2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験並びに海外 M13-583 試験，M13-590 試験，M15-464 試験，M13-594 試験，M14-172 試験，M15-462 試験，M14-867 試験，M14-868 試験及び M15-410 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を以下に示す。

2.7.4.1.3.1 M15-594 試験

サブスタディ 1 及びサブスタディ 2 の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を表 2.7.4-13 に示す。また，その他のベースライン疾患特性の追加情報を表 2.7.4-38 に示す。治験実施計画書に規定したとおり，本試験の被験者はすべて日本人であった。

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性はサブスタディ 1 の投与群 A と投与群 B の被験者間で類似しており，いずれの変数についても投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。両サブスタディにおいて，被験者の多くが女性，体容量指数（以下「BMI」）25 kg/m^2 未満であり，約半数が 65 歳以上であった。

表 2.7.4-13. 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M15-594 試験）

	Substudy 1		Substudy 2	
	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve		HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic
Characteristic	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10
Sex, n (%)				
Female	82 (63.6)	38 (73.1)	58 (56.3)	6 (60.0)
Male	47 (36.4)	14 (26.9)	45 (43.7)	4 (40.0)
Age distribution, n (%)				
< 65 years	66 (51.2)	22 (42.3)	33 (32.0)	4 (40.0)
≥ 65 years to < 75 years	37 (28.7)	23 (44.2)	43 (41.7)	4 (40.0)
≥ 75 years	26 (20.2)	7 (13.5)	27 (26.2)	2 (20.0)
BMI, n (%)				
< 25 kg/m^2	92 (71.3)	37 (71.2)	75 (72.8)	9 (90.0)
≥ 25 kg/m^2	37 (28.7)	15 (28.8)	28 (27.2)	1 (10.0)
Baseline eGFR, n (%)				
≥ 90	10 (7.8)	4 (7.7)	4 (3.9)	0
≥ 60 to < 90	92 (71.3)	37 (71.2)	67 (65.0)	0
≥ 30 to < 60	26 (20.2)	11 (21.2)	30 (29.1)	1 (10.0)[b]
≥ 15 to < 30	1 (0.8)	0	0	7 (70.0)
< 15	0	0	2 (1.9)	2 (20.0)
Baseline albumin (G/L)				
Mean (SD)	44.6 (2.48)	43.9 (2.72)	41.8 (3.94)	41.4 (3.63)
Median	45.0	44.0	42.0	41.0
Min – Max	36.0 – 51.0	36.0 – 49.0	30.0 – 52.0	36.0 – 47.0
< 35	0	0	3 (2.9)	0
≥ 35	129 (100)	52 (100)	100 (97.1)	10 (100)
Cirrhosis, n (%)				
Yes	0	0	64 (62.1)	0
No	129 (100)	52 (100)	39 (37.9)	10 (100)

BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.
b. Subject 15912 had a screening eGFR value of 28.4 mL/min/1.73 m^2, which increased to 30.8 mL/min/1.73 m^2 at baseline.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 13–Table 16, Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.2.4

2.7.4.1.3.2 M15-828 試験

投与群 A 及び投与群 B の被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を表 2.7.4-14 に示す。また，その他のベースライン疾患特性の追加情報を表 2.7.4-39 に示す。治験実施計画書に規定したとおり，本試験の被験者はすべて日本人であった。

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群 A と投与群 B の被験者間で類似しており，臨床的に重要な差は認められなかった。両群において，被験者の半数以上が女性，BMI 25 kg/m^2 未満であり，約 3 分の 1 が 65 歳以上であった。

表 2.7.4-14. 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M15-828 試験）

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Sex, n (%)		
Female	48 (53.3)	25 (54.3)
Male	42 (46.7)	21 (45.7)
Age distribution, n (%)		
< 65 years	61 (67.8)	29 (63.0)
≥ 65 years to < 75 years	19 (21.1)	9 (19.6)
≥ 75 years	10 (11.1)	8 (17.4)
BMI, n (%)		
< 25 kg/m^2	71 (78.9)	34 (75.6)
≥ 25 kg/m^2	19 (21.1)	11 (24.4)
Baseline eGFR, n (%)		
≥ 90	20 (22.2)	9 (19.6)
≥ 60 to < 90	61 (67.8)	35 (76.1)
≥ 30 to < 60	9 (10.0)	2 (4.3)
< 30	0	0

BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 11, Table 12

2.7.4.1.3.3 M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析

M15-594 試験及び M15-828 試験において，治験薬を投与した被験者の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を表 2.7.4-15 に示す。その他の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を表 2.7.4-40 に示す。重度の腎機能障害の被験者は，より高齢で，eGFR 及びクレアチニンクリアランスが低く，糖尿病及び / 又は心臓血管疾患の既往歴を持つ場合が多く，プロトンポンプ阻害薬及び Ca 拮抗薬の使用頻度が高かった。代償性肝硬変の被験者は，より高齢で，血小板数が低く，ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），γ グルタミルトランスフェラーゼ（以下「GGT」），総ビリルビン，アミノトランスフェラーゼ / 血小板比（APRI）及び肝線維化指標（FIB-4）が高かった（rd170028-css-jpn Table 2.1　7.2）。被験者の多くが女性であり，BMI 25 kg/m^2 未満であった。被験者のほぼ半数が 65 歳以上であった。

表 2.7.4-15. 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M15-594 試験及び M15-828 試験）

	Without Severe Renal Impairment[a]			With Severe Renal Impairment[a]	
Characteristic	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Sex, n (%)					
Female	153 (59.3)	35 (56.5)	188 (58.8)	6 (50.0)	194 (58.4)
Male	105 (40.7)	27 (43.5)	132 (41.3)	6 (50.0)	138 (41.6)
Age distribution, n (%)					
< 65 years	144 (55.8)	16 (25.8)	160 (50.0)	4 (33.3)	164 (49.4)
≥ 65 years to < 75 years	74 (28.7)	23 (37.1)	97 (30.3)	6 (50.0)	103 (31.0)
≥ 75 years	40 (15.5)	23 (37.1)	63 (19.7)	2 (16.7)	65 (19.6)
BMI, n (%)					
< 25 kg/m^2	189 (73.3)	48 (77.4)	237 (74.1)	10 (83.3)	247 (74.4)
≥ 25 kg/m^2	69 (26.7)	14 (22.6)	83 (25.9)	2 (16.7)	85 (25.6)

Characteristic	Without Severe Renal Impairment[a] Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Without Severe Renal Impairment[a] Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Without Severe Renal Impairment[a] Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	With Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Baseline eGFR, n (%)					
≥ 90	32 (12.4)	2 (3.2)	34 (10.6)	0	34 (10.2)
≥ 60 to < 90	183 (70.9)	37 (59.7)	220 (68.8)	0	220 (66.3)
≥ 30 to < 60	42 (16.3)	23 (37.1)	65 (20.3)	1 (8.3)	66 (19.9)
≥ 15 to < 30	1 (0.4)	0	1 (0.3)	7 (58.3)	8 (2.4)
< 15	0	0	0	4 (33.3)	4 (1.2)
Cirrhosis, n (%)					
Yes	0	62 (100)	62 (19.4)	2 (16.7)	64 (19.3)
No	258 (100)	0	258 (80.6)	10 (83.3)	268 (80.7)

BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. Includes 2 subjects with cirrhosis.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.1__6.1, Table 2.1__7.1

2.7.4.1.3.4 M13-583 試験

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性を表 2.7.4-16 に示す。その他のベースライン疾患特性を，M13-583 試験 CSR Table 14.1__2.1.1 及び Table 14.1__3.1.1 に示す。被験者の多くが男性であり，BMI 30 kg/m^2 未満，65 歳未満であった。

表 2.7.4-16. 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M13-583 試験）

Characteristic	HCV GT4 – 6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Sex, n (%)	
Female	44 (36.4)
Male	77 (63.6)
Age distribution, n (%)	
< 65 years	108 (89.3)
≥ 65 years	13 (10.7)
BMI, n (%)	
< 30 kg/m^2	100 (82.6)
≥ 30 kg/m^2	21 (17.4)
Baseline eGFR, n (%)	
≥ 90	69 (58.0)
≥ 60 to < 90	49 (41.2)
< 60	1 (0.8)
Missing data, n	2

BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype

Percentages were calculated on the basis of non-missing values.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 9, Table 10

2.7.4.1.3.5 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set の被験者の人口統計学的特性は，海外での HCV の患者の人口統計学的特性と類似していた（rd160155-iss Table 2.1__6.1.1，Table 2.1__6.2.1 及び Table 2.1__7.3.1）。被験者の多くは，男性であり，BMI 30 kg/m^2 未満，65 歳未満であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

M15-594 試験

サブスタディ 1

被験者の多く（投与群 A：57.4%，投与群 B：67.3%）で 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.7.4-17）。グレード 3 以上の有害事象が発現した被験者は，投与群 A で 3 例（2.3%）及び投与群 B で 4 例（7.7%）と少なかった。GLE/PIB を投与した被験者において，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の投与中断に至った有害事象又は死亡は認められなかった。有害事象が発現した被験者の割合は，いずれの分類においても OBV/PTV/r 投与群より GLE/PIB 投与群で低かった。OBV/PTV/r を投与した被験者のみで認められた重篤な有害事象を除き，投与群間で発現割合に統計学的に有意な差はなかった（M15-594 試験 CSR Table 14.3.1.1.1）。

表 2.7.4-17. 有害事象の概要（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
Category, n (%)	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52
Any TEAE	74 (57.4)	35 (67.3)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[a]	30 (23.3)	14 (26.9)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (1.9)
Grade ≥ 3 TEAE	3 (2.3)	4 (7.7)
Serious TEAE	0	3 (5.8)[b]
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	1 (1.9)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (1.9)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	1 (1.9)
TEAE leading to interruption of study drugs	0	1 (1.9)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	2 (3.8)
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily

a. As assessed by investigator.

b. $P < 0.05$.

c. Includes non-treatment emergent deaths.
Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.
Cross reference: Study M15-594 CSR Table 40

サブスタディ 2

サブスタディ 2 の被験者の多く（67.3%）で 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.7.4-18）。グレード 3 以上の有害事象が発現した被験者数は 4 例と少なかった。重篤な有害事象は 1 例，治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例，治験薬の投与中断に至った有害事象は 1 例であった。死亡は認められなかった。

表 2.7.4-18. 有害事象の概要（M15-594 試験，サブスタディ 2）

Category, n (%)	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10	Arms C and D GLE/PIB N = 113
Any TEAE	68 (66.0)	8 (80.0)	76 (67.3)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	30 (29.1)	4 (40.0)	34 (30.1)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0
Grade ≥ 3 TEAE	1 (1.0)	3 (30.0)	4 (3.5)
Serious TEAE	0	1 (10.0)	1 (0.9)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	2 (1.9)	0	2 (1.8)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	2 (1.9)	0	2 (1.8)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0	0
TEAE leading to interruption of study drugs	1 (1.0)	0	1 (0.9)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (10.0)	1 (0.9)
TEAE leading to death	0	0	0
Any death[c]	0	0	0

DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 41

M15-828 試験

投与群 A（GLE/PIB）の被験者の約半数（47.8%）で少なくとも 1 件の有害事象が認められ，その割合は，投与群 B（SOF＋RBV）（76.1%）と比較して統計学的に有意に低かった（表 2.7.4-19）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が少なくとも 1 件認められた被験者の割合は，投与群 A が投与群 B より統計学的に有意に低かった（M15-828 試験 CSR Table 14.3 1.1）。投与群 A では，重篤な有害事象は 2 例，グレード 3 以上の有害事象及び有害事象による治験薬の投与中止はそれぞれ 1 例であり，治験薬の投与中断に至った有害事象又は死亡は認められなかった。

表 2.7.4-19. 有害事象の概要（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
Category, n (%)	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Any TEAE	43 (47.8)	35 (76.1)[a]
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	16 (17.8)	23 (50.0)[c]
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (2.2)
Grade ≥ 3 TEAE	1 (1.1)	2 (4.3)
Serious TEAE	2 (2.2)	2 (4.3)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (1.1)	1 (2.2)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	1 (1.1)	1 (2.2)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to interruption of study drugs	0	2 (4.3)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (2.2)
Any TEAE leading to RBV dose modification	N/A	8 (17.4)
TEAE leading to death	0	0
Any death[d]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; N/A = not applicable; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. P < 0.01.

b. As assessed by investigator.

c. P < 0.001.

d. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 25

M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析

M15-594 試験及び M15-828 試験において，すべての部分集団（非肝硬変の被験者，代償性肝硬変の被験者，重度の腎機能障害を有する被験者及び重度の腎機能障害を有しない被験者）を含め GLE/PIB 群の全例で，被験者の多く（58.1%）が少なくとも 1 件の有害事象を発現し，約 4 分の 1（24.1%）に治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が認められた（表 2.7.4-20）。治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現割合は，代償性肝硬変の被験者及び非肝硬変の被験者で同程度であった。重度の腎機能障害を有する被験者において，複数例に治験薬との因果関係を問わない有害事象，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象又はグレード 3 以上の有害事象が認められた。重度の腎機能障害を有する被験者 1 例のみに，治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象が 1 件認められた。全体として，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者又は治験薬の投与を中断した被験者はほとんど認められず，死亡も認められなかった。

表 2.7.4-20. 有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

	Without Severe Renal Impairment[a]			With Severe Renal Impairment[a]	
Category n (%)	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Any TEAE	145 (56.2)	38 (61.3)	183 (57.2)	10 (83.3)	193 (58.1)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[c]	60 (23.3)	15 (24.2)	75 (23.4)	5 (41.7)	80 (24.1)
Grade ≥ 3 TEAE	4 (1.6)	1 (1.6)	5 (1.6)	3 (25.0)	8 (2.4)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0	1 (8.3)	1 (0.3)
Serious TEAE	2 (0.8)	0	2 (0.6)	1 (8.3)	3 (0.9)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)

	Without Severe Renal Impairment[a]			With Severe Renal Impairment[a]	
Category n (%)	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
TEAE leading to interruption of study drugs	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Any death[d]	0	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. Includes 2 subjects with cirrhosis.

c. As assessed by investigator.

d. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.2 1

M13-583 試験

被験者の多く（68.6%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現し，約半数（50.4%）に治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が認められた（表 2.7.4-21）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象が 1 例に認められ，治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.3.3 項）。このほか，2 例が治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象により治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.4.1 項）。グレード 3 以上の有害事象又は死亡は認められなかった。

表 2.7.4-21. 有害事象の概要（M13-583 試験）

Category, n (%)	HCV GT4 – 6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Any TEAE	83 (68.6)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[a]	61 (50.4)
Serious TEAE	1 (0.8)
Grade ≥ 3 TEAE	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	3 (2.5)
Any DAA-related TEAE leading to discontinuation of study drug[a,b]	2 (1.7)
Any DAA-related TEAE with a Grade 3 or higher[a,b]	0
Any serious TEAE leading to discontinuation of study drug	1 (0.8)
Any DAA-related serious TEAE[a,b]	1 (0.8)
TEAE leading to interruption of study drugs	1 (0.8)
TEAE leading to death	0
Any death[c]	0

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. As assessed by investigator.
b. DAAs = GLE and PIB.
c. Includes nontreatment-emergent deaths.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 19

海外試験の統合解析

被験者の多く（67.7%）に少なくとも 1 件の有害事象が発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は 41.4%に認められた（rd160155-iss Table 2.2 1）。重篤な有害事象は被験者の約 3%に発現し，DAA との因果関係「関連あり」と判断されたものは 0.1%未満であった。被験者 2369 例中合計 7 例が死亡したが，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判

断された（2.7.4.2.1.2 項）。有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者の割合は 0.5%（12/2369 例）であった。グレード 3 以上の有害事象は被験者の 3.8%に認められた。重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象が認められた重度の腎機能障害を有する被験者の割合は，重度の腎機能障害を有しない被験者に比べて高かった。本被験者集団で併存疾患の割合が高いためであると考えられた。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 M15-594 試験

サブスタディ 1

サブスタディ 1 の投与群 A 又は投与群 B のいずれかで 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-22 に示す。投与群 B で有意に発現割合が高かった有害事象は発熱であった（$P = 0.023$）（M15-594 試験 CSR Table 14.3 1.2.1）。投与群 A で最も多く認められた有害事象（被験者の 5%以上）は，鼻咽頭炎（15.5%）及びそう痒症（6.2%）であった。投与群 B の 5%以上において，鼻咽頭炎（13.5%）及びそう痒症（9.6%）のほか，頭痛（9.6%），高血圧（7.7%）並びに血中ビリルビン増加，発疹，膀胱炎及び発熱（各 5.8%）が認められた。

表 2.7.4-22. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52
Any TEAE	74 (57.4)	35 (67.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.8)	2 (3.8)
胃腸障害		
便秘	3 (2.3)	1 (1.9)
下痢	2 (1.6)	2 (3.8)
悪心	4 (3.1)	1 (1.9)
嘔吐	0	2 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	3 (2.3)	0
末梢性浮腫	1 (0.8)	2 (3.8)
発熱	0	3 (5.8)[b]
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	1 (0.8)	3 (5.8)
鼻咽頭炎	20 (15.5)	7 (13.5)
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物咬傷	3 (2.3)	1 (1.9)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)
血中ビリルビン増加	3 (2.3)	3 (5.8)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	3 (2.3)	0
神経系障害		
頭痛	6 (4.7)	5 (9.6)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	8 (6.2)	5 (9.6)
発疹	3 (2.3)	3 (5.8)
血管障害		
高血圧	4 (3.1)	4 (7.7)

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. $P < 0.05$.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 40, Table 43

サブスタディ 2

サブスタディ 2 のいずれかで 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-23 に示す。両投与群に最も多く認められた有害事象（被験者の 5%以上）は，そう痒症（11.5%），鼻咽頭炎（8.8%），頭痛（7.1%），倦怠感（5.3%）及び発疹（6.2%）であった。

表 2.7.4-23. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象（M15-594 試験，サブスタディ 2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[b] with Cirrhosis Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[b] Noncirrhotic Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10	Arms C and D GLE/PIB 8 or 12 Weeks N = 113
Any TEAE	68 (66.0)	8 (80.0)	76 (67.3)
胃腸障害			
下痢	3 (2.9)	0	3 (2.7)
口内炎	3 (2.9)	0	3 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	3 (2.9)	1 (10.0)	4 (3.5)
倦怠感	6 (5.8)	0	6 (5.3)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	9 (8.7)	1 (10.0)	10 (8.8)
臨床検査			
血中ビリルビン増加	4 (3.9)	0	4 (3.5)
血中クレアチニン増加	0	2 (20.0)	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	2 (20.0)	2 (1.8)
神経系障害			
頭痛	7 (6.8)	1 (10.0)	8 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	3 (2.9)	1 (10.0)	4 (3.5)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	13 (12.6)	0	13 (11.5)
発疹	6 (5.8)	1 (10.0)	7 (6.2)

DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype;

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 41, Table 44

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

サブスタディ 1

サブスタディ 1 の投与群 A 又は投与群 B で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を表 2.7.4-24 に示す。器官別大分類又は基本語別で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。投与群 A では，被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。OBV/PTV/r を投与した被験者（投与群 B）の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は 1 件（血中ビリルビン増加）であった。

表 2.7.4-24. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52
Any TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	30 (23.3)	14 (26.9)
胃腸障害		
下痢	0	2 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	3 (2.3)	0
末梢性浮腫	0	2 (3.8)
発熱	0	2 (3.8)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	3 (2.3)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)
血中ビリルビン増加	3 (2.3)	3 (5.8)
神経系障害		
頭痛	3 (2.3)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	6 (4.7)	1 (1.9)
血管障害		
高血圧	1 (0.8)	2 (3.8)

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. As assessed by investigator.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 40, Table 46

サブスタディ 2

サブスタディ 2 で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を表 2.7.4-25 に示す。両投与群で最も多く認められた治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象（被験者の 5%以上）は，そう痒症（7.1%）及び頭痛（6.2%）であった。

表 2.7.4-25. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M15-594 試験，サブスタディ 2）

	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[b] with Cirrhosis	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[b] Noncirrhotic	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10	Arms C and D GLE/PIB 8 or 12 Weeks N = 113
Any TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[c]	30 (29.1)	4 (40.0)	34 (30.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	3 (2.9)	0	3 (2.7)
臨床検査			
血中ビリルビン増加	4 (3.9)	0	4 (3.5)
神経系障害			
頭痛	6 (5.8)	1 (10.0)	7 (6.2)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	8 (7.8)	0	8 (7.1)

DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

c. As assessed by investigator.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 41, Table 47

グレード3，4又は5の有害事象

サブスタディ1

投与群AのGLE/PIBを投与した3例及び投与群BのOBV/PTV/rを投与した4例にグレード3以上の有害事象が認められた（表2.7.4-41）。グレード4又は5の有害事象は認められなかった。グレード3以上の有害事象は，投与群Aでは，高血圧が併存していた被験者における高血圧（グレード3）であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。本事象は非重篤であり，治験薬の投与中断又は投与中止には至らなかった。投与群Bでは，便秘，急性胆管炎，靭帯捻挫，胸骨骨折，ALT増加，AST増加，食欲減退及び血管浮腫であった。

サブスタディ2

サブスタディ2では，4例にグレード3の有害事象が4件認められた（表2.7.4-42）。グレード4又は5の有害事象は発現しなかった。グレード3の有害事象はいずれも治験薬の投与中断又は投与中止には至らなかった。投与群Cの高血圧が併存していた1例に高血圧（グレード3）が1件発現したが，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与群Dの重度の腎機能障害を有する3例にグレード3の血中クレアチニン増加，水分過負荷及び尿中蛋白陽性が1件ずつ認められた。血中クレアチニン増加及び水分過負荷は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。水分過負荷は重篤な有害事象であり2.7.4.2.1.3.1項に記載する。尿中蛋白陽性は投与終了後29日目の尿検査で認められ，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。被験者は，ステージ4の慢性腎臓病，高血圧及び糖尿病であり，スクリーニング来院時に2+の尿蛋白が認められた。尿蛋白は投与期に微量から1+の間であり，投与終了後29日目に4+であったが，本事象に対する処置は行わなかった。

2.7.4.2.1.1.2 M15-828試験

投与群A（GLE/PIB）又は投与群B（SOF＋RBV）のいずれかで2%以上及び2例以上の被験者に発現した有害事象を表2.7.4-26に示す。投与群Bでは，貧血，血中ビリルビン増加及び高尿酸血症の発現割合が有意に高かった。投与群Aで最も多く認められた有害事象（被験者の5%以上）は，鼻咽頭炎（10.0%），頭痛（6.7%）及び倦怠感（5.6%）であった。鼻咽頭炎（10.9%）及び倦怠感（8.7%）は，投与群Bにおいても5%以上に認められ，このほかに貧血（34.8%），血中ビリルビン増加（15.2%）並びに悪心，口内炎及び高尿酸血症（6.5%）が被験者の5%以上に認められた。

表 2.7.4-26. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した有害事象（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Any TEAE	43 (47.8)	35 (76.1)[b]
血液およびリンパ系障害		
貧血	0	16 (34.8)[c]
眼障害		
アレルギー性結膜炎	0	2 (4.3)
胃腸障害		
下腹部痛	0	2 (4.3)
齲歯	3 (3.3)	0
悪心	3 (3.3)	3 (6.5)
口内炎	1 (1.1)	3 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	5 (5.6)	4 (8.7)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	2 (2.2)	1 (2.2)
鼻咽頭炎	9 (10.0)	5 (10.9)
副鼻腔炎	0	2 (4.3)
臨床検査		
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	7 (15.2)[b]
好中球数減少	2 (2.2)	0
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	2 (4.3)
網状赤血球数増加	0	2 (4.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.2)	0
白血球数減少	2 (2.2)	0
代謝および栄養障害		
高尿酸血症	0	3 (6.5)[d]
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	2 (2.2)	1 (2.2)
関節リウマチ	0	2 (4.3)
神経系障害		
頭痛	6 (6.7)	1 (2.2)

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	 Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
精神障害		
不眠症	0	2 (4.3)
皮膚および皮下組織障害		
皮膚嚢腫	2 (2.2)	0
湿疹	2 (2.2)	2 (4.3)
汗疹	2 (2.2)	0
そう痒症	3 (3.3)	2 (4.3)
発疹	1 (1.1)	2 (4.3)

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. MedDRA version 19.0.

b. $P < 0.01$.

c. $P < 0.001$.

d. $P < 0.05$.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 25, Table 26

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

投与群 A 又は投与群 B で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を表 2.7.4-27 に示す。貧血及び血中ビリルビン増加の発現割合について，投与群間で統計学的に有意な差が認められた。貧血及び血中ビリルビン増加は，投与群 B ではそれぞれ 34.8%及び 15.2%と多く認められたが，投与群 A ではそれぞれ 0%及び 1.1%と少なかった。投与群 A の被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。投与群 B の被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は，貧血（34.8%）及び血中ビリルビン増加（15.2%）であった。

表 2.7.4-27. いずれかの投与群で 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Any TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	16 (17.8)	23 (50.0)[c]
血液およびリンパ系障害		
貧血	0	16 (34.8)[c]
胃腸障害		
悪心	2 (2.2)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	4 (4.4)	2 (4.3)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (2.2)	1 (2.2)
臨床検査		
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	7 (15.2)[d]
尿中蛋白陽性	0	2 (4.3)
網状赤血球数増加	0	2 (4.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.2)	0
代謝および栄養障害		
高尿酸血症	0	2 (4.3)
神経系障害		
頭痛	4 (4.4)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	2 (2.2)	1 (2.2)

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. MedDRA version 19.0.

b. As assessed by investigator.

c. $P < 0.001$.

d. $P < 0.01$.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 25, Table 27

グレード3，4又は5の有害事象

グレード3の有害事象が発現した被験者は，投与群Aで1例及び投与群Bで2例であり，グレード4又は5の有害事象は認められなかった（表2.7.4-43）。投与群Aでは治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード3の有害事象は認められなかった。うつ病の既往歴を有する1例に非重篤のグレード3のうつ病が発現したが，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与群Bでは，2例にグレード3の有害事象が3件発現した。1例は重篤なグレード3の肺炎及び非重篤のグレード3の関節リウマチが発現し，肺炎のみが治験薬の投与中断に至った。両事象は治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.3.2項）。他の1例では治験薬の投与中断に至った非重篤のグレード3の貧血が発現し，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.1.3 M15-594試験及びM15-828試験の統合解析

