment Week 4 Visit	142.4	–8.8 (7.48)	140.1	–7.5 (9.07)
Hematocrit, fraction				
Final Treatment Visit	0.422	–0.033 (0.0324)	0.418	–0.031 (0.0282)
Post-Treatment Week 4 Visit	0.422	–0.005 (0.0248)	0.417	0.003 (0.0285)
RBC count, $\times 10^{12}$/L				
Final Treatment Visit	4.55	–0.67 (0.431)	4.54	–0.66 (0.406)
Post-Treatment Week 4 Visit	4.55	–0.22 (0.246)	4.53	–0.18 (0.275)

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; BID = twice daily; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; r = ritonavir; RBV = ribavirin; RBC = red blood cell; SD = standard deviation

a. Values were available from 79 subjects in Arm A and 80 subjects in Arm B for the Final Treatment Visit, and from 79 subjects each from Arm A and Arm B for the Post-Treatment Week 4 Visit.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 64, Table 14.3__4.1.1.1

表 2.7.4-45. 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められる被験者）

	Cirrhotic Subjects[a]			
	Arm A 2-DAA + RBV 12 weeks N = 5		Arm B 2-DAA + RBV 16 weeks N = 6	
Variable	BL Mean	Mean Change from BL (SD)	BL Mean	Mean Change from BL (SD)
Hemoglobin, g/L				
Final Treatment Visit	139.8	–20.0 (11.34)	132.4	–11.2 (7.26)
Post-Treatment Week 4 Visit	139.8	–11.4 (7.83)	132.4	–4.2 (7.43)
Hematocrit, fraction				
Final Treatment Visit	0.416	–0.030 (0.0316)	0.392	–0.004 (0.0207)
Post-Treatment Week 4 Visit	0.416	–0.020 (0.0332)	0.392	–0.002 (0.0192)
RBC count, $\times 10^{12}$/L				
Final Treatment Visit	4.32	–0.52 (0.390)	4.32	–0.38 (0.415)
Post-Treatment Week 4 Visit	4.32	–0.18 (0.259)	4.32	–0.10 (0.339)

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; BID = twice daily; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; r = ritonavir; RBV = ribavirin; RBC = red blood cell; SD = standard deviation

a. Values were available from 5 subjects each from Arm A and Arm B.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 65, Table 14.3__4.1.1.2

表 2.7.4-46. 血液生化学的検査：ベースラインから治療期最終来院時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者）

	Noncirrhotic Subjects[a]			
	Arm A 2-DAA + RBV 12 weeks N = 80		Arm B 2-DAA + RBV 16 weeks N = 80	
Variable	BL Mean	Mean Change from BL (SD)	BL Mean	Mean Change from BL (SD)
Creatinine, µmol/L	65.7	–0.8 (8.03)	65.4	–0.2 (9.11)
Calculated creatinine clearance, mL/min	92.797	–0.899 (9.8314)	87.400	–1.463 (12.1540)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	76.481	0.453 (10.7647)	73.658	0.251 (11.7065)
Blood urea nitrogen, mmol/L	4.98	–0.18 (1.192)	4.92	–0.13 (1.211)
Uric acid, µmol/L	331.8	4.5 (45.07)	295.3	4.1 (45.73)
Inorganic phosphate, mmol/L	1.124	–0.035 (0.1417)	1.155	–0.049 (0.1507)
Calcium, mmol/L	2.321	–0.028 (0.0911)	2.310	–0.026 (0.0862)
Magnesium, mmol/L	0.860	0.046 (0.0503)	0.874	0.027 (0.0774)
Sodium, mmol/L	140.0	–0.4 (1.57)	140.1	–0.2 (1.62)
Potassium, mmol/L	3.96	–0.10 (0.292)	3.96	–0.11 (0.286)
Chloride, mmol/L	102.4	0.4 (2.09)	102.5	0.7 (2.38)
Bicarbonate, mmol/L	23.5	0.1 (2.11)	23.8	–0.2 (2.02)
Glucose, mmol/L	5.45	0.02 (0.643)	5.35	0.18 (1.077)
Insulin, pmol/L	51.251[b]	5.026 (45.3944)	39.988[b]	8.733 (46.1529)
Albumin, g/L	42.1	0.3 (2.69)	42.1	0.1 (2.27)
Total protein, g/L	77.1	–2.8 (3.87)	76.2	–3.4 (3.86)
Cholesterol, mmol/L	4.841	–0.563 (0.8013)	5.058	–0.617 (0.8161)

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; BID = twice daily; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. Values were available for the Final Treatment Visit for 79 subjects in Arm A and 80 subjects in Arm B, unless otherwise specified.

b. Values were available from 74 subjects in Arm A and 73 subjects in Arm B.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 67, Table 14.3__4.1.2.1

表 2.7.4-47. 血液生化学的検査：ベースラインから治療期最終来院時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められる被験者）

	Cirrhotic Subjects[a]			
	Arm A 2-DAA + RBV 12 weeks N = 5		Arm B 2-DAA + RBV 16 weeks N = 6	
Variable	BL Mean	Mean Change from BL (SD)	BL Mean	Mean Change from BL (SD)
Creatinine, µmol/L	69.0	1.8 (11.53)	65.4	0.0 (8.84)
Calculated creatinine clearance, mL/min	78.000	–2.200 (11.3446)	83.800	2.000 (10.4881)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	73.860	0.180 (13.7367)	78.640	–2.880 (14.3564)
BUN, mmol/L	4.85	0.43 (1.272)	4.78	0.36 (1.157)
Uric acid, µmol/L	334.3	28.6 (65.08)	352.1	–7.1 (50.02)
Inorganic phosphate, mmol/L	1.207	–0.123 (0.1151)	1.169	–0.039 (0.1668)
Calcium, mmol/L	2.261	–0.040 (0.0626)	2.315	–0.020 (0.1004)
Magnesium, mmol/L	0.806	0.049 (0.0791)	0.815	0.049 (0.0536)
Sodium, mmol/L	140.2	–0.6 (1.67)	140.8	–1.2 (1.92)
Potassium, mmol/L	4.02	–0.06 (0.288)	4.02	–0.34 (0.451)
Chloride, mmol/L	103.4	1.4 (1.67)	103.2	0.2 (0.84)
Bicarbonate, mmol/L	22.9	–0.7 (1.84)	23.9	–0.8 (2.72)
Glucose, mmol/L	6.32	–0.22 (0.599)	5.64	0.20 (0.279)
Insulin, pmol/L	56.491[b]	–12.126 (27.5685)	40.073[b]	–0.677 (10.3074)
Albumin, g/L	37.6	1.8 (2.68)	39.0	0.4 (2.51)
Alpha fetoprotein, ng/mL	15.300	–11.060 (18.0228)	13.100	–5.700 (5.8178)
Total protein, g/L	78.2	–3.2 (3.96)	77.8	–2.0 (1.87)
Cholesterol, mmol/L	4.355	–0.450 (0.7506)	4.159	–0.047 (0.7512)

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; BID = twice daily; BUN = blood urea nitrogen; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. Unless otherwise specified, values were available for the Final Treatment Visit for 5 subjects in Arm A and 5 subjects in Arm B.

b. Values were available for 5 subjects in Arm A and 4 subjects in Arm B.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 68, Table 14.3__4.1.2.2

表 2.7.4-48. 肝機能検査値のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M14-153 試験）

	Liver Function Tests[a]			
	Arm A 2-DAA + RBV 12 weeks N = 85		Arm B 2-DAA + RBV 16 weeks N = 86	
Variable	Noncirrhotic N = 80	Cirrhotic N = 5	Noncirrhotic N = 80	Cirrhotic N = 6
ALT, U/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	52.6	78.8	49.5	51.2
Mean (SD) change from baseline	–34.5 (43.19)	–55.8 (58.27)	–32.6 (47.56)	–22.4 (12.48)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	52.6	78.8	49.7	51.2
Mean (SD) change from baseline	–29.8 (42.77)	–50.0 (53.00)	–31.6 (46.34)	–15.4 (13.41)
AST, U/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	44.3	96.2	42.9	57.6
Mean (SD) change from baseline	–22.7 (27.27)	–63.4 (54.67)	–22.0 (29.36)	–21.6 (15.98)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	44.3	96.2	43.1	57.6
Mean (SD) change from baseline	–19.4 (27.39)	–49.8 (44.75)	–20.4 (29.04)	–17.6 (18.78)
GGT, U/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	34.9	66.4	28.0	48.2
Mean (SD) change from baseline	–18.7 (28.23)	–34.4 (25.57)	–14.1 (32.57)	–17.4 (26.84)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	34.9	66.4	27.9	48.2
Mean (SD) change from baseline	–15.6 (25.79)	–29.8 (23.95)	–12.6 (32.17)	5.8 (23.05)
Total bilirubin, µmol/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	9.9	13.3	10.2	14.4
Mean (SD) change from baseline	1.9 (6.42)	–2.4 (5.75)	2.4 (7.76)	2.7 (11.32)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	9.9	13.3	10.2	14.4
Mean (SD) change from baseline	–3.3 (3.75)	–6.2 (3.33)	–3.6 (2.87)	–3.4 (3.20)

	Liver Function Tests[a]			
	Arm A 2-DAA + RBV 12 weeks N = 85		Arm B 2-DAA + RBV 16 weeks N = 86	
Variable	Noncirrhotic N = 80	Cirrhotic N = 5	Noncirrhotic N = 80	Cirrhotic N = 6
Direct bilirubin, µmol/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	3.356	5.131	3.079	5.131
Mean (SD) change from baseline	0.368 (2.0065)	–1.368 (1.4310)	0.513 (1.9511)	0.000 (2.0948)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	3.356	5.131	3.074	5.131
Mean (SD) change from baseline	–1.039 (1.6976)	–3.079 (1.4310)	–0.909 (1.0187)	–1.710 (1.2094)
Indirect bilirubin, µmol/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	6.777	8.210	7.504	9.578
Mean (SD) change from baseline	1.689 (4.8415)	–1.026 (3.5467)	1.689 (6.3269)	1.710 (8.9694)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	6.777	8.210	7.469	9.578
Mean (SD) change from baseline	–1.862 (2.8619)	–3.079 (2.2301)	–2.057 (2.5455)	–2.395 (2.2947)
Alkaline phosphatase, U/L				
Final Treatment Visit[b]				
Baseline mean	77.1	111.2	75.8	99.8
Mean (SD) change from baseline	7.0 (16.79)	–16.6 (26.12)	9.0 (21.38)	5.8 (18.38)
Post-Treatment Week 4 Visit				
Baseline mean	77.1	111.2	76.2	99.8
Mean (SD) change from baseline	–2.0 (14.59)	–14.0 (28.92)	–0.7 (16.02)	17.2 (11.76)

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily;

DAA = direct-acting antiviral agent; GGT = gamma-glutamyl transferase; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. Values for the Final Treatment Visit and Post-Treatment Week 4 Visit were available from 79 noncirrhotic subjects and 5 cirrhotic subjects from Arm A and 79 noncirrhotic subjects from Arm B and 5 cirrhotic subjects from Arm B, unless otherwise noted.

b. Values for the Final Treatment Visit were available from 80 noncirrhotic subjects in Arm B.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 70, Table 14.3__4.1.2.1, Table 14.3__4.1.2.2

表 2.7.4-49. 外部肝機能評価委員会で評価及び分類された被験者（M14-153 試験）

Subject No. (Age/Sex) Treatment Arm	Variable	Value				Action Taken with Study Drugs	Expert Hepatic Panel Assessment	
		BL	Max During Tx/ Day	Final Tx Value[a]/ Day	Last Assessment/ Day		Hy's Law/ DILIN Causality/ R Scoring Classification	Comments (Verbatim)
LFT Results in Hy's Law Quadrant of eDISH During Treatment Period (Post-Nadir ALT ≥ 3 × ULN and Total Bilirubin ≥ 2 × ULN)								
21802 (F/6[redacted]) Arm A (2-DAA + RBV 12 weeks)	ALT (U/L)	11	282/15	30/84 (1)	10/112 (29)	None	Not a potential Hy's Law case/ Highly likely/ Hepatocellular	This is a familiar pattern seen with study drugs - that of unconjugated bilirubin preceding transaminase rises followed by adaptation. In addition, there is indication of hemolysis which, together with the transporter inhibition, would account for the early rise in serum bilirubin (RBV-effects). The observation that conjugated serum bilirubin rises up to the time of peak serum ALT probably is explained if the ability of the compromised liver to conjugate bilirubin temporarily exceeds the liver's ability to transport the conjugates into bile. Since the INR remained constant throughout, we do not interpret the rise in serum conjugated bilirubin as a sign of liver dysfunction associated with the rise in serum ALT.
	Total bilirubin (µmol/L)	12	86/8	26/84 (1)	9/112 (29)			

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; ALT = alanine aminotransferase; BL = baseline; BID = twice daily; D = Day; DAA = direct-acting antiviral agent; DILIN = Drug-Induced Liver Injury Network; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; F = female; INR = international normalized ratio; LFT = liver function test; M = male; r = ritonavir; RBV = ribavirin; Tx = treatment; ULN = upper limit of normal

a. Final treatment value was the last measurement collected after Day 1 and on or before Post-Treatment Day 2.

Note: Day 1 was the first day of study drug administration. Numbers in parentheses indicate number of days after completion of study drug administration.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 14.3__4.8.2.1, Table 14.3__4.13, Appendix 16.2__5.1.1, Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__8.2.3

表 2.7.4-50. 申請用量で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者のうち，外部肝機能評価委員会で評価及び分類された被験者（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）

Subject Age/Sex/ Study/ Group	Variable	BL Value	Maximum Value During Treatment[a]/ Day	Final Treatment Value[a]/ Day	Post-Treatment Value at Week 4 Visit[a]/ Day	Action Taken with Study Drug	Expert Hepatic Panel Assessment	
							Hy's Law/ DILIN Assessments	Comments/ Hormonal Contraception Information
LFT Results in Hy's Quadrant of eDISH (Post-Nadir ALT ≥ 3 × ULN and Total Bilirubin ≥ 2 × ULN)								
30417 5[redacted]/M M13-393 Group 6	ALT (U/L)	66 H	135 H/ Day 22	46 H/ Day 85 (Post 1)	22/ Day 113 (Post 29)	None	Not a potential Hy's law case/ Probable relationship to study drug	Possible DILI with adaptation; however, the ALT increase is small (trivial) and transient. Rise in indirect bilirubin attributed to drug effect rather than DILI. Because the rise in bilirubin precedes the rise in ALT, and because the bilirubin is indirect, this is not a potential Hy's law case.
	Total bilirubin (µmol/L)	11	49 H/ Day 8	21/ Day 85 (Post 1)	5/ Day 113 (Post 29)			
3183 2[redacted]/F M12-998 Arm 1	ALT (U/L)	85 H	987 H/ Day 73	126 H/ Day 85 (Post 1)	11/ Day 113 (Post 29)	None	Not a potential Hy's law case/ Highly likely relationship to study drug	No Hep E testing, bilirubin reached peaked 1 week after ALT peak, and the bilirubin elevation was transient. In addition to the (now) known drug-drug interaction with estrogen, loratadine could be a confounder. Loratadine, ethinyl estradiol/etonogestrel, and fluticasone were discontinued on Days 72, 73, and 74, respectively.
	Total bilirubin (µmol/L)	12	44 H/ Day 8	24 H/ Day 85 (Post 1)	5/ Day 113 (Post 29)			

Subject Age/Sex/ Study/ Group	Variable	BL Value	Maximum Value During Treatment[a]/ Day	Final Treatment Value[a]/ Day	Post-Treatment Value at Week 4 Visit[a]/ Day	Action Taken with Study Drug	Expert Hepatic Panel Assessment: Hy's Law/ DILIN Assessments	Expert Hepatic Panel Assessment: Comments/ Hormonal Contraception Information
5717 3[redacted]/F M11-652 Group D	ALT (U/L)	27	203 H/ Day 29	76 H/ Day 85	11/ Day 113 (Post 28)	None	Not a potential Hy's law case/ Probably related	Predominant indirect hyperbilirubinemia, possible Gilbert's or mild Criglar Najjar; adaptation/Ongoing oral contraceptive (Anovlar)
	Total bilirubin (µmol/L)	19	62 H/ Day 57	41 H/ Day 85	5 Day 113 (Post 28)			
LFT Results in Subset of Temple's Corollary Quadrant of eDISH During Treatment Period (Post-Nadir ALT > 5 × ULN and Total Bilirubin < 2 × ULN)								
5471 4[redacted]/F M11-652 Group D	ALT (U/L)	47 H	222 H/ Day 15	69 H/ Day 84	17/ Day 115 (Post 31)	None	NA/ Probably related	Mild, trivial serum ALT elevation
	Total bilirubin (µmol/L)	9	21/ Day 7	15/ Day 84	3/ Day 115 (Post 31)			
5295 6[redacted]/M M11-652 Group D	ALT (U/L)	62 H	229 H/ Day 17	53 H/ Day 85 (Post 1)	16 Day 115 (Post 31)	None	NA/Probably related	Mild, trivial serum ALT elevation; adaptation
	Total bilirubin (µmol/L)	7	19/ Day 10	10/ Day 85 (Post 1)	< 3 L Day 115 (Post 31)			

Subject Age/Sex/ Study/ Group	Variable	BL Value	Maximum Value During Treatment[a]/ Day	Final Treatment Value[a]/ Day	Post-Treatment Value at Week 4 Visit[a]/ Day	Action Taken with Study Drug	Expert Hepatic Panel Assessment	
							Hy's Law/ DILIN Assessments	Comments/ Hormonal Contraception Information
8074 5[redacted]/M M11-652 Group J	ALT (U/L)	85 H	408 H/ Day 15	38/ Day 85 (Post 1)	34 Day 120 (Post 36)	None	NA/ Probably related	Adaptation; sustained elevation but over short period of time
	Total bilirubin (µmol/L)	3	17/ Day 8	3/ Day 85 (Post 1)	5 Day 120 (Post 36)			

2-DAA = ombitasvir + paritaprevir/r; ALT = alanine aminotransferase; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; DILI = drug-induced liver injury; DILIN = drug-induced liver injury network; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; F = female; H = high (> ULN); LFT = liver function test; M = male; NA = not applicable (subject in Temple's corollary quadrant); r = ritonavir; RBV = ribavirin; ULN = upper limit of normal

a. Final treatment value is the last measurement collected after Day 1 and on or before Post-Treatment Day 2.