M15-594試験及びM15-828試験において，GLE/PIBを投与した被験者全体で2%以上及び2例以上の被験者に発現した有害事象について，被験者集団間で臨床的に重要な差は認められなかった（表2.7.4-28）。有害事象の発現割合は，非肝硬変の被験者及び肝硬変の被験者で同程度であった。重度の腎機能障害を有する被験者では，ベースラインの併存疾患及び重度の腎機能障害に伴う状態から発現が想定される有害事象の発現割合が高かったものの，2例以上で認められたのは血中クレアチニン増加，そう痒症及び関節痛のみであった。GLE/PIBを投与した全被験者で，最も発現割合が高かった有害事象（被験者の5%以上）は，鼻咽頭炎（11.7%），そう痒症（7.2%）及び頭痛（6.0%）であった。

表 2.7.4-28. 2%以上及び2例以上の被験者に発現した有害事象（M15-594 試験及び M15-828 試験）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Without Severe Renal Impairment[b]			With Severe Renal Impairment[b]	Overall
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[c]	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Any TEAE	145 (56.2)	38 (61.3)	183 (57.2)	10 (83.3)	193 (58.1)
心臓障害					
心房細動	0	2 (3.2)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
胃腸障害					
下痢	3 (1.2)	2 (3.2)	5 (1.6)	0	5 (1.5)
悪心	7 (2.7)	0	7 (2.2)	1 (8.3)	8 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	1 (8.3)	4 (1.2)
倦怠感	9 (3.5)	5 (8.1)	14 (4.4)	0	14 (4.2)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	32 (12.4)	6 (9.7)	38 (11.9)	1 (8.3)	39 (11.7)
臨床検査					
血中ビリルビン増加	5 (1.9)	3 (4.8)	8 (2.5)	0	8 (2.4)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (16.7)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害					

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Without Severe Renal Impairment[b] Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Without Severe Renal Impairment[b] Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Without Severe Renal Impairment[b] Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	With Severe Renal Impairment[b] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[c]	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
関節痛	3 (1.2)	0	3 (0.9)	2 (16.7)	5 (1.5)
神経系障害					
頭部不快感	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
頭痛	18 (7.0)	1 (1.6)	19 (5.9)	1 (8.3)	20 (6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	2 (0.8)	2 (3.2)	4 (1.3)	1 (8.3)	5 (1.5)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
皮膚および皮下組織障害					
薬疹	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
そう痒症	16 (6.2)	6 (9.7)	22 (6.9)	2 (16.7)	24 (7.2)
全身性そう痒症	0	2 (3.2)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
発疹	7 (2.7)	3 (4.8)	10 (3.1)	1 (8.3)	11 (3.3)
血管障害					
高血圧	5 (1.9)	1 (1.6)	6 (1.9)	1 (8.3)	7 (2.1)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

c. Includes 2 subjects with cirrhosis.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.2 1, Table 2.2 2.2

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

M15-594 試験及び M15-828 試験において，GLE/PIB を投与した全被験者の 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象のプロファイルについて，被験者集団間で臨床的に重要な差は認められなかった（表 2.7.4-29）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が認められた被験者の割合は，肝硬変の被験者及び非肝硬変の被験者で同程度であった。重度の腎機能障害を有する被験者では，2 例以上に発現した治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。GLE/PIB を投与した全被験者において，被験者の 5%以上に認められた治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象はなかった。

表 2.7.4-29. 2%以上及び 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M15-594 試験及び M15-828 試験）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Without Severe Renal Impairment[b]			With Severe Renal Impairment[b]	Overall
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[c]	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Any TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[d]	60 (23.3)	15 (24.2)	75 (23.4)	5 (41.7)	80 (24.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	0	2 (3.2)	2 (0.6)	1 (8.3)	3 (0.9)
倦怠感	8 (3.1)	2 (3.2)	10 (3.1)	0	10 (3.0)
臨床検査					
血中ビリルビン増加	5 (1.9)	3 (4.8)	8 (2.5)	0	8 (2.4)
神経系障害					
頭痛	13 (5.0)	0	13 (4.1)	1 (8.3)	14 (4.2)
皮膚および皮下組織障害					
薬疹	1 (0.4)	2 (3.2)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
そう痒症	12 (4.7)	4 (6.5)	16 (5.0)	0	16 (4.8)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

c. Includes 2 subjects with cirrhosis.

d. As assessed by investigator.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.2 1, Table 2.2 3.2

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

M15-594 試験及び M15-828 試験において，GLE/PIB を投与した被験者のうちグレード 3 の有害事象を発現した全被験者について，被験者集団間で臨床的に重要な差はなく，グレード 4 又は 5 の有害事象はなかった（表 2.7.4-44）。重度の腎機能障害を有する被験者の多くで，グレード 3 の有害事象が認められたが，重度の腎機能障害を有する被験者では想定されたものであり，2 例以上の被験者で認められた有害事象はなかった。全体で 5%を超える被験者に認められたグレード 3 以上の有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.1.4 M13-583 試験

M13-583 試験で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-30 に示す。最も多く認められた有害事象（被験者の 5%以上）は，頭痛（20.7%），疲労（17.4%），悪心（9.9%），無力症（9.1%），そう痒症（8.3%）及び下痢（6.6%）であった。

表 2.7.4-30. 2%以上の被験者に発現した有害事象（M13-583 試験）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	HCV GT4 – GT6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Any TEAE	83 (68.6)
耳および迷路障害	
回転性めまい	4 (3.3)
胃腸障害	
腹部不快感	3 (2.5)
腹部膨満	3 (2.5)
便秘	3 (2.5)
下痢	8 (6.6)
消化不良	4 (3.3)
悪心	12 (9.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	11 (9.1)
胸痛	3 (2.5)
疲労	21 (17.4)
インフルエンザ様疾患	3 (2.5)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	4 (3.3)
副鼻腔炎	4 (3.3)
上気道感染	3 (2.5)
臨床検査	
体重減少	4 (3.3)
代謝および栄養障害	
食欲亢進	3 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	3 (2.5)
筋肉痛	5 (4.1)
神経系障害	
浮動性めまい	5 (4.1)
味覚異常	4 (3.3)
頭痛	25 (20.7)

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	HCV GT4 – GT6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
精神障害	
不安	4 (3.3)
不眠症	5 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	5 (4.1)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	10 (8.3)

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 20, Table 14.3__1.2.1, Table 14.3__1.2.2

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

M13-583 試験で 2%以上の被験者に発現し，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象を表 2.7.4-31 に示す。最も多く認められた治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（被験者の 5%以上）は，疲労（14.0%），頭痛（12.4%），無力症（9.1%），悪心（8.3%）及びそう痒症（6.6%）であった。

表 2.7.4-31. 2%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M13-583 試験）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	HCV GT4 – GT6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Any TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	61 (50.4)
胃腸障害	
下痢	4 (3.3)
悪心	10 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	11 (9.1)
疲労	17 (14.0)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	3 (2.5)
筋肉痛	3 (2.5)
神経系障害	
浮動性めまい	3 (2.5)
味覚異常	4 (3.3)
頭痛	15 (12.4)
精神障害	
不眠症	3 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	3 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	8 (6.6)

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. As assessed by investigator.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 14.3__1.3.1

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

M13-583 試験でグレード 3 以上の有害事象は認められなかった（M13-583 試験 CSR Table 14.3__1.5.1）。

2.7.4.2.1.1.5 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set の被験者の 5%以上で認められた有害事象は，頭痛（17.7%），疲労（14.6%），悪心（9.3%），下痢（6.6%）及びそう痒症（5.2%）であった（rd160155-iss Table 2.2　2.2）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set で，被験者の 5%以上に認められ，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象は頭痛（12.8%），疲労（11.4%）及び悪心（7.6%）であった（rd160155-iss Table 2.2　3.2）。

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set の被験者の 3.8%にグレード 3 以上と判定された有害事象が発現した（rd160155-iss Table 2.2　4.2）。治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 3 以上の有害事象が 9 例（0.4%）に発現し，その内訳は貧血，上腹部痛，下痢，ALT 増加，AST 増加，片頭痛及び GGT 増加がそれぞれ 1 例，無力症及びそう痒症がそれぞれ 2 例であった（rd160155-iss Table 2.2　5.1）。

2.7.4.2.1.2　死亡

M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験で死亡は認められなかった（rd170028-css-jpn Table 2.2　7.6）。

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，GLE/PIB を投与した被験者で 7 例の死亡が認められ（表 2.7.4-45），いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。4 件の死亡は治験薬の最終投与から数ヵ月後に認められ，試験治療下外での発現であった。死亡に至った有害事象は，脳出血が 2 例，遠隔転移を伴う肝癌，肺炎，偶発的過量投与及び腺癌がそれぞれ 1 例であった。海外 Phase 2 and 3 Analysis Set のデータカットオフ時点で原因不明であった死亡例 1 例は，その後メタノール及びメサドンによる複合急性毒性が原因と判断され，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 M15-594 試験

GLE/PIB を投与した投与群 D の 1 例で水分過負荷の重篤な有害事象が 1 件認められた（表 2.7.4-32）。本事象は治験薬の投与中止又は投与中断には至らず，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。また，本事象は水分過負荷，体重管理「不良」，ステージ 5 の慢性腎臓病及び肥満の既往歴によるものと判断された。OBV/PTV/r を投与した投

与群 B の 3 例で重篤な有害事象が 6 件（靭帯捻挫及び胸骨骨折：1 例，血管浮腫：1 例，食欲減退，便秘及び急性胆管炎：1 例）認められた。

表 2.7.4-32. 重篤な有害事象（M15-594 試験）

Subject No. Age/Sex Study Arm	Subject Characteristics	Day of Onset/End[a]	AE Preferred Term	Relationship to Study Drugs[b]	Severity (Grade)	Reason Serious	Other Cause of Event[b]/ Significant Medical History	Action Taken	
								Study Drugs	Other
GLE/PIB 8 Weeks									
15909 5[redacted]/M Arm D	Noncirrhotic; severe renal impairment	42/44	水分過負荷	NRP	3	HOS	Previous history of fluid overload, weight control badness,[c] Stage 5 chronic kidney disease, obesity	None	Dialysis
OBV/PTV/r 12 Weeks									
13905 6[redacted]/F Arm B	Noncirrhotic; not renal impaired	8/(102)	靭帯捻挫	NRP	3	HOS	Traffic Injury	None	None
			胸骨骨折	NRP	3	HOS	Traffic Injury	None	None
16302 6[redacted]/F Arm B	Noncirrhotic; not renal impaired	(102)/(140)	血管浮腫	NRP	4	IMP, LT	Candesartan	None	Discontinued candesartan and started bisoprolol
10509 7[redacted]/F Arm B	Noncirrhotic; not renal impaired	59/74	食欲減退	RP	3	HOS	None/Chronic gastritis, constipation, hypertension, hyperlipidemia	D/C	Concomitant medication given
		59/74	便秘	RP	3	HOS	None/Chronic gastritis, constipation, hypertension, hyperlipidemia	D/C	Concomitant medication given

Subject No. Age/Sex Study Arm	Subject Characteristics	Day of Onset/End[a]	AE Preferred Term	Relationship to Study Drugs[b]	Severity (Grade)	Reason Serious	Other Cause of Event[b]/ Significant Medical History	Action Taken	
								Study Drugs	Other
		59/63	急性胆管炎	RP	3	HOS	None/Chronic gastritis, constipation, hypertension, hyperlipidemia	D/C	Concomitant medication given

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; D/C = discontinued; F = female; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; IMP = important medical or surgical intervention; LT = life threatening; M = male; NRP = no reasonable possibility; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; RP = reasonable possibility; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Day 1 was the first day of study drug administration. Parentheses indicate Day was during the Post-Treatment Period.

b. Investigator's opinion.

c. "Weight control badness" is the verbatim other cause of the event.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 Nov 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 51

2.7.4.2.1.3.2 M15-828 試験

GLE/PIB を投与した投与群 A の 2 例で重篤な有害事象（自然気胸及び不安定狭心症，各 1 例）が認められた（表 2.7.4-33）。両事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止又は投与中断に至らなかった。SOF + RBV を投与した投与群 B の 2 例で重篤な有害事象（肺炎及びキャッスルマン病，各 1 例）が認められた。

表 2.7.4-33. 重篤な有害事象（M15-828 試験）

Subject No. Age/Sex	Day of Onset/End[a]	Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drugs[b]	Severity (Grade)	Reason Serious	Other Cause of Event[b]/ Significant Medical History	Action Taken		Concomitant Medication or Therapy Started?
							Study Drugs	Other	
GLE/PIB 8 Weeks									
21408/6[redacted]/M	63/84	自然気胸	No Reasonable Possibility	2	Hospitalization or prolonged hospitalization	Developed suddenly	Dose not changed	Thoracic cavity drained	Yes
22802/7[redacted]/M	86/None[c]	不安定狭心症	No Reasonable Possibility	2	Hospitalization or prolonged hospitalization[d]	Patient had hyperlipidemia and hypertension	Dose not changed	N/A	Yes
SOF + RBV 12 Weeks									
25910/6[redacted]/M	15/57	肺炎	No Reasonable Possibility	3	Hospitalization or prolonged hospitalization	Based on bronchoscopy results	Drug interrupted	Concomitant medication or therapy discontinued	Yes
22702/5[redacted]/F	87/None[c]	キャッスルマン病	Reasonable Possibility	2	Hospitalization or prolonged hospitalization[d]	N/A	Dose not changed	Enucleation of subcutaneous tumor (cervical lymph node)	Yes

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; F = female; M = male; N/A = not applicable; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. Day 1 was the first day of study drug administration.

b. Investigator's opinion.

c. End date was not provided for the analysis of Post-Treatment Week 12 primary data.

d. Subjects 22802 and 22702 met seriousness criterion of hospitalization on Post-treatment days 108 and 73, respectively.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 29

2.7.4.2.1.3.3 M13-583 試験

M13-583 試験の 1 例で一過性脳虚血発作の重篤な有害事象が 2 件認められた（表 2.7.4-34）。いずれの事象も，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は両事象について，試験組入れ前から存在する被験者の医学的状態及び心臓の危険因子と関連している可能性がより高いと判断し，治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。投与 11 日目の初回の一過性脳虚血発作は治験薬の投与中止に至った。2 回目の当該事象は治験薬の投与中止後 24 日目に発現した。本剤の薬物動態特性を踏まえると，2 回目の有害事象発現時には治験薬は体内にほとんど残存していなかったと考えられた（吸収，分布，代謝及び排泄［ADME］に関する試験［M[redacted]-890 試験］並びに日本人被験者における 1 日 1 回投与後のごくわずかな一定量の蓄積［M[redacted]-432 試験］）。

表 2.7.4-34. 重篤な有害事象（M13-583 試験）

Subject Number	Preferred Term (MedDRA v19.0)	Study Day Onset[a]	Toxicity Grade/Relationship to DAA	Reason Serious
303402	一過性脳虚血発作	11	Grade 2/Reasonable possibility	HOS, IMP
	一過性脳虚血発作	36 (24)	Grade 2/Reasonable possibility	HOS, IMP

DAA = direct-acting antiviral agent; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; IMP = important medical or surgical intervention; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

a. Number in parentheses represents the days since the last dose of study drug.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 21

2.7.4.2.1.3.4 海外試験の統合解析

すべての重篤な有害事象を表 2.7.4-46 に示す。海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，73 例（3.1%）の被験者で 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。併存疾患を有する 1 例で一過性脳虚血発作の重篤な有害事象が 2 件認められ，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。本症例は海外 M13-583 試験の症例であり，本件について 2.7.4.2.1.3.3 項及び表 2.7.4-34 に示す。このほかに治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は，M15-462 試験の重度の腎機能障害を有する被験者においてより多く認められた。しかし，M15-462 試験で認められた重篤な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験責任医師はこれらの有害事象の原因として，他の海外試験の重度の腎機能障害を有しない被験者と比べて，M15-462 試験では特に透析を行っている被験者で割合の高かった併存疾患及び既存疾患の存在を挙げた。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験

M15-594 試験において，2 例に GLE/PIB の投与中止に至った有害事象（薬疹）が認められた（表 2.7.4-47）。2 例とも投与群 C の被験者であり，肝硬変例であった。いずれも非重篤のグレード 2 の薬疹であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。薬疹は，1 例で全身に広がる紅斑性丘疹性皮疹，他の 1 例では四肢に対称的に広がる斑点状の紫斑性皮疹及び湿疹であった。なお，この 2 例目では血小板数は安定しており，国際標準化比（以下「INR」）は正常であった。両被験者において，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症又は好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（以下「DRESS」）症候群にみられる臨床症状（粘膜病変を含む）は認められなかった。いずれの被験者にも処置を行い，当該事象は消失した。

M15-828 試験において，1 例に GLE/PIB の投与中止に至った有害事象が認められた（表 2.7.4-48）。本被験者は非重篤のグレード 2 の悪心及び嘔吐を発現し，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

M13-583 試験において，3 例に GLE/PIB の投与中止に至った有害事象が認められた（表 2.7.4-49）。2 例は治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたグレード 2 の有害事象であり，このうち 1 例は一過性脳虚血発作（2.7.4.2.1.3.3 項），他の 1 例は消化不良であった。残りの 1 例ではグレード 2 の不安が認められたが，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

海外試験

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set の 2369 例中 12 例（0.5%）において，治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（rd160155-iss Table 2.2　9.3）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現のパターンに一定の傾向は認められなかった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が 5 例に発現した（rd160155-iss Table 2.2　9.4）。M13-583 試験で認められた消化不良及び一過性脳虚血発作（2.7.4.2.1.3.3 項に記載）の他に，海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では下痢，腹痛，悪心，疲労，倦怠感，浮動性めまい，頭痛及びそう痒症が認められた。

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験

M15-594 試験において 1 例の被験者にビリルビン増加（M15-594 試験 CSR Table 14.3　2.5）が，M13-583 試験において 1 例の被験者にそう痒症（M13-583 試験 CSR Table 14.3　1.11）が認められ，いずれも GLE/PIB の投与中断に至った。M15-828 試験において GLE/PIB の投与中断に至った有害事象が発現した被験者はいなかった（M15-828 試験 CSR Table 14.3　2.5）。

海外試験

全体として，17 例（1.0%未満）に治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した（rd160155-iss Table 2.2　9.5）。2 例以上の被験者に認められ，GLE/PIB の投与中断に至ったその他の有害事象はウイルス性胃腸炎及びそう痒症であった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験

発疹

M15-594 試験及び M15-828 試験において，治験薬との因果関係「関連あり」とされたグレード 2 の薬疹が 3 例に発現した。このうち，2 例は肝硬変の被験者であり，2.7.4.2.1.4.1 項に記載したとおり，当該事象のため GLE/PIB の投与を中止した。3 例目の被験者は非肝硬変の被験者であり，投与 3 日目から当該事象が発現したため，顔面発赤，腫脹及びそう痒感に対して経口薬及び局所治療により処置を行った。当該被験者は GLE/PIB 投与を完了し，薬疹は後観察期の 56 日目に消失した。詳細不明の発疹の既往歴を有する被験者 1 例において，GLE/PIB の最終投与約 2 週間後に，グレード 2 の水疱性類天疱瘡が認められたが，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。全体として，M15-594 試験及び M15-828 試験では，発疹の発現について懸念される傾向は認められなかった。GLE/PIB 投与群では，基本語「発疹」の発現割合は全体として低く（3.3%），用語「発疹」を含むその他の基本語での発現割合は 0.3%以下であった。ほとんどが治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（rd170028-css-jpn Table 2.2　2.3 及び Table 2.2　3.3）。

M13-583 試験では，用語「発疹」を含む基本語の発現割合はいずれも低かった（1.0%未満）（M13-583 試験 CSR Table 14.3 1.2.1）。発疹はいずれも非重篤であり，GLE/PIB の投与中止に至った例はなかった。また，薬疹は認められなかった。

M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験において，グレード 3 以上の発疹は認められなかった。多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症又は DRESS 症候群の症例は認められなかった。

肝代償不全 / 肝不全関連事象，肝細胞癌関連事象

肝臓に及ぼす影響の評価では，M15-594 試験及び M15-828 試験（rd170028-css-jpn Table 2.2 8.1）又は M13-583 試験（M13-583 試験 CSR 12.3.1.3.2 項）の PMQ に基づき肝代償不全 / 肝不全関連事象と特定された有害事象はなかった。投与期又は後観察期に特定された肝細胞癌関連事象はなかった。

M15-594 試験，M15-828 試験（M15-594 試験 CSR 12.3.1.3.3 項，M15-828 試験 CSR 12.3.1.3.3 項）及び海外 M13-583 試験（M13-583 試験 CSR 12.3.1.3.2 項）において，投与期中に特定された肝細胞癌の有害事象はなかった。M15-594 試験の投与群 C に割付けられた 7[redacted]歳女性，肝硬変の被験者 15205 において，後観察期の 85 日目に新規のグレード 3 の肝細胞癌が 1 件，SVR12 データベースロック（2016 年 11 月 18 日）後に報告された。本事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

海外試験

発疹

全体として，海外 Phase 2 and 3 Analysis Set における基本語「発疹」の発現割合は 1.5%であり，用語「発疹」を含むその他の基本語で発現割合が 0.3%未満であった（rd160155-iss Table 2.2 2.2）。薬疹，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症又は DRESS 症候群の症例はなかった。発疹はいずれも非重篤であり，GLE/PIB の投与中止に至った例はなかった（rd160155-iss Table 2.2 9.1 から Table 2.2 9.3）。

肝代償不全 / 肝不全関連事象

1 例に発現した有害事象（食道静脈瘤出血）が PMQ に基づき肝代償不全 / 肝不全関連事象と特定された（rd160155-iss Table 2.2 9.8）。本被験者は肝硬変を有する 6[redacted]歳の白人男性で，ベースライン時の Child-Pugh スコアは 6 であり静脈瘤出血の既往歴があった。本被験者は投与 22 日目に食道静脈瘤出血を発現した（M14-172 試験 CSR 12.3.1.3.2 項）。肝不全のエビデンスはなく，同時期に ALT，総ビリルビン（直接及び間接），血小板，アルブミン又は INR の変動はなかった。静脈瘤をバンド結紮し，被験者は投与を中断することなく継続して，SVR12 を達成した。食道出血は治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

肝細胞癌関連事象

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set 全体で，2369 例中 6 例に肝細胞癌が発現した（表 2.7.4-50）。これらの事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」，被験者の基礎疾患である HCV 及び交絡する肝細胞癌の危険因子（肝硬変，C 型慢性肝炎など）との因果関係「関連あり」と判断された。6 例はすべて肝細胞癌を新規に発現した被験者であった。肝細胞癌の既往歴がある被験者は臨床試験から除外されたため，肝細胞癌を再発した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.2 個々の有害事象の叙述

評価資料とした試験（M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験）で認められた以下の有害事象について，個々の有害事象の叙述を 2.7.6 項に記載する。

- 有害事象以外の原因による死亡を含むすべての死亡
- すべての重篤な有害事象

上記試験で死亡例はなかったため，死亡に関する叙述はない。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の経時的な変化

血液学的検査パラメータ及び生化学的検査パラメータについては，国内 M15-594 試験及び M15-828 試験でベースラインから各来院時までの平均変化量に関する統合解析を実施しなかった。

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1.1 M15-594 試験

サブスタディ 1 において，ヘマトクリット，好酸球数及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）のベースラインから投与期最終来院時までの平均変化量について，投与群 B では大幅に減少し，投与群 A（GLE/PIB）と投与群 B（OBV/PTV/r）の間に統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.4-51）。しかし，いずれの変化にも臨床的な意義は認められなかった。サブスタディ 2 では，血液学的検査値の平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった（表 2.7.4-52）。

2.7.4.3.1.1.2 M15-828 試験

GLE/PIB を投与した被験者では，血液学的検査パラメータの経時変化に臨床的に意義のある変化は認められなかった。一方，SOF + RBV を投与した被験者では，ベースラインから投与期最終来院時までの，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，血小板数，白血球数，リンパ球数，単球数，好塩基球数，プロトロンビン時間及び網状赤血球を含む多くの血液学的検査パラメータの平均変化量に意義のある変化が認められた（表 2.7.4-53）。これらの差は溶血性貧血及びその他に認められる血液学的検査パラメータの変化を誘発することが知られている RBV の使用に起因している。

2.7.4.3.1.1.3 M13-583 試験

M13-583 試験では，ベースラインから投与期中の各来院時までの血液学的検査パラメータの平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった（M13-583 試験 CSR Table 14.3 4.1.1）。

2.7.4.3.1.1.4 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，ベースラインから各来院時までの血液学的検査パラメータの平均変化量に意義のある変化は認められなかった（rd160155-iss Table 2.3 1.1）。

2.7.4.3.1.2 生化学的検査

国内 M15-594 試験，国内 M15-828 試験及び海外試験に関して，ALT 及び総ビリルビンを除く生化学的検査パラメータにおける，ベースラインから投与期中の各来院時までの平均変化量の要約を，以下の項目に記載する。ALT 及び総ビリルビンについては，肝臓に及ぼす影響の評価を 2.7.4.3.3 項に記載する。

2.7.4.3.1.2.1 M15-594 試験

サブスタディ 1 では，生化学的検査パラメータのうち，ベースラインから投与期最終来院時までの平均変化量に GLE/PIB 群と OBV/PTV/r 群の間で統計学的に有意な差が認められたのはアルブミン及び中性脂肪であった（表 2.7.4-54，M15-594 試験 CSR Table 14.3 4.1.2.1）。認められた変化はわずかであり臨床的な意義はみられず，また検査値の平均値は基準の範囲内であった。サブスタディ 2 では，生化学的検査値の平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった（表 2.7.4-55）。

2.7.4.3.1.2.2 M15-828 試験

アルカリホスファターゼ，クレアチニン，クレアチニンクリアランス，カルシウム，ナトリウム，蛋白，マグネシウム及びリンを含むいくつかのパラメータについて，ベースラインから投与期最終来院時までの平均変化量に GLE/PIB 群と SOF + RBV 群の間で統計学的に有意な差が認められた。GLE/PIB 群では，平均変化量は小さく，平均値は臨床検査パラメータの基準値内にとどまっていたため，生化学的検査値の平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった（表 2.7.4-56，M15-828 試験 CSR Table 14.3　4.1.2）。

2.7.4.3.1.2.3 M13-583 試験

M13-583 試験では，生化学的検査パラメータについて，HCV 感染の消失に伴い ALT 平均値がベースラインから減少したのを除き，投与期中の各来院時において，ベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.4 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，ベースラインから投与期中の各来院時までに，生化学的検査パラメータの平均変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。M15-462 試験の非透析例では，ベースラインから各来院時までの eGFR の平均変化量から判断すると，腎機能の低下が認められなかった点には注目すべきである（M15-462 試験 CSR Table 14.3　4.6.1）。

2.7.4.3.1.3 尿検査

国内 M15-594 試験及び国内 M15-828 試験に関して，尿検査パラメータの平均変化量について臨床的に意義のある変化は認められなかった。海外 M13-583 試験又は海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，尿検査異常を評価しなかった。

2.7.4.3.2 個々の臨床的に重要な異常

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

2.7.4.3.2.1.1 M15-594 試験

血液学的検査パラメータにおいて，ベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した臨床検査値はまれであった（表 2.7.4-57 及び表 2.7.4-58）。GLE/PIB を投与した重度の腎機能障害を有しない非肝硬変の被験者 3 例にグレード 3 の好中球数が認められた。これらの被験者では，総好中球数がベースライン時のグレード 1 又は 2 から投与期中にグレード 3 に悪化した。後観察期中に，3 例全例で総好中球数はベースライン時のグレードに回復するかベースラインのグレードよりも改善した。OBV/PTV/r を投与した被験者では，ベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した臨床検査値はなかった。

2.7.4.3.2.1.2 M15-828 試験

投与群 A で GLE/PIB を投与した被験者では，血液学的検査パラメータにおいてベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した臨床検査値はなかった（表 2.7.4-59）。SOF + RBV を投与した投与群 B の被験者 1 例でグレード 3 以上のヘモグロビンが認められた。

2.7.4.3.2.1.3 M13-583 試験

投与期中にベースラインのグレードからグレード 3 以上に悪化した血液学的検査値が 1 例に認められた（表 2.7.4-60）。本症例ではグレード 3 の INR 高値が認められたが，前後に測定した投与期中のすべての INR 値が正常であったため，検査エラーと判断された。

2.7.4.3.2.1.4 海外試験の統合解析

海外試験において，ベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した血液学的検査値が認められた被験者の割合は，全体として，評価したすべてのパラメータで低かった（0.5% 以下）（rd160155-iss Table 2.3　3）。このうち，発現割合が最も高かったのは 12 例（0.5%）に発現したグレード 3 以上の好中球数であったが，全例ともベースライン時にグレード 1 又は 2 であり，試験実施期間にわたって変動していたこと，若しくはグレード 3 は一過性の異常であったことから，いずれも臨床的に意義がないと判断された。M15-462 試験では，重度の腎機能障害を有する被験者に認められたグレード 3 以上のヘモグロビン，白血球，リンパ球及びプロトロンビン時間は，重度の腎機能障害を有しない被験者と比べ高い割合で認められた。これらの変動が散発的であったこと，既往歴，ベースライン値及び血液透析例であったことから，臨床的に意義がないと判断された（M15-462 試験 CSR 12.4.2.3 項）。

2.7.4.3.2.2 生化学的検査

2.7.4.3.2.2.1 M15-594 試験

ベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した生化学的検査値は GLE/PIB を投与した 3 例に認められた（表 2.7.4-61 及び表 2.7.4-62）。投与期中にこれらの 3 例の被験者にグレード 3 以上のクレアチニンクリアランス値が認められた。重度の腎機能障害を有しない 2 例ではベースライン時のクレアチニンクリアランスがグレード 1 又は 2 で，投与 1 週目の来院時にグレード 3 に悪化し，その後，投与期中にグレード 2 に回復した。重度の腎機能障害を有する血液透析を行っている 1 例ではベースライン時のクレアチニンクリアランスがグレード 3 であり，投与期にグレード 3 と 4 の間で変動し，85 日目（投与終了後 29 日目）に依然としてグレード 4 であった。投与群 B の OBV/PTV/r を投与した 2 例でもクレアチニンクリアランスがベースラインから悪化しグレード 3 以上となった。

2.7.4.3.2.2.2 M15-828 試験

GLE/PIB を投与した投与群 A の被験者では，ベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した生化学的検査値はまれであった（表 2.7.4-63）。SOF + RBV を投与した投与群 B の 1 例に，グレード 3 のビリルビンが認められた。

2.7.4.3.2.2.3 M13-583 試験

投与期中に生化学的検査値がベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した被験者は認められなかった（表 2.7.4-60）。

2.7.4.3.2.2.4 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set において，評価したすべてのパラメータについて，ベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した生化学的検査値が認められた被験者の割合は低かった（rd160155-iss Table 2.3　3）。M15-462 試験の重度の腎機能障害を有する被験者において，投与期のいずれかの時点でベースライン時のグレードからグレード 3 以上に悪化した生化学的検査値のうち，最も多かったのはクレアチニン（21.2%）及びクレアチニンクリアランス（14.4%）であった（M15-462 試験 CSR 12.4.2.3 項）。クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの測定値は，血液透析を行っている患者において大きく変動する可能性があり，上記の異常値の多くは血液透析を行っている非肝硬変の被験者で認められた。透析を行っていない重度の腎機能障害を有する被験者の部分集団（19 例）では，4 例にグレード 3 以上のクレアチニン値，5 例にグレード 3 以上のクレアチニンクリアランス値が認められた。これらの 5 例の結果は，治験責任医師により基礎疾患である腎機能障害の自然な変動又は進行に該当するものとされ，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

2.7.4.3.2.3 尿検査

国内 M15-594 試験（M15-594 試験 CSR 12.4.4 項）及び M15-828 試験（M15-828 試験 CSR 12.4.4 項）において，臨床的に意義のある尿検査値異常は認められなかった。海外 M13-583 試験及び海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，尿検査値異常の評価を実施しなかった。

2.7.4.3.3 臨床検査パラメータに基づく肝臓の及ぼす影響の評価

2.7.4.3.3.1 ALT 及び総ビリルビンの最大値

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験

HCV 感染の消失に伴い，ALT 平均値のベースラインからの減少が認められた（rd170028-css-jpn Figure 2.3　1）。

いずれの部分集団においても，投与 1 週で総ビリルビン平均値がわずかに増加し，投与期を通じてわずかな一過性の増減が認められた（rd170028-css-jpn Figure 2.3　2）。これらのほとんどは間接型優位の上昇であった。重度の腎機能障害を有しない肝硬変の被験者では，ベースラインからの総ビリルビンの増加は，投与 1 週に最も高かった（2.5 μmol/L）が，ベースライン時のビリルビン値も高かった。投与終了後 4 週までにビリルビン平均値は，ベースライン時の値に回復，又はベースライン時の値よりも改善した。投与初期に認められた総ビリルビンの一過性の上昇は GLE/PIB によるビリルビン代謝（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素［以下「UGT」］1A1）及び / 又はトランスポーターの阻害に起因するものと考えられる（2.7.2 項）。

投与期中の ALT 及び総ビリルビンのベースライン時のグレードから最大グレードまでの変化について，シフトテーブルを rd170028-css-jpn Table 2.3　1 に示す。全体として ALT は改善傾向を示し，ベースライン時に ALT がグレード 3 未満であった被験者がグレード 3 以上に悪化することはなく，総ビリルビンのグレード 2 からグレード 3 への悪化が肝硬変の被験者 1 例のみに認められた。

肝臓に及ぼす影響についてさらに評価するため，ベースライン後の最大 ALT 及び最大総ビリルビン値（ベースライン時の値にかかわらず）を eDISH プロット（表 2.7.4-35）の区分に対応させた基準，及び ALT が ULN の 5 倍超及びベースライン時の 2 倍以上の基準による評価を行った。国内 M15-594 試験及び M15-828 試験では，ALT が ULN の 5 倍超及びベースライン時の 2 倍以上の基準，又は ALT が ULN の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上（Hy's law quadrant）の基準に該当する被験者は認められなかった（rd170028-css-jpn Table 2.3　2.1，Table 2.3　3.1）。Temple's corollary quadrant に該当する 6 例のうち，投与 17 日目に ALT が ULN の 3 倍超となった測定値を一回有する非肝硬変の被験者 1 例を除き，残る 5 例の Temple's corollary quadrant の被験者（Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当した 2 例の被験者を含む）では，投与 1 週に ALT の一過性の上昇が認められ，ベースラインからの回復を示す ALT の減少傾向も認められた。この 6 例はいずれも同時に総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇することはなく，すべて GLE/PIB の投与を完了した。

ジルベール症候群の 4 例の被験者のうち，1 例は非肝硬変の被験者であり，投与 1 週に総ビリルビン上昇が認められたが，同時にアルカリホスファターゼ上昇は認められなかった。本事象に対する処置は行われず，総ビリルビンは投与終了後 28 日目までに回復した。他の 3 例は肝硬変の被験者であり，投与 1 週から総ビリルビンの上昇が認められた。このうちの 1 例は投与終了後 1 日目に総ビリルビンが ULN の 2 倍超に達し，他の 1 例は投与期中に ULN の 2 倍超に達する測定値が複数回認められたが投与終了後 32 日目までに正常値に回復した。この 2 例については，処置を行わず治験薬の投与を完了した。残る 1 例は薬疹の有害事象のため，投与 14 日目に治験薬の投与を中止し，総ビリルビンは投与終了後 1 日目までにベースライン値まで回復した。

薬剤性肝障害（以下「DILI」）に該当する被験者はなかった。

表 2.7.4-35. 投与中の臨床検査データに基づき潜在的な肝毒性の基準に該当した被験者（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Criteria, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a]			With Severe Renal Impairment[a]	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]	
Hy's law quadrant					
ALT ≥ 3 × ULN and total bilirubin ≥ 2 × ULN	0	0	0	0	0
Temple's corollary quadrant					
ALT ≥ 3 × ULN and total bilirubin < 2 × ULN	5 (1.9)	1 (1.6)	6 (1.9)	0	6 (1.8)
Subset of Temple's corollary quadrant					
ALT > 5 × ULN and total bilirubin < 2 × ULN	2 (0.8)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Gilbert's cholestasis quadrant					
ALT < 3 × ULN and total bilirubin ≥ 2 × ULN	1 (0.4)	3 (4.8)	4 (1.3)	0	4 (1.2)

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

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. Includes 2 subjects with cirrhosis.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.3__3.1

M13-583 試験

海外 M13-583 試験では，HCV 感染の消失に伴い，ALT 平均値のベースラインからの経時減少が認められた（M13-583 試験 CSR 12.4.2.1 項）。投与期中に ALT が ULN の 3 倍以上に上昇し，その後に最下点になった（前の値がその後の値よりも低い）被験者は認められなかった（M13-583 試験 CSR 12.4.2.4 項）。本試験における肝臓に及ぼす影響に関する解析は，以下の海外試験の評価に含まれる。

海外試験

HCV 感染の消失に伴い，ALT 平均値のベースラインからの減少が認められた。HCV に感染した全被験者の解析より，GLE 又は PIB への曝露と ALT の増加との間には関連性はなかった。投与初期に，投与 1 週をピークとする一過性のわずかな総ビリルビン平均値の上昇が認められたが，投与継続中に減少した。総ビリルビン平均値の投与 1 週でのベースラインからの変化は，0.8 µmol/L（0.05 mg/dL）であった。一過性の総ビリルビンの上昇は GLE によるビリルビン代謝（UGT1A1）及び / 又はトランスポーターの阻害と一貫性のある結果であった（2.7.2 項）。

4 例の被験者で，臨床的に意義がある可能性のある ALT の上昇が認められた（表 2.7.4-36）。いずれの被験者も ALT 又はビリルビンの上昇を理由とした治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.7.4-36. 投与中の臨床検査データに基づき潜在的な肝毒性の基準に該当した被験者での肝機能検査値（海外 Phase 2 and 3 Analysis Set）

	Subject 7011[a]	Subject 5704[a]	Subject 406204[b]		Subject 206205[a,b,c]		
Study Visit	ALT, U/L	ALT, U/L	ALT, U/L	Total Bilirubin, µmol/L	ALT, U/L	Total Bilirubin, µmol/L	Alkaline Phosphatase, U/L
Baseline	215	179	1,143	12	32	3	113
Day 3 or 4	200	168	-	-	-	-	-
Week 1	278	208	229	46	24	4	123
Week 2	131	110	90	42	27	5	128
Week 4	48	63	111	40	29	7	131
Week 8	36	29	28	32	17	4	123
Week 12	30	16	37	34	252	43	207
PTW4	35	15	17	17	18	4	124

ALT = alanine aminotransferase; PTW = Post-Treatment Week

a. ALT > 5-20 x ULN (Grade 3).

b. ALT > 3 × ULN (Grade 2+ and increase from nadir grade) and total bilirubin ≥ 2 × ULN.

c. ALT > 5 x ULN and ≥ 2 x baseline.

Note: Where > 1 value is available at a visit, the highest value is presented in the table.

Cross reference: rd160155-iss Table 2.3__4.2, Table 2.3__6.1, Table 2.3__6.2, Table 2.3__6.4.1, Table 2.3__6.4.2

4 例のうち 2 例の被験者は，ベースライン時の ALT がグレード 2 又は 3 であり，投与 3 日目のグレード 2 から投与 1 週にグレード 3 への ALT の上昇が認められた。この ALT の上昇は，ALT に改善傾向が認められることを踏まえると，投与初期における ALT の変動と考えられ，臨床的に重要な上昇ではない。

もう 1 例では，ベースライン時の ALT はグレード 4 であり，投与 4 週に 21 U/L の ALT の上昇（投与 2 週のグレード 1 から投与 4 週のグレード 2 へ悪化）が認められた。さらに本被験者ではベースラインから投与 2 週目（ALT のグレードが悪化する 2 週間前）に総ビリルビンの上

昇（ULN の 2 倍）が認められた。21 U/L の ALT の上昇は，全般的に ALT の改善傾向が認められる中での変動であり，臨床的な関連は認められなかった。

残る 1 例は，海外 Phase 2 and 3 Analysis Set において，潜在的な薬剤誘発性肝障害の生化学的基準に該当する唯一の被験者（1/2369 例）であった。本症例は，M15-464 試験の非肝硬変の 5[redacted] 歳男性であり，投与 87 日目（治験薬の最終投与後 1 日目）にグレード 3 の ALT，AST 及び GGT，並びにアルカリホスファターゼの上昇が認められ，さらにグレード 2 の総ビリルビン上昇（直接型優位）が認められた。投与 106 日目（治験薬の最終投与後 20 日目），肝胆道系の超音波検査の結果，胆石が 2 個認められたが，胆道拡張症の形跡は認められなかった。超音波検査の時点では，臨床検査値の異常はすべて回復していた。ALT 上昇，AST 上昇及び血中ビリルビン上昇は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断されたが，薬剤誘発性肝障害の事例には該当しなかった。トランスアミナーゼ，ビリルビン，アルカリホスファターゼ及び GGT の上昇が認められるため，本症例はおそらく結石が一過性に通過することにより閉塞を生じた事例に該当するものと考えられる。

M15-462 試験の重度の腎機能障害を有する被験者では，グレード 2 以上の ALT 上昇が認められなかったことは注目すべきである。

被験者の約 1%では，ULN の 2 倍以上のビリルビンの上昇が認められたが，その上昇のほとんどは間接型優位（直接／総ビリルビン比が 0.4 以下と定義）であった。

全体として，DILI に該当した例はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

M15-594 試験，M15-828 試験及び M13-583 試験全体において，ベースラインから最終来院時までに，バイタルサインの平均値（収縮期圧，拡張期圧，脈拍，体重及び体温）には，臨床的に意義のある変化は認められなかった（M15-594 試験 CSR 12.5.1 項，M15-828 試験 CSR 12.5.1 項，M13-583 試験 CSR 12.5.1 項）。投与期中に臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサインを示した被験者はほとんど認められなかった。

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set の被験者では，投与期中に潜在的に臨床的に意義のあるバイタルサインを示した被験者はほとんど認められず（バイタルサイン全体で 0.1%–1.5%未満），臨床的に重要な傾向も認められなかった（rd160155-iss Table 2.4__1.1）。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

M15-594 試験及び M15-828 試験では，ベースライン後に定期的な ECG 検査を実施しなかったが，数回実施した検査では臨床的に意義のある所見は認められなかった（M15-594 試験 CSR 12.5.2.1 項，M15-828 試験 CSR 12.5.3 項）。海外 M13-583 試験では，ベースライン後の ECG 所見に臨床的に意義のある異常は認められなかった（M13-583 試験 CSR 12.5.3.11 項）。

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では，4 例の被験者で，治験責任医師により臨床的に意義のある ECG 所見が報告された。このうち 3 例では，ECG 所見を伴う非重篤の有害事象が認められた（右脚ブロック及び心房細動が各 1 例，心房細動及び心室内ブロックが 1 例）（M13-594 試験 CSR 12.5.3.1 項，Appendix 16.2 4.2.1 及び Appendix 16.2 7.3.1；M14-172 試験 CSR 12.5.3.1 項，Appendix 16.2 4.2.1 及び Appendix 16.2 7.3.1；M14-868 試験 CSR 12.2.5.3.1 項，Appendix 16.2 4.2 及び Appendix 16.2 8.6）。残る 1 例では，投与 85 日目に最大 498 msec の QTcF 延長が認められたが，スクリーニング時の QTcF と同等であったため，治験薬との因果関係「関連あり」とされた有害事象としては記録されなかった（M14-172 試験 CSR 12.5.3.1 項）。

第 I 相の thorough QTc 試験（M[redacted]-543 試験）では，GLE 及び PIB の併用投与を GLE 400 mg + PIB 120 mg 及び GLE 600 mg + PIB 240 mg の用量で行ったが，心再分極及び QTcF の延長に及ぼす影響は認められなかった（M[redacted]-543 試験 CSR 13.0 項）

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 被験者特性及び / 又は内因性要因

GLE/PIB を投与した被験者全例について，腎機能別（重度の腎機能障害あり及び重度の腎機能障害なし）並びに肝硬変の有無別（非肝硬変及び代償性肝硬変）に有害事象の評価を 2.7.4.2.1.1.3 項に記載した。

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験を統合した結果について，有害事象の概要，有害事象のプロファイル（基本語別）及びグレード 3 以上の臨床検査値を，以下の被験者特性ごと及び / 又は内因性要因ごとに示す。

- 性別（rd170028-css-jpn Table 2.5 1.1，Table 2.5 2.1 及び Table 2.5 3.1）
- 年齢（rd170028-css-jpn Table 2.5 1.2，Table 2.5 2.2 及び Table 2.5 3.2）
- ベースライン時の BMI（rd170028-css-jpn Table 2.5 1.3，Table 2.5 2.3 及び Table 2.5 3.3）

有害事象の概要にはわずかな不均衡が認められたが，性別，年齢又は BMI に関して，特定の安全性の懸念は認められなかった（表 2.7.4-64，表 2.7.4-65 及び表 2.7.4-66）。さらに，有害事象（基本語）には臨床的に意義のある一定の傾向は認められず，特有の安全性の懸念又は安全性の徴候は認められなかった。グレード 3 以上の血液学的及び生化学的検査値の発現はまれであったため，評価結果に臨床的な意義は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験を統合した有害事象の概要，有害事象（基本語別）のプロファイル及びグレード 3 以上の臨床検査値を以下の外因性要因ごとに示す。

- プロトンポンプ阻害薬の併用（rd170028-css-jpn Table 2.5 1.5，Table 2.5 2.5 及び Table 2.5 3.5）
- 肝庇護薬の併用（rd170028-css-jpn Table 2.5 1.6，Table 2.5 2.6 及び Table 2.5 3.6）

- Ca 拮抗薬の併用（rd170028-css-jpn Table 2.5　1.7，Table 2.5　2.7 及び Table 2.5　3.7）

部分集団解析では，わずかな不均衡が認められたが，プロトンポンプ阻害薬（表 2.7.4-68），肝庇護薬（表 2.7.4-69）又は Ca 拮抗薬（表 2.7.4-70）の使用に関連した特有の安全性の懸念又は安全性のシグナルは認められなかった。グレード 3 以上の血液学的及び生化学的検査値の発現はまれであったため，臨床的な意義は認められなかった。

2.7.4.5.3　M13-576 試験での長期フォローアップ

M13-576 試験では，2016 年 9 月 23 日の中間解析時点で，計 101 例の被験者が組入れられ，15 例が試験を中止した（12 例は追跡不能，3 例は同意撤回）。追跡期間（先行試験の最終投与以降）の中央値は 548 日（範囲：168–747 日）であり，いずれの被験者もまだ試験を完了していない。

被験者の約半数は男性（51.5%）でほとんどが白人（88.1%）であり，平均年齢は 52.1 歳であった（M13-576 試験 CSR Table 14.1　2.1 及び Table 14.1　2.2）。

本試験では，2016 年 9 月 23 日時点で，試験手順に関連した重篤な有害事象又は先行試験における GLE 及び / 又は PIB の曝露との因果関係「関連あり」と判定された重篤な有害事象は認められなかった。死亡又は肝疾患の進行（肝代償不全，Child-Pugh 分類の変化，肝移植及び肝細胞癌を含む）は認められなかった。

2.7.4.5.4　薬物相互作用

GLE/PIB 療法は，起りうる薬物相互作用に関する特徴が明らかにされている（2.7.2 項）。DAA 併用投与に関する製品情報には，DAA の薬物相互作用の可能性を評価するために個別に実施された試験に基づく情報，作用メカニズムに基づく情報及び HCV 感染患者において広く使用される薬剤に基づく情報を記載する予定である。GLE/PIB 療法は，代謝酵素（チトクローム P450 又は UGT）の基質である薬剤に対して臨床的に意義のある影響を与えないものが，P 糖たん白質（以下「P-gp」），breast cancer resistance protein（以下「BCRP」），有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1 又は OATP1B3 の基質である薬剤の曝露量を増加させる可能性がある。GLE 及び PIB は *in vivo* では代謝されないため，チトクローム P450 又は UGT の阻害剤による影響を受けない。GLE 及び / 又は PIB の曝露量は，BCRP 又は OATP1B1/3 を阻害する薬剤により増加し，P-gp を誘導する薬剤により減少する可能性がある。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.5.1　妊娠時の使用

動物実験では，生殖毒性に関して，直接的な有害作用は認められなかった（2.6.6 項）。げっ歯類及びウサギにおいて，GLE 又は PIB について，胎児奇形又は変異を含め発生上の所見は認められなかった。しかし，ヒトにおける臨床推奨用量での曝露と比較した際，ウサギでは GLE

の母体毒性のため十分な曝露マージンを確保することができなかった。使用上の注意として，妊娠中に GLE/PIB の使用は避けることを推奨する。

M15-594 試験及び M15-828 試験において，妊娠は報告されなかった。

海外第 II 相及び第 III 相試験（海外 Phase 2 and 3 Analysis Set に含まれない投与群を含む）では，GLE/PIB を投与した女性において 6 例の妊娠が報告された（M13-590 試験 CSR 12.5.4 項，M13-594 試験 CSR 12.5.4 項，M15-464 試験 CSR 12.5.4 項，M14-868 試験 CSR 12.5.4 項）。2 例は自然流産により，2 例は人工妊娠中絶により妊娠を終了し（1 例は奇胎妊娠後），残る 2 例は 2017 年に出産予定である。

2.7.4.5.5.2 授乳時の使用

GLE 又は PIB 及びそれらの代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。本臨床開発プログラムの実施中に，授乳中の母親における GLE/PIB の使用に関し集積したデータはない。授乳中の乳幼児において薬剤による副作用の可能性があるため，母親に対する治療の重要性及び乳幼児に対する潜在的なリスクを考慮した上で，授乳を中止するか，GLE/PIB の投与を中止するか判断する必要がある。

2.7.4.5.6 過量投与

日本人健康被験者での最高投与量は，GLE 及び PIB の反復投与時の GLE 単独 700 mg 1 日 1 回又は PIB 単独 160 mg 1 日 1 回の 7 日間投与と，それに続く併用投与での GLE 700 mg 1 日 1 回 + PIB 160 mg 1 日 1 回の 7 日間投与であった。GLE 700 mg 1 日 1 回を投与した日本人被験者ではグレード 2 又は 3 の ALT 又は総ビリルビン増加は認められなかった。

欧米人健康被験者での GLE 及び PIB 単独の単回投与の最高用量は，それぞれ 800 mg 及び 600 mg であるが，反復投与の最高用量は GLE 単独が 1200 mg 1 日 1 回（7 日間），PIB 単独が 600 mg 1 日 1 回（10 日間）である。

GLE を 700 mg 1 日 1 回以上の用量で反復投与した欧米人健康被験者において，無症候性のグレード 3 の ALT 上昇が 2 例に，グレード 3 の総ビリルビン上昇が 3 例に認められた。これらの無症候性の ALT 及びビリルビンの増加を除くと，単回及び反復投与の最高用量はおおむね忍容性が良好であった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

GLE 及び PIB は中枢移行性が低く，薬理学的作用点が報酬系に関与することが知られている経路とは関連性がないことを考慮すると，GLE 及び PIB が乱用される可能性はないと考えられる。受容体結合性試験において，79 種の受容体，イオンチャネル又はトランスポーターに対して GLE（10 μM）が 50%を超える特異的結合の置換を示したのは，γ アミノ酪酸系クロライドチャネルのみであった。安全性薬理試験の一般行動及び自発運動量において，γ アミノ酪酸系クロ

ライドチャネル又はその他の中枢神経系の作用点との相互作用が *in vivo* で生じることを示唆する所見は認められなかった。同様に，PIB では，*in vitro* オフターゲット作用又は *in vivo* での中枢神経系への作用は認められなかった。これら安全性薬理試験及び *in vitro* 受容体結合性試験の結果から，ヒトでは GLE 又は PIB に対する薬物乱用はないと考えられた。

全体として，M15-594 試験及び M15-828 試験において，乱用傾向に関連する CMQ で特定した有害事象を発現した被験者の割合は，浮動性めまい及び傾眠が認められた被験者が 1%未満とごくわずかであり，重度の腎機能障害では全く認められなかった。発現した事象は薬物乱用に特有のものではなく，GLE/PIB の乱用の可能性を示す兆候は見られなかった。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象について評価する試験は実施していない。GLE/PIB の使用に伴う離脱症状及び反跳現象は起こらないと予想される。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転及び機械の操作に対する影響を評価する試験は実施していない。しかし，自動車の運転及び機械の操作に対する GLE/PIB の影響はないと予想される。