Cross reference: Study M13-393 CSR Table 94, Table 14.3__4.7.2, Table 14.3__4.8, Appendix 16.2__5.1.1, Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__7.3.1, Appendix 16.2__8.2.3; 初回申請資料 5.3.5.3-1 Table 2__1; Study M12-998 CSR Table 14.3__4.7.2.4, Appendix 16.2__5.1.1, Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__7.3.1, Appendix 16.2__8.2.3; Study M11-652 CSR Table 51, Table 14.3__4.6.2.1, Table 14.3__4.6.2.4, Table 14.3__4.7, Appendix 16.2__5.1.1, Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__7.3.1, Appendix 16.2__8.2.3

表 2.7.4-51. 有害事象の性別による部分集団解析（M14-153 試験，全被験者）

Event, n (%)	Male		Female	
	Arm A 2-DAA + RBV 12 Wks N = 45	Arm B 2-DAA + RBV 16 Wks N = 38	Arm A 2-DAA + RBV 12 Wks N = 40	Arm B 2-DAA + RBV 16 Wks N = 48
Any TEAE	36 (80.0)	32 (84.2)	33 (82.5)	42 (87.5)
TEAE with reasonable possibility of relationship to 2-DAA[a]	24 (53.3)	18 (47.4)	22 (55.0)	21 (43.8)
TEAE with reasonable possibility of relationship to RBV[a]	22 (48.9)	21 (55.3)	24 (60.0)	26 (54.2)
Grade ≥ 3 TEAE	0	2 (5.3)	0	1 (2.1)
Serious TEAE	0	2 (5.3)	0	1 (2.1)
TEAE resulting in premature discontinuation of study drugs	0	0	0	0
TEAE resulting in interruption of study drugs	0	0	0	1 (2.1)
Fatal TEAE	0	0	0	0
Death[b]	0	0	0	0
TEAE (preferred term) reported in ≥ 5% of all noncirrhotic subjects[c]				
貧血	8 (17.8)	10 (26.3)	8 (20.0)	11 (22.9)
血中ビリルビン増加	9 (20.0)	8 (21.1)	7 (17.5)	7 (14.6)
咳嗽	3 (6.7)	1 (2.6)	1 (2.5)	4 (8.3)
疲労	4 (8.9)	0	2 (5.0)	2 (4.2)
頭痛	7 (15.6)	3 (7.9)	5 (12.5)	3 (6.3)
ヘモグロビン減少	3 (6.7)	2 (5.3)	4 (10.0)	2 (4.2)
倦怠感	1 (2.2)	3 (7.9)	3 (7.5)	4 (8.3)
鼻咽頭炎	8 (17.8)	8 (21.1)	2 (5.0)	5 (10.4)
悪心	0	2 (5.3)	5 (12.5)	1 (2.1)
そう痒症	4 (8.9)	6 (15.8)	3 (7.5)	4 (8.3)
発疹	3 (6.7)	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (6.3)
網状赤血球数増加	2 (4.4)	4 (10.5)	4 (10.0)	1 (2.1)

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; BID = twice daily; DAA = direct-acting antiviral agent; r = ritonavir; RBV = ribavirin; TEAE = treatment-emergent adverse event; wks = weeks

a. Investigator's opinion.

b. Includes non-treatment-emergent deaths.

c. Percentages reported in this table are based on noncirrhotic and cirrhotic subjects combined.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 54, Table 14.3__1.12.1, Table 14.3__1.35.1.1, Table 14.3__1.35.1.2

表 2.7.4-52. 有害事象の年齢による部分集団解析（M14-153 試験，全被験者）

Event, n (%)	< 65 Years		≥ 65 Years	
	Arm A 2-DAA + RBV 12 Wks N = 56	Arm B 2-DAA + RBV 16 Wks N = 62	Arm A 2-DAA + RBV 12 Wks N = 29	Arm B 2-DAA + RBV 16 Wks N = 24
Any TEAE	46 (82.1)	53 (85.5)	23 (79.3)	21 (87.5)
TEAE with reasonable possibility of relationship to 2-DAA[a]	30 (53.6)	28 (45.2)	16 (55.2)	11 (45.8)
TEAE with reasonable possibility of relationship to RBV[a]	29 (51.8)	32 (51.6)	17 (58.6)	15 (62.5)
Grade ≥ 3 TEAE	0	2 (3.2)	0	1 (4.2)
Serious TEAE	0	1 (1.6)	0	2 (8.3)
TEAE resulting in premature discontinuation of study drugs	0	0	0	0
TEAE resulting in interruption of study drugs	0	1 (1.6)	0	0
Fatal TEAE	0	0	0	0
Death[b]	0	0	0	0
TEAE (preferred term) reported in ≥ 5% of all noncirrhotic subjects[c]				
貧血	10 (17.9)	12 (19.4)	6 (20.7)	9 (37.5)
血中ビリルビン増加	9 (16.1)	10 (16.1)	7 (24.2)	5 (20.8)
咳嗽	2 (3.6)	3 (4.8)	2 (6.9)	2 (8.3)
疲労	1 (1.8)	1 (1.6)	5 (17.2)	1 (4.2)
ヘモグロビン減少	3 (5.4)	4 (6.5)	4 (13.8)	0
頭痛	8 (14.3)	5 (8.1)	4 (13.8)	1 (4.2)
倦怠感	1 (1.8)	4 (6.5)	3 (10.3)	3 (12.5)
鼻咽頭炎	9 (16.1)	6 (9.7)	1 (3.4)	7 (29.2)
悪心	2 (3.6)	3 (4.8)	3 (10.3)	0
そう痒症	3 (5.4)	5 (8.1)	4 (13.8)	5 (20.8)
発疹	4 (7.1)	4 (6.5)	0	0
網状赤血球数増加	4 (7.1)	5 (8.1)	2 (6.9)	0

2-DAA + RBV = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily + RBV 400 mg to 1,000 mg daily divided BID, as per local label; BID = twice daily; DAA = direct-acting antiviral agent; r = ritonavir; RBV = ribavirin; TEAE = treatment-emergent adverse event; wks = weeks

a. Investigator's opinion.

b. Includes non-treatment-emergent deaths.

c. Percentages reported in this table include noncirrhotic and cirrhotic subjects.

Cross reference: Study M14-153 CSR Table 55, Table 14.3__1.12.1, Table 14.3__1.35.2.1, Table 14.3__1.35.2.2

表 2.7.4-53. 血液学的検査の PCS 基準

Test/Units	Very Low	Very High
Hemoglobin		
(mmol/L)	< 4.9	
(g/dL)	< 8.0	
(g/L)	< 80	
Platelets count		
(cells/mm^3)	< 50,000	
(cells/L)	$< 50 \times 10^9$	
White blood cell count		
(cells/mm^3)	< 2000	> 20,000
(cells/L)	$< 2.0 \times 10^9$	$> 20 \times 10^9$
Absolute neutrophil count		
(cells/mm^3)	< 1000	
(cells/L)	$< 1 \times 10^9$	
Lymphocyte count		
(cells/mm^3)	< 500	
(cells/L)	$< 0.5 \times 10^9$	
Eosinophil count		
(cells/mm^3)		> 5000
(cells/L)		$> 5 \times 10^9$
Activated partial thromboplastin time		> 2 × ULN
International normalized ratio		> 2 × ULN

Note: A postbaseline value must be more extreme than the baseline value to be considered a potentially clinically significant finding.

Cross reference: Study M14-153 Statistical Analysis Plan Table 11

表 2.7.4-54. 血液生化学的検査の PCS 基準

Test/Units	Very Low	Very High
Alanine aminotransferase		> 5 × ULN and ≥ 2 × baseline
Aspartate aminotransferase		> 5 × ULN and ≥ 2 × baseline
Alkaline phosphatase		> 1.5 × ULN
Total bilirubin (mg/dL)		≥ 2.0 × ULN
Creatinine		
(mcmol/L)		≥ 132.605
(mg/dL)		≥ 1.5
Creatinine clearance (mL/min)	< 50	
eGFR (mL/min/body surface area)	< 50	
Blood urea nitrogen		> 5 × ULN
Uric Acid		
(mcmol/L)		> 713.817
(mg/dL)		> 12.0
Phosphate		
(mmol/L)	< 0.6	
(mg/dL)	< 2.0	
Calcium, serum		
(mmol/L)	< 1.75	> 3.1
(mg/dL)	< 7.0	> 12.5
Sodium (mmol/L)	< 130	> 155
Potassium (mmol/L)	< 3.0	> 6.0
Magnesium		
(mmol/L)	< 0.4	> 1.23
(mg/dL)	< 0.9	> 3.0
Glucose		
(mmol/L)	< 2.2	> 13.9
(mg/dL)	< 40	> 250
Albumin		
(g/L)	< 20	
(g/dL)	< 2	
Protein		
(g/L)	< 50	
(g/dL)	< 5.0	

Test/Units	Very Low	Very High
Cholesterol		
(mmol/L)		> 10.34
(mg/dL)		> 400
Triglycerides		
(mmol/L)		> 5.7
(mg/dL)		> 500

eGFR = estimated glomerular filtration rate; ULN = upper limit of normal

Note: A postbaseline value must be more extreme than the baseline value to be considered a potentially clinically significant finding.

Cross reference: Study M14-153 Statistical Analysis Plan Table 12

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	51 (63.8)	47 (58.8)	98 (61.3)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	
BASOPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LEUKOPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LYMPHOPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NEUTROPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NEUTROPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	
CARDIAC DISORDERS				
PALPITATIONS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
VERTIGO	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ENDOCRINE DISORDERS				
THYROIDITIS CHRONIC	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EYE DISORDERS				
EYELID OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
RETINAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
ABDOMINAL DISTENSION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CHEILITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
DIARRHOEA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
DYSPEPSIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EPIGASTRIC DISCOMFORT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
FAECES SOFT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
GASTRITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LIP OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NAUSEA	4 (5.0)	2 (2.5)	6 (3.8)	
STOMATITIS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
VOMITING	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (12.5)	6 (7.5)	16 (10.0)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
CHEST DISCOMFORT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
FATIGUE	5 (6.3)	1 (1.3)	6 (3.8)	
MALAISE	4 (5.0)	6 (7.5)	10 (6.3)	
OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
OEDEMA PERIPHERAL	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
PYREXIA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
THIRST	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	12 (15.0)	10 (12.5)	22 (13.8)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
BRONCHITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CYSTITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HERPES VIRUS INFECTION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NASOPHARYNGITIS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (5.0)	1 (1.3)	5 (3.1)	
INVESTIGATIONS				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	15 (18.8)	14 (17.5)	29 (18.1)	
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BLOOD CALCIUM INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	3 (3.8)	4 (5.0)	7 (4.4)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)		ARM B (N=80) n (%)		TOTAL (N=160) n (%)		P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)							
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
BLOOD CREATININE INCREASED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
BLOOD PRESSURE DECREASED	1	(1.3)	2	(2.5)	3	(1.9)	
BLOOD TRIGLYCERIDES DECREASED	0		2	(2.5)	2	(1.3)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
BLOOD URIC ACID INCREASED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	2	(2.5)	2	(2.5)	4	(2.5)	
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
HAEMATOCRIT DECREASED	0		2	(2.5)	2	(1.3)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	6	(7.5)	4	(5.0)	10	(6.3)	
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	0		2	(2.5)	2	(1.3)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
LYMPHOCYTE PERCENTAGE INCREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	1	(1.3)	4	(5.0)	5	(3.1)	
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
PLATELET COUNT DECREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
PLATELET COUNT INCREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
PROTEIN URINE PRESENT	2	(2.5)	1	(1.3)	3	(1.9)	
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	4	(5.0)	3	(3.8)	7	(4.4)	
RETICULOCYTE COUNT INCREASED	6	(7.5)	5	(6.3)	11	(6.9)	
RETICULOCYTE PERCENTAGE INCREASED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SPECIFIC GRAVITY URINE DECREASED	0		2	(2.5)	2	(1.3)	
TRANSAMINASES INCREASED	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	
URINE LEUKOCYTE ESTERASE POSITIVE	2	(2.5)	0		2	(1.3)	
UROBILINOGEN URINE INCREASED	2	(2.5)	1	(1.3)	3	(1.9)	
WEIGHT DECREASED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1	(1.3)	4	(5.0)	5	(3.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	24 (30.0)	23 (28.8)	47 (29.4)	
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
DECREASED APPETITE	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
HYPERGLYCAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPERURICAEMIA	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
HYPOCHOLESTEROLAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPOPHOSPHATAEMIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (3.8)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ARTHRALGIA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
MYALGIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PAIN IN EXTREMITY	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)		ARM B (N=80) n (%)		TOTAL (N=160) n (%)		P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS							
DIZZINESS	1	(1.3)	2	(2.5)	3	(1.9)	
DYSGEUSIA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
HEADACHE	4	(5.0)	4	(5.0)	8	(5.0)	
TREMOR	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(7.5)	7	(8.8)	13	(8.1)	
PSYCHIATRIC DISORDERS							
INSOMNIA	0		2	(2.5)	2	(1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(2.5)	2	(1.3)	
RENAL AND URINARY DISORDERS							
POLLAKIURIA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
PROTEINURIA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(2.5)	0		2	(1.3)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS							
COUGH	2	(2.5)	3	(3.8)	5	(3.1)	
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SPUTUM DISCOLOURED	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(3.8)	3	(3.8)	6	(3.8)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 1__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING DAA-RELATED AND/OR RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(M14-153 SAFETY POPULATION - NON-CIRRHOTIC)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)		ARM B (N=80) n (%)		TOTAL (N=160) n (%)		P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS							
ERYTHEMA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
PRURITUS	6	(7.5)	8	(10.0)	14	(8.8)	
PRURITUS GENERALISED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
RASH	3	(3.8)	4	(5.0)	7	(4.4)	
RASH PRURITIC	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
URTICARIA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(13.8)	14	(17.5)	25	(15.6)	
VASCULAR DISORDERS							
HOT FLUSH	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
HYPERTENSION	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
HYPOTENSION	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(2.5)	2	(2.5)	4	(2.5)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

2.7.5 参考文献

APTIVUS® (tipranavir), [package insert]. Ridgefield, CT; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 2015.

APTIVUS® (tipranavir), [Summary of Product Characteristics]. Germany; Boehringer Ingelheim International GmbH, 2010.

Chung H, Ueda T, Kudo M. Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. Intervirology. 2010;53(1):39-43.

Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. Ann Pharmacother. 2008;42(7):1048-59.

INCIVO™ (telaprevir) [Summary of Product Characteristics]. Beerse, Belgium; Janssen Cilag International NV, 2015.

Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(10):596-606.

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, Available on the Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Version 4.0, 2009.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.

NORVASC™ (amlodipine) [Summary of Product Characteristics]. Surrey, UK; Sandoz Limited, 2013.

NORVIA™ (ritonavir) [Summary of Product Characteristics]. North Chicago, IL, AbbVie Inc.,2015.

OLYSIO™ (simeprevir) [Summary of Product Characteristics]. Beerse, Belgium; Janssen-Cilag International NV, 2015.

REBETOL® (ribavirin) [Summary of Product Characteristics]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.

Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. Hepatology. 2010;51(6):2117-26.

SOMA (carisoprodol) [package insert]. Somerset, NJ; Meda Pharmaceuticals Inc., 2013.

SOVALDI® (sofosbuvir) [package insert]. Foster City, CA; Gilead Sciences Inc., 2015.

Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al; IDEAL Study Team. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. Gastroenterology. 2010;139(5):1602-11.

TIVICAY® (dolutegravir) [package insert]. Research Triangle Park, NC; GlaxoSmithKline, 2015.

TIVICAY® (dolutegravir) [Summary of Product Characteristics]. Brentford, Middlesex, UK; ViiV Healthcare UK Limited, 2014.

VALIUM® (diazepam), [package insert]. Nutley, NJ, Hoffmann-La Roche Inc., 2008.

van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2006;80(2):159-68.

VICTRELIS® (boceprevir) [Summary of Product Characteristics]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.

Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007;24(10):1962-73.

Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. Drug Saf. 2011;34(3):243-52.

Wu S, Kanda T, Nakamoto S, et al. Prevalence of hepatitis C virus subgenotypes 1a and 1b in Japanese patients: ultra-deep sequencing analysis of HCV NS5B genotype-specific region. PLoS One. 2013;8(9):e73615.

ソバルディ®添付文書 2015 年 5 月改訂（第 2 版），ギリアド・サイエンシズ株式会社

ソブリアード®添付文書 2015 年 4 月改訂（第 6 版），ヤンセンファーマ株式会社

テビケイ®添付文書 2014 年 3 月改訂（第 1 版），グラクソ・スミスクライン株式会社

テラビック®添付文書 2015 年 4 月改訂（第 14 版），田辺三菱製薬株式会社

ノービア®添付文書 2014 年 10 月改訂（第 6 版），アッヴィ合同会社

ノルバスク®添付文書 2015 年 5 月改訂（第 21 版），ファイザー株式会社

レベトール®添付文書 2015 年 7 月改訂（第 19 版），MSD 株式会社

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

M[redacted]-384 試験 2
M[redacted]-771 試験 7
M[redacted]-247 試験 14
M[redacted]-181 試験 29
M[redacted]-221 試験 36
M[redacted]-688 試験 53
M[redacted]-505 試験 58
M[redacted]-680 試験 70
M[redacted]-230 試験 79
M[redacted]-197 試験 85
M[redacted]-012 試験 92
M[redacted]-228 試験 99
M[redacted]-527 試験 107
M13-004 試験 113
M11-646 試験 190
M13-098 試験 212
M14-153 試験 234
M12-536 試験 288
M13-393 試験 359
M12-998 試験 391
M11-652 試験 410

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

M[redacted]-384 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.24-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人男性を対象として ABT-450/r の単回投与及び反復投与の安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する第 I 相無作為化プラセボ対照盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：この盲検用量増量単回経口投与及び盲検用量増量反復経口投与試験の目的は，日本人健康成人男性を対象として非絶食下で ABT-450/r の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。	
方法： 本試験は，リトナビルと併用した ABT-450（ABT-450/r）の用量増量単回経口投与及び用量増量反復経口投与に関する第 I 相盲検単施設試験であった。本試験の目的は，日本人健康成人男性を対象として非絶食下で ABT-450/r の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。試験は 2 つのパートから成った。パート 1 では，3 逐次グループに対して用量を増量して ABT-450/r の単回投与を評価した。各群 10 例から成り，4：1 の比率で ABT-450/r 投与又はプラセボ投与に無作為に割付けた。パート 2 では，2 逐次グループに対して用量を増量して ABT-450/r の反復投与を評価した。各群 12 例から成り，2：1 の比率で ABT-450/r 投与又はプラセボ投与に無作為に割付けた。本試験のパートごとに，各投与群の安全性，忍容性及び薬物動態を評価してから次の投与群の増量を実施した。 パート 1 では試験 1 日目の朝に治験薬を投与し，パート 2 では，試験 1 日目から 14 日目の朝に治験薬を投与した。治験薬はいずれも，脂肪によるカロリーが約 30%含まれる朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。各被験者は 1 投与群にのみ参加した。いずれの投与群も次の投与群とは 5 日間以上の投与間隔をあけた。 パート 1 では，試験 1 日目の投与前（0 時間）並びに投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用の一連の血液試料を静脈穿刺によって採取した。パート 2 では，試験 1 日目の投与 0，0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 15 時間後に試料を採取した。また，試験 2，3，5，7，9 及び 12 日目の投与直前にトラフ濃度測定用試料を採取した。試験 14 日目には，投与 0，0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に試料を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料は，エデト酸（以下「EDTA」）を含有する 4 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 2 mL を得るのに十分な血液を採取した。 ABT-450 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて Abbott Laboratories 社（Abbott Park，IL）で測定した。ABT-450 及びリトナビルの試料分析の定量下限（LLOQ）は 0.5 ng/mL 及び 5.0 ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート 1）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（パート 2）の間に試料を分析した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：54 例，組入れ被験者数：54 例，安全性評価被験者数：54 例，薬物動態評価被験者数：40 例 パート 1 に参加した日本人男性被験者 30 例の平均年齢は 28.5 歳（範囲 20–43 歳）で，平均体重 62.5 kg（範囲 51–78 kg），平均身長 170 cm（範囲 159–180 cm）であった。 パート 2 に参加した日本人男性被験者 24 例の平均年齢は 26.9 歳（範囲 20–37 歳）で，平均体重 62.0 kg（範囲 49–70 kg），平均身長 172 cm（範囲 160–186 cm）であった。	