2.7.4.6 市販後データ

GLE/PIB は，どの国においてもまだ販売承認されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-37. 臨床検査値での CTCAE グレードの定義（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Test	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT	> ULN – 3 × ULN	> 3 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
AST	> ULN – 3 × ULN	> 3 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
Alkaline Phosphatase	> ULN – 2.5 × ULN	> 2.5 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
GGT	> ULN – 2.5 × ULN	> 2.5 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
Total Bilirubin	> ULN – 1.5 × ULN	> 1.5 – 3 × ULN	> 3 – 10 × ULN	> 10 × ULN
Hemoglobin	< LLN – 100 g/L	< 100 – 80 g/L	< 80 g/L	--
White blood cells	< LLN – 3.0 × 10^9/L	< 3.0 – 2.0 × 10^9/L	< 2.0 – 1.0 × 10^9/L	< 1.0 × 10^9/L
Absolute Neutrophil Count	< LLN – 1.5 × 10^9/L	< 1.5 – 1.0 × 10^9/L	< 1.0 – 0.5 × 10^9/L	< 0.5 × 10^9/L
Platelet count	< LLN – 75.0 × 10^9/L	< 75.0 – 50.0 × 10^9/L	< 50.0 – 25.0 × 10^9/L	< 25.0 × 10^9/L
INR	> 1 – 1.5 × ULN	> 1.5 – 2.5 × ULN	> 2.5 × ULN	--
Glucose (increased)	> ULN – 8.9 mmol/L	> 8.9 – 13.9 mmol/L	> 13.9 – 27.8 mmol/L	> 27.8 mmol/L
Glucose (decreased)	< LLN – 3.0 mmol/L	< 3.0 – 2.2 mmol/L	< 2.2 – 1.7 mmol/L	< 1.7 mmol/L
Creatinine	> ULN – 1.5 × ULN	> 1.5 – 3 × ULN	> 3 – 6 × ULN	> 6 × ULN
Creatinine clearance	< LLN – 60 mL/min	< 60 – 30 mL/min	< 30 – 15 mL/min	< 15 mL/min
Cholesterol	> ULN – 7.75 mmol/L	> 7.75 – 10.34 mmol/L	> 10.34 – 12.92 mmol/L	> 12.92 mmol/L
Albumin	< LLN – 30 g/L	< 30 – 20 g/L	< 20 g/L	--

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN = lower limit of normal; ULN = upper limit of normal
Cross reference: Study M15-594 SAP v2 Table 10, Study M15-828 SAP v1 Table 9

表 2.7.4-38. その他の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M15-594 試験）

	Substudy 1		Substudy 2	
	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve		HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic
Characteristic	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10
Age, years				
Mean (SD)	62.73 (12.40)	63.58 (11.34)	67.17 (11.16)	67.30 (8.22)
Median	64.00	66.50	68.00	67.50
Min – Max	21.00 – 86.00	31.00 – 81.00	23.00 – 85.00	54.00 – 78.00
BMI, kg/m^2				
Mean (SD)	23.62 (3.81)	22.72 (3.80)	23.49 (3.99)	21.57 (3.52)
Median	23.33	21.54	23.04	20.66
Min – Max	16.16 – 33.36	16.15 – 32.72	15.19 – 38.02	18.90 – 30.92
Baseline Y93H variant (by central laboratory[b]), n (%)				
Present	23 (17.8)	0	-	-
Absent	106 (82.2)	52 (100)	-	-
HCV genotype and subtype (by central laboratory[b]), n (%)				
GT1a	4 (3.1)	0	-	-
GT1b	125 (96.9)	52 (100)	-	-
GT1	-	-	70 (68.0)	3 (30.0)
GT2	-	-	21 (20.4)	7 (70.0)
GT3	-	-	12 (11.7)	0
IL28B genotype, n (%)				
CC	79 (61.2)	32 (61.5)	74 (71.8)	6 (60.0)
non-CC	50 (38.8)	20 (38.5)	29 (28.2)	4 (40.0)
CT	47 (36.4)	20 (38.5)	26 (25.2)	4 (40.0)
TT	3 (2.3)	0	3 (2.9)	0

	Substudy 1		Substudy 2	
	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve		HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic
Characteristic	**Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129**	**Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52**	**Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103**	**Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10**
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%)[c]				
< 100,00	15 (11.6)	1 (1.9)	12 (11.7)	2 (20.0)
≥ 100,000	114 (88.4)	51 (98.1)	91 (88.3)	8 (80.0)
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)				
Mean (SD)	6.1 (0.76)	6.2 (0.56)	5.9 (0.78)	5.7 (1.25)
Median	6.2	6.2	6.1	5.8
Min – Max	2.7 – 7.4	4.1 – 7.2	3.3 – 7.1	2.9 – 7.4
Prior HCV treatment history, n (%)				
T-naïve	94 (72.9)	37 (71.2)	46 (44.7)	7 (70.0)
T-exp	35 (27.1)	15 (28.8)	57 (55.3)	3 (30.0)
IFN-based treatment	35 (27.1)	14 (26.9)	24 (23.3)	3 (30.0)
DAA-based treatment	0	1 (1.9)[c]	33 (32.0)	0
Response to prior HCV therapy, n (%)				
Nonresponder	5 (3.9)	2 (3.8)	5 (4.9)	1 (10.0)
Breakthrough	2 (1.6)	0	13 (12.6)	0
Relapser	17 (13.2)	8 (15.4)	28 (27.2)	1 (10.0)
Unknown/Other[d]	11 (8.5)	5 (9.6)	11 (10.7)	1 (10.0)
Baseline fibrosis stage[e]				
F0 – F1, n (%)	52 (81.3)	17 (85.0)	10 (17.9)	0
F2, n (%)	3 (4.7)	1 (5.0)	0	1 (100)
F3, n (%)	8 (12.5)	2 (10.0)	4 (7.1)	0
F4, n (%)	1 (1.6)[f]	0	42 (75.0)	0
Missing data, n	65	32	47	9

Characteristic	Substudy 1		Substudy 2	
	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve		HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10
Baseline Child-Pugh score (Cirrhotics only), n (%)				
< 6	-	-	57 (89.1)	-
6	-	-	7 (10.9)	-
Baseline ALT (U/L)				
Mean (SD)	42.6 (30.57)	39.6 (38.56)	64.7 (51.17)	23.2 (12.93)
Median	33.0	28.5	48.0	18.0
Min – Max	11.0 – 211.0	13.0 – 200.0	7.0 – 288.0	9.0 – 42.0
Baseline total bilirubin (µmol/L)				
Mean (SD)	-	-	13.5 (6.34)	6.8 (1.98)
Median	-	-	12.0	6.8
Min – Max	-	-	3.4 – 46.2	3.4 – 10.3
Baseline direct bilirubin (µmol/L)				
Mean (SD)	-	-	4.7 (2.31)	2.2 (0.83)
Median	-	-	3.4	1.7
Min – Max	-	-	1.7 – 15.4	1.7 – 3.4
Baseline indirect bilirubin (µmol/L)				
Mean (SD)	-	-	8.9 (4.65)	4.5 (1.65)
Median	-	-	8.6	3.4
Min – Max	-	-	3.4 – 35.9	3.4 – 8.6
Baseline platelet count (10^9/L), n (%)				
< 100	3 (2.3)	1 (1.9)	26 (25.2)	1 (10.0)
≥ 100	126 (97.7)	51 (98.1)	77 (74.8)	9 (90.0)
Baseline platelet count (10^9/L)				
Mean (SD)	209.4 (59.73)	199.7 (48.94)	135.5 (51.33)	182.7 (74.81)
Median	210.0	205.5	125.0	165.0
Min – Max	83.0 – 419.0	82.0 – 293.0	49.0 – 281.0	95.0 – 328.0

	Substudy 1		Substudy 2	
	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve		HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic
Characteristic	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10
eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
Mean (SD)	69.4 (14.19)	66.8 (14.18)	-	-
Median	69.3	63.5	-	-
Min – Max	29.8 – 107.7	37.4 – 102.0	-	-
Subject on hemodialysis, n (%)				
Yes	-	-	2 (1.9)	2 (20.0)
No	-	-	101 (98.1)	8 (80.0)
History of diabetes, n (%)				
Yes	17 (13.2)	8 (15.4)	16 (15.5)	5 (50.0)
No	112 (86.8)	44 (84.6)	87 (84.5)	5 (50.0)

ALT = alanine aminotransferase; BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; IFN = interferon; IL28B = Interleukin 28B; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; T-exp = treatment-experienced; T-naïve = treatment-naïve

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. Central laboratory is located in Japan.

c. Subject 11702 received simeprevir before entry into the study and was considered a protocol deviation. See Study M15-594 CSR Section 10.2 for further details.

d. Unknown/Other = Unknown or unable to specify: insufficient data to categorize as null or partial responder.

e. Percentages were calculated on the basis of nonmissing values.

f. Subject 16001 had a screening Fibrotest score of 0.8 (F4), but had a Screening discriminant score of –0.9576, indicating that the subject was noncirrhotic.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2.4, Table 14.1__3.1.1–Table 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2.1–Table 14.1__3.2.4

表 2.7.4-39. その他の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M15-828 試験）

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Age, years		
Mean (SD)	57.46 (13.07)	58.89 (13.64)
Median	57.00	58.00
Min – Max	26.00 – 83.00	21.00 – 84.00
BMI, kg/m^2		
Mean (SD)	22.86 (3.31)	23.05 (4.20)
Median	22.79	22.67
Min – Max	14.19 – 33.61	16.77 – 35.01
HCV genotype and subtype (by central laboratory), n (%)		
GT2 no subtype	40 (44.4)	18 (39.1)
GT2a	1 (1.1)	1 (2.2)
GT2a/c	28 (31.1)	15 (32.6)
GT2b	21 (23.3)	12 (26.1)
HCV genotype and subtype (by phylogenetic analysis), n (%)		
GT2a	65 (72.2)	30 (65.2)
GT2b	25 (27.8)	16 (34.8)
IL28B genotype, n (%)		
CC	67 (74.4)	37 (80.4)
non-CC	23 (25.6)	9 (19.6)
CT	21 (23.3)	8 (17.4)
TT	2 (2.2)	1 (2.2)
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%)		
< 100,00	15 (16.7)	5 (10.9)
≥ 100,000	75 (83.3)	41 (89.1)
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)		
Mean (SD)	6.0 (0.81)	6.1 (0.79)
Median	6.3	6.2
Min – Max	3.7 – 7.2	3.9 – 7.2

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Prior HCV treatment history, n (%)		
Naïve	75 (83.3)	38 (82.6)
Experienced	15 (16.7)	8 (17.4)
Response to prior IFN-based therapy subjects, n (%)		
Nonresponder	1 (1.1)	0
Breakthrough	0	0
Relapse	9 (10.0)	7 (15.2)
Unknown[a]	2 (2.2)	1 (2.2)
Other[a]	3 (3.3)	0
Baseline fibrosis stage,[b] n (%)		
F0 – F1	29 (74.4)	16 (76.2)
F2	6 (15.4)	4 (19.0)
F3	4 (10.3)	1 (4.8)
Missing data,[c] n	51	25
Baseline ALT		
Mean (SD)	49.0 (42.84)	63.3 (71.24)
Median	30.5	37.0
Min – Max	11.0 – 224.0	10.0 – 368.0
Baseline platelet count (10^9/L), n (%)		
< 100	1 (1.1)	2 (4.3)
≥ 100	89 (98.9)	44 (95.7)
Baseline platelet count (10^9/L)		
Mean (SD)	196.5 (51.61)	187.7 (65.66)
Median	192.0	184.0
Min – Max	87.0 – 368.0	88.0 – 443.0
eGFR (mL/min/1.73 m^2)		
Mean (SD)	77.3 (16.06)	78.1 (14.88)
Median	74.3	75.0
Min – Max	51.0 – 131.9	50.4 – 118.4

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Baseline albumin (G/L)		
Mean (SD)	43.8 (2.86)	43.7 (2.91)
Median	44.0	44.0
Min – Max	36.0 – 52.0	36.0 – 51.0
< 35, n (%)	0	0
≥ 35, n (%)	90 (100)	46 (100)
History of diabetes, n (%)		
Yes	7 (7.8)	3 (6.5)
No	83 (92.2)	43 (93.5)

BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. Unknown/Other = Unknown or unable to specify: insufficient data to categorize as null or partial responder.

b. Percentages were calculated on the basis of nonmissing values.

c. Missing because Discriminant score was used to show the subject was non-cirrhotic.

Notes: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 14.1 2.2, Table 14.1 3.1, Table 14.1 3.2

表 2.7.4-40. その他の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性（M15-594 試験及び M15-828 試験）

	Without Severe Renal Impairment[a]			With Severe Renal Impairment[a]	
Characteristic	**Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258**	**Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62**	**Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320**	**GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]**	**Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332**
Age, years					
Mean (SD)	60.9 (12.74)	69.7 (10.30)	62.6 (12.77)	67.7 (7.51)	62.8 (12.64)
Median	62.0	72.0	64.5	68.5	65.0
Min – Max	21.0 – 86.0	44.0 – 85.0	21.0 – 86.0	54.0-78.0	21.0 – 86.0
BMI, kg/m^2					
Mean (SD)	23.4 (3.61)	23.3 (4.32)	23.4 (3.75)	22.2 (3.57)	23.3 (3.74)
Median	23.2	22.9	23.0	20.7	23.0
Min – Max	14.2 – 33.6	15.2 – 38.0	14.2 – 38.0	18.9 – 30.9	14.2 – 38.0
HCV genotype (by central laboratory), n (%)					
GT1	157 (60.9)	42 (67.7)	199 (62.2)	3 (25.0)	202 (60.8)
GT2	91 (35.3)	18 (29.0)	109 (34.1)	9 (75.0)	118 (35.5)
GT3	10 (3.9)	2 (3.2)	12 (3.8)	0	12 (3.6)
Prior HCV treatment history, n (%)					
Treatment-naïve	174 (67.4)	39 (62.9)	213 (66.6)	9 (75.0)	222 (66.9)
Treatment-experienced	84 (32.6)	23 (37.1)	107 (33.4)	3 (25.0)	110 (33.1)

Characteristic	Without Severe Renal Impairment[a]			With Severe Renal Impairment[a]	Overall
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Baseline fibrosis stage, n (%)					
F0 – F1	91 (77.8)	0	91 (57.6)	0	91 (56.9)
F2	9 (7.7)	0	9 (5.7)	1 (50.0)	10 (6.3)
F3	16 (13.7)	0	16 (10.1)	0	16 (10.0)
F4	1 (0.9)	41 (100)	42 (26.6)	1 (50.0)	43 (26.9)
Missing data, n	141	21	162	10	172
Baseline platelet count (10^9/L), n (%)					
< 100	7 (2.7)	21 (33.9)	28 (8.8)	3 (25.0)	31 (9.3)
≥ 100	251 (97.3)	41 (66.1)	292 (91.3)	9 (75.0)	301 (90.7)
Baseline albumin (G/L), n (%)					
< 35	0	3 (4.8)	3 (0.9)	0	3 (0.9)
≥ 35	258 (100)	59 (95.2)	317 (99.1)	12 (100)	329 (99.1)
History of diabetes, n (%)					
Yes	25 (9.7)	14 (22.6)	39 (12.2)	6 (50.0)	45 (13.6)
No	233 (90.3)	48 (77.4)	281 (87.8)	6 (50.0)	287 (86.4)

BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. Includes 2 subjects with cirrhosis.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.1__6.2, Table 2.1__7.1

表 2.7.4-41. グレード 3 以上の有害事象の要約（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1b, Noncirrhotic	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52
Any Grade ≥ 3 TEAE	3 (2.3)	4 (7.7)
胃腸障害		
便秘	0	1 (1.9)
肝胆道系障害		
急性胆管炎	0	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症		
靭帯捻挫	0	1 (1.9)
胸骨骨折	0	1 (1.9)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害		
血管浮腫	0	1 (1.9)
血管障害		
高血圧	3 (2.3)	0

GLE/PIB = GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily;
TEAE = treatment-emergent adverse event

a. MedDRA version 19.0.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 49

表 2.7.4-42. グレード 3 以上の有害事象の要約（M15-594 試験，サブスタディ 2）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[b] with Cirrhosis Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[b] Noncirrhotic Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10	Arms C and D GLE/PIB N = 113
Any Grade ≥ 3 TEAE	1 (1.0)	3 (30.0)	4 (3.5)
臨床検査			
血中クレアチニン増加	0	1 (10.0)	1 (0.9)
尿中蛋白陽性	0	1 (10.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害			
水分過負荷	0	1 (10.0)	1 (0.9)
血管障害			
高血圧	1 (1.0)	0	1 (0.9)

DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 50

表 2.7.4-43. グレード 3 以上の有害事象の要約（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Any Grade ≥ 3 TEAE	1 (1.1)	2 (4.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	0	1 (2.2)
感染症および寄生虫症		
肺炎	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		
関節リウマチ	0	1 (2.2)
精神障害		
うつ病	1 (1.1)	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily;
TEAE = treatment-emergent adverse event

a. MedDRA version 19.0.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 28

表 2.7.4-44. グレード 3 以上の有害事象の要約（M15-594 試験及び M15-828 試験）

System Organ Class Preferred Term, n (%)[a]	Without Severe Renal Impairment[b]			With Severe Renal Impairment[b]	Overall
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 258	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 62	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[c]	GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 332
Any Grade ≥ 3 TEAE	4 (1.6)	1 (1.6)	5 (1.6)	3 (25.0)	8 (2.4)
臨床検査					
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (8.3)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (8.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害					
水分過負荷	0	0	0	1 (8.3)	1 (0.3)
精神障害					
うつ病	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血管障害					
高血圧	3 (1.2)	1 (1.6)	4 (1.3)	0	4 (1.2)

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. MedDRA version 19.0.

b. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

c. Includes 2 subjects with cirrhosis.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.2 4.1

表 2.7.4-45. 死亡に至った有害事象（海外 Phase 2 and 3 Analysis Set）

Subject Age/Sex/Race	Duration of Exposure[a] (Days)	Day of Onset[b]	Preferred Term[c]	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Significant Medical History/ Alternative Etiology(ies)
Study M15-410					
1301 6[redacted]/male/white	85	156 (71)	遠隔転移を伴う肝癌	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	No significant medical history/ metastatic hepatocellular carcinoma with metastases to bone and lung
Study M14-868					
2305 6[redacted]/male/white	86	227 (141)	肺炎	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	History of chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and congestive heart failure/chronic obstructive pulmonary disease
Study M13-590					
133102 4[redacted]/female/black or African American	85	99 (14)	死亡	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	History of gastric bypass for obesity, heartburn, hypothyroidism, osteomyelitis, former injection drug abuse (on methadone for opiate substitution), and smoker /unknown cause pending autopsy report
Study M13-594					
162309 2[redacted]/male/white	56	133 (77)	偶発的過量投与	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	History of suicidal ideation, anxiolytic and opioid dependence, intravenous drug use, opioid overdose/pre-existing condition

Subject Age/Sex/Race	Duration of Exposure[a] (Days)	Day of Onset[b]	Preferred Term[c]	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Significant Medical History/ Alternative Etiology(ies)
Study M14-172					
103505 4[redacted]/male/white	84	143 (59)	脳出血	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	History of von Willebrand disease Type III and previous bleeding episodes, including cerebral hemorrhages/cerebral hemorrhage related to hemophilia
Study M15-462					
101602 4[redacted]/male/Asian	85	99 (14)	脳出血	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	History of hypertension, end-stage renal failure, type 2 diabetes/ uncontrolled hypertension
Study M14-867					
3408 6[redacted]/female/white	29	29	腺癌	No reasonable possibility/ No reasonable possibility	History of renal insufficiency and hypoechoic lymph nodes/enlarged peripancreatic nodes

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE = glecaprevir; PIB = pibrentasvir; QD = once daily

a. All subjects received coformulated GLE/PIB 300 mg/120 mg QD or coadministered GLE 300 mg QD and PIB 120 mg QD.

b. Numbers in parentheses indicate the number of days after the last dose of study drug.

c. Preferred terms reported as having an outcome of death.

Cross reference: rd160155-iss Table 2.2 9.7; Study M15-410 CSR Table 14.3 2.1.1, Section 14.3 3; Study M14-868 CSR Table 14.3 2.1.1, Section 14.3 3; Study M13-590 CSR Table 14.3 2.1, Table 14.3 2.3, Section 14.3 3; Study M13-594 CSR Table 14.3 2.1, Section 14.3 3; Study M14-172 CSR Table 14.3 2.1, Section 14.3 3; Study M15-462 CSR Table 14.3 2.1, Table 14.3 2.3, Section 14.3 3; Study M14-867 CSR Table 14.3 2.1, Table 14.3 2.3, Section 14.3 3

表 2.7.4-46. 重篤な有害事象が発現した被験者（海外 Phase 2 and 3 Analysis Set）

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
Study M14-868						
1012 6[redacted]/female/white	88	胸水	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP	None
2018 3[redacted]/male/white	30	胆嚢炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	IMP	None
2703 6[redacted]/female/Asian	85	肝新生物	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
3002 6[redacted]/female/white	37	皮膚有棘細胞癌	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	IMP	None
4011 5[redacted]/male/white	45	結腸癌	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
4203 2[redacted]/female/white	6	虫垂炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
6810 6[redacted]/male/white	71	統合失調症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, DIS, LT	None
7010 5[redacted]/male/white	9	狭心症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
7204 6[redacted]/female/white	100 (15)	脛骨骨折	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
8007 5[redacted]/male/white	81	臍ヘルニア	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
8408 5[redacted]/male/white	72 (15)	尿路性敗血症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP, LT	None
8707 6[redacted]/female/white	63 (6)	蜂巣炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
Study M15-410						
2223 6[redacted]/male/white	11	ウイルス性消化管感染	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
3722 5[redacted]/male/white	28	創傷感染	No reasonable possibility/no reasonable possibility	1	HOS	None
4527 6[redacted]/male/white	100	背部痛	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	Interruption of study drug
Study M14-867						
3408 6[redacted]/female/white	29	腺癌	No reasonable possibility/no reasonable possibility	5	HOS, DEATH	Discontinued study drug
Study M15-464						
104203 5[redacted]/female/white	95 (10)	痔核	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	DIS, IMP	None
806202 5[redacted]/female/white	79	足関節部骨折	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
	79	関節脱臼	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
408210 6[redacted]/female/Asian	112 (28)	胆管結石	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
Study M13-590						
124107 4[redacted]/female/white	81	過敏性腸症候群	No reasonable possibility/no reasonable possibility	1	HOS	None
133102 4[redacted]/female/black or African American	54	誤嚥性肺炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	Drug interrupted
	99 (14)	死亡	No reasonable possibility/no reasonable possibility	5	Death	None
140106 7[redacted]/male/white	29	心房細動	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	IMP	None
262104 3[redacted]/female/black or African American	102 (18)	気管支炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
102103 5[redacted]/male/white	82 (24)	自殺企図	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	None
	82 (24)	動脈損傷	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	None
172105 6[redacted]/male/white	26	不安定狭心症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
201105 6[redacted]/female/Asian	2	橈骨骨折	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
243105 4[redacted]/female/white	64 (8)	子宮平滑筋腫	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
326104 6[redacted]/female/Asian	4	一過性脳虚血発作	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
Study M13-594						
102302 6[redacted]/male/white	38	四肢損傷	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
107304 5[redacted]/male/white	67	肺炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	Drug interrupted
120301 5[redacted]/female/white	72	再発副鼻腔および鼻腔悪性新生物	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	IMP	Drug withdrawn
156311 6[redacted]/female/white	48	急性呼吸不全	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	None
	48	低酸素症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	None
167303 4[redacted]/female/white	72 (15)	稽留流産	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	IMP	None
135303 4[redacted]/female/white	25	眼部単純ヘルペス	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
	25	潰瘍性角膜炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
162309 2[redacted]/male/white	51	依存[b]	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	IMP	None
174308 2[redacted]/male/white	51	偶発的過量投与[b]	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	Drug interrupted
	51	中毒[b]	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	Drug interrupted

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
Study M15-462						
802602 6[redacted]/male/black	80	高血圧	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	Drug withdrawn
	80	高血圧クリーゼ	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	Drug withdrawn
	111 (28)	転倒	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
	111 (28)	膝蓋骨骨折	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
905603 5[redacted]/male/white	54	大腿骨骨折	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
909605 4[redacted]/female/white	26	肺水腫	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
	63	僧帽弁狭窄症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
	73	僧帽弁狭窄症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
	76	高カリウム血症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS	Drug interrupted
	97 (13)	水分過負荷	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
306601 5[redacted]/male/white	12	うっ血性心不全	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
	20	腎機能障害	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
606604 4[redacted]/male/white	57	末期腎疾患	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, LT	None
908601 7[redacted]/male/black or African American	115 (30)	多汗症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
	115 (30)	悪心	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
908604 7[redacted]/male/black or African American	93 (9)	処置による出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
908605 6[redacted]/male/black or African American	70	うっ血性心不全	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	Drug withdrawn
	70	高血圧性心筋症	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	Drug withdrawn
	70	肺水腫	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	Drug withdrawn
	70	高血圧クリーゼ	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	Drug withdrawn
303602 8[redacted]/male/white	39	インフルエンザ	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
303603 6[redacted]/male/white	5	胃腸出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	Drug interrupted
	49 (22)	胃腸出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	Not applicable
303604 5[redacted]/male/American Indian or Alaska native	97 (12)	上腹部痛	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
103604 5[redacted]/male/white	45	うっ血性心不全	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
203603 6[redacted]/male/white	20	胃腸出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
203605 5[redacted]/male/black or African American	104 (20)	腎出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, DIS, IMP, LT	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
204601 6[redacted]/female/black or African American	40	顔面不全麻痺	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
204605 7[redacted]/male/black or African American	25	筋力低下	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
202601 5[redacted]/male/white	115 (29)	慢性腎臓病	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP	None
701602 5[redacted]/male/Native Hawaiian or other Pacific Islander	9	感染性瘻孔	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
	37	カテーテル留置部位感染	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
	92 (6)	上大静脈閉塞	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
504601 4[redacted]/male/white	67	後腹膜血腫	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS, DIS, IMP	None
	75	十二指腸潰瘍	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, DIS, IMP	Drug interrupted
504605 7[redacted]/male/white	84	血腫	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, DIS, IMP	None
102601 6[redacted]/male/white	27	肺炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
101601 6[redacted]/male/white	70	四肢損傷	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
	70	創傷感染	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	None
101602 4[redacted]/male/Asian	99 (14)	脳出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	5	HOS, IMP, LT, Death	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
403607 4[redacted]/female/black or African American	57	腎膿瘍	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
404604 7[redacted]/male/white	14	丹毒	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None
Study M13-583						
303402 4[redacted]/male/ white	11	一過性脳虚血発作	Reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS, IMP	Drug withdrawn
	36 (24)	一過性脳虚血発作	Reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS, IMP	None
Study M14-172						
103505 4[redacted]/male/white	9	鼻出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
104505 6[redacted]/female/black or African American	107 (23)	低血糖	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	IMP	None
203507 6[redacted]/male/white	22	食道静脈瘤出血	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS, IMP	Drug interrupted
301501 4[redacted]/male/white	91 (7)	アルコール乱用	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
302504 7[redacted]/female/white	35	腫瘍マーカー上昇	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
403502 4[redacted]/male/white	40	直腸膿瘍	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None

Subject Age/Sex/Race	Day of Onset[a]	Preferred Term	Investigator Relationship/ AbbVie Relationship to DAA Study Drug	Grade	Reason Serious	Action Taken with Study Drug
503502 5[redacted]/male/white	92 (8)	肝細胞癌	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS, IMP, LT	None
504501 6[redacted]/female/white	6	尿路感染	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
603504 5[redacted]/female/white	40	肝細胞癌	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	IMP	None
606503 8[redacted]/male/white	104 (19)	眼内炎	No reasonable possibility/no reasonable possibility	4	HOS	None
	104 (19)	失神	No reasonable possibility/no reasonable possibility	3	HOS	None
612516 5[redacted]/Male/White	14	胃潰瘍	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	Drug interrupted
	16	高血糖	No reasonable possibility/no reasonable possibility	2	HOS	None

DAA = direct-acting antiviral agent; DIS = persistent or significant disability; GLE = glecaprevir; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; IMP = important medical or surgical intervention; LT = life threatening; PIB = pibrentasvir; QD = once daily

a. Number in parentheses indicates days after last dose of study drug.

b. Not with study drug.

Note: All subjects received coformulated GLE/PIB 300 mg/120 mg QD or coadministered GLE 300 mg QD and PIB 120 mg QD.

Cross reference: Study M14-868 CSR Table 14.3 2.2.2, Table 14.3 2.2.3, Table 14.3 2.2.4; Study M15-410 CSR Table 14.3 2.2.2; Study M14-867 CSR Table 14.3 2.2; Study M15-464 CSR Table 14.3 2.2.1; Study M13-590 CSR Table 14.3 2.2; Study M13-594 CSR Table 14.3 2.2; Study M15-462 CSR Table 14.3 2.2; Study M13-583 CSR Table 14.3 2.2; Study M14-172 CSR Table 14.3 2.2

表 2.7.4-47. 治験薬の投与中止に至った有害事象（M15-594 試験）

Subject No. Age/Sex Study Arm	Subject Characteristics	Day of Onset/End[a]	AE Preferred Term	Relationship to Study Drugs[b]	Severity (Grade)	Serious TEAE?	Other Cause of Event[b]/ Significant Medical History	Action Taken	
								Study Drugs	Other
GLE/PIB 8 or 12 Weeks									
12803 7[redacted]/F Arm C	Cirrhotic; without severe renal impairment	16/43	薬疹	RP	2	No	None	D/C	Concomitant medication given
13708 7[redacted]/F Arm C	Cirrhotic; without severe renal impairment	12/29	薬疹	RP	2	No	None	D/C	Concomitant medication given
OBV/PTV/r 12 Weeks									
10509 7[redacted]/F Arm B	Noncirrhotic; without severe renal impairment	59/74	食欲減退	RP	3	Yes (HOS)	None/Chronic gastritis, constipation, hypertension, hyperlipidemia	D/C	Concomitant medication given
		59/74	便秘	RP	3	Yes (HOS)	None/Chronic gastritis, constipation, hypertension, hyperlipidemia	D/C	Concomitant medication given
		59/63	急性胆管炎	RP	3	Yes (HOS)	None/Chronic gastritis, constipation, hypertension, hyperlipidemia	D/C	Concomitant medication given

D/C = discontinued; F = female; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; RP = reasonable possibility

a. Day 1 was the first day of study drug administration.

b. Investigator's opinion.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 14.3__2.4, Appendix 16.2__2.14, Appendix 16.2__2.15, Appendix 16.2__4.2.1

表 2.7.4-48. 治験薬の投与中止に至った有害事象（M15-828 試験）

Subject No. Age/Sex Study Arm	Subject Characteristics	Day of Onset/End[a]	AE Preferred Term	Relationship to Study Drugs[b]	Severity (Grade)	Serious TEAE?	Other Cause of Event[b]/ Significant Medical History	Action Taken	
								Study Drugs	Other
GLE/PIB 8 Weeks									
25402 5[redacted]/M Arm A	Noncirrhotic; without severe renal impairment	18/23	悪心	RP	2	No	None/None	D/C	None
		18/23	嘔吐	RP	2	No	None/None	D/C	None
SOF + RBV 12 Weeks									
24202 8[redacted]/M Arm B	Noncirrhotic; without severe renal impairment	8/ongoing	倦怠感	RP	1	No	None/Cardiac arrhythmia	D/C	D/C study

D/C = discontinued; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; M = male; RP = reasonable possibility; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Day 1 was the first day of study drug administration.

b. Investigator's opinion.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 14.3 2.4, Appendix 16.2 4.2.1

表 2.7.4-49. 治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者（M13-583 試験）

Subject Number	Preferred Term (MedDRA v19.0)	Study Day Onset	Toxicity Grade/Relationship to DAA
200402	不安	10	Grade 2/No reasonable possibility
303402	一過性脳虚血発作	11	Grade 2/Reasonable possibility
100402	消化不良	70	Grade 2/Reasonable possibility

DAA = direct-acting antiviral agent

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 22

表 2.7.4-50. 肝細胞癌関連事象（海外 Phase 2 and 3 Analysis Set）

Subject/ Study	Prior Treatment History	Day of Onset[a]	Relevant Medical History	Achieved SVR_{12}
2703/ M14-868	RBV, pegIFN	85	Cirrhosis, liver nodules	Yes
503502/ M14-172	Treatment-naïve	92 (8)	Cirrhosis	Yes
603504/ M14-172	Treatment-naïve	40	Cirrhosis	Yes
1301/ M15-410	RBV, pegIFN, TVR	156 (71)	No Cirrhosis	No[b]
3623/ M15-410	RBV, DCV, SIM, SOF	122 (37)	Cirrhosis, benign hepatic nodules	Yes
3921/ M15-410	LDV/SOF, RBV	189 (105)	Cirrhosis	Yes

DCV = daclatasvir; LDV = ledipasvir; pegIFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin; SIM = simeprevir; SOF = sofosbuvir; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks postdosing; TVR = telaprevir

a. Days in parentheses indicate days since the last dose of study drug.

b. Subject died 99 days after completing 12 weeks of treatment with study drugs and did not return for the Post-Treatment Week 12 Visit.

Cross reference: Study M14-868 CSR Section 11.1.1.4, Section 12.2.3.1.2, Appendix 16.2 7.3.3; Study M14-172 CSR Section 12.2.3, Appendix 16.2 7.3.2, Section 11.1.1.5; Study M15-410 CSR Appendix 16.2 7.3.2, Section 11.1.1.4, Section 11.1.3.4, Section 12.3.1.3.2

表 2.7.4-51. ベースラインから投与期の最終来院時までの血液学的検査の平均変化量（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve			
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129		Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Hemoglobin, g/L	137.8	-3.6 (6.3)	132.5	-5.1 (7.2)
Hematocrit, Fraction[a]	0.421	-0.015 (0.020)	0.408	-0.025 (0.022)
Erythrocyte count, × 10^{12}/L	4.52	-0.12 (0.21)	4.38	-0.16 (0.23)
Reticulocyte count, × 10^{9}/L	74.488	-4.450 (15.262)	69.538	-2.462 (17.521)
Leukocyte count, × 10^{9}/L	4.80	0.51 (0.97)	4.79	0.43 (1.66)
Total neutrophil count, × 10^{9}/L	2.762	0.326 (0.754)	2.739	0.192 (1.143)
Total lymphocyte count, × 10^{9}/L	1.591	0.180 (0.331)	1.619	0.182 (0.437)
Monocyte count, × 10^{9}/L	0.273	-0.002 (0.063)	0.276	-0.005 (0.089)
Eosinophil count, × 10^{9}/L[a]	0.136	0.009 (0.071)	0.120	-0.021 (0.053)
Basophil count, × 10^{9}/L	0.038	-0.003 (0.013)	0.033	-0.004 (0.013)
Platelet count, × 10^{9}/L	209.4	-12.6 (26.2)	199.7	-12.6 (34.6)
Prothrombin time, sec	10.3	0.0 (0.3)	10.2	0.0 (0.4)
aPTT, sec[b]	25.4	-1.0 (1.4)	25.3	-2.2 (1.6)
INR, ratio	0.940	-0.018 (0.059)	0.929	-0.015 (0.053)

Δ = change; aPTT = activated partial thromboplastin time; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; INR = International normalized ratio; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; SD = standard deviation

a. $P < 0.01$.

b. $P < 0.001$.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 14.3__4.1.1.1

表 2.7.4-52. ベースラインから投与期の最終来院時までの血液学的検査の平均変化量（M15-594 試験、サブスタディ 2）

	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis		HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic			
	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103		Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10		Arms C and D GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 113	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Hemoglobin, g/L	135.5	–3.4 (7.26)	117.6	–7.0 (7.42)	133.9	–3.7 (7.31)
Hematocrit, Fraction	0.414	–0.019 (0.232)	0.359	–0.022 (0.0193)	0.409	–0.019 (0.0229)
Erythrocyte count, $\times 10^{12}$/L	4.27	–0.08 (0.230)	3.80	–0.19 (0.202)	4.23	–0.09 (0.229)
Reticulocyte count, $\times 10^{9}$/L	70.505	–3.204 (15.3593)	54.800	–4.400 (14.1594)	69.115	–3.310 (15.2011)
Leukocyte count, $\times 10^{9}$/L	4.32	0.46 (0.864)	6.08	0.10 (1.362)	4.48	0.43 (0.916)
Total neutrophil count, $\times 10^{9}$/L	2.368	0.240 (0.7354)	3.958	–0.080 (0.7968)	2.509	0.212 (0.7429)
Total lymphocyte count, $\times 10^{9}$/L	1.551	0.214 (0.3469)	1.505	0.163 (0.4353)	1.547	0.209 (0.3536)
Monocyte count, $\times 10^{9}$/L	0.249	0.009 (0.0578)	0.349	–0.029 (0.0590)	0.258	0.006 (0.0586)
Eosinophil count, $\times 10^{9}$/L	0.119	0.001 (0.0722)	0.223	0.050 (0.2070)	0.128	0.006 (0.0916)
Basophil count, $\times 10^{9}$/L	0.035	–0.001 (0.0148)	0.048	–0.007 (0.0134)	0.036	–0.002 (0.0147)
Platelet count, $\times 10^{9}$/L	135.5	–0.4 (21.04)	182.7	–3.1 (21.70)	139.7	–0.6 (21.02)
Prothrombin time, sec	10.9	–0.1 (0.50)	10.3	0.1 (0.31)	10.8	–0.1 (0.49)
aPTT, sec	26.4	–1.8 (2.62)	24.4	–0.8 (1.31)	26.2	–1.7 (2.54)
Prothrombin INR, ratio	1.004	–0.031 (0.0744)	0.950	–0.020 (0.0632)	0.999	–0.030 (0.0733)

Δ = change; aPTT = activated partial thromboplastin time; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; INR = international normalized ratio; SD = standard deviation

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 14.3 4.1.1.2

表 2.7.4-53. ベースラインから投与期の最終来院時までの血液学的検査の平均変化量（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve			
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90		Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Hemoglobin, g/L[a]	138.1	−0.7 (8.04)	140.3	−15.2 (12.14)
Hematocrit, Fraction[b]	0.415	−0.011 (0.0248)	0.422	−0.021 (0.0305)
Erythrocyte count, × 10^{12}/L[a]	4.42	-0.03 (0.267)	4.46	−0.46 (0.417)
Reticulocyte count, × 10^{9}/L[a]	73.611	−1.200 (14.7070)	86.587	125.348 (87.3832)
Leukocyte count, × 10^{9}/L[b]	5.21	0.21 (1.035)	5.39	−0.19 (1.145)
Total neutrophil count, × 10^{9}/L	2.936	0.095 (0.7782)	3.257	0.101 (1.0816)
Total lymphocyte count, × 10^{9}/L[a]	1.848	0.074 (0.4189)	1.696	−0.269 (0.3423)
Monocyte count, × 10^{9}/L[b]	0.279	0.013 (0.0801)	0.314	−0.023 (0.0889)
Eosinophil count, × 10^{9}/L	0.114	0.024 (0.0520)	0.090	0.011 (0.0383)
Basophil count, × 10^{9}/L[c]	0.034	0.005 (0.0131)	0.032	−0.002 (0.0120)
Platelet count, × 10^{9}/L[a]	196.5	5.2 (25.80)	187.7	32.9 (34.29)
Prothrombin time, sec[c]	10.5	−0.1 (0.31)	10.5	0.0 (0.28)
aPTT, sec	25.4	−1.0 (0.99)	25.3	−0.8 (1.28)
Prothrombin INR, ratio	0.938	−0.010 (0.0520)	0.948	−0.007 (0.0574)

Δ = change; aPTT = activated partial thromboplastin time; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; INR = International normalized ratio; SD = standard deviation; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. $P < 0.001$.

b. $P < 0.05$.

c. $P < 0.01$.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 30

表 2.7.4-54. ベースラインから投与期の最終来院時までの生化学的検査の平均変化量（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve			
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129		Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Creatinine, µmol/L	67.8	2.7 (9.6)	68.0	-0.3 (12.0)
Calculated creatinine clearance, mL/s	1.317	-0.038 (0.128)	1.193	-0.016 (0.205)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	1.157	-0.042 (0.152)	1.114	-0.001 (0.171)
BUN, mmol/L	5.25	0.13 (1.28)	5.70	0.02 (1.37)
Calcium, mmol/L	2.398	0.015 (0.080)	2.407	0.012 (0.090)
Magnesium, mmol/L	0.869	-0.012 (0.060)	0.855	-0.011 (0.060)
Sodium, mmol/L	139.7	-0.1 (1.8)	139.2	0.0 (1.7)
Potassium, mmol/L	4.01	-0.01 (0.26)	4.05	-0.07 (0.35)
Chloride, mmol/L	102.7	0.2 (2.0)	102.5	0.2 (2.4)
Bicarbonate, mmol/L	24.6	-1.0 (1.7)	24.2	-0.8 (2.1)
Glucose, mmol/L	5.86	0.01 (0.76)	5.97	-0.11 (1.19)
Insulin, pmol/L	60.948	-0.157 (98.317)	46.274	3.885 (28.848)
Albumin, g/L[a]	44.6	-0.6 (2.1)	43.9	0.3 (2.4)
Total protein, g/L	76.5	-0.9 (3.9)	75.6	0.2 (4.1)
Cholesterol, mmol/L	4.849	0.080 (0.628)	4.850	0.143 (0.590)

Δ = change; BL = baseline; BUN = blood urea nitrogen; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; SD = standard deviation

a. $P < 0.05$.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 14.3__4.1.2.1

表 2.7.4-55. ベースラインから投与期の最終来院時までの生化学的検査の平均変化量（M15-594 試験，サブスタディ 2）

	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis		HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic			
	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103		Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10		Arms C and D GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 113	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Creatinine, µmol/L	85.4	1.6 (13.99)	340.4	37.1 (95.38)	108.0	4.8 (31.81)
Calculated creatinine clearance, mL/s	1.186	−0.041 (0.1471)	0.302	−0.013 (0.0399)	1.108	−0.038 (0.1411)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	1.076	−0.028 (0.1293)	0.302	−0.011 (0.0383)	1.008	−0.026 (0.1239)
BUN, mmol/L	5.83	0.25 (1.271)	14.78	1.68 (5.168)	6.62	0.38 (1.945)
Calcium, mmol/L	2.366	0.017 (0.0828)	2.378	0.057 (0.1251)	2.367	0.021 (0.0873)
Magnesium, mmol/L	0.837	0.007 (0.0574)	0.880	0.070 (0.0615)	0.841	0.013 (0.0602)
Sodium, mmol/L	139.7	−0.3 (1.81)	139.5	−0.1 (2.42)	139.7	−0.3 (1.86)
Potassium, mmol/L	4.01	−0.03 (0.355)	4.33	0.18 (0.518)	4.04	−0.01 (0.374)
Chloride, mmol/L	103.1	0.2 (2.06)	103.4	−0.3 (4.14)	103.1	0.1 (2.29)
Bicarbonate, mmol/L	24.2	−0.8 (1.94)	22.2	−0.4 (2.98)	24.0	−0.8 (2.04)
Glucose, mmol/L	5.85	0.05 (0.792)	5.92	0.92 (1.276)	5.86	0.13 (0.873)
Insulin, pmol/L	78.722	−14.514 (84.8695)[b]	37.086	−3.773 (17.9699)[c]	74.937	−13.566 (81.2154)[d]
Albumin, g/L	41.8	0.9 (2.56)	41.4	−0.9 (3.21)	41.7	0.7 (2.66)
Total protein, g/L	77.4	−0.6 (4.00)	77.4	−0.8 (4.87)	77.4	−0.6 (4.06)
Cholesterol, mmol/L	4.351	0.108 (0.5855)	4.332	0.016 (0.6787)	4.349	0.100 (0.5915)

Δ = change; BL = baseline; BUN = blood urea nitrogen; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; SD = standard deviation

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. N = 93.

c. N = 9.

d. N = 102.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 14.3__4.1.2.2

表 2.7.4-56. ベースラインから投与期の最終来院時までの生化学的検査の平均変化量（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve			
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90		Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Creatinine, µmol/L[a]	64.0	2.7 (6.55)	62.7	0.0 (6.46)
Calculated creatinine clearance, mL/sec[b]	1.489	−0.068 (0.1530)	1.513	0.003 (0.1315)
eGFR, mL/min/1.73 m^2	1.289	−0.052 (0.1694)	1.302	0.005 (0.1392)
BUN, mmol/L	4.94	0.06 (0.991)	4.91	−0.02 (0.920)
Alkaline phosphatase[c]	70.5	13.6 (14.24)	77.6	-8.1 (10.19)
Calcium, mmol/L[c]	2.360	0.012 (0.0846)	2.381	−0.040 (0.0769)
Magnesium, mmol/L[c]	0.864	0.025 (0.0544)	0.869	0.076 (0.0527)
Sodium, mmol/L[b]	139.0	0.3 (1.43)	138.5	−0.7 (2.11)
Potassium, mmol/L	3.97	−0.01 (0.260)	4.04	−0.06 (0.302)
Phosphate, mmol/L[c]	1.125	0.053 (0.1214)	1.148	−0.027 (0.1242)
Chloride, mmol/L	102.8	0.2 (2.02)	102.2	−0.4 (2.14)
Bicarbonate, mmol/L	22.8	0.0 (1.62)	22.9	−0.4 (1.59)
Glucose, mmol/L	5.43	0.03 (0.646)	5.72	−0.01 (0.860)
Insulin, pmol/L[d]	46.539	−10.410 (55.1037)	59.561	−16.025 (88.3947)
Albumin, g/L	43.8	−0.1 (2.40)	43.7	−0.1 (2.43)
Total protein, g/L[b]	75.4	−0.6 (4.21)	77.3	−2.5 (3.07)
Cholesterol, mmol/L	4.668	0.058 (0.5629)	4.527	0.100 (0.6817)

Δ = change; BL = baseline; BUN = blood urea nitrogen; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; SD = standard deviation; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

a. $P < 0.05$.

b. $P < 0.01$.

c. $P < 0.001$.

d. Arm A, N = 79 at Final Treatment Visit; Arm B, N = 38 at Final Treatment Visit.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 33

表 2.7.4-57. 投与期中に血液学的検査パラメータがベースラインから最高グレード 3 以上の悪化を示した被験者数及びその割合（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
Variable (Criterion), n/N (%)	**Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129**	**Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52**
Hemoglobin (< 80 g/L)	0/129	0/52
Platelet count (< 50 × 10^9/L)	0/129	0/52
Leukocyte count (< 2.0 × 10^9/L)	0/129	0/52
Total neutrophil count (< 1 × 10^9/L)	2/129 (1.6)	0/52
Prothrombin INR ratio (> 2.0 × ULN)	0/129	0/52

aPTT = activated partial thromboplastin time; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; INR = international normalized ratio; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; ULN = upper limit of normal

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 53

表 2.7.4-58. 投与期中に血液学的検査パラメータがベースラインから最高グレード 3 以上の悪化を示した被験者数及びその割合（M15-594 試験，サブスタディ 2）

Variable (Criterion), n/N (%)	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103	HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10	Arms C and D GLE/PIB 8 or 12 Weeks N = 113
Hemoglobin (< 80 g/L)	0/103	0/10	0/113
Platelet count (< 50 × 10^9/L)	0/103	0/10	0/113
Leukocyte count (< 2.0 × 10^9/L)	0/103	0/10	0/113
Total neutrophil count (< 1 × 10^9/L)	1/103 (1.0)	0/10	1/113 (0.9)
Prothrombin INR (> 2.0 × ULN)	0/102	0/10	0/112

aPTT = activated partial thromboplastin time; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; INR = International normalized ratio; ULN = upper limit of normal

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 54

表 2.7.4-59. 投与期中に血液学的検査パラメータがベースラインから最高グレード 3 以上の悪化を示した被験者数及びその割合（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
Variable (Criterion), n/N (%)	**Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90**	**Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46**
Hemoglobin (< 80 g/L)	0/90	1/46 (2.2)
Platelet count (< 50 × 10^9/L)	0/90	0/46
Leukocyte count (< 2.0 × 10^9/L)	0/90	0/46
Total neutrophil count (< 1 × 10^9/L)	0/90	0/46
Prothrombin INR (> 2.0 × ULN)	0/90	0/46

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; INR = International normalized ratio; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily; ULN = upper limit of normal

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 31

表 2.7.4-60. 投与期中に血液検査値がベースラインから CTCAE グレード 3 以上の悪化を示した被験者数（M13-583 試験）

Variable (Criterion), n/N (%)	HCV GT4 – GT6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Hemoglobin < 80 g/L	0/121
Platelet count < 50 × 10^9/L	0/121
Total neutrophils < 1 × 10^9/L	0/121
INR > 2.5 × ULN	1/121 (0.8)[a]
ALT > 5 × ULN	0/121
AST > 5 × ULN	0/121
Alkaline phosphatase > 5 × ULN	0/121
Total bilirubin > 3 × ULN	0/121
Creatinine > 3 × ULN	0/121
Creatinine clearance, calculated < 30 mL/min	0/121
Albumin < 20 g/L	0/121

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; INR = international normalized ratio; QD = once daily; ULN = upper limit of normal

a. Subject 302401 experienced a single Grade 3 high INR value on Day 14 that was considered a laboratory error. All previous and subsequent on-treatment INRs were normal.

Note: Grade must have been more extreme than baseline.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 23

表 2.7.4-61. 投与期中に生化学的検査パラメータがベースラインから最高グレード 3 以上の悪化を示した被験者数及びその割合（M15-594 試験，サブスタディ 1）

	HCV GT1, Noncirrhotic, DAA-Naïve			
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129		Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	
Variable (Criterion)	n/N	(%)	n/N	(%)
AST, U/L	0/129	0	0/52	0
GGT, U/L	0/129	0	0/52	0
Alkaline phosphatase, U/L	0/129	0	0/52	0
Creatinine, µmol/L	0/129	0	0/52	0
Calculated creatinine clearance, mL/min	1/129	0.8	2/52	3.8
Glucose, mmol/L[a]	0/129	0	0/52	0
Albumin, g/L	0/129	0	0/52	0

AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma glutamyl transferase; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily

a. No grade ≥ 3 values worsening from baseline for either high or low parameter.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 60

表 2.7.4-62. 投与期中に生化学的検査パラメータがベースラインから最高グレード 3 以上の悪化を示した被験者数及びその割合（M15-594 試験，サブスタディ 2）

	HCV GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Impairment[a] with Cirrhosis		HCV GT1 – GT2, Severe Renal Impairment,[a] Noncirrhotic			
	Arm C GLE/PIB 12 Weeks N = 103		Arm D GLE/PIB 8 Weeks N = 10		Arms C and D GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 113	
Variable (Criterion)	**n/N**	**(%)**	**n/N**	**(%)**	**n/N**	**(%)**
AST, U/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0
GGT, U/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0
Alkaline phosphatase, U/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0
Creatinine, µmol/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0
Calculated creatinine clearance, mL/min	1/103	1.0	1/10	10.0	2/113	1.8
Glucose, mmol/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0
Albumin, g/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0
Cholesterol, mmol/L	0/103	0	0/10	0	0/113	0

AST = aspartate aminotransferase; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Exp = experienced; GGT = gamma glutamyl transferase; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594.