診断と主な組入れ基準：被験者は 20 歳以上 50 歳以下の日本人健康男性被験者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-450	ABT-450 プラセボ	リトナビル	リトナビル プラセボ
剤形	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (mg)	50	0	100	0
製造場所†	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

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

† [redacted]

投与期間：パート 1 では，被験者 24 例に ABT-450 及びリトナビルを単回併用投与し，被験者 6 例にプラセボを単回投与した。パート 2 では，14 日間にわたり毎日被験者 16 例に ABT-450 とリトナビルと併用投与し，被験者 8 例にプラセボを投与した。

評価基準

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-450 及びリトナビルの薬物動態パラメータ値を見積もった。パート 1 及びパート 2 共通の薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から最終測定可能濃度までの AUC（以下「AUC_t」），時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）であった。更に，パート 2 では時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），定常状態でのクリアランス（以下「CLss/F」）及び分布容積（以下「Vss」）といった薬物動態パラメータ値を見積もった。トラフ濃度（以下「C_{trough}」）は濃度-時間データから直接求めた。

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

統計手法

薬物動態：パート 1 では薬物動態の線形性及び用量比例性を評価するために，投与量正規化 C_{max}，T_{max}，β 及び投与量正規化 AUC に対して共分散分析（以下「ANCOVA」）を実施した。

パート 2 では，反復測定解析を用い，試験 2，3，5，7，9，12，14 及び 15 日目（試験 14 日目の投与 24 時間後に採取した試料）のデータを使用して ABT-450 の C_{trough} の定常状態を評価した。更に，反復投与後の用量比例性を評価するために，試験 14 日目の値を用いて投与量正規化 C_{max}，T_{max}，β 及び投与量正規化 AUC の ANCOVA を実施した。

安全性：本試験のパートごとに，ICH 国際医薬用語集基本語別及び器官別大分類別，更に投与群別に分けて試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。

要約／結論

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

ABT-450 の薬物動態パラメータ（単位）	ABT-450/r 投与群		
	第 1 群 50/100 mg QD N = 8	第 2 群 100/100 mg QD N = 8	第 3 群 200/100 mg QD N = 8
C_{max} (ng/mL)	41.3 ± 22.9	287 ± 183	4870 ± 2600
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.83 ± 0.46	2.87 ± 1.83	24.3 ± 13.0
T_{max} (h)	5.0 ± 0.9	5.1 ± 0.8	4.5 ± 0.8
AUC_t (ng•h/mL)	340 ± 128	1750 ± 956	24500 ± 13400
AUC_t/Dose (ng•h/mL/mg)	6.79 ± 2.56	17.5 ± 9.56	123 ± 67.1
AUC_∞(ng•h/Ml)	349 ± 129	1760 ± 962	24600 ± 13400
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	6.97 ± 2.57	17.6 ± 9.63	123 ± 67.1
β(1/h)	0.109 ± 0.030	0.108 ± 0.026	0.162 ± 0.029
$t_{1/2}$[¢] (h)	6.38 ± 1.84	6.43 ± 1.57	4.29 ± 0.78

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：
各投与群で単回投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

リトナビルの薬物動態パラメータ（単位）	ABT-450/r 投与群 第 1 群 50/100 mg QD N = 8	第 2 群 100/100 mg QD N = 8	第 3 群 200/100 mg QD N = 8
C_{max} (ng/mL)	706 ± 223	1090 ± 533	1500 ± 422
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	7.06 ± 2.23	10.9 ± 5.33	15.0 ± 4.22
T_{max} (h)	4.6 ± 2.4	4.5 ± 0.5	4.3 ± 1.0
AUC_t (ng•h/mL)	4610 ± 1410	6780 ± 3910	8120 ± 2920
AUC_t/Dose (ng•h/mL/mg)	46.0 ± 14.1	67.8 ± 39.1	81.2 ± 29.2
AUC_∞(ng•h/mL)	4660 ± 1420	6860 ± 3920	8180 ± 2920
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	46.6 ± 14.2	68.6 ± 39.2	81.8 ± 29.2
β(1/h)	0.142 ± 0.018	0.149 ± 0.023	0.198 ± 0.040
$t_{1/2}$¢ (h)	4.87 ± 0.62	4.65 ± 0.71	3.49 ± 0.70

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

各投与群で反復投与した後の ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

ABT-450 の薬物動態パラメータ（単位）	第 4 群 50/100 mg QD 1 日目 (N = 8)	第 4 群 50/100 mg QD 14 日目 (N = 8)	第 5 群 200/100 mg QD 1 日目 (N = 8)	第 5 群 200/100 mg QD 14 日目 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	41.7 ± 23.1	48.6 ± 17.4	4730 ± 1970	6770 ± 2330
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	0.83 ± 0.46	0.97 ± 0.35	23.7 ± 9.86	33.8 ± 11.7
T_{max} (h)	3.6 ± 1.4	4.9 ± 1.6	4.6 ± 0.74	4.0 ± 0.9
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	364 ± 210	380 ± 167	25000 ± 13200	32500 ± 15100
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	7.27 ± 4.20	7.60 ± 3.34	125 ± 66.0	162 ± 75.7
R_{ac} C_{max}	--	1.31 ± 0.58	--	1.51 ± 0.39
R_{ac} AUC	--	1.13 ± 0.48	--	1.40 ± 0.56
$t_{1/2}$¢ (h)	--	7.00 ± 1.36	--	4.21 ± 1.17

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差
注：Rac は，C_{max} 及び AUC につき試験 1 日目に対する試験 14 日目の比として算出

薬物動態の結果（続き）：
各投与群で反復投与した後のリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD は次のとおりであった。

	第 4 群 50/100 mg QD		第 5 群 200/100 mg QD	
リトナビルの薬物動態パラメータ（単位）	1 日目 (N = 8)	14 日目 (N = 8)	1 日目 (N = 8)	14 日目 (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	860 ± 319	1210 ± 267	1560 ± 296	1710 ± 470
C_{max}/Dose (ng•h/mL/mg)	8.60 ± 3.19	12.1 ± 2.67	15.6 ± 2.96	17.1 ± 4.70
T_{max} (h)	4.0 ± 0.93	4.1 ± 2.1	4.4 ± 0.52	3.6 ± 0.92
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	5340 ± 2080	7260 ± 1030	10200 ± 2920	10000 ± 2830
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	53.4 ± 20.8	72.6 ± 10.3	102 ± 29.2	100 ± 28.3
R_{ac} C_{max}	--	1.56 ± 0.60	--	1.09 ± 0.23
R_{ac} AUC	--	1.52 ± 0.50	--	1.00 ± 0.18
$t_{1/2}^{e}$ (h)	--	5.34 ± 0.61	--	3.79 ± 0.60

安全性に関する試験成績：本試験での ABT-450/r の単回投与及び反復投与は安全であり，忍容性がおおむね良好であった。

米国での試験と同じように，最高用量の ABT-450/r 投与時に ALT 及び血中ビリルビンの上昇がみられた。

本試験の有害事象の大多数は，治験薬との因果関係は関連があるかもしれないとみなされた。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。

有害事象に起因する治験薬の投与中止はみられなかった。本試験中，臨床的に意義のある異常はいずれの臨床検査項目又は ECG 変数でも観察されなかった。本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象や他の重大な有害事象も報告はなかった。

ABT-450/r は，日本人健康志願者という集団において安全かつ忍容性が良好で，米国の諸試験で対象とされた被験者集団に認められた安全性及び忍容性と類似していた。

結論：日本人被験者を対象として ABT-450 をリトナビルと併用し，ABT-450/r の用量 50/100 mg 1 日 1 回から 200/100 mg 1 日 1 回を単回投与及び 14 日間にわたり反復投与した。その結果，ABT-450 の曝露量は用量に比例する増加を上回る非線形薬物動態を呈した。本試験における ABT-450 の半減期の調和平均値は，4 時間から 7 時間であった。

本試験での C_{max} 及び AUC の平均値は，米国での試験の平均値と比較して約 2 倍から 5 倍高かった。日本人被験者における ABT-450 の $t_{1/2}$ の調和平均値（4 時間から 7 時間）は，米国での諸試験で観察された値と近似していた。

ABT-450/r は，日本人健康被験者集団において安全かつ忍容性が良好で，米国の試験で対象となった被験者集団 に認められた安全性及び忍容性と類似していた。

M[redacted]-771 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.1-1. 試験の概要

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

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

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

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

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

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

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

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：計画被験者数：20 例，組入れ被験者数：20 例，安全性評価被験者数：20 例，薬物動態評価被験者数：20 例，試験完了被験者数：20 例。
本試験に参加した被験者 20 例の平均年齢は 28.9 歳（範囲 20–45 歳）で，平均体重 63.3 kg（範囲 51–78 kg），平均身長 171 cm（範囲 161–182 cm）であった。

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

被験製品，用量／含量，投与方法及びロット番号：

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

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

評価基準

薬物動態：

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

安全性：

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

統計手法

薬物動態：

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

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

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

安全性：

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

要約／結論

薬物動態の結果：

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

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

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

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

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

b　調和平均値 ± 擬似標準偏差

c　統計学的検定を実施しなかったパラメータ

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表に示す。

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

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

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

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表に示す。

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

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

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

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

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

c. 統計学的検定を実施しなかったパラメータ

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）の真数

安全性に関する試験成績：

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

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

結論：

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

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

M[redacted]-247 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.30-1. 試験の概要

治験の標題：健康な日本人成人被験者を対象として肝機能改善薬ウルソデオキシコール酸（以下「UDCA」）及びグリチルリチン（以下「GCR」）を ABT-450，リトナビル及び ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）配合錠と併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 I 相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的： • 健康な日本人被験者を対象とし，定常状態に到達した ABT-450/r/ABT-267 が定常状態における UDCA 又は GCR の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。 • 健康な日本人被験者を対象とし，定常状態に到達した UDCA 又は GCR が定常状態における ABT-450/r/ABT-267 の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。	
方法： これは，直接作用型抗ウイルス（以下「DAA」）剤 2 剤配合錠（ABT-450/r/ABT-267）及び UDCA 又は GCR を単独投与したとき及び併用投与したときの薬物動態，安全性並びに忍容性を評価する第 I 相単施設反復投与非盲検試験であった。本試験は，第 1 群及び第 2 群という独立した 2 投与群で構成された。選択基準に従って，健康状態が概して良好な日本人成人男性被験者（N = 24）を選択して試験に組入れた。	

方法（続き）：

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

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

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

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

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

方法（続き）：

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

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

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

UDCA の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う抽出及び高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。血漿中の UDCA の LLOQ は，血漿試料 0.100 mL を用いて 6 ng/mL と定められた。

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

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者，組入れ被験者及び試験完了被験者：24 例

安全性及び薬物動態の評価被験者：24 例

本試験に参加した被験者 24 例の平均年齢は 28.3 歳（範囲 21–41 歳）で，平均体重 59.8 kg（範囲 51–70 kg），平均身長 171 cm（範囲 157–184 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

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

被験製品，用量／含量，投与方法及びロット番号：

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

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

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267，UDCA，GCR 及びグリチルレチン酸の薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），投与前血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough} [C24] 」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），定常状態での見かけのクリアランス（以下「CL_{ss}/F」，ここで F はバイオアベイラビリティである），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）であった。更に，GCR 及びグリチルレチン酸では，定常状態でのクリアランス（以下「CL_{ss}」）及び分布容積（以下「V_z」）を算出し，UDCA（1 回目投与後）では，時間 0 から 4 時間までのピーク濃度（以下「C_{max4}」），C_{max4} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max4}」）及び時間 0 から 4 時間までの AUC（以下「AUC_4」）を算出した。

安全性：

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

統計手法

薬物動態：

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

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

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

安全性：

安全性解析には治験薬を 1 回以上投与された被験者全例を組入れた。ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて有害事象をコード化した。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に各投与群の各コホート内で，試験期間区分ごとに分けて，試験投与下で発現した有害事象（治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。試験期間区分は以下のとおりであった。

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

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

要約／結論

薬物動態の結果：

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

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

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

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

a 18 日目 / 16 日目

b 対数変換した最小二乗平均の真数

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

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

e 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群でのリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

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

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

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

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群での ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

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

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

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

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群での血漿中 UDCA の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：:

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 第 1 群試験 2 日目：UDCA 50 mg po TID

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

d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

第 2 群での ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

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

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

第 2 群でのリトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

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

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

第 2 群での ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

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

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

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

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 2 群での血漿中の GCR 及びグリチルレチン酸の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を以下の表にまとめた。

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

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 第 2 群試験 2 日目：GCR 80 mg iv QD

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

d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

安全性に関する試験成績：

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

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

要約／結論（続き）

結論：

第 1 群： DAA 2 剤 ＋UDCA

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

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

第 2 群：DAA 2 剤 ＋GCR

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

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

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

M[redacted]-181 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.25-1. 試験の概要

治験の標題：漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人を対象として ABT-267 を用量漸増反復投与した時の安全性，忍容性及び薬物動態プロファイルを評価する第 I 相無作為化プラセボ対照盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-267 の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することにあった。	

方法：

この第 I 相盲検単施設用量漸増反復投与（以下「MAD」）試験は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として，非絶食下で ABT-267 の安全性，忍容性及び薬物動態を評価すべくデザインした。次のとおり 2 逐次グループに対して，用量を増量して ABT-267 の反復投与を評価した。

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

* 被験者は 1 投与群のみ参加。

方法（続き）：

試験 1 日目から 7 日目までの朝，治験薬を投与した。各治験薬は，朝食を開始して約 30 分後に水約 240 mL と共に経口投与した。第 1 群の最終投与から第 2 群の初回投与まで，5 日間以上の間隔を空けた。第 1 群で安全性，忍容性及び薬物動態を評価した後に用量を増量した。

ABT-267 濃度測定用血液試料は，エチレンジアミン四酢酸（EDTA）カリウムを含有する 4 mL 真空採血管に採取した。各試料から血漿約 2 mL を得るのに十分な血液を採取した。血液試料は，試験 1 日目の投与前（0 時間），投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 15 時間後，並びに試験 7 日目の投与前（0 時間），投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36，48，60 及び 72 時間後に採取した。また，試験 2，3，4，5 及び 6 日目の投与直前にトラフ濃度測定用試料を採取した。

ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液 / 液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて，Abbott Laboratories, Abbott Park, IL で測定した。ABT-267 の定量下限（LLOQ）は，血漿試料 25 µL を用いて 0.138 ng/mL と定めた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の間に試料を解析した。

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

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

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

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

診断と主な組入れ基準：
被験者は，20 歳以上 55 歳以下の漢民族中国人，日本人又は白人の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか，避妊手術を受けていた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267	ABT-267	25 mg 錠のプラセボ	5 mg 錠のプラセボ
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
含量(mg)	25	5	NA	NA
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (ラベル表示の%)	99.0	97.5	NA	NA
製造業者	Abbott GmbH & Co KG	Abbott GmbH & Co KG	Abbott GmbH & Co KG	Abbott GmbH & Co KG
製造場所	Ludwigshafen	Ludwigshafen	Ludwigshafen	Ludwigshafen
製造日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
包装ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

NA = 該当なし

注：5 mg 錠は試験実施施設に送付されたが，試験中，使用されなかった。

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

評価基準

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

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

統計手法

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

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

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

安全性：主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別に，更に各投与群内の ABT-267 の用量レベル（プラセボは用量 0 mg とみなした）及び民族ごとに分け，試験投与下で発現した有害事象が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。

事前に規定した基準に従って，臨床的に意義があると判断しうる臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。ベースラインから試験 6 日目の臨床検査値変化に関して解析を行った。用量グループ（レジメン）及び民族ごとに分類し，ベースライン値を共変量として ANCOVA を実施した。プラセボは用量 0 mg とみなし，プラセボを投与された被験者はまとめて 1 つのグループにした。ベースラインから試験 6 日目の変化につき ANCOVA の枠組み内で，各用量とプラセボとの間には差がみられないとの仮説を有意水準 0.05 で検定した。

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

要約／結論

薬物動態の結果：4 レジメンを投与した後の ABT-267 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）を以下の表にまとめた。

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

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

¢ 調和平均値 ± 擬似標準偏差

薬物動態の結果（続き）：

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

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

* 対数変換した最小二乗平均の用量レベル間併合データの真数

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

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

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

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

有害事象は，治験責任医師が治験薬との因果関係は関連なしと評価したものが大多数であった。2 件の有害事象は，治験責任医師によって治験薬との因果関係は関連があるかもしれない又は多分関連ありと評価された。治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと評価された有害事象は傾眠であった（ABT-267 25 mg 投与の日本人被験者 1 例）。多分関連ありと評価された有害事象は頭痛であった（ABT-267 200 mg 投与の白人被験者 1 例）。ABT-267 の 2 投与群及びプラセボ投与グループの有害事象はいずれも，治験責任医師によって重症度が軽度と評価された。

本試験では，死亡例の報告も他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止の報告もなかった。個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン及び臨床検査値における個々の臨床的に意義のある値など，各用量グループ及び民族での他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：本試験では，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者の間で ABT-267 25 mg 及び 200 mg の薬物動態を比較した。漢民族中国人被験者は白人被験者と比較して ABT-267 曝露量が 35%から 47%高かった。日本人被験者は白人被験者と比較して ABT-267 曝露量が 38%から 50%高かった。終末相 $t_{1/2}$ は 3 民族とも同程度であった。
試験した ABT-267 25 及び 200 mg は，民族を問わず被験者の忍容性がおおむね良好であった。全体的に，報告された有害事象のタイプや件数及びプラセボ投与と比較した ABT-267 投与の用量グループや民族に関しても，特定の傾向はみられないようであった。本試験では，死亡例の報告も他の重篤な有害事象や有害事象に起因する試験中止の報告もなかった。試験期間中，いずれの用量グループ及び民族でも，臨床的に意義のあるバイタルサインや ECG も臨床検査値も観察されなかった。中国人被験者及び日本人被験者には，白人被験者と比較して高い曝露量が認められたが，試験したこれらの用量では安全性の点で民族間に明らかな差はみられなかった。

M[redacted]-221 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.27-1. 試験の概要

治験の標題：漢民族中国人，日本人及び白人の健康被験者を対象とする ABT-267，ABT-450/リトナビル（ABT-450/r）及び dasabuvir* を反復併用投与時の薬物動態及び安全性の評価	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的：本試験の目的は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-267 及び ABT-450/r を単独で反復経口単独投与したとき及び両剤を併用して反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価すること，並びに漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-267，ABT-450/r 及び dasabuvir* を反復経口併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価することにあった。	
方法：この第 I 相単施設非盲検反復投与試験は，非絶食下で ABT-267，ABT-450/r 及び dasabuvir* を併用投与した場合の薬物動態及び安全性を評価するためにデザインされたものであった。試験は 3 投与群で実施した。第 1 群と第 2 群はそれぞれ，漢民族中国人被験者 12 例，日本人被験者 12 例，白人被験者 12 例の計 36 例から成った。この 36 例を民族ごとに 1：1 の比率でコホート 1 又はコホート 2 に無作為に割付けた（1 コホート当たり 18 例）。第 1 群及び第 2 群の各コホートはそれぞれ，漢民族中国人被験者 6 例，日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例から成った。第 3 群は 18 例から成った（漢民族中国人被験者 6 例，日本人被験者 6 例及び白人被験者 6 例）。本試験には，健康状態が概して良好な成人男女被験者 90 例を組入れた。 選択基準を満たせば被験者を登録し，各投与群に割付けた。	