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 61

表 2.7.4-63. 投与期中に生化学的検査パラメータがベースラインから最高グレード 3 以上の悪化を示した被験者数及びその割合（M15-828 試験）

	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
Variable, n/N (%)	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Creatinine, µmol/L	0/90	0/46
Calculated creatinine clearance, mL/min	0/90	0/46
Glucose, mmol/L	0/90	0/46
Albumin, g/L	0/90	0/46
Cholesterol, mmol/L	0/90	0/46

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; SOF + RBV = SOF 400 mg once daily + RBV 600 mg – 1000 mg (based on weight) divided twice daily

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 34

表 2.7.4-64. 性別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	
	Male N = 132	Female N = 188
Any TEAE	66 (50.0)	117 (62.2)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	25 (18.9)	50 (26.6)
Grade ≥ 3 TEAE	4 (3.0)	1 (0.5)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
Serious TEAE	2 (1.5)	0
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (0.8)	2 (1.1)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	1 (0.8)	2 (1.1)
TEAE leading to interruption of study drugs	1 (0.8)	0
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5__1.1

表 2.7.4-65. 年齢別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320		
	< 65 Years N = 160	≥ 65 – < 75 Years N = 97	≥ 75 Years N = 63
Any TEAE	91 (56.9)	57 (58.8)	35 (55.6)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	37 (23.1)	25 (25.8)	13 (20.6)
Grade ≥ 3 TEAE	2 (1.3)	3 (3.1)	0
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0
Serious TEAE	0	2 (2.1)	0
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (0.6)	1 (1.0)	1 (1.6)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	1 (0.6)	1 (1.0)	1 (1.6)
TEAE leading to interruption of study drugs	0	0	1 (1.6)
TEAE leading to death	0	0	0
Any death[c]	0	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5 1.2

表 2.7.4-66. BMI 別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	
	< 25 kg/m^2 N = 237	≥ 25 kg/m^2 N = 83
Any TEAE	141 (59.5)	42 (50.6)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	57 (24.1)	18 (21.7)
Grade ≥ 3 TEAE	2 (0.8)	3 (3.6)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
Serious TEAE	2 (0.8)	0
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	3 (1.3)	0
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	3 (1.3)	0
TEAE leading to interruption of study drugs	0	1 (1.2)
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5 1.3

表 2.7.4-67. 肝硬変の有無別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	
	Cirrhotic N = 62	Non-Cirrhotic N = 258
Any TEAE	38 (61.3)	145 (56.2)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	15 (24.2)	60 (23.3)
Grade ≥ 3 TEAE	1 (1.6)	4 (1.6)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
Serious TEAE	0	2 (0.8)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	2 (3.2)	1 (0.4)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	2 (3.2)	1 (0.4)
TEAE leading to interruption of study drugs	0	1 (0.4)
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5__1.4

表 2.7.4-68. プロトンポンプ阻害薬の併用有無別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	
	PPI Use N = 47	No PPI Use N = 273
Any TEAE	37 (78.7)	146 (53.5)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	12 (25.5)	63 (23.1)
Grade ≥ 3 TEAE	1 (2.1)	4 (1.5)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
Serious TEAE	1 (2.1)	1 (0.4)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	3 (1.1)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	0	3 (1.1)
TEAE leading to interruption of study drugs	0	1 (0.4)
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; PPI = proton pump inhibitor

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5__1.5

表 2.7.4-69. 肝庇護剤の併用有無別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	
	Liver Protectant Treatment N = 101	No Liver Protectant Treatment N = 219
Any TEAE	60 (59.4)	123 (56.2)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	21 (20.8)	54 (24.7)
Grade ≥ 3 TEAE	3 (3.0)	2 (0.9)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
Serious TEAE	0	2 (0.9)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	3 (1.4)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	0	3 (1.4)
TEAE leading to interruption of study drugs	0	1 (0.5)
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5__1.6

表 2.7.4-70. Ca 拮抗薬の併用有無別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	
Category, n (%)	CCB Treatment N = 76	No CCB Treatment N = 244
Any TEAE	46 (60.5)	137 (56.1)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[b]	18 (23.7)	57 (23.4)
Grade ≥ 3 TEAE	3 (3.9)	2 (0.8)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
Serious TEAE	2 (2.6)	0
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	3 (1.2)
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	0	3 (1.2)
TEAE leading to interruption of study drugs	0	1 (0.4)
TEAE leading to death	0	0
Any death[c]	0	0

CCB = calcium channel blocker; GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. As assessed by investigator.

c. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5__1.7

表 2.7.4-71. 重度の腎機能障害の有無別での有害事象の概要（M15-594 試験及び M15-828 試験）

Category, n (%)	Without Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 320	With Severe Renal Impairment[a] GLE/PIB 8 and 12 Weeks N = 12[b]
Any TEAE	183 (57.2)	10 (83.3)
TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug[c]	75 (23.4)	5 (41.7)
Grade ≥ 3 TEAE	5 (1.6)	3 (25.0)
Grade ≥ 3 TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	1 (8.3)
Serious TEAE	2 (0.6)	1 (8.3)
Serious TEAE with a reasonable possibility of being related to study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	3 (0.9)	0
Serious TEAE leading to premature discontinuation of study drug	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug and with a reasonable possibility of being related to study drug	3 (0.9)	0
TEAE leading to interruption of study drugs	1 (0.3)	0
TEAE leading to death	0	0
Any death[d]	0	0

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 at the Screening visit.

b. Includes 2 subjects with cirrhosis.

c. As assessed by investigator.

d. Includes non-treatment emergent deaths.

Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016 for Study M15-594 and 11 January 2017 for Study M15-828.

Cross reference: rd170028-css-jpn Table 2.5 1.8

2.7.5 参考文献

Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. Can J Gastroenterol. 2013;27(1):e8-e12.

Annaert P, Ye ZW, Stieger B, et al. Interaction of HIV protease inhibitors with OATP1B1, 1B3, and 2B1. Xenobiotica 2010;40(3):163-76.

Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):509-16.

Burger DM, Huisman A, Van Ewijk N, et al. The effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on UDP-glucuronosyltransferase using lamotrigine as a phenotypic probe. Clin Pharm & Ther. 2008;84(6):698-703.

Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. J Hepatol. 2010;52(5):652-7.

Cozaar® (losartan potassium) tablets [package insert]. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc., 2015.

Crestor® (rosuvastatin calcium) tablets [package insert]. Wilmington, DE, AstraZeneca Pharmaceuticals, Lp., 2016.

Custodio JM, Wang H, Hao J, et al. Pharmacokinetics of cobicistat boosted-elvitegravir administered in combination with rosuvastatin. J Clin Pharm. 2014;54(6):649-56.

de Galocsy C, Kaufman L, Tomasovic S, et al. Hepatitis C genotype 4 response rate to pegylated interferon and ribavirin treatment in Belgium is similar to genotype 1. Acta Gastroenterol Belg 2010,73(2):229-34.

Di Martino V, Richou C, Cervoni JP, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. Hepatology 2011,54(3):789-800.

エジュラント®錠 25mg（リルピビリン塩酸塩錠），添付文書 2016 年 8 月改訂（第 5 版），ヤンセンファーマ株式会社

Flynn CA. Fexofenadine and organic anion transporting polypeptides (OATPs): transport and drug-drug interactions [Dissertation]. University of Kansas. 2011. Available upon request.

Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide) [package insert]. Foster City, CA, Gilead Sciences, 2016.

Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, et al. Prevalence and characterization of hepatitis C virus genotype 4 in Japanese hepatitis C carriers. Hepatol Res. 2003;25(4):409-14.

Ikeda K, Chayama K, Saitoh S, et al. Hepatitis C virus subtype 3b infection in a hospital in Japan: epidemiological study. J Gastroenterol. 1996;31(6):801-5.

アイセントレス®錠 400mg（ラルテグラビルカリウム錠），添付文書 2015 年 7 月改訂（第 11 版），MSD 株式会社

Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol. 2009;158(3):693-705

Kobayashi M, Kumada H, Chayama K, et al. Prevalence of HCV genotype among patients with chronic liver diseases in the Tokyo metropolitan area. J Gastroenterol. 1994;29(5):583-7.

Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to detect hepatitis C virus serological groups 1 to 6. J Gastroenterol. 1999;34(4):505-9.

Kunze A, Huwyler J, Camenisch G, et al. Prediction of organic anion-transporting polypeptide 1B1- and 1B3-mediated hepatic uptake of statins based on transporter protein expression and activity data. Drug Metab Dispos. 2014;42(9):1514-21.

ラミクタール®錠（ラモトリギン錠），添付文書 2015 年 9 月改訂（第 10 版），グラクソ・スミスクライン株式会社

McPhee F, Toyota J, Chayama K, et al. Analysis of HCV resistance variants in a phase 3 trial of daclatasvir combined with asunaprevir for Japanese patients with genotype 1b infection. Hepatology 2013;58(4): 749A.

Naito R, Miyauchi K, Daida H. Racial differences in the cholesterol-lowering effect of statin. J Atheroscler Thromb. 2016;23:1-7

National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. NIH. 2009 .

ペガシス®皮下注（ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）注，添付文書 2015 年 3 月改訂（第 18 版），中外製薬株式会社

ペグイントロン®皮下注用（注射用ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え），添付文書 2016 年 1 月改訂（第 14 版），MSD 株式会社

Pravachol® (pravastatin sodium) tablets [package insert]. Princeton, NJ, Bristol-Myers Squibb Company, 2016.

Sampson M, Younis I. Clinical pharmacology memo: additional analysis conducted after submission of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide clinical pharmacology review. NDA 207561. Gilead. 2014. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207561Orig1s000ClinPharmR.pdf.

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

日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドライン（第 5.2 版）2016 年 12 月

Tomita Y, Maeda K, Sugiyama Y. Ethnic variability in the plasma exposures of OATP1B1 substrates such as HMG-CoA reductase inhibitors: A kinetic consideration of its mechanism. Clin Pharm Ther. 2013:94(1): 37-51.

Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, et al. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. Epidemiol Infect. 2014;142(12):2624-8.

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

Zhou S. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. Clin Pharmacokinet. 2009;48(11):689-723.

M[redacted]-711 試験

治験の標題： A Comparison of the Bioavailability of Experimental ABT-493/ABT-530 Formulations with ABT-493 and ABT-530 Phase 2b (Reference) Formulations in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の第 IIb 相製剤（対照）と比較した時の 4 種類の試験的 GLE/PIB 製剤のバイオアベイラビリティを測定すること，及び GLE 及び PIB 試験的ミニ錠剤に及ぼす食事の影響を評価することであった。	
方法： GLE 及び PIB の第 IIb 相製剤（対照）と比較した時の 4 種類の試験的 GLE/PIB 製剤のバイオアベイラビリティを確認するため及び GLE 及び PIB 試験的ミニ錠剤に及ぼす食事の影響を評価するためにデザインされた 5 コホートの無作為化，単回投与，非盲検試験である。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，各期の投与後 48 時間までに採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：60 名，組入れ被験者数：52 名，試験完了被験者数：50 名，安全性評価被験者数：52 名，薬物動態評価被験者数：50 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE ミニ錠 18.8%（試験），PIB ミニ錠 9.9%（試験），GLE 錠-[redacted]（以下「[redacted]」）[redacted]製剤 100 mg（試験），PIB 錠-[redacted] [redacted]製剤 40 mg（試験），PIB 液体充填カプセル（製剤 1）60 mg（試験），PIB 液体充填カプセル（製剤 1）24 mg（試験），GLE 液体充填カプセル（製剤 2）60 mg（試験），PIB 液体充填カプセル（製剤 2）24 mg（試験），GLE 錠 100 mg 第 IIb 相製剤（対照），PIB 錠 40 mg 第 IIb 相製剤（対照）。治験薬はすべて経口投与された。 投与期間： コホート 1–4 において，被験者は 4 日間の休薬期間をおき，GLE 及び PIB の単回投与を 3 回受けた。コホート 5 において，被験者は GLE 及び PIB の単回投与を受けた。	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，AUC_t，$t_{1/2}$ 及び AUC_∞	

統計手法：

薬物動態：

対照レジメンと比較したときの試験レジメンのバイオアベイラビリティを C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に算出した。混合モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
GLE					
				コホート 1	
GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	339	623	0.545	0.435–0.682
	AUC_t	1377	2055	0.670	0.564–0.796
	AUC_∞	1381	2060	0.670	0.564–0.796
[redacted]錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	270	623	0.434	0.346–0.543
	AUC_t	1009	2055	0.491	0.414–0.583
	AUC_∞	1014	2060	0.492	0.414–0.585
				コホート 2	
液体充填カプセル（製剤 1）（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	321	544	0.590	0.440–0.792
	AUC_t	1110	1733	0.641	0.506–0.812
	AUC_∞	1113	1737	0.641	0.506–0.812
液体充填カプセル（製剤 2）（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	679	544	1.248	0.926–1.682
	AUC_t	1998	1733	1.153	0.911–1.459
	AUC_∞	2000	1737	1.152	0.911–1.457

C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
GLE					
				コホート 3	
GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	124	210	0.591	0.494–0.707
	AUC_t	435	743	0.586	0.506–0.677
	AUC_∞	439	748	0.588	0.509–0.679
GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	166	210	0.792	0.662–0.947
	AUC_t	706	743	0.949	0.821–1.098
	AUC_∞	711	748	0.951	0.823–1.099
GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食）	C_{max}	166	124	1.340	1.120–1.602
	AUC_t	706	435	1.621	1.402–1.875
	AUC_∞	711	439	1.618	1.400–1.875
				コホート 4	
GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	157	165	0.953	0.721–1.260
	AUC_t	643	688	0.934	0.780–1.119
	AUC_∞	647	693	0.934	0.765–1.140
GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（非絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	180	165	1.091	0.836–1.423
	AUC_t	888	688	1.290	1.087–1.530
	AUC_∞	892	693	1.287	1.069–1.550

C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値 試験	中心値 対照	相対バイオアベイラビリティ 点推定値	相対バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
GLE					
		コホート 4			
GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（非絶食） vs. GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（絶食）	C_{max}	180	157	1.145	0.868–1.510
	AUC_t	888	643	1.380	1.155–1.650
	AUC_∞	892	647	1.378	1.145–1.659
		コホート 5			
GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食）	C_{max}	590	325	1.816	1.551–2.126
	AUC_t	2209	1293	1.708	1.537–1.899
	AUC_∞	2215	1298	1.707	1.536–1.896
GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	590	545	1.081	0.891–1.312
	AUC_t	2209	1932	1.144	0.925–1.414
	AUC_∞	2215	1937	1.143	0.925–1.413
PIB					
		コホート 1			
GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	102	149	0.686	0.563–0.837
	AUC_t	851	1270	0.670	0.547–0.820
	AUC_∞	895	1337	0.670	0.547–0.821

C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値 試験	中心値 対照	相対バイオアベイラビリティ 点推定値	相対バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
PIB					
		コホート 1			
[redacted]錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	106	149	0.712	0.608–0.834
	AUC_t	863	1270	0.679	0.578–0.798
	AUC_∞	909	1337	0.680	0.579–0.799
		コホート 2			
液体充填カプセル（製剤 1）（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg （絶食）	C_{max}	105	126	0.831	0.666–1.038
	AUC_t	858	1106	0.776	0.615–0.979
	AUC_∞	904	1164	0.777	0.617–0.979
液体充填カプセル（製剤 2）（絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	113	126	0.895	0.714–1.122
	AUC_t	879	1106	0.795	0.625–1.012
	AUC_∞	924	1164	0.794	0.625–1.008
		コホート 3			
GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	96.2	140	0.688	0.568–0.832
	AUC_t	865	1206	0.718	0.580–0.887
	AUC_∞	916	1272	0.720	0.583–0.889
GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	180	140	1.284	1.061–1.553
	AUC_t	1276	1206	1.059	0.856–1.309
	AUC_∞	1343	1272	1.055	0.855–1.303

C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
PIB					
		コホート 3			
GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. GLE（200 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠 （絶食）	C_{max}	180	96.2	1.867	1.544–2.259
	AUC_t	1276	865	1.475	1.193–1.824
	AUC_∞	1343	916	1.466	1.187–1.810
		コホート 4			
GLE （220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	97.3	95.9	1.015	0.779–1.322
	AUC_t	794	838	0.948	0.746–1.204
	AUC_∞	833	911	0.915	0.702–1.191
GLE （220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠 （非絶食） vs. 第 IIb 相錠 200 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	164	95.9	1.710	1.330–2.200
	AUC_t	1153	838	1.376	1.096–1.728
	AUC_∞	1206	911	1.324	1.034–1.694
GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠 （非絶食） vs. GLE（220 mg）及び PIB（150 mg）ミニ錠（絶食）	C_{max}	164	97.3	1.685	1.296–2.191
	AUC_t	1153	794	1.452	1.145–1.841
	AUC_∞	1206	833	1.447	1.131–1.853

C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値 試験	中心値 対照	相対バイオアベイラビリティ 点推定値	相対バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
PIB					
		コホート 5			
GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（絶食）	C_{max}	201	105	1.921	1.456–2.535
	AUC_t	1313	867	1.515	1.195–1.921
	AUC_∞	1369	911	1.504	1.187–1.906
GLE（300 mg）及び PIB（120 mg）ミニ錠（非絶食） vs. 第 IIb 相錠 300 mg 及び 120 mg（絶食）	C_{max}	201	149	1.352	1.130–1.617
	AUC_t	1313	1262	1.041	0.914–1.185
	AUC_∞	1369	1331	1.029	0.904–1.172

C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

安全性の結果：
検討したすべてのレジメンでは，被験者に対する忍容性は良好であった。試験を通して，臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

結論：
GLE 300 mg 及び PIB 120 mg の用量で，4 種類の異なる試験的製剤がコホート 1 及び 2 の絶食下で検討され，液体充填カプセル（300/120 mg，5 × 60/24 mg カプセル）（製剤 2）のみ第 IIb 相製剤に近い GLE 及び PIB の曝露量を示した（25%以下の差）。その他の 3 製剤のすべてで第 IIb 相製剤と比較して GLE 及び / 又は PIB の曝露量は減少した（33%–57%減少）。

GLE 200 mg 及び PIB 120 mg の用量（コホート 3）で，絶食条件下でのミニ錠も第 IIb 相製剤と比較して低い曝露量を示した（GLE は 41%減少及び PIB は 28%–31%減少）。ミニ錠の GLE の用量を 220 mg に PIB の用量を 150 mg に増量することにより（コホート 4），絶食条件下での第 IIb 相製剤と同程度の曝露量を示した（9%未満の差）。

食事によりミニ錠のバイオアベイラビリティは 15%–92%増加した。GLE 200 mg 及び PIB 120 mg の用量（コホート 3）で，食事と共に投与したミニ錠は絶食条件下の第 IIb 相製剤に近い曝露量を示した（GLE では C_{max} は 21%減少，AUC は 5%減少及び PIB では C_{max} は 28%増加及び AUC は 6%増加）。食事と共に投与した GLE 220 mg 及び PIB 150 mg の用量のミニ錠（コホート 4）は，絶食条件下での第 IIb 相製剤よりも高い曝露量を示した（GLE は 9%–29%増加及び PIB は 32%–71%増加）。食事と共に投与した GLE 300 mg 及び PIB 120 mg の用量のミニ錠（コホート 5）も，絶食条件下での第 IIb 相製剤と同程度の曝露量を示した（GLE では C_{max} は 8%増加，AUC は 14%増加及び PIB では C_{max} は 35%増加及び AUC は 3%増加）。

M[redacted]-725 試験

治験の標題： A Comparison of the Bioavailability and Effect of Food on Experimental ABT-493/ABT-530 Formulations in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）/ピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の試験製剤としての混合[redacted]ミニ錠のバイオアベイラビリティ及び食事の影響を，GLE/PIB の[redacted]（以下「[redacted]」）[redacted]錠製剤を対照薬として比較，評価することであった。	
方法： 無作為化，非盲検，3 期クロスオーバー，絶食及び非絶食試験である。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，各期の 1 日目の投与前及び投与後 48 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：15 名，組入れ被験者数：15 名，試験完了被験者数：14 名，安全性評価被験者数：15 名，薬物動態評価被験者数：15 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE/PIB 混合（9.42%/4.04%）[redacted]ミニ錠，GLE/PIB [redacted] [redacted]錠（100 mg/40 mg）。すべての治験薬は経口投与された。 投薬期間： 各投与間に 4 日間の休薬期間を置き，GLE 及び PIB を 3 回単回投与した。	
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（以下「T_{max}」），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」，0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）	
統計手法： 薬物動態： 各分析対象物質について，T_{max}，見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）並びに C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数について線形混合効果解析を行った。混合モデルの枠組み内で，有意水準 0.05 とした検定により各試験レジメンを対照レジメンと比較した。	

統計手法（続き）：

薬物動態（続き）：

対照レジメンと比較した時の各試験レジメンのバイオアベイラビリティを C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に算出した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ [a,b]	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
レジメン A	C_{max}	293	547	0.536	0.393–0.733
vs.	AUC_t	1023	1785	0.573	0.407–0.808
レジメン C	AUC_∞	1027	1790	0.574	0.407–0.808
レジメン B	C_{max}	843	293	2.873	2.104–3.925
vs.	AUC_t	3073	1023	3.004	2.401–3.759
レジメン A	AUC_∞	3079	1027	2.998	2.398–3.748
				PIB*	
レジメン A	C_{max}	0.83	0.81	1.021	0.659–1.584
vs.	AUC_t	6.30	6.19	1.017	0.670–1.544
レジメン C	AUC_∞	6.65	6.64	1.000	0.674–1.484
レジメン B	C_{max}	2.09	0.83	2.517	2.011–3.150
vs.	AUC_t	14.1	6.30	2.241	1.767–2.843
レジメン A	AUC_∞	14.8	6.65	2.222	1.755–2.813

レジメン A＝9.42%/4.04% GLE/PIB 混合[redacted]ミニ錠を用いた GLE/PIB 300 mg/129 mg を単回投与（絶食）（試験）

レジメン B＝9.42%/4.04% GLE/PIB 混合[redacted]ミニ錠を用いた GLE/PIB 300 mg/129 mg を単回投与（非絶食）（試験）

レジメン C＝GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）を単回投与（絶食）（対照）

* PIB については，用量で正規化した薬物動態パラメータの自然対数を用いた。

a. GLE の C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

b. PIB の C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL/mg 及び ng•h/mL/mg である。

安全性の結果：

検討したすべてのレジメンでは，被験者に対する忍容性は良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは特定されなかった。

要約 / 結論（続き）

結論：

絶食下で，混合[redacted]ミニ錠の曝露量は[redacted]製剤と比較して，GLE では 43%–46%減少し，PIB ではほぼ同等（<2%増加）であった。食事は混合[redacted]ミニ錠のバイオアベイラビリティを有意に増加させ，GLE の曝露量は約 3 倍に増加し，PIB の曝露量は約 2 から 2.5 倍に増加した。

M[redacted]-719 試験

治験の標題： A Single Dose Bioavailability Study of Experimental Co-Formulated ABT-493/ABT-530 [redacted] Formulations	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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 1 相
目的： 絶食条件下で，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の第 IIb 相製剤を対照として，3 種類の異なる GLE/PIB 配合 [redacted] 製剤（2 つの [redacted] 製剤及び 1 つの [redacted] 製剤）と比較した時のバイオアベイラビリティを評価すること（第 1 群）。 絶食条件下の第 IIb 相製剤を対照として，非絶食条件下の GLE/PIB 配合 [redacted] 錠（含量 100 mg/40 mg）と比較した時のバイオアベイラビリティを評価すること（第 2 群）。	
方法： 第 1 群：非盲検，単回投与，4 期，無作為化，クロスオーバー試験 第 2 群：非盲検，単回投与，2 期，無作為化，クロスオーバー試験 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を，各期の 1 日目の投与前及び投与後 48 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：32 名，組入れ被験者数：32 名，試験完了被験者数：32 名，安全性評価被験者数：32 名，薬物動態評価被験者数：32 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： 試験製剤： GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）絶食条件下 GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）絶食条件下 GLE/PIB [redacted] 錠（200 mg/120 mg，2 × 100 mg/60 mg 錠）絶食条件下 GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）非絶食条件下 対照製剤： GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIb 相製剤，絶食条件下 すべての治験薬は経口投与された。 投与期間： 4 日間以上の休薬期間をおき，治験薬を単回投与した。	

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（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），投与 0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」）及び投与 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」）

統計手法：

薬物動態：

各群における対照レジメンと比較した時の各試験レジメンのバイオアベイラビリティを，C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に中心値を用いて算出した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

4 種類の異なるレジメン投与後の GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC_∞ の幾何平均（平均値，変動係数［以下「CV%」］）を下表に示す。

薬物動態パラメータ (単位)	レジメン A [redacted] 製剤 (N = 20)	レジメン B [redacted] 製剤 (N = 20)	レジメン C [redacted] 製剤 (N = 20)	レジメン D 第 IIb 相 製剤 (N = 20)
	GLE			
C_{max} (ng/mL)	282 (371, 99)	140 (181, 103)	138 (161, 68)	653 (927, 98)
AUC_∞ (ng•h/mL)[a]	1350 (1600, 62)	634 (776, 67)	520 (582, 47)	2570 (3060, 67)
	PIB			
C_{max} (ng/mL)	57.1 (69.2, 64)	67.2 (80.6, 58)	42.9 (50.8, 53)	145 (155, 40)
AUC_∞ (ng•h/mL)[a]	476 (565, 61)	552 (678, 65)	335 (399, 54)	1290 (1370, 38)

レジメン A：GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）を絶食条件下で単回投与（試験）

レジメン B：GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）を絶食条件下で単回投与（試験）

レジメン C：GLE/PIB [redacted] 錠（200 mg/120 mg，2 × 100 mg/60 mg 錠）を絶食条件下で単回投与（試験）

レジメン D：GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIb 相製剤を絶食条件下で単回投与（対照）

a. レジメン B 及び C は N = 19

要約 / 結論（続き）

薬物動態（続き）：

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析から得られた相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間及び対応する点推定値を以下に示す。

レジメン[a] 試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値[b] 試験	中心値[b] 対照	相対バイオアベイラビリティ 点推定値[c]	相対バイオアベイラビリティ 90%信頼区間[d]
				GLE	
A vs. D	C_{max} (ng/mL)	282	653	0.432	0.352–0.530
	AUC_t (ng•h/mL)	1350	2560	0.525	0.447–0.615
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1350	2570	0.525	0.450–0.613
B vs. D	C_{max} (ng/mL)	140	653	0.214	0.174–0.264
	AUC_t (ng•h/mL)	630	2560	0.246	0.210–0.288
	AUC_∞ (ng•h/mL)	611	2570	0.238	0.203–0.278
				PIB	
A vs. D	C_{max} (ng/mL)	57.1	145	0.393	0.318–0.485
	AUC_t (ng•h/mL)	451	1230	0.367	0.299–0.451
	AUC_∞ (ng•h/mL)	476	1290	0.369	0.302–0.449
B vs. D	C_{max} (ng/mL)	67.2	145	0.463	0.370–0.580
	AUC_t (ng•h/mL)	535	1230	0.436	0.348–0.545
	AUC_∞ (ng•h/mL)	554	1290	0.429	0.340–0.541

レジメン A：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）を絶食条件下で単回投与（試験）

レジメン B：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）を絶食条件下で単回投与（試験）

レジメン D：GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIb 相製剤を絶食条件下で単回投与（対照）

レジメン E：GLE/PIB [redacted]錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）を非絶食条件下で単回投与（試験）

a. レジメン C 及びレジメン D は用量が異なるため，レジメン C（GLE/PIB [redacted]錠［200 mg/120 mg，2 × 100 mg/60 mg 錠］を絶食条件下で単回投与）は相対バイオアベイラビリティの評価に含めなかった。

b. 対数についての最小二乗平均の累乗

c. 対数についての最小二乗平均の差（試験－対照）の累乗

d. 対数についての最小二乗平均の差の信頼区間限界の累乗

要約 / 結論（続き）

薬物動態（続き）：

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析から得られた相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間及び対応する点推定値を以下に示す。

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ(単位)	中心値[a]		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値[b]	90%信頼区間[c]
				GLE	
E vs. D	C_{max} (ng/mL)	927	1047	0.885	0.651–1.205
	AUC_t (ng•h/mL)	3520	3400	1.035	0.836–1.282
	AUC_∞ (ng•h/mL)	3530	3410	1.035	0.836–1.282
				PIB	
E vs. D	C_{max} (ng/mL)	127	151	0.845	0.626–1.141
	AUC_t (ng•h/mL)	913	1280	0.715	0.544–0.941
	AUC_∞ (ng•h/mL)	965	1350	0.716	0.545–0.941

レジメン D：GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIb 相製剤を絶食条件下で単回投与（対照）

レジメン E：GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg / 120 mg，3 × 100 mg / 40 mg 錠）を非絶食条件下で単回投与（試験）

a. 対数スケールでの最小二乗平均の累乗

b. 対数スケールでの最小二乗平均の差（試験－対照）の累乗

c. 対数スケールでの最小二乗平均の差の信頼区間限界の累乗

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。レジメン間で有害事象プロファイルの差は認められなかった。安全性に関してレジメン間の明らかな差は認められなかった。

本試験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

結論：

本試験の第 1 群において，配合 [redacted] 製剤及び [redacted] 製剤の GLE 及び PIB の絶食条件下でのバイオアベイラビリティは，対照とした第 IIb 相製剤と比較して有意に低かった（47%–79%）。

本試験の第 2 群において，配合 [redacted] 錠の GLE の非絶食条件下の C_{max} 及び AUC は，絶食条件下の第 IIb 相製剤と同程度であった（12%未満の差）。配合 [redacted] 錠の PIB の非絶食条件下の C_{max} 及び AUC は，絶食条件下の第 IIb 相製剤よりも低かった（約 16%–28%）。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。レジメン間で有害事象プロファイルの差は見られなかった。安全性に関してレジメン間の明らかな差は認められなかった。

本試験では，死亡又はその他の重篤な有害事象は報告されなかった。

M[redacted]-717 試験

治験の標題： A Comparison of the Bioavailability and Effect of Food on Experimental ABT-493/ABT-530 Formulations in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の第 IIb 相製剤を対照として比較した時の試験的 GLE/PIB [redacted]（以下「[redacted]」）[redacted]製剤のバイオアベイラビリティ及び食事の影響を確認することであった。	
方法： 4 期，無作為化，完全クロスオーバーデザインに従い，2 コホート，単回投与，非盲検試験を実施した。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を，各期の試験 1 日目の投与前及び投与後 48 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：40 名，組入れ被験者数：39 名，試験完了被験者数：36 名，安全性評価被験者数：39 名，薬物動態評価被験者数：38 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 100 mg 錠第 IIb 相錠剤，PIB 40 mg 錠第 IIb 相錠剤，GLE/PIB 100 mg/40 mg [redacted] [redacted]錠。 治験薬はすべて経口投与された。 投与期間： 被験者は 4 日間の休薬期間を置き，GLE 及び PIB の単回投与を 4 回受けた。	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_t 及び AUC_∞ 安全性： 有害事象，身体所見，臨床検査値，12 誘導心電図（以下「ECG」）及びバイタルサイン	
統計手法： 薬物動態： 各コホートの各分析対象物質について，T_{max}，見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数について，線形混合効果解析を行った。対照レジメンと比較した時の各試験レジメンのバイオアベイラビリティを C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に算出した。	

要約 / 結論

薬物動態の結果：

相対バイオアベイラビリティ，コホート 1：

レジメン	薬物動態パラメータ [a]	中心値		中心値比	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
A vs. D	C_{max}	149	270	0.551	0.442–0.687
	AUC_t	570	1025	0.556	0.464–0.667
	AUC_∞	574	1028	0.558	0.466–0.668
B vs. D	C_{max}	271	270	1.002	0.837–1.201
	AUC_t	1005	1025	0.981	0.853–1.128
	AUC_∞	1009	1028	0.981	0.853–1.128
C vs. D	C_{max}	165	270	0.612	0.496–0.754
	AUC_t	681	1025	0.664	0.572–0.771
	AUC_∞	685	1028	0.666	0.574–0.772
				PIB	
A vs. D	C_{max}	66.2	118	0.563	0.440–0.720
	AUC_t	506	961	0.526	0.414–0.669
	AUC_∞	531	1006	0.528	0.416–0.670
B vs. D	C_{max}	92.0	118	0.782	0.611–1.000
	AUC_t	567	961	0.590	0.464–0.750
	AUC_∞	596	1006	0.593	0.467–0.752
C vs. D	C_{max}	82.4	118	0.700	0.548–0.896
	AUC_t	486	961	0.506	0.398–0.643
	AUC_∞	515	1006	0.512	0.403–0.649

レジメン A：絶食条件下で，GLE/PIB [redacted] 錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/2 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン B：標準朝食と共に，GLE/PIB [redacted] 錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/2 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン C：高脂肪朝食と共に，GLE/PIB [redacted] 錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/2 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン D：絶食条件下で，GLE 錠（200 mg，2 × 100 mg 錠）及び PIB 錠（80 mg，2 × 40 mg 錠）を単回投与，第 IIb 相製剤（対照）

a. C_{max} = ng/mL ; AUC_t = ng•h/mL ; AUC_∞ = ng•h/mL

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
相対バイオアベイラビリティ，コホート 2：

レジメン	薬物動態パラメータ[a]	中心値		中心値比	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
E vs. H	C_{max}	372	892	0.417	0.333–0.522
	AUC_t	1560	3007	0.519	0.427–0.630
	AUC_∞	1563	3011	0.519	0.428–0.630
F vs. H	C_{max}	1308	892	1.466	1.169–1.838
	AUC_t	3919	3007	1.303	1.072–1.585
	AUC_∞	3923	3011	1.303	1.072–1.583
G vs. H	C_{max}	802	892	0.899	0.718–1.125
	AUC_t	2702	3007	0.899	0.740–1.091
	AUC_∞	2706	3011	0.899	0.741–1.091
				PIB	
E vs. H	C_{max}	98.4	164	0.602	0.471–0.769
	AUC_t	736	1341	0.549	0.431–0.698
	AUC_∞	779	1406	0.554	0.437–0.702
F vs. H	C_{max}	178	164	1.086	0.848–1.393
	AUC_t	1072	1341	0.799	0.627–1.019
	AUC_∞	1126	1406	0.801	0.631–1.017
G vs. H	C_{max}	201	164	1.229	0.961–1.571
	AUC_t	1205	1341	0.899	0.706–1.143
	AUC_∞	1272	1406	0.905	0.714–1.147

レジメン E：絶食条件下で，GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/3 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン F：標準朝食と共に，GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/3 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン G：高脂肪朝食と共に，GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/3 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン H：絶食条件下で，GLE 錠（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB 錠（120 mg，3 × 40 mg 錠）を単回投与，第 IIb 相製剤（対照）
a. C_{max} = ng/mL；AUC_t = ng•h/mL；AUC_∞ = ng•h/mL

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
食事の影響，コホート 1：

レジメン	薬物動態パラメータ [a]	中心値 試験	中心値 対照	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
				GLE	
B vs. A	C_{max}	271	149	1.819	1.467–2.256
	AUC_t	1005	570	1.763	1.464–2.123
	AUC_∞	1009	574	1.759	1.462–2.116
C vs. A	C_{max}	165	149	1.110	0.884–1.393
	AUC_t	681	570	1.194	0.997–1.430
	AUC_∞	685	574	1.194	0.998–1.428
				PIB	
B vs. A	C_{max}	92.0	66.2	1.390	1.086–1.778
	AUC_t	567	506	1.121	0.882–1.426
	AUC_∞	596	531	1.123	0.885–1.424
C vs. A	C_{max}	82.4	66.2	1.245	0.973–1.592
	AUC_t	486	506	0.962	0.756–1.223
	AUC_∞	515	531	0.969	0.764–1.229

レジメン A：絶食条件下で，GLE/PIB [redacted]錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/2 × 40 mg 錠）を単回投与（対照）
レジメン B：標準朝食と共に，GLE/PIB [redacted]錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/2 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン C：高脂肪朝食と共に，GLE/PIB [redacted]錠（200 mg/80 mg，2 × 100 mg/2 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）
a. C_{max} = ng/mL；AUC_t = ng•h/mL；AUC_∞ = ng•h/mL

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
食事の影響，コホート 2：

レジメン	薬物動態パラメータ [a]	中心値		中心値比	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
F vs. E	C_{max}	1308	372	3.513	2.807–4.396
	AUC_t	3919	1560	2.513	2.070–3.051
	AUC_∞	3923	1563	2.509	2.068–3.045
G vs. E	C_{max}	802	372	2.154	1.730–2.681
	AUC_t	2702	1560	1.732	1.433–2.094
	AUC_∞	2706	1563	1.731	1.433–2.091
				PIB	
F vs. E	C_{max}	178	98.4	1.806	1.412–2.309
	AUC_t	1072	736	1.457	1.145–1.854
	AUC_∞	1126	779	1.446	1.141–1.831
G vs. E	C_{max}	201	98.4	2.043	1.606–2.598
	AUC_t	1205	736	1.639	1.295–2.074
	AUC_∞	1272	779	1.634	1.296–2.059

レジメン E：絶食条件下で，GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/3 × 40 mg 錠）を単回投与（対照）
レジメン F：標準朝食と共に，GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/3 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン G：高脂肪朝食と共に，GLE/PIB [redacted] 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/3 × 40 mg 錠）を単回投与（試験）

a. C_{max} = ng/mL；AUC_t = ng•h/mL；AUC_∞ = ng•h/mL

安全性の結果：
検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。試験を通して，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは特定されなかった。

結論：
絶食条件下で，GLE/PIB [redacted] 錠の 200 mg/80 mg 及び 300 mg/120 mg 用量での曝露量は，別々の GLE 及び PIB 第 IIb 相製剤を併用投与（対照）した時よりも約 50%低かった。
食事により GLE/PIB [redacted] 錠のバイオアベイラビリティは増加した。中等度又は高い脂肪含量の食事と共に投与した場合，300 mg/120 mg 用量では [redacted] 錠の GLE 及び PIB の曝露量は，絶食条件下で別々の GLE 及び PIB 第 IIb 相製剤を併用投与（対照）した場合とほぼ同程度であった。200 mg/80 mg 用量では，中等度脂肪食後の GLE の曝露量がほぼ同程度であったのを除き，非絶食条件下でさえも GLE 及び PIB の曝露量は，第 IIb 相製剤を併用投与（対照）した場合よりも 30%–49%低かった。

M[redacted]-714 試験

治験の標題： A Determination of the Bioavailability and Effect of Food on ABT-493/ABT-530 [redacted] Tablets in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，対照薬としての第 IIb 相製剤と比較したときの固定用量のグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）/ピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）配合（3 × 100/40 mg）[redacted] 錠のバイオアベイラビリティ及び食事の影響を確認することであった。	
方法： 単回投与，非盲検，4 期，無作為化，クロスオーバー，絶食及び非絶食試験である。GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，各期の 1 日目の投与前及び投与後 48 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：23 名，試験完了被験者数：23 名，安全性評価被験者数：23 名，薬物動態評価被験者数：23 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE/PIB，100 mg/40 mg [redacted] 錠（試験） GLE，100 mg 錠（対照） PIB，40 mg 錠（対照） 治験薬はすべて経口投与された。 投与期間： 各投与間に 4 日間の休薬期間をおき，4 回単回投与した。	
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（T_{max}），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」）及び 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」）	
統計手法： 薬物動態： 各群における対照レジメンに対する各試験レジメンのバイオアベイラビリティは，C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得られた中心値比及び 90%信頼区間を用いて算出した。	

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 IIb 相錠に対する GLE/PIB [redacted]錠のバイオアベイラビリティを下表に示す。

レジメン（試験 vs.対照）	薬物動態パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
A vs. D	C_{max} (ng/mL)	298	804	0.370	0.302–0.453
	AUC_t (ng•h/mL)	1160	2620	0.442	0.366–0.533
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1160	2620	0.443	0.367–0.534
B vs. D	C_{max} (ng/mL)	941	804	1.170	0.956–1.432
	AUC_t (ng•h/mL)	3040	2620	1.161	1.002–1.345
	AUC_∞ (ng•h/mL)	3040	2620	1.162	1.003–1.346
C vs. D	C_{max} (ng/mL)	638	804	0.793	0.648–0.971
	AUC_t (ng•h/mL)	2120	2620	0.809	0.699–0.937
	AUC_∞ (ng•h/mL)	2120	2620	0.810	0.700–0.937
				PIB	
A vs. D	C_{max} (ng/mL)	115	174	0.664	0.513–0.858
	AUC_t (ng•h/mL)	903	1420	0.638	0.496–0.820
	AUC_∞ (ng•h/mL)	952	1480	0.642	0.501–0.823
B vs. D	C_{max} (ng/mL)	218	174	1.257	1.041–1.518
	AUC_t (ng•h/mL)	1270	1420	0.895	0.742–1.080
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1330	1480	0.900	0.747–1.084
C vs. D	C_{max} (ng/mL)	236	174	1.360	1.115–1.659
	AUC_t (ng•h/mL)	1390	1420	0.979	0.803–1.193
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1460	1480	0.984	0.808–1.198

レジメン A：絶食条件下で，GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で単回投与（3 × 100 mg/40 mg [redacted]錠）（試験）

レジメン B：中等度脂肪朝食後に，GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で単回投与（3 × 100 mg/40 mg [redacted]錠）（試験）

レジメン C：高脂肪朝食後に，GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で単回投与（3 × 100 mg/40 mg [redacted]錠）（試験）

レジメン D：絶食条件下で，GLE 300 mg（3 × 100 mg 錠）及び PIB 120 mg（3 × 40 mg 錠）の用量で単回投与（対照）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

GLE/PIB [redacted]錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を下表に示す。

レジメン（試験 vs.対照）	薬物動態パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
B vs. A	C_{max} (ng/mL)	941	298	3.161	2.584–3.868
	AUC_t (ng•h/mL)	3040	1160	2.630	2.178–3.176
	AUC_∞ (ng•h/mL)	3040	1160	2.625	2.175–3.168
C vs. A	C_{max} (ng/mL)	638	298	2.143	1.751–2.622
	AUC_t (ng•h/mL)	2120	1160	1.833	1.518–2.213
	AUC_∞ (ng•h/mL)	2120	1160	1.829	1.516–2.207
				PIB	
B vs. A	C_{max} (ng/mL)	218	115	1.895	1.487–2.414
	AUC_t (ng•h/mL)	1270	903	1.404	1.106–1.783
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1330	952	1.402	1.106–1.775
C vs. A	C_{max} (ng/mL)	236	115	2.050	1.602–2.623
	AUC_t (ng•h/mL)	1390	903	1.535	1.203–1.958
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1460	952	1.532	1.204–1.950

レジメン A：絶食条件下で，GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で単回投与（3 × 100 mg/40 mg [redacted]錠）（対照）

レジメン B：中等度脂肪朝食後に，GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で単回投与（3 × 100 mg/40 mg [redacted]錠）（試験）

レジメン C：高脂肪朝食後に，GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で単回投与（3 × 100 mg/40 mg [redacted]錠）（試験）

安全性：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：

絶食条件下で，GLE/PIB 配合錠の GLE 及び PIB の曝露量は，第 IIb 相錠よりもそれぞれ 56%及び 36%減少した。非絶食条件下（中等度脂肪又は高脂肪朝食）で，GLE/PIB 配合錠の GLE 及び PIB の曝露量は，第 IIb 相錠の曝露量と同程度であった。

食事により GLE/PIB 配合錠のバイオアベイラビリティは増加した。中等度及び高脂肪朝食後の GLE 及び PIB の曝露量は，絶食条件下の曝露量のそれぞれ 1.8–3.2 倍及び 1.4–2.1 倍に増加した。

M[redacted]-601 試験

治験の標題： A Comparison of the Bioavailability of Experimental ABT-530 and ABT-493 Tablet Formulations with that of Reference Formulations
治験責任医師： [redacted]
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）
公表文献（参考資料）： なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：

本試験の目的は，ヒト初回（以下「FIH」）製剤と比較した時のグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）の試験的第 IIa 及び第 IIb 相製剤 A 及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の試験的第 IIb 相製剤 A のバイオアベイラビリティを測定することであった。

方法：

この第 I 相，単施設，非絶食下，非盲検，無作為化，クロスオーバー試験は 2 コホートで構成された。コホート 1（15 名）は，3 期クロスオーバーデザインを用いて含量 25 mg の GLE FIH 試験製剤と比較したときの含量 200 mg の GLE 試験的第 IIb 相製剤 A 及び含量 100 mg の第 IIa 相製剤のバイオアベイラビリティを測定した。コホート 2（12 名）は，2 期クロスオーバーデザインを用いて含量 15 mg の PIB FIH 試験製剤と比較したときの含量 100 mg の PIB 試験的第 IIb 相製剤 A のバイオアベイラビリティを評価した。選択基準に従い，おおむね健康な成人男性及び女性被験者が本試験の参加のために選択された。各被験者は，試験の 1 コホートにのみ参加した。選択基準を満たした後，各コホートに登録された被験者は，以下の順序のレジメンの 1 つを受けるために，均等に無作為に割り付けられた。

コホート 1（GLE）

		レジメン		
順序	被験者数	第 1 期	第 2 期	第 3 期
I	5	A	B	C
II	5	B	C	A
III	5	C	A	B

レジメン A：GLE 試験的第 IIb 相製剤 A（400 mg，2 × 200 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン B：GLE 第 IIa 相製剤（400 mg，4 × 100 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン C：GLE FIH 製剤（400 mg，16 × 25 mg 錠）を単回投与（400 mg，16 × 25 mg 錠）（対照）

方法（続き）：

コホート 2（PIB）

		レジメン	
順序	被験者数	第 1 期	第 2 期
IV	6	D	E
V	6	E	D

レジメン D：PIB 試験的第 IIb 相製剤 A（100 mg，1 × 100 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン E：PIB FIH 製剤（105 mg，7 × 15 mg 錠）を単回投与（対照）

レジメンの順序は，各被験者がそのコホートのすべてのレジメンを受けて試験終了とした。試験期間の間の投与には 5 日間以上の休薬期間を置いた。治験薬の各投与は，中等度脂肪を含む朝食の開始約 30 分後に約 240 mL の水と共に午前中に行われた。

一連の薬物動態解析用血液試料は，各期間の投与後 48 時間まで採取した。

GLE 及び PIB の血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定した。GLE 及び PIB の定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.0978 ng/mL 及び 0.0987 ng/mL であった。

安全性は試験を通して評価した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：27 名，組入れ被験者数：27 名，試験完了被験者数：27 名，安全性評価被験者数：27 名，薬物動態評価被験者数：27 名

コホート 1 の被験者 15 名の平均年齢は 35 歳（範囲 19–54 歳），平均体重は 85 kg（範囲 62–101 kg），平均身長は 181 cm（範囲 167–193 cm）であった。

コホート 2 の被験者 12 名の平均年齢は 38 歳（範囲 28–51 歳），平均体重は 76 kg（範囲 65–87 kg），平均身長は 176 cm（範囲 163–183 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男性及び女性であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づき健康状態はおおむね良好と判定された。女性は閉経後 2 年を経過したか不妊手術を受けた者，妊娠中又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE		PIB
投与方法	A	B	D
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
投与方法	経口	経口	経口
含量 (mg)	200	100	100
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
使用期限 / 再検査日	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：

コホート 1 では，被験者は 3 期のそれぞれで GLE の単回投与を受けた。コホート 2 では，被験者は 2 期のそれぞれで PIB の単回投与を受けた。

対照製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE	PIB
投与方法	C	E
剤形	錠剤	錠剤
投与方法	経口	経口
含量 (mg)	25	15
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
使用期限 / 再検査日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

評価基準：

薬物動態：

GLE 及び PIB 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算出した。これらのパラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及び 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「$t_{1/2}$」），投与 0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（以下「AUC_t」）及び投与 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」）が含まれる。

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象，バイタルサイン，身体所見，12 誘導 ECG 及び臨床検査のモニタリングにより評価した。

統計手法：

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者別及びレジメン別に一覧表とし，要約統計量を採取時間別及びパラメータ別に算出した。

各コホートについて，T_{max}，β 及び C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ 又は用量で標準化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数について，線形混合効果解析を行った。このモデルでは，順序，被験者，期間及びレジメンを効果とした。Kenward-Roger 法にて自由度オプションを特定した。被験者内及び被験者間変動をレジメンの効果についての反復ステートメントを利用して説明した。適切な分散共分散構造をコホート 1 からのデータに基づき決定した（3-way クロスオーバー）。複合対称分散共分散構造をコホート 2 について使用した（2-way クロスオーバー）。線形混合効果モデリングのフレームワーク内で，試験レジメン（GLE の 2 試験レジメンのうちの 1 つ及び PIB の 1 試験レジメン）を対照レジメン（FIH 製剤）と比較し，レジメン間に差がないという仮説を有意水準 0.05 で検定した。

C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞（GLE）又は用量で標準化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞（PIB）の線形混合効果モデリングのフレームワーク内で，対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティを比較した。C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ 又は用量で標準化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の比についての解析から，点推定値及び対応する 90% 信頼区間を提示した。混合モデルのフレームワーク内で得られた平均対数の差ついての信頼区間の終点の真数を取ることにより，これらの信頼区間を得た。

統計手法（続き）：

安全性：

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。安全性解析は各化合物別に実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，無作為化割付けされた治験薬投与開始後に始まるか又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率をコホート別及びレジメン別に分類し，主要器官別大分類（SOC）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。TEAE を示した被験者の数を重症度別及び治験薬との関連性別に提示した。所定の MedDRA 基本語に対して 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重度である事象に対する用語でのみ計上した。ある 1 つの SOC 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。あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサイン測定値については，「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

コホート I（GLE）：GLE の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，CV%）を下表に示す。

パラメータ（単位）	レジメン A 試験的第 IIb 相製剤 A 2 × 200 mg （15 名）	レジメン B 第 IIa 相製剤 4 × 100 mg （15 名）	レジメン C FIH 製剤 16 × 25 mg （15 名）
C_{max} (ng/mL)	311 (395, 62)	1620 (1880, 51)	885 (1240, 66)
T_{max}[a] (h)	3.0 (1.0–6.0)	3.0 (2.0–4.0)	5.0 (3.0–6.0)
AUC_t (ng•h/mL)	1360 (1680, 64)	5210 (5770, 46)	2950 (3670, 59)
AUC_∞ (ng•h/mL)	1360 (1680, 64)	5210 (5770, 46)	2960 (3680, 59)
$t_{1/2}$[b] (h)	5.93 (5.92, 22)	5.65 (5.53, 14)	5.94 (6.19, 18)

a. 中央値（最小値–最大値）

b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定について，GLE のレジメン A 及びレジメン B のレジメン C に対する相対バイオアベイラビリティの点推定値及び対応する 90%信頼区間を下表に示す。

レジメン 試験 vs 対照	薬物動態パラメータ	中心値 [a]		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
A vs. C	C_{max}	311.45	884.62	0.352	0.256–0.483
	AUC_t	1356.89	2950.02	0.460	0.362–0.585
	AUC_∞	1361.22	2956.68	0.460	0.363–0.585
B vs. C	C_{max}	1619.75	884.62	1.831	1.334–2.514
	AUC_t	5210.13	2950.02	1.766	1.390–2.244
	AUC_∞	5214.46	2956.68	1.764	1.389–2.240

レジメン A：GLE 400 mg 第 IIb 相製剤 A

レジメン B：GLE 400 mg 第 IIa 相製剤

レジメン C：GLE 400 mg FIH 製剤

a. 対数についての最小二乗平均値の累乗

b. 対数についての最小二乗平均値の差（試験－対照）の累乗

c. 対数平均の差についての信頼区間の終点の累乗

GLE の試験的第 IIb 相製剤 A（レジメン A）及び FIH 製剤（レジメン C）について，総投与量 400 mg で比較した。GLE 200 mg 錠 2 錠の単回投与（レジメン A）（試験）は，GLE 25 mg 錠 16 錠の単回投与（レジメン C）（対照）と比較して，食事下投与で C_{max} が 65%及び AUC が 54%減少した。

GLE の第 IIa 相製剤（レジメン B）及び FIH 製剤（レジメン C）について，総投与量 400 mg で比較した。GLE 100 mg 錠 4 錠の単回投与（レジメン B）（試験）は，GLE 25 mg 錠 16 錠の単回投与（レジメン C）（対照）と比較して，食後投与で C_{max} が 83%及び AUC が 76%増加した。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果：（続き）
コホート 2（PIB）：PIB の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，CV%）を下表に示す。

パラメータ（単位）	レジメン D 試験的第 IIb 相製剤 A 1 × 100 mg （12 名）	レジメン E FIH 製剤 7 × 15 mg （12 名）
C_{max} (ng/mL)	23.7 (30.6, 83)	51.4 (56.0, 44)
T_{max}[a] (h)	4.0 (2.0–5.0)	3.0 (3.0–5.0)
AUC_t (ng•h/mL)	145 (178, 78)	339 (361, 36)
AUC_∞ (ng•h/mL)	152 (186, 77)	353 (376, 36)
$t_{1/2}$[b] (h)	12.7 (13.1, 11)	12.3 (12.2, 14)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	0.237 (0.306, 83)	0.490 (0.533, 44)
AUC_t/Dose (ng•h/mL/mg)	1.45 (1.78, 78)	3.23 (3.44, 36)
AUC_∞/Dose (ng•h/mL/mg)	1.52 (1.86, 77)	3.36 (3.58, 36)

a. 中央値（最小値–最大値）
b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

対数変換し，用量で標準化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定について，レジメン D のレジメン E に対する相対バイオアベイラビリティの点推定値及び対応する 90%信頼区間を下表に示す。

レジメン 試験 vs 対照	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値[b]	90%信頼区間[c]
D vs. E	C_{max}/Dose	0.24	0.49	0.484	0.386–0.606
	AUC_t/Dose	1.45	3.23	0.449	0.364–0.554
	AUC_∞/Dose	1.52	3.36	0.452	0.366–0.558