方法（続き）：

次のとおり治験薬を投与した。

第 1 群コホート 1	ABT-267 25 mg [redacted]（以下「[redacted]」）を 1 日 1 回（以下「QD」）7 日間（試験 1 日目から 7 日目）投与。試験 8 日目から，ABT-267 25 mg（[redacted]）と ABT-450/r 250/100 mg とを 14 日間（試験 8 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 1 群コホート 2	ABT-450/r 250/100 mg を 14 日間（試験 1 日目から 14 日目）1 日 1 回投与。試験 15 日目から，ABT-450/r 250/100 mg と ABT-267 25 mg（[redacted]）とを 7 日間（試験 15 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 2 群コホート 1	ABT-267 25 mg（[redacted]）を 7 日間（試験 1 日目から 7 日目）1 日 1 回投与。試験 8 日目から，ABT-267 25 mg（[redacted]）と ABT-450/r 200/100 mg とを 14 日間（試験 8 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 2 群コホート 2	ABT-450/r 200/100 mg を 14 日間（試験 1 日目から 14 日目）1 日 1 回投与。試験 15 日目から，ABT-450/r 200/100 mg と ABT-267 25 mg（[redacted]）とを 7 日間（試験 15 日目から 21 日目）1 日 1 回併用投与。
第 3 群	ABT-267 25 mg（[redacted]），ABT-450/r 150/100 mg 及び dasabuvir* [redacted]mg を 21 日間（試験 1 日目から 21 日目）併用投与。ABT-267 と ABT-450/r は 1 日 1 回投与，dasabuvir* は 1 日 2 回（以下「BID」）投与。

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

ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 M1 である [redacted] の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。以上の分析対象物質のサンプリング時点は次のとおりであった。

第 1 群及び第 2 群のコホート 1：

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

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

第 1 群及び第 2 群のコホート 2：

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

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

第 3 群：

ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1：試験 1 日目及び 21 日目の朝投与前（0 時間）並びに朝投与 1，2，3，4，6，9，12，15，18 及び 24 時間後。更に，試験 21 日目の朝投与 36，48 及び 72 時間後。

トラフ濃度：以下に挙げる日の朝投与直前にトラフ濃度を得た。

第 1 群及び第 2 群のコホート 1：

ABT-267：試験 4 日目及び 6 日目の朝投与前。

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

第 1 群及び第 2 群のコホート 2：

ABT-450/r：試験 4，6，8，10 及び 12 日目の朝投与前。

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

方法（続き）：

第 3 群：

ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び dasabuvir* の [redacted]：試験 4，6，8，10，12，14，16，18，19 及び 20 日目の朝投与前。

ABT-267 の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液-液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ABT-267 の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.132 ng/mL であった。この LLOQ は血漿試料 50 µL を用いて定めた。

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

dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 M1（[redacted]）の血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェルオンライン固相抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。
dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物 M1（[redacted]）の LLOQ は，血漿試料 45 µL を用いてそれぞれ 1.04 ng/mL 及び 2.06 ng/mL と定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
薬物動態及び安全性の評価被験者数：

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

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

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

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

第 2 群：ABT-267 25 mg QD ([redacted]) + ABT-450/r 200/100 mg QD

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

本試験に参加した被験者 90 例の平均年齢は 35.2 歳（範囲 21–55 歳）で，平均体重 72.2 kg（範囲 49–106 kg），身長 174 cm（範囲 155–190 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は 20 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて健康状態は概して良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中ではなかった。男性は，避妊手術を受けているか，受諾しうる避妊方法 1 つ以上を用いていた。被験者の体容量指数（以下「BMI」）は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	ABT-267	ABT-450	リトナビル	dasabuvir*
剤形	[redacted]錠	錠剤	[redacted]	錠剤
含量 (mg)	25	50	100	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
含量 (ラベル表示の%)	102.0	102.3	99.9	100.1
製造場所	Abbott Laboratories, Ludwigshafen	Abbott Laboratories, Lake County, IL	Abbott Laboratories, Lake County, IL	Abbott Laboratories, Lake County, IL
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

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

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

評価基準

薬物動態： ABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1 の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて，見積もられた。これらの薬物パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{trough}」，「C_{24}」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）で時間 0 から 24 時間までのもの（以下「AUC_{24}」），時間 0 から 12 時間までの AUC（以下「AUC_{12}」，dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1 に適用［第 3 群］），投与量で正規化した C_{max} 及び AUC[redacted]，dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1 の投与量正規化 AUC_{12}（第 3 群），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」，試験 21 日目のみ）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」，試験 21 日目のみ）であった。第 1 群及び第 2 群のコホート 1 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 7 日目の比として ABT-267 の蓄積比（以下「R_A」）を求めた。第 1 群及び第 2 群のコホート 2 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 14 日目の比として ABT-450 及びリトナビルの R_A を求めた。第 2 群では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 1 日目に対する試験 21 日目の比として ABT-267，ABT-450 及びリトナビルの R_A を求めた。第 3 群では，C_{max} 及び AUC_{12} の試験 1 日目に対する試験 21 日目の比として dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1 の R_A を求めた。C_{max} 及び AUC_{24} の試験 7 日目に対する試験 21 日目の比を用いて反復投与した ABT-450/r が ABT-267 に及ぼす影響を評価した。第 1 群及び第 2 群のコホート 2 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 8 日目に対する試験 21 日目の比として，定常状態に達した ABT-267 存在下での ABT-450/r の R_A を求めた。

薬物動態：C_{max} 及び AUC_{24} の試験 14 日目に対する試験 21 日目の比を用いて反復投与した ABT-267 が ABT-450/r に及ぼす影響を評価した。第 1 群及び第 2 群のコホート 1 では，C_{max} 及び AUC_{24} の試験 15 日目に対する試験 21 日目の比として，定常状態に達した ABT-267 存在下での ABT-450/r の R_A を求めた。

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

統計手法

薬物動態：

第1群及び第2群：反復測定解析を用い，試験1，2，4，6，7，8，9，10，12，14，15，16，18，19，20，21及び22日目の該当するデータを使用してABT-267，ABT-450及びリトナビルのC_{trough}（朝投与前）の定常状態を評価することとした。モデルには，固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組込んだ。反復測定解析の枠組み内で，統計学的に有意な変化がみられなくなった最初の日を明らかにするために，試験日効果の差異に関して検定を行った。

ABT-450/rがABT-267に及ぼす影響を評価するために，第1群及び第2群のコホート1から得た試験1，7，8及び21日目のデータを使用してABT-267のC_{max}及びAUCの自然対数値で反復測定解析を実施した。モデルには，固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組み込んだ。更に，平均対数値の差の反復測定解析から得た試験7日目に対する試験21日目の該当する値の比を求めることによって，ABT-267のC_{max}比及びAUC比を算出した。反復解析モデルの枠組み内で得た平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって，これらの比の算出値の90%信頼区間を得た。

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

第3群：反復測定解析を用い，試験1，2，4，6，8，10，12，14，16，18，19，20，21及び22日目の該当するデータを使用してABT-267，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*及びdasabuvir*のM1のC_{trough}（朝投与前）の定常状態を評価した。モデルには，固定効果として試験日を，ランダム効果として被験者を組み込んだ。反復測定解析の枠組み内で，統計学的に有意な変化がみられなくなった最初の日を明らかにするために，試験日効果の差異に関して検定を行った。

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

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

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

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

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

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

要約／結論

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

第 1 群のコホート 1 及びコホート 2：

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

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

b. $t_{1/2}$ は試験 21 日目投与後のみ算出

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群のコホート 1 及びコホート 2：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
ABT-450 の薬物動態パラメータの平均値 ±SD を次の表にまとめた。
第 1 群のコホート 1 及びコホート 2：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
第 2 群のコホート 1 及びコホート 2：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
リトナビルの薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。
第 1 群のコホート 1 及びコホート 2：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
第2群のコホート1及びコホート2：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
第 3 群

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

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

dasabuvir* の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。
第 3 群：

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

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

薬物動態の結果（続き）：
dasabuvir* の M1 の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を次の表にまとめた。
第 3 群：

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

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

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

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

試験中，少数の被験者にグレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）上昇が発現した。これらの ALT 値上昇は，ABT-450/r 200/100 mg 投与時と比較して，ABT-450/r 250/100 mg 投与時に一層よく生じた。また，いずれの ALT 上昇も，投与継続中又は投与完了後に消失した。

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。有害事象が原因で試験を中止した被験者はいなかった。各投与群とも，個々の被験者の変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：

直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2剤併用

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

DAA 3 剤併用

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

民族の影響：

白人との比較によるアジア人の DAA 曝露量：

本試験で評価した併用薬の組み合わせ（DAA 2 剤併用又は DAA 3 剤併用）を問わず，漢民族中国人被験者及び日本人被験者の ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1 の曝露量は白人被験者の場合と同程度であった。

DAA 2 剤併用：

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

DAA 3 剤併用：

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

漢民族中国人被験者と日本人被験者の DAA 曝露量の比較：

本試験で評価した併用薬の組み合わせ（DAA 2 剤併用又は DAA 3 剤併用）を問わず，漢民族中国人被験者と日本人被験者では ABT-267，dasabuvir* 及び dasabuvir* の M1 の曝露量が同程度であった。

DAA 2 剤併用：

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

結論（続き）：

DAA 3 剤併用：

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

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

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

M[redacted]-688 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.23-1. 試験の概要

治験の標題：漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人を対象としてABT-450/リトナビル（以下「ABT-450/r」）を単回投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を比較する第I相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間： 1例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第I相

目的：本試験の目的は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下でABT-450/rを単回投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を比較することにあった。

方法：この第I相単施設非絶食下非盲検単回投与試験は，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者を対象として非絶食下でABT-450/rの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すべくデザインしたものであった。本試験には，選択基準に従って健康状態が概して良好な成人男女被験者（N＝30）を選択して組入れた。

選択基準を満たせば，次の表に示したとおり，どの民族に属するかに基づいて3投与群のいずれかに被験者を割付けた。

投与群	被験者番号	N	試験1日目に投与した治験薬
第I群 漢民族中国人	101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110	10	ABT-450 250 mg（錠剤） +リトナビル 100 mg（カプセル）
第II群 日本人	201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210	10	ABT-450 250 mg（錠剤） +リトナビル 100 mg（カプセル）
第III群 白人	301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310	10	ABT-450 250 mg （錠剤） +リトナビル 100 mg（カプセル）

ABT-450 50 mg錠剤5錠及びリトナビル100 mgカプセル1カプセルを治験薬として，試験1日目の朝，標準化した朝食を開始して約30分後に水約240 mLと共に経口投与した。

方法（続き）：

約4日間，被験者を試験実施施設に入院させて監督した。入院は，試験−1日目（投与日の1日前）から始め，48時間にわたる血液試料の採取と，予定の全試験手順を完了した試験3日目に終了した。投与後48時間にわたって一連の血液試料を採取した。安全性は試験期間全体を通して評価した。安全性を更に評価するために，治験薬を投与した9日後（被験者の予定を考慮して ±2日の期間枠を認めた）に，フォローアップのために全被験者を試験実施施設に再来院させた。

投与前（0時間）並びに投与0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，24，30，36及び48時間後に，ABT-450及びリトナビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によってエチレンジアミン四酢酸（EDTA）カリウムを含有する4 mL真空採血管に採取した。

ABT-450及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済みのタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法（LC-MS/MS）を用いてAbbott, Abbott Park, ILで測定した。試料の分析は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に完了した。ABT-450の定量下限（以下「LLOQ」）は，血漿試料100 µLを用いて0.493 ng/mLと定めた。リトナビルのLLOQは，血漿試料100 µLを用いて4.86 ng/mLと定めた。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：30 例，組入れ被験者数：30 例，試験完了被験者数：30 例，安全性評価被験者数：30 例，薬物動態評価被験者数：30 例

漢民族中国人被験者 10 例の平均年齢は 35.6 歳（範囲 26–49 歳）で，平均体重 71.4 kg（範囲 59–87 kg），平均身長 171 cm（範囲 160–179 cm）であった。日本人被験者 10 例の平均年齢は 38.6 歳（範囲 24–51 歳）で，平均体重 57.4 kg（範囲 47–72 kg），平均身長 163 cm（範囲 150–180 cm）であった。白人被験者 10 例の平均年齢は 34.4 歳（範囲 21–54 歳）で，平均体重 70.3 kg（範囲 57–86 kg），平均身長 168 cm（範囲 152–176 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：被験者は同意取得日の時点で 20 歳以上 55 歳以下の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づいて，健康状態はおおむね良好と判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けており，妊娠中でも授乳中でもなかった。男性は，避妊手術を受けるか性的不活性であるか，避妊はバリア法（コンドーム）を用いていた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450	リトナビル
剤形	錠剤	[redacted]カプセル[a]
含量 (mg)	50 mg	100 mg
バルク製品ロット番号	10-003507	10-002930
最終ロット番号	11-000013	11-000015

a　遮光

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

評価基準

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

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

統計手法

薬物動態：β 並びに自然対数値に変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ に対する線形混合効果解析を実施した。民族ごとに被験者を分類した。民族間で異なる可能性のある変動の特徴を明らかにするため，民族的要因に対するグループのオプションとして，民族間での被験者間不均一性を取り込んだ PROC MIXED Procedure を用いた。Kenward-Roger 近似法を用いて自由度を評価した。体重，性別及び年齢を，可能性のある共変量とみなした。最終モデルには体重及び性別を組み込んだ。AUC 及び C_{max} での線形混合効果モデルの枠組み内で，対数値の平均値の差を指数化することによって白人の中心値に対する日本人及び漢民族中国人の中心値の比を算出した。90%信頼区間は，対数値の平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって求めた。

安全性：主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別に，更に民族グループごとに分け，試験投与下で発現した有害事象（無作為化した治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を，重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。

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

要約／結論

薬物動態の結果：ABT-450 及びリトナビルを単回投与した後の両剤それぞれの薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD 」）を以下の表にまとめた。

薬物動態パラメータ（単位）		第 I 群 漢民族中国人 (N = 10)	第 II 群 日本人 (N = 10)	第 III 群 白人 (N = 10)
		ABT-450 250 mg		
C_{max}	(ng/mL)	3450 ± 4030	5530 ± 5190	2920 ± 2040
T_{max}	(h)	2.9 ± 1.1	3.7 ± 1.3	3.8 ± 1.1
$t_{1/2}$[a]	(h)	5.8 ± 1.8	4.5 ± 1.3	5.9 ± 1.4
AUC_t	(ng•h/mL)	15900 ± 21200	25100 ± 24000	12900 ± 10200
AUC_∞	(ng•h/mL)	15900 ± 21200	25100 ± 24000	12900 ± 10300
CL/F[b]	(L/h)	76.6 ± 77.9	71.1 ± 127	55.2 ± 71.7
Vd_β/F[b]	(L)	732 ± 715	723 ± 1540	618 ± 919
		リトナビル 100 mg		
C_{max}	(ng/mL)	1040 ± 497	1060 ± 499	788 ± 322
T_{max}	(h)	5.2 ± 1.8	7.3 ± 3.0	8.1 ± 5.9
$t_{1/2}$[a]	(h)	4.1 ± 1.0	3.8 ± 0.7	4.5 ± 0.7
AUC_t	(ng•h/mL)	6060 ± 2670	6930 ± 2780	6030 ± 2780
AUC_∞	(ng•h/mL)	6120 ± 2670	6990 ± 2760	6080 ± 2780
CL/F[b]	(L/h)	21.7 ± 15.8	16.4 ± 6.5	20.4 ± 11.0
Vd_β/F[b]	(L)	133 ± 101	94.3 ± 48.7	139 ± 98.0

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β の統計学的検定に基づいた。
b. 統計学的に検定しなかったパラメータ。

相対的バイオアベイラビリティの試験成績を次の表にまとめた。

投与群 試験群対対照群	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		相対的 バイオアベイラビリティ	
		試験群	対照群	点推定値[b]	90%信頼区間
		ABT-450			
漢民族中国人 対白人	C_{max}	1404	1975	0.711	0.265 – 1.905
	AUC_t	5851	8294	0.705	0.278 – 1.792
	AUC_∞	5884	8339	0.706	0.279 – 1.787
日本人対白人	C_{max}	3040	1975	1.540	0.458 – 5.173
	AUC_t	13081	8294	1.577	0.449 – 5.538
	AUC_∞	13097	8339	1.571	0.449 – 5.495
		リトナビル			
漢民族中国人 対白人	C_{max}	836	657	1.274	0.797 – 2.036
	AUC_t	5118	5302	0.965	0.643 – 1.449
	AUC_∞	5192	5358	0.969	0.649 – 1.448
日本人対白人	C_{max}	1057	657	1.610	0.884 – 2.931
	AUC_t	6940	5302	1.309	0.825 – 2.077
	AUC_∞	7003	5358	1.307	0.828 – 2.063

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験群-対照群）の真数

安全性に関する試験成績：試験投与下で発現した有害事象1件以上が報告された被験者は，各群とも全くいないか，少なかった（日本人被験者2例，白人被験者3例及び漢民族中国人0例）。有害事象はいずれも，最大で被験者1例の報告であった。試験投与下で発現した有害事象は，治験責任医師によって治験薬と関連なし（1例），多分関連なし（1例），関連あるかもしれない（2例）及び多分関連あり（1例）と評価され，また，中等度の事象であった頭痛を除いて，残る有害事象はすべて重症度が軽度と評価された。

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

結論：本試験では，漢民族中国人，日本人及び白人の健康成人被験者の間で[redacted]（以下「[redacted]」）錠としてABT-450 250 mgをリトナビル100 mgと併用投与した時の薬物動態を比較した。漢民族中国人被験者は，白人被験者と比較してABT-450の曝露量が約30%低かった。しかし，日本人被験者は，白人被験者と比較してABT-450の曝露量が約50%から60%高かった。漢民族中国人のリトナビル100 mgの曝露量は白人被験者と同程度であった。一方，日本人被験者では，リトナビルの平均C_{max}値及び平均AUC値は白人被験者と比較して約61%及び約31%高かった。

試験投与下で発現した有害事象1件以上が報告された被験者は，各群とも全くいないか，少なかった（日本人被験者2例，白人被験者3例及び漢民族中国人0例）。有害事象はいずれも，最大で被験者1例の報告であった。試験投与下で発現した有害事象は，治験責任医師によって治験薬と関連なし（1例），多分関連なし（1例），関連あるかもしれない（2例）及び多分関連あり（1例）と評価され，また，中等度の事象であった頭痛を除いて，残る有害事象はすべて重症度が軽度と評価された。

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

M[redacted]-505 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.26-1. 試験の概要

治験の標題： 漢民族中国人及び日本人の健康被験者を対象とした ABT-450，リトナビル及び ABT-267 配合錠（ABT-450/リトナビル/ABT-267）の単回投与時の薬物動態の特性確認，並びに健康日本人被験者を対象として ABT-450/リトナビル/ABT-267 配合錠を投与したときと ABT-450 [redacted] 体（以下「[redacted]」）錠をリトナビル及び ABT-267 と併用投与したときとの比較	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]	
公表文献： なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 本試験の目的は以下のとおりであった。 a. 漢民族中国人及び日本人の健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450/リトナビル/ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）配合錠を単回投与したときの薬物動態を評価すること b. 日本人健康成人被験者を対象として非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 配合錠を単回投与したときと ABT-450 [redacted] 錠をリトナビルカプセル及び ABT-267 [redacted]（以下「[redacted]」）錠と単回併用投与したときの薬物動態を比較すること	
方法： この第 I 相無作為化単施設非盲検単回投与試験は，漢民族中国人及び日本人の被験者に非絶食下で ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与したときの薬物動態を評価すべくデザインされた。また，日本人被験者を対象として ABT-450/r/ABT-267 配合錠を投与したときと ABT-450 [redacted] 錠をリトナビルカプセル及び ABT-267 [redacted] 錠と併用投与したときの薬物動態を比較するようにデザインされた。	

方法（続き）：

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

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

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

治験薬は以下に示すとおり，各試験期間の 1 日目の朝に投与した。

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

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

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

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

治験薬は，標準化した朝食を開始して約 30 分後に毎回水約 240 mL と共に経口投与した。レジメンの投与順は，第 1 群では各被験者が試験を終了した時点で 4 レジメンすべてが投与されているようにした。一方，第 2 群では被験者は 2 レジメンが投与されているようにした。7 日間以上のウォッシュアウト期間によって，任意の試験期間での投与と次の試験期間での投与とを切り離した。

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

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

第 1 群：計画被験者数：24 例，組入れ被験者数：24 例，試験完了被験者数：22 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例（ただし，レジメン A では N＝22）

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

第 2 群：計画被験者数 24 例，組入れ被験者数：24 例，試験完了被験者数：21 例，安全性評価被験者数：24 例，薬物動態評価被験者数：24 例

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

診断と主な組入れ基準：

被験者は，20 歳から 55 歳の男女志願者を受け入れた。本試験で対象とした被験者は，既往歴，身体診察，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づき，健康状態が概して良好であると判定された。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか避妊手術を受けていて妊娠中でも授乳中でもないか，避妊法を用いていた。男性は，避妊手術を受けているか性的に不活性であるか，避妊法を実施していた。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267	ABT-450	リトナビル	ABT-450/r/ ABT-267	ABT-450/r/ ABT-267
剤形	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] カプセル	錠剤	錠剤
含量 (mg)	25	50	100	50/50/12.5	75/50/12.5
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie, Ludwigshafen, Germany	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL	AbbVie, Lake County, IL
最終ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
有効期限 / 再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日

投与期間：

第 1 群（レジメン A，B，C 及び D）の被験者には，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日の間に治験薬を投与した。第 2 群（レジメン A 及び B）の被験者には，20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日の間に治験薬を投与した。

評価基準

薬物動態：

ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」）及び時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_{inf}」）であった。見かけの経口クリアランス値（CL/F，ここで，F はバイオアベイラビリティ）は，投与量を AUC_{inf} で除して算出した。見かけの分布容積（Vd_β/F，VDB_F）値は，CL/F を β で除して算出した。

安全性：

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

統計手法

薬物動態：

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

自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から，上記に規定した一対比較，対照レジメンと比較した試験レジメンのバイオアベイラビリティの 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，混合モデルの枠組み内で対数変換した最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限を指数化することによって求めた。自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から得た 90%信頼区間が 0.80 から 1.25 の範囲に入れば，試験レジメンと対照レジメンが生物学的に同等であるとの結論を下した。

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

また，漢民族中国人被験者と日本人被験者との間の分散-共分散構造における差も検討した。反復測定解析の枠組み内で，レジメン A 及びレジメン B というレジメンごとに漢民族中国人被験者の曝露量を日本人被験者の曝露量と比較した。自然対数値に変換した C_{max} 及び AUC_{∞} の解析から，各レジメンでの日本人被験者に対する漢民族中国人被験者の値の比を算出すると共に 90%信頼区間を求めた。これらの信頼区間は，混合モデルの枠組み内で対数変換した最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限を指数化することによって求めた。

安全性：

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

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

要約／結論

薬物動態の結果：

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

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

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

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

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

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

a. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

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

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

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

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

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

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

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

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

試験レジメン対 対照レジメン	ABT-450 薬物 動態パラメータ	中心値 [a]		相対的バイオアベイラビリティ	
		試験レジメン	対照レジメン	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
			第 1 群：ABT-450		
B 対 A	C_{max}	1515	238	6.358	4.906 - 8.239
(N = 22)	AUC_t	7109	1501	4.735	3.917 - 5.725
	AUC_{inf}	7136	1531	4.661	3.857 - 5.632
A 対 C	C_{max}	238	182	1.307	1.009 - 1.694
(N = 22)	AUC_t	1501	1403	1.070	0.885 - 1.294
	AUC_{inf}	1531	1419	1.079	0.893 - 1.304
B 対 D	C_{max}	1515	891	1.701	1.322 - 2.188
(N = 24)	AUC_t	7109	4649	1.529	1.272 - 1.839
	AUC_{inf}	7136	4666	1.530	1.273 - 1.838
			第 2 群：ABT-450		
B 対 A	C_{max}	860	161	5.341	4.193 - 6.805
(N = 23)	AUC_t	4300	1074	4.003	3.337 - 4.802
	AUC_{inf}	4320	1088	3.970	3.308 - 4.764

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）を指数化

c. 対数変換した平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数値に変換したリトナビルの C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の解析に基づく 2 つの片側検定より求めた相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間及びそれに対応する点推定値を次の表にまとめた。

試験レジメン対 対照レジメン	リトナビル薬物 動態パラメータ	中心値 [a] 試験レジメン	中心値 [a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値 [b]	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間 [c]
			第 1 群：リトナビル		
B 対 A	C_{max}	1289	886	1.454	1.235 - 1.713
(N = 22)	AUC_t	6940	4756	1.459	1.308 - 1.628
	AUC_{inf}	7032	4845	1.451	1.315 - 1.602
A 対 C	C_{max}	886	763	1.161	0.986 - 1.368
(N = 22)	AUC_t	4756	4775	0.996	0.893 - 1.111
	AUC_{inf}	4845	4886	0.992	0.898 - 1.095
B 対 D	C_{max}	1289	1052	1.225	1.045 - 1.436
(N = 24)	AUC_t	6940	6215	1.117	1.004 - 1.242
	AUC_{inf}	7032	6528	1.077	0.977 - 1.187
			第 2 群：リトナビル		
B 対 A	C_{max}	1214	855	1.420	1.294 - 1.558
(N = 23)	AUC_t	7111	5123	1.388	1.285 - 1.499
	AUC_{inf}	7240	5268	1.374	1.272 - 1.484

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）を指数化

c. 対数変換した平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

要約／結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数値に変換した ABT-267 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の解析に基づく 2 つの片側検定より求めた相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間及びそれに対応する点推定値を次の表にまとめた。

試験レジメン対 対照レジメン	ABT-267 薬物 動態パラメータ	中心値[a] 試験レジメン	中心値[a] 対照レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b]	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間[c]
			第 1 群：ABT-267		
B 対 A	C_{max}	129	108	1.197	1.134 - 1.264
(N = 22)	AUC_t	1598	1341	1.192	1.133 - 1.253
	AUC_{inf}	1714	1444	1.187	1.132 - 1.246
A 対 C	C_{max}	108	136	0.792	0.750 - 0.836
(N = 22)	AUC_t	1341	1695	0.791	0.752 - 0.832
	AUC_{inf}	1444	1819	0.793	0.756 - 0.832
B 対 D	C_{max}	129	137	0.938	0.890 - 0.989
(N = 24)	AUC_t	1598	1721	0.928	0.884 - 0.975
	AUC_{inf}	1714	1850	0.927	0.884 - 0.971
			第 2 群：ABT-267		
B 対 A	C_{max}	121	106	1.136	1.077 - 1.198
(N = 23)	AUC_t	1361	1159	1.174	1.124 - 1.225
	AUC_{inf}	1468	1247	1.178	1.126 - 1.232

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

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

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

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

a. 対数変換した最小二乗平均を指数化

b. 対数変換した最小二乗平均の差（試験レジメン–対照レジメン）を指数化

c. 対数変換した平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化

要約／結論

安全性に関する試験成績：

試験したレジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，日本人被験者（第 1 群；14/24，58.3%）の方が漢民族中国人被験者（第 2 群；7/24，29.2%）より数字としては高く，これは，被験者観察期間が第 1 群のほうが長かったことを反映していると考えられる（第 1 群は 4 試験期間から成り，第 2 群は 2 試験期間から成った）。日本人集団では，試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者の割合は，ABT-450[redacted]，リトナビル及び ABT-267 の併用レジメンを投与された被験者（14/24，58.3%）の方が，配合錠レジメンを投与された被験者（1/24，4.2%）と比較して高かった。

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

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

本試験では，死亡例も他の重篤な有害事象も報告はなかった。有害事象が原因で本試験を中止した被験者はいなかった。試験中止はいずれも，参加同意撤回（非医学的な理由又は個人的な理由に関連）に起因した。各投与群とも，個々の被験者の変化，経時的な変化並びにバイタルサイン及び臨床検査に関する個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

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

要約／結論

結論：

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

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

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

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

試験したレジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。本試験中に観察された有害事象や臨床検査値異常にはパターンが認められなかった。本試験を実施中，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

M[redacted]-680 試験 [[redacted]資料]

試験方法

表 2.7.6.55-1. 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）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 本試験の目的は，健康成人を対象として 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： 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。	

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。

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*	Avelox（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] = [redacted]カプセル

b 製造施設：[redacted] = [redacted]；[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 M1（以下「dasabuvir* の M1」）の薬物動態パラメータ値は，ノンコンパートメント法を用いて見積もられた。これらの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），時間 0 から濃度測定可能最終時点までの AUC（以下「AUC_t」）及び時間 0 から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」）であった。

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 M1）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 M1 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 N = 57	レジメン Z 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_∞	(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_∞	(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_∞	(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_∞	(ng•h/mL)	11100 ± 4420[a]	23200 ± 9390[a]
		dasabuvir* の M1	
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_∞	(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_∞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 試験レジメン対 対照レジメン	薬物動態 パラメータ	中心値[a] 試験 レジメン	中心値[a] 対照 レジメン	相対的バイオアベイラビリティ 点推定値[b]	相対的バイオアベイラビリティ 90%信頼区間[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_∞	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_∞	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_∞	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_∞	21400	10300	2.09	1.99 – 2.19
dasabuvir* の M1					
Z 対 Y	C_{max}	1320	726	1.82	1.72 – 1.93
	AUC_t	13900	6200	2.24	2.11 – 2.37
	AUC_∞	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

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。

	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
時間 (h)	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 M1 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。

M[redacted]-230 試験

治験の標題：健康成人被験者を対象とし，メトホルミン又はスルファメトキサゾール / トリメトプリムをオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/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 相非盲検試験	
治験責任医師：治験担当医師 1 名	
治験実施施設：単施設	
公表文献 (参考資料) ：なし	
治験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第 I 相

目的：

本試験の目的は，健康被験者を対象とし，OBV/PTV/r 及び dasabuvir 並びにメトホルミン及び / 又はスルファメトキサゾール / トリメトプリム（以下「SMZ/TMP」）がそれぞれの薬剤の薬物動態，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。

治験方法：

これは，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」，オムビタスビル［以下「OBV」］，パリタプレビル［以下「PTV」］，リトナビル及び dasabuvir），並びにメトホルミン又は SMZ/TMP をそれぞれ単独投与したとき及び併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 I 相単施設反復投与非盲検試験であった。本試験は，パート I とパート II という別々の 2 パートから成った。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。

選択基準を満たした被験者は，各パート 12 名となるようにパート I 又はパート II に割付けた。2 つの試験パートの概略は以下のとおりである。

パート I：試験 1 日目の朝，メトホルミン 500 mg を単回投与した後，少なくとも 4 日間（試験 5 日目の朝まで）のウォッシュアウト期間を置いた。試験 5 日目から 17 日間（試験 5 日目から 21 日目まで），OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）朝投与し，dasabuvir [redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与した。試験 19 日目にメトホルミン 500 mg を単回投与した。

パート II：試験 1 日目の朝，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 及び dasabuvir [redacted] mg を投与した後，ウォッシュアウト期間 8 日間（試験 9 日目の朝まで）を置いた。試験 9 日目から 6 日間（試験 9 日目から 14 日目まで），SMZ/TMP 800/160 mg を 1 日 2 回投与した。試験 11 日目の朝，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 及び dasabuvir [redacted] mg を投与した。

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。試験パートの規定のとおり，メトホルミンは DAA と同時に朝投与し，SMZ/TMP は朝夕投与して朝投与分は 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 16 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，両パートとも試験−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，パート II では試験 15 日目に予定の全試験手順を完了して終了した。パート I では試験 31 日目，パート II では試験 24 日に，外来での安全性評価のために被験者を再来院させた（被験者の予定を考慮して ±2 日の期間枠を認めた）。パートごとに，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。

試験期間を通して薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。遺伝子検査用検体を入手するために，各被験者から血液試料を採取した。

被験者数 (計画時と解析時) ：

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

診断と主要な組み入れ基準：

1. 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性
2. 既往歴，身体診察，バイタルサイン，臨床検査値プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づいて，健康状態が概して良好な者

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬はいずれも経口投与した。

OBV/PTV/r 12.5/75/50 mg 錠，バルクロット番号 [redacted]

dasabuvir [redacted] mg 錠，バルクロット番号 [redacted]

メトホルミン 500 mg 錠，バルクロット番号 [redacted]

SMZ/TMP 800/160 mg 錠，バルクロット番号 [redacted]

投与期間：

パート I：被験者に対して，試験 1 日目に 1 回目，試験 19 日目に 2 回目の計 2 回メトホルミンを単回投与し，OBV/PTV/r は 1 日 1 回及び dasabuvir は 1 日 2 回 17 日間（試験 5 日目から 21 日目まで）投与した。

パート II：SMZ/TMP は 1 日 2 回 6 日間（試験 9 日目から試験 14 日目まで）投与し，OBV/PTV/r 及び dasabuvir は試験 1 日目及び 11 日目に単回投与した。

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。OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir，dasabuvir の代謝物 M1，メトホルミン及び SMZ/TMP の実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与間隔終了時の血漿中濃度（以下「C_{trough}」），血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）及び終末相消失半減期を求めた。

安全性：

バイタルサイン，身体診察，ECG，臨床検査及び有害事象。

統計手法：

薬物動態：

被験者ごとにレジメン別及びサンプリング時点別に OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir，dasabuvir の代謝物 M1，メトホルミン及び SMZ/TMP の血漿中濃度を表にまとめ，パートごとにレジメン別及びサンプリング時点別に要約統計量を算出した。被験者ごと及びレジメンごとに薬物動態パラメータを表にまとめ，パートごとにレジメン別に要約統計量を算出した。薬物動態パラメータでは，DAA がメトホルミン又は SMZ/TMP に及ぼす影響を評価するため及びメトホルミン又は SMZ/TMP が DAA に及ぼす影響を評価するために，反復測定解析を行った。パートごとに別々に解析を行った。対数変換を用いた。

安全性：

安全性解析には，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者全例を組入れた。

ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いて有害事象をコード化した。主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に，更に各パート内で 3 試験期間区分に分けて，試験投与下で発現した有害事象（治験薬の投与開始後に始まるか，重症度が悪化した事象すべて）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。3 試験期間区分は以下のとおりであった。

- パート I：試験 1 日目から試験 5 日目の DAA 投与前まで，試験 5 日目の DAA 投与後から試験 19 日目の DAA 及びメトホルミン投与前まで，並びに試験 19 日目の DAA 及びメトホルミン投与後から試験終了時まで。
- パート II：試験 1 日目から試験 9 日目の SMZ/TMP 投与前まで，試験 9 日目の SMZ/TMP 投与後から試験 11 日の DAA 及び SMZ/TMP 投与前まで，並びに試験 11 日目の DAA 及び SMZ/TMP 投与後から試験終了時まで。

統計手法（続き）：

薬物動態（続き）：

また，試験投与下で有害事象が発現した被験者の数を重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分けて表にまとめた。任意の MedDRA SOC/基本語での有害事象が 2 つ以上報告された被験者は，最も重度かつ関連のあるインシデントを用いてその語で 1 回のみ計上した。ある SOC 又は基本語内で 2 種類以上の有害事象が報告された被験者は，その SOC 又は基本語で 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が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 測定値が認められる被験者を一覧にまとめた。そうした被験者の数を，上に挙げた 3 試験期間区分別にまとめた。

要約 / 結論
薬物動態：
パートI：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 試験 18 日目 [b]	中心値 [a] 試験 19 日目 [c]	中心値の比 [e] 点推定値 [d]	中心値の比 [e] 90%信頼区間
			PTV		
C_{max} (ng/mL)	12	3950	2490	0.631	0.436 – 0.913
AUC_{24} (ng•h/mL)	12	19600	15600	0.795	0.611 – 1.034
C_{24} (ng/mL)	12	41.2	50.1	1.217	1.127 – 1.313
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	12	1760	1560	0.887	0.798 – 0.987
AUC_{24} (ng•h/mL)	12	11400	10500	0.922	0.857 – 0.991
C_{24} (ng/mL)	12	31.6	37.2	1.175	1.067 – 1.294
			OBV		
C_{max} (ng/mL)	12	144	133	0.923	0.871 – 0.979
AUC_{24} (ng•h/mL)	12	1700	1710	1.007	0.969 – 1.046
C_{24} (ng/mL)	12	39.2	39.5	1.009	0.982 – 1.037
			dasabuvir		
C_{max} (ng/mL)	12	1240	1020	0.828	0.742 – 0.925
AUC_{12} (ng•h/mL)	12	8360	7140	0.855	0.777 – 0.941
C_{12} (ng/mL)	12	364	345	0.946	0.841 – 1.065
			dasabuvir の代謝物 M1		
C_{max} (ng/mL)	12	789	620	0.786	0.691 – 0.895
AUC_{12} (ng•h/mL)	12	5200	4090	0.786	0.692 – 0.894
C_{12} (ng/mL)	12	228	205	0.901	0.784 – 1.035

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 試験 1 日目 [f]	中心値 [a] 試験 19 日目 [c]	中心値の比 [g] 点推定値 [d]	中心値の比 [g] 90%信頼区間
			メトホルミン		
C_{max} (ng/mL)	12	682	524	0.769	0.713 – 0.829
AUC_{inf} (ng•h/mL)	12	5200	4700	0.904	0.844 – 0.968

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 18 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
c. 試験 19 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + メトホルミン 500 mg
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. 試験 19 日目 / 試験 18 日目
f. 試験 1 日目：メトホルミン 500 mg
g. 試験 19 日目 / 試験 1 日目

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：
パート II：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 試験 1 日目 [b]	試験 11 日目 [c]	中心値の比 [e] 点推定値 [d]	90%信頼区間
			PTV		
C_{max} (ng/mL)	11	1020	798	0.780	0.606 – 1.005
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	4770	5480	0.869	0.715 – 1.057
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	11	1160	1060	0.912	0.776 – 1.073
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	6880	6530	0.950	0.829 – 1.088
			OBV		
C_{max} (ng/mL)	11	112	98.8	0.883	0.832 – 0.937
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	1650	1400	0.848	0.800 – 0.899
			dasabuvir		
C_{max} (ng/mL)	11	1280	1480	1.154	1.018 – 1.309
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	11400	15200	1.333	1.230 – 1.444
			dasabuvir の代謝物 M1		
C_{max} (ng/mL)	11	655	532	0.813	0.745 – 0.887
AUC_{inf} (ng•h/mL)	11	5610	4970	0.886	0.817 – 0.961

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 試験 10 日目 [f]	試験 11 日目 [c]	中心値の比 [g] 点推定値 [d]	90%信頼区間
			スルファメトキサゾール		
C_{max} (ng/mL)	11	68300	83000	1.214	1.151 – 1.281
AUC_{12} (ng•h/mL)	11	655000	767000	1.171	1.144 – 1.197
C_{12} (ng/mL)	11	42400	48800	1.151	1.103 – 1.202
			トリメトプリム		
C_{max} (ng/mL)	11	2440	2870	1.173	1.124 – 1.224
AUC_{12} (ng•h/mL)	11	21600	26300	1.219	1.184 – 1.256
C_{12} (ng/mL)	11	1320	1650	1.247	1.189 – 1.307

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 1 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg + dasabuvir [redacted] mg
c. 試験 11 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg + dasabuvir [redacted] mg + SMZ/TMP 800/160 mg BID
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. 試験 11 日目 / 試験 1 日目
f. 試験 10 日目：SMZ/TMP 800/160 mg BID
g. 試験 11 日目 / 試験 10 日目

要約 / 結論（続き）

安全性：

パートI

DAA及びメトホルミンはおおむね安全で，忍容性が良好であった。有害事象はすべて軽度であり，それらの特質にも発現頻度にも明らかなパターンはみられなかった。ほとんどの有害事象は，メトホルミンと関連ありとみなされた。パートIでは，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。DAAをメトホルミンと併用投与したとき，安全性に関する新たな徴候や予測外の毒性はみられなかった。

パートII

DAA及びSMZ/TMPはおおむね安全で，忍容性が良好であった。2名にのみ有害事象が発現した。1名（1/12，8.3%）には，試験1日目にDAAを投与されたのち試験8日目から中等度の有害事象である高血圧が発現した。有害事象は，治験責任医師がDAAとの関係は関連なしと評価した。もう1名に発現した有害事象は，重症度が軽度で，SMZ/TMPとの関係は関連ありとみなされた。パートIIでは，死亡例も他の重篤な有害事象も報告されなかった。DAAをSMZ/TMPと併用投与したとき，安全性に関する新たな徴候や予測外の毒性はみられなかった。

結論：

パートI：メトホルミン +DAA 3剤レジメン

DAA 3剤レジメン（OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD及びdasabuvir [redacted] mg BID）をメトホルミン500 mg単回投与と併用したとき，定常状態におけるリトナビル，OBV，dasabuvir及びdasabuvirの代謝物M1の曝露量が受ける影響はごくわずかであった（中心値で21%以下の変化）。PTVのC_{max}及びAUC_{24}の中心値はそれぞれ37%及び20%低下したのに対して，C_{24}の中心値は22%上昇した。DAA 3剤レジメンと併用投与したとき，メトホルミンのC_{max}及びAUC_{inf}の中心値はそれぞれ23%及び10%低下した。DAA 3剤レジメンをメトホルミンと併用投与するとき，いずれの薬剤も用量調節は不要である。

DAA及びメトホルミンはおおむね安全で，忍容性が良好であった。DAAをメトホルミンと併用投与したとき，安全性に関する新たな徴候や予測外の毒性はみられなかった。

パートII：SMZ/TMP + DAA 3剤レジメン

SMZ/TMP 800/160 mgの反復投与下，DAA 3剤レジメン（OBV/PTV/r 25/150/100 mg及びdasabuvir [redacted] mg）を単回併用投与したとき，PTV，リトナビル及びOBVの曝露量が受けた影響はごくわずかであった（中心値で22%以下の変化）。dasabuvirの曝露量（C_{max}及びAUC_{inf}の中心値）は15%から33%上昇したのに対して，dasabuvirの代謝物M1の曝露量は11%から19%低下した。DAA 3剤レジメンを弱いCYP2C8阻害薬と併用投与するとき，用量調節は不要である。DAA 3剤レジメンと併用投与したとき，SMZ及びTMPのC_{max}及びAUC_{12}の中心値の上昇は22%以下であった。SMZ/TMP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。

DAA及びSMZ/TMPはおおむね安全で，忍容性が良好であった。DAAをSMZ/TMPと併用投与したとき，安全性に関する新たな徴候や予測外の毒性はみられなかった。

M[redacted]-197 試験

治験の標題：健康成人被験者を対象とし，ジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンをオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）及び dasabuvir 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 (参考資料) ：なし	
治験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 I 相

目的：

目的は以下のとおりであった。

- パート I：健康成人被験者を対象とし，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir の投与が，ジアゼパム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。
- パート I：健康成人被験者を対象とし，ジアゼパムの単回投与が，定常状態における OBV/PTV/r 及び dasabuvir 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。
- パート II：健康成人被験者を対象とし，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir の投与が，hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェ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。
- パート II：健康成人被験者を対象とし，hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンの単回投与が，定常状態における OBV/PTV/r 及び dasabuvir 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。

治験方法：

これは，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤（OBV/PTV/r 及び dasabuvir）をジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン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 相単施設非盲検反復投与試験であった。本試験は，パート I とパート II という独立したパート 2 通りから成った。

パート I：

試験 1 日目の朝，非絶食下でジアゼパム 2 mg を単回投与し，その後 21 日間（試験 1 日目から 22 日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験 22 日目から 24 日間（試験 22 日目から 45 日目まで），OBV/PTV/r 25/150/100 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 36 日目の朝，ジアゼパム 2 mg を単回投与した。

オムビタスビル（以下「OBV」），パリタプレビル（以下「PTV」），リトナビル，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 MI の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験 35 日目：投与前及び投与 16 時間後まで。
- 試験 36 日目：投与前及び投与 24 時間後まで。

ジアゼパム及び代謝物の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験 1 日目：投与前及び投与 240 時間後まで。
- 試験 36 日目：投与前及び投与 240 時間後まで。

治験方法（続き）： パートII： 試験1日目の朝，非絶食下でhydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mgを単回投与し，その後2日間（試験1日目から3日目まで）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），OBV/PTV/r 25/150/100 mgを朝1日1回投与し，dasabuvir [redacted] mgを1日2回投与した。試験17日目の朝，hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mgを単回投与した。 OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir及びdasabuvirの代謝物M1の濃度測定用血液試料を以下の日に採取した。 • 試験16日：投与前及び投与16時間後まで。 • 試験17日：投与前及び投与24時間後まで。 hydrocodone bitartrate及びアセトアミノフェンの濃度測定用血液試料を以下の日に採取した。 • 試験1日目：投与前及び投与48時間後まで。 • 試験17日目：投与前及び投与48時間後まで。
被験者数 (計画時と解析時)： 計画被験者数：30名，組入れ被験者数：30名，試験完了被験者数：28名，安全性評価被験者数：30名，薬物動態評価被験者数：30名
診断と主要な組み入れ基準： 18歳から55歳までの健康な男女志願者。
被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号： OBV/PTV/r 25/150/100 mg錠；dasabuvir [redacted] mg錠；ジアゼパム2 mg錠；hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg錠。 治験薬はいずれも経口投与した。
投与期間： パートI：試験1日目及び試験22日目から45日目まで治験薬を投与した。 パートII：試験1日目及び試験3日目から18日目まで治験薬を投与した。
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，C_{trough}，$t_{1/2}$及びAUC。 安全性： バイタルサイン，身体診察，ECG，臨床検査及び有害事象。
統計手法： 薬物動態： ジアゼパム又はhydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンがOBV/PTV/r及びdasabuvirに及ぼす影響を評価するために，本試験のパートI及びパートIIから得たデータを用い，OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir及びdasabuvirの代謝物M1のC_{max}，AUC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。 定常状態下のDAA 3剤レジメンが，単回併用投与したジアゼパム又はhydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンに及ぼす影響を評価するために，パートIから得たジアゼパムのC_{max}及びAUC値の自然対数値に対して，並びにパートIIから得たhydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンのC_{max}及びAUC値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。 反復測定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，これら算出値の90%信頼区間を得た。

要約 / 結論
薬物動態：
パートI：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 36 日目 [b]	中心値 [a] 35 日目 [c]	中心値の比 点推定値 [d]	中心値の比 90%信頼区間
			PTV		
C_{max} (ng/mL)	13	1854	1946	0.952	0.772 – 1.175
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	13	9141	10019	0.912	0.778 – 1.069
C_{24} (ng/mL)	13	24.8	27.0	0.919	0.823 – 1.027
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	13	1800	1634	1.102	1.022 – 1.188
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	13	10138	9581	1.058	0.982 – 1.139
C_{24} (ng/mL)	13	31.5	32.3	0.976	0.924 – 1.031
			OBV		
C_{max} (ng/mL)	13	118	118	0.999	0.928 – 1.076
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	13	1285	1318	0.975	0.927 – 1.025
C_{24} (ng/mL)	13	25.8	27.8	0.929	0.884 – 0.976
			dasabuvir		
C_{max} (ng/mL)	13	868	827	1.050	0.975 – 1.130
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	13	5526	5486	1.007	0.936 – 1.084
C_{12} (ng/mL)	13	229	219	1.047	0.976 – 1.123
			dasabuvir の代謝物 M1		
C_{max} (ng/mL)	13	554	539	1.027	0.924 – 1.141
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	13	3185	3242	0.982	0.896 – 1.077
C_{12} (ng/mL)	13	110	115	0.964	0.882 – 1.053

AUC = PTV，リトナビル及び OBV では AUC_{0-24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 MI では AUC_{0-12}；
C_{trough} = PTV，リトナビル及び OBV では C_{24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 MI では C_{12}

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 36 日目：ジアゼパム 2 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
c. 試験 35 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 試験 36 日目：試験 35 日目

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：
パートI（続き）：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値[a] 36日目[b]	中心値[a] 1日目[c]	中心値の比 点推定値[d]	中心値の比 90%信頼区間
			ジアゼパム		
C_{max} (ng/mL)	13	54.5	46.2	1.180	1.074 – 1.298
AUC_t (ng•h/mL)	13	796	993	0.801	0.750 – 0.857
AUC_∞ (ng•h/mL)	13	882	1138	0.775	0.729 – 0.824
			ノルジアゼパム		
C_{max} (ng/mL)	13	7.10	6.43	1.104	1.026 – 1.187
AUC_t (ng•h/mL)	13	1079	1109	0.973	0.915 – 1.035
AUC_∞ (ng•h/mL)	13	1323	2356	0.562	0.453 – 0.697

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験36日目：ジアゼパム2 mg単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
c. 試験1日目：ジアゼパム2 mg単回投与
d. 試験36日目：試験1日目

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：
パート II：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 17 日目 [b]	中心値 [a] 16 日目 [c]	中心値の比 点推定値 [d]	中心値の比 90%信頼区間
			PTV		
C_{max} (ng/mL)	15	1104	1095	1.008	0.803 – 1.265
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15	6058	5906	1.026	0.890 – 1.182
C_{24} (ng/mL)	15	25.4	23.1	1.103	0.965 – 1.262
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	15	1723	1709	1.009	0.901 – 1.129
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15	9786	9543	1.025	0.962 – 1.093
C_{24} (ng/mL)	15	36.7	36.4	1.010	0.929 – 1.097
			OBV		
C_{max} (ng/mL)	15	100	99	1.007	0.926 – 1.096
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15	1094	1123	0.974	0.932 – 1.018
C_{24} (ng/mL)	15	22.7	24.4	0.933	0.896 – 0.972
			dasabuvir		
C_{max} (ng/mL)	15	961	850	1.130	1.012 – 1.261
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	15	5560	6230	1.120	1.054 – 1.191
C_{12} (ng/mL)	15	267	230	1.159	1.078 – 1.247
			dasabuvir の代謝物 M1		
C_{max} (ng/mL)	15	513	454	1.130	1.030 – 1.240
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	15	3140	2780	1.126	1.049 – 1.210
C_{12} (ng/mL)	15	116	98	1.189	1.086 – 1.301

AUC = PTV，リトナビル及び OBV では AUC_{0-24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 では AUC_{0-12}；
C_{trough} = PTV，リトナビル及び OBV では C_{24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 では C_{12}

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 17 日目：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
c. 試験 16 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 試験 17 日目：試験 16 日目

要約 / 結論（続き）
薬物動態：（続き）
パート II：（続き）

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 17 日目 [b]	中心値 [a] 1 日目 [c]	中心値の比 点推定値 [d]	中心値の比 90%信頼区間
			hydrocodone		
C_{max} (ng/mL)	15	15.0	11.8	1.265	1.144 – 1.398
AUC_t (ng•h/mL)	15	155	82	1.903	1.722 – 2.102
AUC_∞ (ng•h/mL)	15	159	84	1.899	1.719 – 2.097
			アセトアミノフェン		
C_{max} (ng/mL)	15	2718	2661	1.021	0.886 – 1.178
AUC_t (ng•h/mL)	15	15081	13199	1.143	1.060 – 1.232
AUC_∞ (ng•h/mL)	15	16426	14055	1.169	1.085 – 1.259

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 17 日目：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
c. 試験 1 日目：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 単回投与
d. 試験 17 日目：試験 1 日目

安全性：

DAA 3 剤レジメンを本試験のパート I でジアゼパムと併用投与したとき，及びパート II で hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したとき，おおむね安全で，被験者の忍容性は良好であった。有害事象は大多数が軽度であり，特質及び発現頻度に明らかなパターンはみられなかった。OBV/PTV/r 及び dasabuvir との関係は関連ありと考えられる有害事象が発現した被験者はほとんどいなかった。本試験中，死亡例の報告はなかった。

1 名に人工流産（人工妊娠中絶）という重篤な有害事象が発現した。治験責任医師はこの事象を治験薬と関連なしとみなした。

1 名が，血管浮腫という重篤でない有害事象のために本試験を中止した。治験責任医師はこの事象を軽度であり，治験薬と「関連あり」と評価した。

DAA 3 剤レジメンをジアゼパムと併用投与したときも hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したときも，安全性に関する新たに特定された徴候や予測外の毒性はみられなかった。

要約 / 結論（続き）

結論：

パートI：DAA 3 剤レジメン + ジアゼパム

DAA 3 剤レジメンは，ジアゼパム及びノルジアゼパムの C_{max} 値をそれぞれ約 18%及び 10%増加させ，ジアゼパム及びノルジアゼパムの AUC 値をそれぞれ 22%及び最大 44%低下させた。前もって，ジアゼパムの用量調節は推奨されない。しかし，DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，臨床的に示唆されることがあれば，高用量を使用することを考えてもよい。ジアゼパム（2 mg）を単回経口併用投与したとき，定常状態の OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであった（10%以下の変化）。このため，DAA 又はリトナビルをジアゼパムと併用投与するとき，DAA やリトナビルの用量調節は不要である。

パートII：DAA 3 剤レジメン + hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン

DAA 3 剤レジメンは，C_{max} 値及び AUC 値をそれぞれ約 27%及び 90%上昇させ，アセトアミノフェンの C_{max} 値及び AUC 値をそれぞれ 2%及び 17%増加させた。DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，hydrocodone bitartrate の用量の 50%減量及び / 又は臨床モニタリングを行うことを考える必要がある。DAA 3 剤レジメンによるアセトアミノフェンの C_{max} 値及び AUC 値の増加はごくわずかであったため，DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，アセトアミノフェンの用量調節は不要である。Hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン配合錠（5/300 mg）を単回経口併用投与したとき，定常状態での OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであった（19%以下の変化）。このため，DAA 又はリトナビルを hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン配合錠と併用投与するとき，DAA やリトナビルの用量調節は不要である。

本試験で DAA 3 剤レジメンをパートIでジアゼパムと併用投与したとき，及びパートIIで hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したときの安全性プロファイルは，DAA 3 剤レジメンのみを単独投与したときの安全性プロファイルと同程度である。

M[redacted]-012 試験

治験の標題：健康成人被験者を対象とし，carisoprodol 又は cyclobenzaprine をオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）及び dasabuvir から成る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：AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit	
公表文献 (参考資料) ：なし	
治験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第 I 相

目的：

目的は以下のとおりであった。

パート I：

- 健康被験者を対象とし，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir の併用投与が，carisoprodol 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。
- carisoprodol の単回投与が，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir の併用投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。

パート II：

- 健康被験者を対象とし，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir の併用投与が，cyclobenzaprine 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。
- cyclobenzaprine の単回投与が，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir の併用投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。

治験方法：

これは，carisoprodol（パート I）又は cyclobenzaprine（パート II）を OBV/PTV/r 及び dasabuvir から成る DAA 3 剤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 相単施設反復投与非盲検試験であった。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。

パート I：

試験 1 日目の朝，非絶食下で carisoprodol 250 mg を単回投与後，3 日間（試験 1 日目から 4 日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験 4 日目から 17 日間（試験 4 日目から 20 日目まで），OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）朝に投与し，dasabuvir [redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与した。試験 18 日目の朝，carisoprodol 250 mg を単回併用投与した。

オムビタスビル（以下「OBV」），パリタプレビル（以下「PTV」），リトナビル，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験 17 日目：投与前及び投与 16 時間後まで
- 試験 18 日目：投与前及び投与 24 時間後まで

carisoprodol 及び meprobamate の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験 1 日目：投与前及び投与 72 時間後まで
- 試験 18 日目：投与前及び投与 72 時間後まで

治験方法（続き）：

パートII：

試験1日目の朝，非絶食下でcyclobenzaprine 5 mgを単回投与後，5日間（試験1日目から6日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験6日目から20日間（試験6日目から25日目まで），OBV/PTV/r 25/150/100 mgを1日1回朝投与し，dasabuvir [redacted] mgを1日2回投与した。試験20日目の朝，cyclobenzaprine 5 mgを単回投与した。

OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir及びdasabuvirの代謝物M1の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験19日目：投与前及び投与16時間後まで
- 試験20日目：投与前及び投与24時間後まで

cyclobenzaprine及びnorcyclobenzaprineのアッセイ用血液試料を以下の日に採取した。

- 試験1日目：投与前及び投与120時間後まで
- 試験20日目：投与前及び投与144時間後まで

被験者数（計画時と解析時）：

計画被験者数：28名，組入れ被験者数：28名，試験完了被験者数：28名，安全性評価被験者数：28名，薬物動態評価被験者数：28名

診断と主要な組み入れ基準：

18歳から55歳までの健康な男女志願者

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

OBV/PTV/r 25/150/100 mg錠；dasabuvir [redacted] mg錠；carisoprodol 250 mg錠；cyclobenzaprine 5 mg錠

治験薬はすべて経口投与した。

投与期間：

パートI：試験1日目及び試験4日目から20日目まで治験薬を投与した。

パートII：試験1日目及び試験6日目から25日目まで治験薬を投与した。

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，C_{trough}，T_{max}，$t_{1/2}$及びAUC。

安全性：

バイタルサイン，身体診察，ECG，臨床検査及び有害事象。

統計手法：

薬物動態：

carisoprodol又はcyclobenzaprineがOBV/PTV/r及びdasabuvirに及ぼす影響を評価するために，本試験のパートI及びパートIIから得たデータを用い，OBV/PTV/r及びdasabuvir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。

OBV/PTV/r及びdasabuvirがcarisoprodol又はcyclobenzaprineに及ぼす影響を評価するために，パートIから得たcarisoprodolのC_{max}及びAUC並びにパートIIから得たcyclobenzaprine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。

反復測定解析モデルの枠組み内で得た対数値の平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって，これらの比の算出値の90%信頼区間を得た。

要約 / 結論
薬物動態：
パートI：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [b]		中心値の比 [a]	
		18 日目 [c]	17 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
				PTV	
C_{max} (ng/mL)	14	1869	2131	0.877	0.746 – 1.031
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14	8896	9296	0.957	0.848 – 1.080
C_{24} (ng/mL)	14	24.8	21.8	1.138	1.016 – 1.274
				リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	14	1577	1673	0.943	0.871 – 1.020
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14	9678	10335	0.936	0.883 – 0.993
C_{24} (ng/mL)	14	26.6	30.0	0.954	0.887 – 1.026
				OBV	
C_{max} (ng/mL)	14	121	124	0.980	0.922 – 1.040
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14	1305	1375	0.949	0.924 – 0.974
C_{24} (ng/mL)	14	27.4	28.7	0.956	0.923 – 0.991
				dasabuvir	
C_{max} (ng/mL)	14	1083	1132	0.957	0.909 – 1.008
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	14	7664	7798	1.017	0.967 – 1.070
C_{12} (ng/mL)	14	323	322	1.002	0.917 – 1.095
				dasabuvir の代謝物 M1	
C_{max} (ng/mL)	14	678	737	0.920	0.851 – 0.995
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	14	4464	4678	0.954	0.890 – 1.023
C_{12} (ng/mL)	14	185	176	1.050	0.937 – 1.177

AUC = PTV，リトナビル及び OBV では AUC_{0-24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 では AUC_{0-12}；C_{trough} = PTV，リトナビル及び OBV では C_{24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 MI では C_{12}

a. 試験 18 日目：試験 17 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 試験 18 日目：carisoprodol 250 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 試験 17 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：
パートI（続き）：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値[b] 18日目[c]	1日目[d]	中心値の比[a] 点推定値[e]	90%信頼区間
				carisoprodol	
C_{max} (ng/mL)	14	726	1339	0.542	0.470 – 0.626
AUC_t (ng•h/mL)	14	2665	4372	0.610	0.536 – 0.693
AUC_∞ (ng•h/mL)	14	2803	4550	0.616	0.545 – 0.697
				meprobamate	
C_{max} (ng/mL)	14	1867	1591	1.174	1.100 – 1.253
AUC_t (ng•h/mL)	14	29809	27003	1.104	1.037 – 1.175
AUC_∞ (ng•h/mL)	14	30697	28141	1.091	1.025 – 1.161

a. 試験 18 日目：試験 1 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 試験 18 日目：carisoprodol 250 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 試験 1 日：carisoprodol 250 mg 単回投与
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：
パート II：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [b] 20 日目 [c]	中心値 [b] 19 日目 [d]	中心値の比 [a] 点推定値 [e]	中心値の比 [a] 90%信頼区間
				PTV	
C_{max} (ng/mL)	14	2051	1798	1.141	0.986 – 1.321
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14	10101	8943	1.130	0.995 – 1.283
C_{24} (ng/mL)	14	30.3	26.9	1.125	1.013 – 1.250
				リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	14	1541	1653	0.932	0.874 – 0.994
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14	10459	10430	1.003	0.953 – 1.056
C_{24} (ng/mL)	14	38.8	34.5	1.125	1.046 – 1.210
				OBV	
C_{max} (ng/mL)	14	131	135	0.975	0.915 – 1.038
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	14	1403	1404	1.000	0.966 – 1.034
C_{24} (ng/mL)	14	29.3	29.1	1.009	0.979 – 1.039
				dasabuvir	
C_{max} (ng/mL)	14	1234	1256	0.982	0.900 – 1.071
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	14	8686	8595	1.011	0.961 – 1.062
C_{12} (ng/mL)	14	406	361	1.126	1.071 – 1.183
				dasabuvir の代謝物 M1	
C_{max} (ng/mL)	14	708	727	0.974	0.892 – 1.063
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	14	4649	4621	1.006	0.933 – 1.084
C_{12} (ng/mL)	14	210	183	1.150	1.087 – 1.217

AUC＝PTV，リトナビル，及び OBV では AUC_{0-24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 では AUC_{0-12}；C_{trough} ＝ PTV，リトナビル及び OBV では C_{24}；dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 では C_{12}

a. 試験 20 日目：試験 19 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 試験 20 日目：cyclobenzaprine 5 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 試験 19 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：
パート II（続き）：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [b] 20 日目 [c]	中心値 [b] 1 日目 [d]	中心値の比 [a] 点推定値 [e]	中心値の比 [a] 90%信頼区間
			cyclobenzaprine		
C_{max} (pg/mL)	14	2972	4399	0.676	0.613 – 0.745
AUC_{0-120} (pg•h/mL)	14	69736	113853	0.613	0.542 – 0.692
AUC_{∞} (pg•h/mL)	14	73816	123393	0.598	0.529 – 0.676
			norcyclobenzaprine		
C_{max} (pg/mL)	14	1495	1446	1.034	0.868 – 1.230
AUC_{0-120} (pg•h/mL)	14	119804	128122	0.935	0.806 – 1.085
AUC_{∞} (pg•h/mL)	14	167796	226375	0.741	0.643 – 0.854

a. 試験 20 日目：試験 1 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 試験 20 日目：cyclobenzaprine 5 mg 単回投与 + OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 試験 1 日目：cyclobenzaprine 5 mg 単回投与
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

安全性：

DAA レジメンを本試験のパート I で carisoprodol と併用投与したとき及びパート II で cyclobenzaprine と併用投与した場合，おおむね安全で，被験者の忍容性は良好であった。本試験で 3 名以上に発現した有害事象は傾眠のみであり，この有害事象は，carisoprodol を単独投与したとき及び DAA レジメンと併用投与したときと関連があった。carisoprodol は筋弛緩薬として処方される薬剤であり，傾眠は既知の有害事象であるため，この傾眠は予測される所見であった。残る有害事象のうち 3 名以上に報告されたものはなかった。

本試験では，死亡例の報告も重篤な有害事象や他の重大な有害事象の報告もなかった。試験投与下で発現した有害事象は，重症度が軽度のものが大多数であり，特徴にも発現頻度にも明らかなパターンはみられなかった。試験投与下で発現した有害事象のうち，治験責任医師によって DAA 併用レジメンと「関連あり」と評価されたものはほとんどなかった。

本試験中，臨床的に意義があるバイタルサインや臨床検査値は認められなかった。DAA レジメンを carisoprodol と併用投与したときも cyclobenzaprine と併用投与したときも，安全性に関して新たな注意すべきものや予測外の毒性はみられなかった。

要約 / 結論（続き）

結論：

パートI：DAA 3 剤レジメン ＋carisoprodol

DAA 3 剤レジメン（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回及び dasabuvir [redacted] mg 1 日 2 回）を carisoprodol 250 mg の単回経口投与と併用したとき，定常状態に到達した OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の曝露量が受けた影響はごくわずかであった（中心値で 15%以下の変化）。定常状態に達した DAA 3 剤レジメンを carisoprodol の単回投与と併用したとき，carisoprodol の C_{max} 及び AUC がそれぞれ 46%及び 38%低下し，meprobamate の曝露量が受けた影響はごくわずかであった（C_{max} 及び AUC がそれぞれ 17%及び 9%増加）。相互作用の大きさは DAA 3 剤レジメンの用量調節を要するものではないが，症状緩和のために必要に応じ，患者の臨床モニタリングに基づいて carisoprodol の用量調節することを考えてもよい。

パートII：DAA 3 剤レジメン ＋cyclobenzaprine

DAA 3 剤レジメン（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回及び dasabuvir [redacted] mg 1 日 2 回）を cyclobenzaprine 5 mg の単回経口投与と併用したとき，定常状態に到達した OBV，PTV，リトナビル，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の曝露量が受けた影響はごくわずかであった（中心値で 15%以下の変化）。定常状態に達した DAA 3 剤レジメンを cyclobenzaprine の単回投与と併用したとき，cyclobenzaprine の C_{max} 及び AUC 値がそれぞれ 32%及び 40%低下した。DAA 3 剤レジメンと併用投与したとき，norcyclobenzaprine の AUC_{∞}が 26%低下したが，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}120}$ は影響を受けなかった（中心値で 7%未満の変化）。相互作用の大きさは DAA 3 剤併用レジメンの用量調節を要するものではないが，cyclobenzaprine は，DAA 3 剤併用レジメンと併用投与するとき，患者の臨床モニタリングに基づいて増量することを考えてもよい。

試験したレジメンは被験者の忍容性がおおむね良好であった。試験を早期中止した被験者はいなかった。死亡例の報告も他の重篤な有害事象の報告もなかった。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。本試験からは，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

M[redacted]-228 試験

治験の標題：健康成人被験者を対象とし，ドルテグラビル又はアバカビル及びラミブジンをオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/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 (参考資料) ：なし	
治験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第 I 相

目的：

本試験の目的は以下のとおりであった。

- 健康被験者を対象とし，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir が定常状態におけるドルテグラビルの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。
- 定常状態のドルテグラビルが定常状態における OBV/PTV/r 及び dasabuvir の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。
- 健康被験者を対象とし，定常状態の OBV/PTV/r 及び dasabuvir が定常状態におけるアバカビル及びラミブジンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。
- 定常状態のアバカビル及びラミブジンが定常状態における OBV/PTV/r 及び dasabuvir 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。

治験方法：

これは，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤併用（OBV/PTV/r 及び dasabuvir）並びにドルテグラビル又はアバカビル及びラミブジンをそれぞれ単独投与したとき，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 相単施設反復投与 2 群 2 期非盲検試験であった。

第 1 群

レジメン A	7 日間（期間 1 の試験 1 日目から 7 日目まで），ドルテグラビル 50 mg 錠 1 錠を非絶食下で朝投与
レジメン B	14 日間（期間 2 の試験 1 日目から 14 日目まで），dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠及び OBV/PTV/r 配合錠 2 錠（総用量 25mg/150 mg/100 mg）を非絶食下で朝併用投与，及び dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠を非絶食下で夕投与
レジメン C	10 日間（期間 2 の試験 15 日目から 24 日目まで），dasabuvir [redacted] mg 1 錠，OBV/PTV/r 配合錠 2 錠（総用量 25 mg/150 mg/100 mg）及びドルテグラビル 50 mg 錠 1 錠を非絶食下で朝併用投与し，dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠を非絶食下で夕投与

第 2 群

レジメン D	4 日間（期間 1 の試験 1 日目から 4 日目まで），アバカビル 300 mg 錠 2 錠及びラミブジン 300 mg 錠 1 錠を非絶食下で朝併用投与
レジメン E	14 日間（期間 2 の試験 1 日目から 14 日目まで），dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠及び OBV/PTV/r 配合錠 2 錠（総用量 25 mg/150 mg/100 mg）を非絶食下で朝投与，及び dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠を非絶食下で夕投与
レジメン F	10 日間（期間 2 の試験 15 日目から 24 日目まで），dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠，OBV/PTV/r 配合錠 2 錠（総用量 25 mg/150 mg/100 mg）をアバカビル 300 mg 錠 2 錠及びラミブジン 300 mg 錠 1 錠と非絶食下で朝併用投与し，dasabuvir [redacted] mg 錠 1 錠を非絶食下で夕投与

治験方法（続き）：

以下に挙げる日に第 1 群及び第 2 群で，dasabuvir，dasabuvir の代謝物 [redacted]，パリタプレビル（以下「PTV」），リトナビル及びオムビタスビル（以下「OBV」）の濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

- 期間 2，14 日目の投与前及び投与 16 時間後まで
- 期間 2，15 日目の投与前及び投与 24 時間後まで
- 期間 2，24 日目の投与前及び投与 72 時間後まで

以下に挙げる日に第 1 群で，ドルテグラビルの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

- 期間 1，7 日目の投与前及び投与 72 時間後まで
- 期間 2，15 日目の投与前及び投与 24 時間後まで
- 期間 2，24 日目の投与前及び投与 72 時間後まで

以下に挙げる日に第 2 群で，アバカビル / ラミブジンの濃度測定用血液試料を静脈穿刺によって採取した。

- 期間 1，4 日目の投与前及び投与 48 時間後まで
- 期間 2，15 日目の投与前及び投与 24 時間後まで
- 期間 2，24 日目の投与前及び投与 72 時間後まで

被験者数 (計画時と解析時)：

計画被験者数及び組入れ被験者数：24 名，試験完了被験者数：22 名，安全性及び薬物動態評価被験者数：22 名

診断と主要な組み入れ基準：

18 歳から 55 歳までで健康状態が概して良好な成人男女被験者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

OBV/PTV/r 12.5/75/50 mg 錠バルク製品ロット番号：[redacted]；dasabuvir [redacted] mg 錠バルク製品ロット番号：[redacted]；ドルテグラビル 50 mg 錠バルク製品ロット番号：[redacted]；アバカビル 300 mg 錠バルク製品ロット番号：[redacted]；ラミブジン 300 mg 錠バルク製品ロット番号：[redacted]

治験薬はいずれも経口投与した。

投与期間：

第 1 群では，期間 1 の試験 1 日目から 7 日目にレジメン A，期間 2 の試験 1 日目から 14 日目にレジメン B，期間 2 の試験 15 日目から 24 日目にレジメン C の治験薬をそれぞれ投与した。第 2 群では，期間 1 の試験 1 日目から 4 日目にレジメン D，期間 2 の試験 1 日目から 14 日目にレジメン E，期間 2 の試験 15 日目から 24 日目にレジメン F の治験薬をそれぞれ投与した。

評価基準：

薬物動態：

実測最高血漿中濃度（以下，「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，以下「T_{max}」），投与前トラフ血漿中濃度（以下「C_{trough}［C_{12} 又は C_{24}］」），PTV，リトナビル，OBV，ドルテグラビル，アバカビル及びラミブジンの AUC_{tau}（1 日 1 回投与後時間 0 から 24 時間までの AUC［以下「AUC_{24}」］），dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の AUC_{tau}（dasabuvir 朝投与後時間 0 から 12 時間までの AUC［以下「AUC_{12}」），見かけの終末相消失速度定数値（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）。

安全性：

バイタルサイン，身体診察，ECG，臨床検査及び有害事象。

統計手法：

薬物動態：

OBV/PTV/r 及び dasabuvir が第 1 群でドルテグラビルに及ぼす影響又は第 2 群でアバカビル及びラミブジンに及ぼす影響を評価するために，第 1 群の期間 1 の 7 日目又は第 2 群の期間 1 の 4 日目及び両群の期間 2 の 24 日目のデータを利用し，SAS®バージョン 9.2 PROC MIXED を用い，C_{max}，AUC 及び C_{24}（dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 では C_{12}）の自然対数値で反復測定解析を実施した。モデルには固定効果として試験日を組込んだ。被験者内変動を説明するために，試験日の効果に関する繰り返しのステートメントを用いた。自然対数変換した該当する C_{max} 及び AUC の反復測定解析から得た最小二乗平均の差の 90%信頼区間によって，ドルテグラビルを単独投与したとき（第 1 群の期間 1 の 7 日目）又はアバカビル及びラミブジンのみを併用投与したとき（第 2 群の期間 1 の 4 日目）のバイオアベイラビリティに対するこれらの薬剤を DAA レジメンと併用投与したとき（期間 2 の 24 日目）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。反復測定解析モデルの枠組み内で得た対数変換した最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限の真数を求めることによって，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

第 1 群でドルテグラビル，第 2 群でアバカビル及びラミブジンが OBV，PTV，dasabuvir，dasabuvir の代謝物 M1 及びリトナビルに及ぼす影響を評価するために，両群の期間 2 の 14 日目及び期間 2 の 24 日目のデータを利用し，SAS®バージョン 9.2 PROC MIXED を用い，C_{max}，AUC 及び C_{24}（dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 MI では C_{12}）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組込んだ。被験者内変動を説明するために，試験日の効果に関する繰り返しのステートメントを用いた。自然対数変換した該当する C_{max} 及び AUC の反復測定解析から得た最小二乗平均の差の 90%信頼区間によって，DAA 併用レジメンのみを単独投与したとき（期間 2 の 14 日目）に対するドルテグラビル又はアバカビル及びラミブジンを DAA レジメンと併用投与したとき（期間 2 の 24 日目）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。反復測定解析モデルの枠組み内で得た対数変換した値での最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限の真数を求めることによって，これら比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態：

C_{max}，AUC_{τ} 及び C_{trough} の自然対数値に対して反復測定解析を実施して，第 1 群で DAA がドルテグラビルに及ぼす影響並びにドルテグラビルが DAA に及ぼす影響を評価した。

	中心値の比			
	中心値 [a]			
薬物動態パラメータ	14 日目 [b]	24 日目 [c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
			PTV	
C_{max} (ng/mL)	2006	1781	0.888	0.694 – 1.135
AUC_{24} (ng•h/mL)	8759	7311	0.835	0.668 – 1.042
C_{24} (ng/mL)	23.5	15.6	0.664	0.585 – 0.754
			リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	1792	1671	0.932	0.827 – 1.052
AUC_{24} (ng•h/mL)	10387	8853	0.852	0.794 – 0.915
C_{24} (ng/mL)	29.6	21.3	0.720	0.678 – 0.764
			OBV	
C_{max} (ng/mL)	125	120	0.960	0.894 – 1.031
AUC_{24} (ng•h/mL)	1317	1253	0.952	0.902 – 1.004
C_{24} (ng/mL)	26.3	24.3	0.922	0.867 – 0.981
			dasabuvir	
C_{max} (ng/mL)	1314	1333	1.014	0.924 – 1.114
AUC_{12} (ng•h/mL)	9409	9247	0.983	0.921 – 1.048
C_{12} (ng/mL)	429	394	0.917	0.851 – 0.987
			dasabuvir の代謝物 M1	
C_{max} (ng/mL)	660	709	1.073	0.979 – 1.177
AUC_{12} (ng•h/mL)	4206	4187	0.996	0.900 – 1.101
C_{12} (ng/mL)	161	141	0.879	0.795 – 0.972

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 14 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
c. 試験 24 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + ドルテグラビル 50 mg QD
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（続き）：

	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P1D7[b]	P2D24[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
			ドルテグラビル	
C_{max} (ng/mL)	5386	6563	1.219	1.153 – 1.288
AUC_{24} (ng•h/mL)	67893	93662	1.380	1.295 – 1.469
C_{24} (ng/mL)	1544	2096	1.357	1.190 – 1.548

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 7 日目：ドルテグラビル 50 mg QD
c. 試験 24 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + ドルテグラビル 50 mg QD
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（続き）：

C_{max}，AUC_{τ}及びC_{trough}の自然対数値に対して反復測定解析を実施して，第2群でDAAがアバカビル及びラミブジンに及ぼす影響並びにアバカビル及びラミブジンがDAAに及ぼす影響を評価した。

	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	14日目[b]	24日目[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
			PTV	
C_{max} (ng/mL)	3572	2986	0.836	0.686 – 1.019
AUC_{24} (ng•h/mL)	16764	13775	0.822	0.695 – 0.971
C_{24} (ng/mL)	41.2	30.0	0.729	0.627 – 0.847
			リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	2097	1837	0.876	0.770 – 0.997
AUC_{24} (ng•h/mL)	12004	10526	0.877	0.816 – 0.942
C_{24} (ng/mL)	32.6	30.1	0.925	0.834 – 1.025
			OBV	
C_{max} (ng/mL)	167	137	0.822	0.758 – 0.891
AUC_{24} (ng•h/mL)	1826	1659	0.909	0.866 – 0.953
C_{24} (ng/mL)	41.3	37.8	0.916	0.876 – 0.958
			dasabuvir	
C_{max} (ng/mL)	983	924	0.940	0.862 – 1.026
AUC_{12} (ng•h/mL)	6928	6302	0.910	0.864 – 0.958
C_{12} (ng/mL)	322	304	0.945	0.875 – 1.020
			dasabuvirの代謝物M1	
C_{max} (ng/mL)	659	548	0.832	0.757 – 0.916
AUC_{12} (ng•h/mL)	4152	3500	0.843	0.789 – 0.901
C_{12} (ng/mL)	175	158	0.902	0.814 – 1.000

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 試験14日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID

c. 試験24日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + アバカビル600 mg QD + ラミブジン300 mg QD

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（続き）：

	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P1D4[b]	P2D24[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
			アバカビル	
C_{max} (ng/mL)	5109	4458	0.873	0.777 – 0.979
AUC_{24} (ng•h/mL)	17516	16510	0.943	0.901 – 0.986
C_{24} (ng/mL)[e]	ND	ND	ND	ND

ND = 算出せず
a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 4 日目：アバカビル 600 mg QD + ラミブジン 300 mg QD
c. 試験 24 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + アバカビル 600 mg QD + ラミブジン 300 mg QD
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. アバカビルの C_{trough} 濃度は低かったため，DAA 3 剤レジメンがアバカビルの C_{trough} に及ぼす影響は見積もることができなかった。

	中心値[a]		中心値の比	
薬物動態パラメータ	P1D4[b]	P2D24[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
			ラミブジン	
C_{max} (ng/mL)	2723	2120	0.778	0.719 – 0.842
AUC_{24} (ng•h/mL)	15054	13180	0.876	0.821 – 0.934
C_{24} (ng/mL)[e]	64.5	83.1	1.287	1.050 – 1.578

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 4 日目：アバカビル 600 mg QD + ラミブジン 300 mg QD
c. 試験 24 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + アバカビル 600 mg QD + ラミブジン 300 mg QD
d. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
e. 被験者 209 は C_{24} の解析から除外した。

要約 / 結論（続き）

安全性：

DAA レジメンを本試験の第 1 群でドルテグラビルと併用投与したとき及び第 2 群でアバカビル及びラミブジンと併用投与したとき，おおむね安全で，被験者の忍容性は良好であった。

第 1 群では，第 1 群期間 2 の 1 日目から 14 日目に DAA レジメンを併用投与したとき，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，1 名（8.3%）あり，第 1 群期間 2 の 15 日目から試験完了まで DAA レジメンをドルテグラビルと併用投与したとき，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，1 名（8.3%）あった。両有害事象とも重症度は軽度であり，治験責任医師によって DAA レジメン又は DAA レジメン及びドルテグラビルと関連ありと評価された。

第 2 群では，第 2 群期間 1 の 1 日目から 4 日目にアバカビル及びラミブジンを併用投与したとき，試験投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者は，5 名（41.7%）であった。試験投与下で発現した有害事象はすべて重症度が軽度であり，このうち 4 名の有害事象は，治験責任医師によってアバカビル及びラミブジンと関連ありと評価された。第 2 群期間 2 の 1 日目から 14 日目に DAA レジメンを投与したとき，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，2 名（16.7%）あった。これらの有害事象はすべて重症度が軽度であり，治験責任医師によって DAA レジメンと関連ありと評価された。第 2 群期間 2 の 15 日目から試験完了まで DAA レジメンをアバカビル及びラミブジンと併用投与したとき，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，3 名（27.3%）あった。これらの有害事象はすべて重症度が軽度であり，1 名に生じた悪心という有害事象は，治験責任医師によって DAA レジメン，アバカビル及びラミブジンと関連ありと評価された。

本試験では，死亡例や他の重篤な有害事象は報告されなかった。しかし，第 2 群では，被験者 212 が試験投与下でアレルギー性皮膚炎という有害事象を発現し，期間 2 の 13 日目に試験を早期に中止した。

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 及び他の臨床検査に関する個々の臨床的に意義のある値など，各投与群の他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

結論：

DAA をドルテグラビル又はアバカビル及びラミブジンと併用投与したときの各薬剤の曝露量の変化は，安全性の点でも有効性の点でも臨床的に意味のあるものではない。

第 1 群：DAA レジメン + ドルテグラビル

定常状態下の DAA 3 剤レジメンにドルテグラビルを併用投与したとき，DAA の曝露量（平均 C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は，PTV 及びリトナビルの C_{trough} が最大 34%低下したことを除いて，最大 16%低くなった。ドルテグラビルの曝露量は 22%から 38%増加した。DAA でもドルテグラビルでも，曝露量の変化に臨床的に意義はない。

第 2 群：DAA レジメン + アバカビル及びラミブジン

定常状態下の DAA 3 剤レジメンにアバカビル及びラミブジンを併用投与したとき，DAA の曝露量（C_{max}，AUC 及び C_{trough}）は，PTV の C_{trough} が 27%低下したことを除いて，最大 18%低くなった。アバカビルの曝露量は最大 13%低くなったのに対して，ラミブジンの C_{max} 及び AUC は最大 22%低くなり，C_{trough} は 29%高くなった。DAA，アバカビル又はラミブジンいずれでも，曝露量の変化に臨床的に意義はない。

全体として，DAA レジメンを本試験の第 1 群でドルテグラビルと併用投与したとき及び第 2 群でアバカビル並びにラミブジンと併用投与したとき，おおむね安全で，被験者の忍容性が良好であった。本試験では，死亡例や他の重篤な有害事象は報告されなかった。被験者 1 名は，DAA レジメンを投与中，アレルギー性皮膚炎という試験投与下での有害事象が発現し，期間 2 の 13 日目に試験を早期に中止した。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 及び他の臨床検査に関する個々の臨床的に意義のある値など，各投与群の他の安全性解析の結果に注目に値する点はなかった。

M[redacted]-527 試験

治験の標題：健康成人被験者を対象とし，ソホスブビルをオムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）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：治験担当医師 1 名	
治験実施施設：単施設	
公表文献 (参考資料) ：なし	
治験期間： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第 I 相

目的：

本試験の目的は，いずれも健康被験者を対象とし，OBV/PTV/r 及び dasabuvir 有無の併用療法が定常状態におけるソホスブビルの薬物動態に及ぼす影響を評価すること，ソホスブビルが定常状態に到達した OBV/PTV/r 及び dasabuvir 有無の併用の薬物動態に及ぼす影響を評価すること並びに OBV/PTV/r 及び dasabuvir 有無の併用療法をソホスブビルと併用投与したときの安全性と忍容性を評価することにあった。

治験方法：

ソホスブビルを DAA 3 剤レジメン（OBV/PTV/r 配合錠，総 1 日量 25/150/100 mg 1 日 1 回［以下「QD」］及び dasabuvir [redacted] mg 錠 1 日 2 回［以下「BID」］）又は DAA 2 剤レジメン（OBV/PTV/r 配合錠，総 1 日量 25/150/100 mg，1 日 1 回）と併用投与したとき並びにそれぞれ単独投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価するランダム化反復投与非絶食下非盲検試験。

第 1 群，コホート 1：DAA 3 剤レジメンを 21 日間投与した。期間 1 の試験 1 日目から 14 日目には，DAA 3 剤レジメンを単独投与した。期間 2 の試験 15 日目から 21 日目には，DAA 3 剤レジメンに加えてソホスブビル 400 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回併用投与した。

第 1 群，コホート 2：ソホスブビルを 21 日間投与した。期間 1 の試験 1 日目から 7 日目には，ソホスブビル 400 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回単独投与した。期間 2 の試験 8 日目から 21 日目には，ソホスブビルに加えて DAA 3 剤レジメンを併用投与した。

第 2 群，コホート 1：DAA 2 剤レジメンを 21 日間投与した。期間 1 の試験 1 日目から 14 日目には，DAA 2 剤レジメンを単独投与した。期間 2 の試験 15 日目から 21 日目には，DAA 2 剤レジメンに加えてソホスブビル 400 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回併用投与した。

第 2 群，コホート 2：ソホスブビルを 21 日間投与した。期間 1 の試験 1 日目から 7 日目には，ソホスブビル 400 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回単独投与した。期間 2 の試験 8 日目から 21 日目には，ソホスブビルに加えて DAA 2 剤レジメンを併用投与した。

パリタプレビル（以下「PTV」），リトナビル，オムビタスビル（以下「OBV」），dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の濃度測定用血液試料の採取を以下の日に集中的に実施した。

- 試験 8 日目：投与前及び投与 24 時間後まで
- 試験 14 日目及び 15 日：投与前及び投与 16 時間後まで
- 試験 21 日目：投与前及び投与 48 時間後まで
- 試験 9，10，12，16，18，19 及び 20 日目の朝投与直前にトラフ濃度測定用の血液試料を採取した。

治験方法（続き）： ソホスブビル及び GS-331007 の濃度測定用血液試料の採取を以下の日に集中的に実施した。 • 試験 8 日目：投与前及び投与 24 時間後まで • 試験 7 日目及び 15 日目：投与前及び投与 16 時間後まで • 試験 21 日目：投与前及び投与 48 時間後まで • 試験 4，6，16，18，19 及び 20 日目の朝投与直前にトラフ濃度測定用の血液試料を採取した。
被験者数 (計画時と解析時)： 計画被験者数：32 名，組入れ被験者数：32 名，試験完了被験者数：28 名，安全性評価被験者数：28 名，薬物動態評価被験者数：28 名
診断と主要な組み入れ基準： 18 歳から 55 歳までの健康な男女志願者
被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号： 治験薬はいずれも経口投与した。 OBV/PTV/r 12.5/75/50 mg 錠，バルク製品ロット番号 [redacted] dasabuvir [redacted]mg 錠，バルク製品ロット番号 [redacted] ソホスブビル 400 mg 錠，バルク製品ロット番号 [redacted]
投与期間： 試験 1 日から 21 日まで治験薬を投与した。
評価基準： 薬物動態： ノンコンパートメント法を用いて実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），実測最高血漿中濃度到達時間（以下「T_{max}」），次回投与前の血漿中濃度（以下「C_{trough}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）を見積もった。 安全性： バイタルサイン，身体診察，心電図（以下「ECG」），臨床検査値及び有害事象を評価した。
統計手法： 薬物動態： ソホスブビルが OBV，dasabuvir（第 1 群のみ），PTV 及びリトナビルに及ぼす影響を評価するために，各群のコホート 1 から得た OBV，dasabuvir，dasabuvir の代謝物 M1，PTV 及びリトナビルの C_{max}，AUC 及び C_{12} 又は C_{24} の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。 OBV，dasabuvir（第 1 群のみ），PTV 及びリトナビルがソホスブビルに及ぼす影響を評価するために，各群のコホート 2 から得てソホスブビル及び GS-331007 の C_{max}，AUC 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。 反復測定解析モデルの枠組み内で対数値の平均値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって，これら比の算出値の 90%信頼区間を算出した。 反復測定解析を用いて PTV，リトナビル，OBV，dasabuvir，dasabuvir の代謝物 M1 及び GS-331007 が定常状態に達する時間を評価し，DAA レジメン単独投与期間の試験 9，10，12，14 及び 15 日目，ソホスブビル単独投与期間の試験 4，6，7 及び 8 日並びに DAA レジメンをソホスブビルと併用投与した期間の試験 16，18，19，20，21，22 及び 23 日目から得た該当するデータを用い，C_{trough} 値に関して反復測定解析及び傾向解析を実施した。

要約 / 結論
薬物動態：

第 1 群					
				中心値の比 [a]	
		中心値 [b]			
薬物動態パラメータ	N	14 日目 [c]	21 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
			PTV		
C_{max} (ng/mL)	6	758	614	0.809	0.648 – 1.012
AUC_{24} (ng•h/mL)	6	3390	2860	0.846	0.712 – 1.005
C_{24} (ng/mL)	6	8.09	6.64	0.820	0.667 – 1.008
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	6	1630	1440	0.884	0.783 – 0.998
AUC_{24} (ng•h/mL)	6	8800	7840	0.891	0.802 – 0.990
C_{24} (ng/mL)	6	26.7	23.0	0.861	0.790 – 0.939
			OBV		
C_{max} (ng/mL)	6	126	117	0.931	0.843 – 1.028
AUC_{24} (ng•h/mL)	6	1290	1200	0.932	0.874 – 0.994
C_{24} (ng/mL)	6	25.4	23.3	0.918	0.880 – 0.958
			dasabuvir		
C_{max} (ng/mL)	6	984	1080	1.093	0.983 – 1.215
AUC_{12} (ng•h/mL)	6	6660	6810	1.023	0.950 – 1.101
C_{12} (ng/mL)	6	293	248	0.846	0.755 – 0.949
			dasabuvir の代謝物 M1		
C_{max} (ng/mL)	6	505	511	1.012	0.938 – 1.092
AUC_{12} (ng•h/mL)	6	2950	2950	0.999	0.958 – 1.043
C_{12} (ng/mL)	6	101	89.0	0.880	0.830 – 0.934

a. 21 日目 / 14 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 1 群，コホート 1，試験 14 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID
d. 第 1 群，コホート 1，試験 21 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + ソホスブビル 400 mg QD
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：

第 2 群					
		中心値 [b]		中心値の比 [a]	
薬物動態パラメータ	N	14 日目 [c]	21 日目 [d]	点推定値 [e]	90%信頼区間
				PTV	
C_{max} (ng/mL)	8	1670	1500	0.899	0.633 – 1.275
AUC_{24} (ng•h/mL)	8	7120	6440	0.905	0.623 – 1.314
C_{24} (ng/mL)	8	14.3	14.2	0.994	0.660 – 1.497
				リトナビル	
C_{max} (ng/mL)	8	1810	1790	0.989	0.913 – 1.072
AUC_{24} (ng•h/mL)	8	11000	10400	0.940	0.883 – 1.000
C_{24} (ng/mL)	8	31.6	29.4	0.928	0.835 – 1.032
				OBV	
C_{max} (ng/mL)	8	104	100	0.960	0.885 – 1.041
AUC_{24} (ng•h/mL)	8	1110	1040	0.932	0.866 – 1.002
C_{24} (ng/mL)	8	20.0	18.0	0.898	0.837 – 0.962

a. 21 日目 / 14 日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第 2 群，コホート 1，試験 14 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD
d. 第 2 群，コホート 1，試験 21 日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + ソホスブビル 400 mg QD
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数

要約 / 結論（続き）
薬物動態（続き）：

第1群					
				中心値の比[a]	
		中心値[b]			
薬物動態パラメータ	N	7日目[c]	21日目[d]	点推定値[e]	90%信頼区間
				ソホスブビル	
C_{max} (ng/mL)	7	658	1060	1.609	1.375 – 1.882
AUC_{24} (ng•h/mL)	7	1010	2150	2.124	1.905 – 2.368
				GS-331007	
C_{max} (ng/mL)	8	1650	1690	1.019	0.899 – 1.155
AUC_{24} (ng•h/mL)	8	15800	20100	1.269	1.138 – 1.416
C_{24} (ng/mL)	8	282	499	1.771	1.518 – 2.066

第2群					
				中心値の比[a]	
		中心値[b]			
薬物動態パラメータ	N	7日目[f]	21日目[g]	点推定値[e]	90%信頼区間
				ソホスブビル	
C_{max} (ng/mL)	7	706	1160	1.642	0.994 – 2.712
AUC_{24} (ng•h/mL)	7	1090	2100	1.930	1.411 – 2.639
				GS-331007	
C_{max} (ng/mL)	7	1290	1500	1.161	1.038 – 1.300
AUC_{24} (ng•h/mL)	7	13000	17200	1.320	1.253 – 1.390
C_{24} (ng/mL)	7	258	441	1.710	1.490 – 1.963

a. 21日目 / 7日目
b. 対数変換した最小二乗平均の真数
c. 第1群，コホート2，試験7日目：ソホスブビル 400 mg QD
d. 第1群，コホート2，試験21日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + dasabuvir [redacted] mg BID + ソホスブビル 400 mg QD
e. 対数変換した最小二乗平均の差の真数
f. 第2群，コホート2，試験7日目：ソホスブビル 400 mg QD
g. 第2群，コホート2，試験21日目：OBV/PTV/r 25/150/100 mg QD + ソホスブビル 400 mg QD

要約 / 結論（続き）

安全性：

第 1 群及び第 2 群で複数の DAA をソホスブビルと併用投与したとき，被験者の忍容性は良好であった。有害事象はいずれも軽度から中等度であり，それらの特質にも発現頻度にも明らかなパターンはみられなかった。被験者 1 名が，治験責任医師によって軽度であり，ソホスブビルとの関係は関連なしとみなされた有害事象が原因で試験を中止した。DAA と関連のある有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。本試験中，死亡例の報告はなかった。本試験では，臨床的に意義があるものと判断される臨床検査値の報告はなかった。複数の DAA をソホスブビルと併用投与したとき，安全性に関する新たな徴候や予測外の毒性はみられなかった。

結論：

<u>第 1 群：DAA 3 剤レジメン + ソホスブビル</u>

DAA 3 剤レジメン（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回及び dasabuvir 250 mg 1 日 2 回）をソホスブビルと併用投与したとき，定常状態に到達した PTV，リトナビル，OBV，dasabuvir 及び dasabuvir の代謝物 M1 の曝露量が受ける影響はごくわずかであった（20%未満の変化）。DAA 3 剤レジメンを併用投与したとき，ソホスブビルの C_{max} 及び AUC が 61%から 112%増加し，GS-331007 の AUC が 27%増加した。DAA 3 剤レジメン及びソホスブビルを併用投与するとき，いずれの薬剤も用量調節は不要である。

<u>第 2 群：DAA 2 剤レジメン + ソホスブビル</u>

DAA 2 剤レジメン（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回）をソホスブビルと併用投与したとき，定常状態に到達した PTV，リトナビル及び OBV の曝露量が受ける影響はごくわずかであった（変化は 20%未満）。DAA 2 剤レジメンを併用投与したとき，ソホスブビルの C_{max} 及び AUC が 64%から 93%増加し，GS-331007 の AUC が 32%増加した。DAA 2 剤レジメンをソホスブビルと併用投与するとき，いずれの薬剤も用量調節は不要である。

本試験で DAA 3 剤レジメン（第 1 群）又は DAA 2 剤レジメン（第 2 群）として複数の DAA をソホスブビルと併用投与した時の DAA の安全性プロファイルは，DAA レジメンを単独投与した時と類似している。

M13-004 試験 [[redacted]資料]

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） 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： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2013 年 12 月 25 日 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： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	
目的： 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。 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) ： 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。 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。

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）

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	サブ試験 2（肝硬変あり） 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 90×10^9/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	投与群 B プラセボ [a] N = 106	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	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
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 × 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（× 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） 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） 投与群 C DAA 2 剤併用療法 [a] 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 （肝硬変あり） 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] 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） 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] 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] DAA 2 剤併用療法 [b] 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