レジメン D：PIB 100 mg 試験的第 IIb 相製剤 A
レジメン E：PIB 105 mg FIH 製剤
a. 対数についての最小二乗平均値の累乗
b. 対数についての最小二乗平均値の差（試験－対照）の累乗
c. 対数平均の差についての信頼区間の終点の累乗

PIB の試験的第 IIb 相製剤 A（レジメン D）及び FIH 製剤（レジメン E）について，それぞれ総投与量 100 mg 及び 105 mg で比較した。レジメン D 及びレジメン E で PIB の総投与量が異なるため，相対バイオアベイラビリティは用量で正規化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の値を用いて評価した。PIB 100 mg 錠 1 錠の単回投与（レジメン D）（試験）は，PIB 15 mg 錠 7 錠の単回投与（レジメン E）（対照）と比較して，食後投与で C_{max}/Dose が 52%及び AUC/Dose が 55%減少した。

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

コホート 1 において，検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。

GLE を投与された 4 名（4/15，26.7%）の被験者で，試験中 1 件以上の TEAE が報告された。レジメン C（FIH 製剤）は，TEAE の割合が 2 レジメン中最も高かった。TEAE（いずれかのレジメンで 2 名以上の被験者で報告された）で最もよくみられたのは頭痛であった。大部分の TEAE が，治験責任医師により GLE に関連する正当な可能性があると評価され，すべての TEAE が，治験責任医師によりグレード 1 の重症度と評価された。

コホート 2 において，検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。

PIB を投与された 3 名（3/12，25%）の被験者で，試験中 1 件以上の TEAE が報告された。レジメン E（FIH 製剤）は，レジメン D（試験的第 IIb 相製剤 A）よりも TEAE の割合が 3 倍高かった。TEAE（いずれかのレジメンで 2 名以上の被験者で報告された）で最もよくみられたのは頭痛であった。TEAE の頭痛が，治験責任医師により PIB に関連する正当な可能性があると評価され，またグレード 1 の重症度と評価された。

試験を通して，死亡例，重篤な有害事象，治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。臨床的に意義のある生化学的検査値及びバイタルサインは，本試験では報告されなかった。

結論：

GLE 試験的第 IIb 相製剤 A（レジメン A）は，GLE FIH 製剤（レジメン C）よりも 65%低い C_{max} 及び 54%低い AUC を示した。GLE 第 IIa 相製剤（レジメン B）は，GLE FIH 製剤（レジメン C）よりも 83%高い C_{max} 及び 76%高い AUC を示した。

PIB 試験的第 IIb 相製剤 A（レジメン E）は，PIB FIH 製剤（レジメン D）よりも 52%低い用量で標準化した C_{max} 及び 55%低い用量で正規化した AUC を示した。

検討したすべてのレジメンでは，被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。どちらのコホートにおいても，対照レジメンは試験レジメンよりも高い割合の TEAE を示した。試験を通して，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。臨床的に意義のある生化学的検査値及びバイタルサインは，本試験では報告されなかった。

M[redacted]-214 試験

治験の標題：
A Single Dose Bioavailability Study of Experimental ABT-493 Tablet Formulation in Healthy Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：
本試験の目的は，第 IIa 相試験及びヒト初回（以下「FIH」）製剤と比較したときの試験的グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）3 第 IIb 相製剤のバイオアベイラビリティを測定することであった。

方法：
本試験は，第 IIa 相及び FIH 製剤と比較したときの GLE 試験的第 IIb 相製剤 B のバイオアベイラビリティを測定するためにデザインされた第 I 相，単施設，絶食下，非盲検，2 コホート，無作為化，クロスオーバー試験であった。選択基準に従い，健康状態のおおむね良好な成人男性及び女性志願者（28 名）が本試験の参加のために選択された。選択基準を満たした後，各コホートに登録された被験者は，以下の順序のレジメンの 1 つを受けるために，均等に無作為に割り付けられた。

		レジメン	
逐次グループ	被験者数	第 1 期	第 2 期
コホート 1			
I	7	A	B
II	7	B	A
コホート 2			
III	7	C	D
IV	7	D	C

治験薬は以下のとおり各期間の試験 1 日目の午前に投与された。

レジメン A	GLE 試験的第 IIb 相製剤 B（400 mg，2 × 200 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン B	GLE 第 IIa 相製剤（400 mg，4 × 100 mg 錠）を単回投与（対照）
レジメン C	GLE 第 IIb 相製剤 B（50 mg，1 × 50 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン D	GLE FIH 製剤（50 mg，2 × 25 mg 錠）を単回投与（対照）

方法（続き）：

治験薬は，10 時間の絶食後で昼食の 4 時間前に約 240 mL の水と共に経口投与された。各コホートについて，レジメンの順序は，各被験者がすべてのレジメンを受けて試験終了とした。2 期間の投与には 4 日間以上の休薬期間を置いた。

GLE 濃度測定用血液試料は，各期間の 1 日目の投与前（0 時間）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36 及び 48 時間後，又は有害事象による試験中止時に静脈穿刺により採取した。GLE の血漿中濃度は，米国アッヴィ社（North Chicago，イリノイ州）にてバリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定した。GLE の定量下限（LLOQ）は 0.105 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：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

本試験のコホート 1 に参加した被験者 14 名の平均年齢は 36.4 歳（範囲 20–55 歳），平均体重は 78.0 kg（範囲 64–93 kg），平均身長は 173.0 cm（範囲 166–184 cm）であった。

本試験のコホート 2 に参加した被験者 14 名の平均年齢は 34.6 歳（範囲 21–48 歳），平均体重は 81.8 kg（範囲 60–96 kg），平均身長は 178.8 cm（範囲 155–195 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性志願者を組入れ可能とした。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づき健康状態はおおむね良好と判定された。女性は閉経後 2 年を経過したか又は不妊手術を受けた者，妊娠又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE レジメン			
	A	B	C	D
製剤	試験的第 IIb 相製剤 B（試験）	第 IIa 相製剤（対照）	試験的第 IIb 相製剤 B（試験）	FIH 製剤（対照）
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	200	100	50	25
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：

各コホートの被験者（コホート 1：レジメン A 及び B，コホート 2：レジメン C 及び D）は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に各治験薬レジメンの単回投与を受けた。

評価基準：

薬物動態：

GLE 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算出した。これらのパラメータには，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「$t_{1/2}$」），投与 0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（以下「AUC_t」）及び投与 0 時間から無限大時間までの AUC（以下「AUC_∞」）を含む GLE の薬物動態パラメータを求めた。

安全性：

安全性は，有害事象，身体所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の結果に基づき評価した。

統計手法：

薬物動態：

各コホートについて，[redacted]を用いて，T_{max}，β並びにC_{max}，AUC_t及びAUC_∞の自然対数について線形混合効果解析を行った。このモデルでは，順序，時期及びレジメン効果が含まれた。被験者内及び被験者間変動をレジメン効果に関する反復ステートメントを利用して説明した。Kenward-Roger 法にて自由度オプションを特定し，複合対称（CS）分散共分散構造を用いた。混合モデルの枠組み内で，試験レジメン（GLE 第 IIb 相製剤の 2 つの試験レジメンの各々）を対照レジメン（コホート 1 においては第 IIa 相製剤及びコホート 2 においては FIH 製剤）と比較し，有意水準 0.05 で検定した。

対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティをC_{max}及び AUC の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に算出した。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，無作為化割付けされ治験薬投与開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率をコホート別及びレジメン別に分類し，主要器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。TEAE が報告された被験者数の一覧表は，また重症度別及び治験薬との関連性別に分類して示した。所定の MedDRA 基本語に対して 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重度である事象に対する用語で 1 回のみ計上した。ある 1 つの SOC 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。

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサインの測定値について「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

各レジメンでの投与後の GLE の薬物動態パラメータの幾何平均（平均，変動係数，以下「CV%」）を下表に示す。

薬物動態パラメータ(単位)		コホート 1 レジメン A，試験 2 × 200 mg GLE 試験的第 IIb 相製剤 B 錠 (N = 14)	コホート 1 レジメン B，対照 4 × 100 mg GLE 第 IIa 相錠 (N = 14)
C_{max}	(ng/mL)	423 (659, 107)	2290 (3360, 102)
T_{max}[a]	(h)	3.0 (1.0–4.0)	2.0 (1.5–3.0)
$t_{1/2}$[b]	(h)	6.90 (7.17, 25)	6.38 (6.67, 18)
AUC_t	(ng•h/mL)	1540 (2210, 86)	6670 (9880, 113)
AUC_∞	(ng•h/mL)	1550 (2210, 86)	6670 (9880, 113)
		コホート 2 レジメン C，試験 1 × 50 mg GLE 試験的第 IIb 相製剤 B 錠 (N = 14)	コホート 2 レジメン D，対照 2 × 25 mg GLE FIH 錠 (N = 14)
C_{max}	(ng/mL)	18.1 (20.3, 42)	7.19 (8.35, 52)
T_{max}[a]	(h)	1.5 (0.5–3.0)	1.25 (0.5–4.0)
$t_{1/2}$[b]	(h)	3.79 (3.43, 28)	3.14 (2.92, 34)
AUC_t	(ng•h/mL)	41.7 (45.8, 36)	29.0 (31.8, 45)
AUC_∞	(ng•h/mL)	42.8 (46.9, 36)	29.8 (32.7, 45)

a. 中央値（最小値–最大値）

b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

GLE において対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定について，90%信頼区間及び相対バイオアベイラビリティの対応する点推定値を下表に示す。

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値 [a]		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値 [b]	90%信頼区間 [c]
コホート 1： レジメン A (試験) vs. レジメン B (対照)	C_{max}	423	2290	0.184	0.130–0.262
	AUC_t	1540	6670	0.231	0.165–0.325
	AUC_∞	1550	6670	0.232	0.165–0.326
コホート 2： レジメン C (試験) vs. レジメン D (対照)	C_{max}	18.1	7.19	2.517	1.820–3.481
	AUC_t	41.7	29.0	1.439	1.052–1.967
	AUC_∞	42.8	29.8	1.436	1.053–1.957

レジメン A = GLE 200 mg 錠を 2 錠，400 mg 用量として単回投与（試験的第 IIb 相製剤 B，試験）

レジメン B = GLE 100 mg 錠を 4 錠，400 mg 用量として単回投与（第 IIa 相製剤，対照）

レジメン C = GLE 50 mg 錠を 1 錠，50 mg 用量として単回投与（試験的第 IIb 相製剤 B，試験）

レジメン D = GLE 25 mg 錠を 2 錠，50 mg 用量として単回投与（FIH 製剤，対照）

a. 対数スケールでの最小二乗平均の累乗

b. 対数スケールでの最小二乗平均の差（試験－対照）の累乗

c. 対数スケールでの差の信頼区間の終点の累乗

安全性の結果：

検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性はおおむね良好であり，本試験では 1 名の被験者に合計 3 件の有害事象が報告された。

コホート 1 において，1 名（1/14，7%）の被験者で，レジメン A 及び B については悪心，レジメン A については頭痛のグレード 1 の TEAE が報告され，治験薬に関連する正当な可能性があると判断された。コホート 2 において，レジメン C 及び D についての TEAE は報告されなかった。有害事象及び有害事象を発現した被験者数が少ないことから，レジメン間の有害事象プロファイル又は全般的な安全性の差に関する明確な評価はできない。

試験中，死亡例，その他の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止となった有害事象を含むその他の重要な有害事象は認められなかった。

個々の被験者の変化並びにバイタルサイン，ECG 及び臨床検査値において個々の臨床的に意義のある値など，他の安全性解析結果に各投与群で注目に値する点はなかった。

結論：

GLE 試験的第 IIb 相製剤 B （試験製剤）400 mg（2 × 200 mg 錠）単回投与後の C_{max} 及び AUC は，GLE 第 IIa 相製剤（対照製剤）400 mg（4 × 100 mg 錠）単回投与後よりもそれぞれ 82%及び 77%減少した。

GLE 試験的第 IIb 相製剤 B（試験製剤） 50 mg（1 × 50 mg 錠）単回投与後の C_{max} 及び AUC は，GLE FIH 製剤（対照製剤）50 mg（2 × 25 mg 錠）単回投与後よりもそれぞれ 152%及び 44%増加した。

検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性は良好であった。死亡例，重篤な有害事象，臨床的に意義のある臨床検査パラメータ，ECG 又はバイタルサインの変化はなかった。1 名の被験者がグレード 1 の悪心及び頭痛の TEAE を発現した。

M[redacted]-581 試験

治験の標題： A Single Dose Bioavailability Study of an Experimental ABT-530 Tablet Formulation in Healthy Subjects
治験責任医師： [redacted]
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）
公表文献（参考資料）： なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第I相

目的：

本試験の目的は，[redacted]（以下「[redacted]」）試験製剤をヒト初回（以下「FIH」）製剤と比較したときのピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）のバイオアベイラビリティを確認することであった。

方法：

本試験は，[redacted]試験製剤をFIH製剤と比較したときのPIBのバイオアベイラビリティを確認するためにデザインされた第I相，単施設，絶食下，非盲検，2コホート，2期，無作為化，クロスオーバー試験であった。選択基準に従い，健康状態のおおむね良好な成人男性及び女性志願者（24名）が本試験の参加のために選択された。選択基準を満たした後，各コホートに登録された被験者は，下表の順序のレジメンの1つを受けるために，均等に無作為に割り付けられた。

コホート1			レジメン	
順序群	被験者数	N	第1期	第2期
I	101, 103, 106, 108[a], 109, 112	6	A	B
II	102, 104, 105, 107[b], 110, 111	6	B	A

レジメンA＝PIB錠[redacted]製剤（100 mg，1 × 100 mg錠）を単回投与（試験）

レジメンB＝PIB FIH製剤（105 mg，7 × 15 mg錠）を単回投与（対照）

a. 1名の被験者は第2期/8日目に追跡不能となった。

b. 1名の被験者は第1期/1日目（第1期の投与約12時間後）に軽度の蕁麻疹により試験を中止した。

コホート1において，治験薬は以下のとおり各期間の1日目の午前に投与された。

レジメンA	PIB錠[redacted]製剤（100 mg，1 × 100 mg錠）を単回投与（試験）
レジメンB	PIB FIH製剤（105 mg，7 × 15 mg錠）を単回投与（対照）

方法（続き）：

コホート 2			レジメン	
順序群	被験者数	N	第 1 期	第 2 期
III	202[a], 203, 205, 208, 210, 212	6	C	D
IV	201, 204, 206, 207, 209, 211	6	D	C

レジメン C = PIB 錠 [redacted] 製剤（25 mg，1 × 25 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン D = PIB FIH 製剤（30 mg，2 × 15 mg 錠）を単回投与（対照）

a. 1 名の被験者は第 1 期 / 2 日目（投与約 34 時間後）に軽度の発疹により試験を中止した。

コホート 2 において，治験薬は以下のとおり各期間の試験 1 日目の午前に投与された。

レジメン C	PIB 錠 [redacted] 製剤（25 mg，1 × 25 mg 錠）を単回投与（試験）
レジメン D	PIB FIH 製剤（30 mg，2 × 15 mg 錠）を単回投与（対照）

治験薬は，10 時間の絶食後で昼食の 4 時間前に約 240 mL の水と共に経口投与された。各コホートについて，レジメンの順序は，各被験者がすべてのレジメンを受けて試験終了とした。2 期間の投与には 4 日間以上の休薬期間を置いた。被験者を治験実施施設に入院させ，各期間中約 4 日間管理した。入院は各期間の−1 日目（治験薬投与の 1 日前）に開始し，48 時間後に血液試料を採取し，3 日目の予定されたすべての手順完了後に終了した。薬物動態解析用の一連の血液試料は各期間の投与 48 時間後まで採取した。被験者は，各コホートの第 2 期 8 日目に安全性の確認のため再来院した（被験者の予定に配慮し，来院日には ± 2 日の許容範囲が設けられた）。安全性は試験を通して評価された。

PIB 濃度測定用血液試料は，各期間の 1 日目の投与前（0 時間）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36 及び 48 時間後，又は有害事象による試験中止時に静脈穿刺により採取した。

PIB（A1325912）の血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて，測定した。PIB の定量下限（LLOQ）は 0.101 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

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

コホート 1 に参加した被験者 12 名の平均年齢は 33.6 歳（範囲 21–56 歳），平均体重は 80.5 kg（範囲 56–100 kg），平均身長は 175 cm（範囲 157–183 cm）であった。

薬物動態解析に含めた被験者 11 名の平均年齢は 34.2 歳（範囲 21–56 歳），平均体重は 81.3 kg（範囲 56–100 kg），平均身長は 176 cm（範囲 157–183 cm）であった。

コホート 2 に参加した被験者 12 名の平均年齢は 32.5 歳（範囲 22–49 歳），平均体重は 85.1 kg（範囲 63–95 kg），平均身長は 176 cm（範囲 166–185 cm）であった。

薬物動態解析に含めた被験者 11 名の平均年齢は 31.1 歳（範囲 22–49 歳），平均体重は 84.4 kg（範囲 63–95 kg），平均身長は 176 cm（範囲 166–185 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性志願者であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，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おおむね良好な健康状態と診断された。女性は閉経後 2 年を経過したか又は不妊手術を受けた者，妊娠中又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	PIB	PIB	PIB
剤形	錠剤	[redacted]錠剤	[redacted]錠剤
製剤	対照 (FIH 製剤)	試験	試験
含量 (mg)	15	100	25
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	Abbott Laboratories Lake County, IL	AbbVie Ludwigshafen, ドイツ	AbbVie Ludwigshafen, ドイツ
最終製品サブロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：
両コホートとも，4 日間の休薬期間で分け，治験薬を 2 回，単回投与した。

評価基準：
薬物動態：
PIB 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算出した。これらのパラメータには，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「$t_{1/2}$」），投与 0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（以下「AUC_t」），投与 0 時間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」）が含まれた。

安全性：
安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体所見，ECG 及び臨床検査の結果に基づき評価された。

統計手法：
薬物動態：
各コホートについて，[redacted]を用いて，T_{max}，β 及び用量で標準化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞の自然対数について線形混合効果解析を行った。このモデルでは，順序，時期及びレジメン効果が含まれた。被験者内及び被験者間変動をレジメン効果に関する反復ステートメントを利用して説明した。Kenward-Roger 法にて自由度オプションを特定し，複合対称分散共分散構造を用いた。各コホートの混合モデルのフレームワーク内で，試験レジメン（PIB 錠[redacted]製剤）を対照レジメン（FIH 製剤）と比較し，有意水準 0.05 で検定した。
各コホートについて，対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティを C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に算出した。混合モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの信頼区間を得た。

統計手法（続き）：

安全性：

有害事象はICH国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，無作為化割付けされた治験薬投与開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率をコホート別及びレジメン別に分類し，主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及びMedDRA基本語別に一覧表とした。TEAEが報告された被験者数の一覧表は，また重症度別及び治験薬との関連性別に分類して示した。所定のMedDRA基本語に対して2件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重度である事象に対する用語で1回のみ計上した。ある1つのSOC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。

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサインの測定値について「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

コホート1及びコホート2におけるレジメンの投与後のPIBの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，変動係数，以下「CV%」）を下表に示す。

コホート1 薬物動態パラメータ	(単位)	レジメンA PIB 100 mg (試験) (N = 11)	レジメンB PIB 105 mg (対照) (N = 11)
C_{max}	(ng/mL)	11.3 (20.9, 101)	47.0 (58.0, 67)
T_{max}[a]	(h)	3.0 [2.0–5.0]	4.0 [2.0–5.0]
$t_{1/2}$[b]	(h)	12.0 (13.0, 36)	14.0 (14.1, 11)
AUC_t	(ng•h/mL)	77.3 (142, 102)	339 (425, 72)
AUC_∞	(ng•h/mL)	84.1 (150, 101)	355 (446, 72)
C_{max}/Dose	(ng/mL/mg)	0.113 (0.209, 101)	0.448 (0.553, 67)
AUC_t/Dose	(ng•h/mL/mg)	0.773 (1.42, 102)	3.23 (4.05, 72)
AUC_∞/Dose	(ng•h/mL/mg)	0.841 (1.50, 100)	3.38 (4.25, 72)

レジメンA = PIB錠 [redacted] 製剤（100 mg，1 × 100 mg錠）を単回投与（試験）

レジメンB = PIB FIH製剤（105 mg，7 × 15 mg錠）を単回投与（対照）

a. 中央値［最小値–最大値］

b. 調和平均値（中央値，疑似CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

コホート 2 薬物動態パラメータ	(単位)	レジメン C PIB 25 mg (試験) (N = 11)	レジメン D PIB 30 mg (対照) (N = 11)
C_{max}	(ng/mL)	2.44 (4.65, 86)	10.8 (13.8, 62)
T_{max}[a]	(h)	3.0 [1.5– 6.0]	3.0 [1.5–4.0]
$t_{1/2}$[b]	(h)	9.71 (11.9, 82)	12.0 (14.8, 61)
AUC_t	(ng•h/mL)	16.6 (33.8, 90)	66.2 (90.9, 62)
AUC_∞	(ng•h/mL)	20.9 (36.5, 88)	71.1 (96.2, 62)
C_{max}/Dose	(ng/mL/mg)	0.097 (0.186, 86)	0.359 (0.461, 62)
AUC_t/Dose	(ng•h/mL/mg)	0.665 (1.35, 90)	2.21 (3.03, 62)
AUC_∞/Dose	(ng•h/mL/mg)	0.836 (1.46, 88)	2.37 (3.21, 61)

レジメン C = PIB 錠 [redacted] 製剤（25 mg，1 × 25 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン D = PIB FIH 製剤（30 mg，2 × 15 mg 錠）を単回投与（対照）

a. 中央値［最小値–最大値］

b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

対数変換し，用量で正規化した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく 2 つの片側検定について，生物学的同等性を評価するための 90%信頼区間及び対応する相対バイオアベイラビリティの点推定値を下表に示す。

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態 パラメータ	中心値[a]		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値[b]	90%信頼区間[c]
				コホート 1	
レジメン A（試験）	C_{max}/Dose	0.111	0.445	0.248	0.136–0.454
vs.	AUC_t/Dose	0.764	3.22	0.237	0.133–0.423
レジメン B（対照）	AUC_∞/Dose	0.834	3.37	0.247	0.144–0.425
				コホート 2	
レジメン C（試験）	C_{max}/Dose	0.097	0.358	0.272	0.111–0.666
vs.	AUC_t/Dose	0.666	2.20	0.303	0.118–0.780
レジメン D（対照）	AUC_∞/Dose	0.833	2.36	0.353	0.165–0.756

レジメン A = PIB 錠 [redacted] 製剤（100 mg，1 × 100 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン B = PIB FIH 製剤（105 mg，7 × 15 mg 錠）を単回投与（対照）

レジメン C = PIB 錠 [redacted] 製剤（25 mg，1 × 25 mg 錠）を単回投与（試験）

レジメン D = PIB FIH 製剤（30 mg，2 × 15 mg 錠）を単回投与（対照）

a. 対数スケールでの最小二乗平均の累乗

b. 対数スケールでの最小二乗平均の差（試験－対照）の累乗

c. 対数スケールでの差の信頼区間の終点の累乗

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したすべてのレジメンでは，被験者に対する忍容性は良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。2 名の被験者が有害事象（それぞれ，蕁麻疹及び発疹）のために治験薬投与を中止した。

死亡例又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

結論：

対照レジメンである 105 mg（7 × 15 mg 錠）FIH 製剤（レジメン B）と比較して，100 mg（1 × 100 mg 錠）[redacted]試験製剤（レジメン A）の投与では，絶食条件下での PIB の C_{max}/Dose 及び AUC/Dose の中心値は約 75%減少した。

対照レジメンである 30 mg（2 × 15 mg 錠）FIH 製剤（レジメン D）と比較して，25 mg（1 × 25 mg 錠）[redacted]試験製剤（レジメン C）の投与では，絶食条件下での PIB の C_{max}/Dose の中心値は約 73%及び AUC/Dose の中心値は 65%–70%減少した。

M[redacted]-580 試験

治験の標題： A Single Dose Bioavailability Study of Experimental Co-formulated ABT-493/ABT-530 Liquid Filled Capsule	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）第 IIa 相製剤を対照として比較したときの GLE/PIB 配合液体充填カプセルのバイオアベイラビリティを測定することであった。

方法：

この第 I 相，単施設，絶食下，非盲検，無作為化，3 期クロスオーバー試験は，GLE 及び PIB 第 IIa 相製剤を対照として比較したときの GLE/PIB 配合液体充填カプセルのバイオアベイラビリティを測定するためにデザインされた。選択基準に従い，健康状態のおおむね良好な成人男女志願者（18 名）を選択して本試験に組入れた。選択基準を満たした後，登録された被験者は，3 つの順序のレジメンの 1 つを受けるために，均等に無作為に割り付けられた。

治験薬は以下のとおり各期間の 1 日目の午前に投与された。

レジメン A	GLE/PIB（300/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）
レジメン B	GLE/PIB（200/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）
レジメン C	GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤を単回投与（対照）

治験薬は，10 時間の絶食後で昼食の 4 時間前に約 240 mL の水と共に経口投与された。レジメンの順序は，各被験者がすべてのレジメンを受けて試験終了とした。3 期間の投与には 5 日間以上の休薬期間を置いた。

GLE，PIB 及びそれぞれのあり得る代謝物の濃度測定用血液試料は，各期間 1 日目の投与前（0 時間）及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36 及び 48 時間後，又は有害事象による試験中止時に静脈穿刺により採取した。血液試料は，K_2 EDTA 含有 3 mL 真空採血管に採取した。各試料から約 1.2 mL の血漿を得るために十分量の血液を採取した。

GLE 及び PIB の血漿中濃度は，米国アッヴィ社（North Chicago，イリノイ州）の薬物分析部門にてバリデート済の液体クロマトグラフィー / 質量分析法を用いて測定した。GLE 及び PIB の定量下限（LLOQ）はいずれも 0.204 ng/mL であった。すべての試料は，凍結血漿試料として GLE 及び PIB の安定性保証期間内に分析された。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：18 名，組入れ被験者数：18 名，試験完了被験者数：17 名，安全性評価被験者数：18 名，薬物動態評価被験者数：18 名

本試験に参加した被験者 18 名の平均年齢は 41.7 歳（範囲 25–53 歳），平均体重は 79.6 kg（範囲 59.3–97.8 kg），平均身長は 174 cm（範囲 160–191 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性を組入れ可能とした。女性の場合，被験者は妊娠可能でない女性で，スクリーニング前に閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術（両側卵管結紮，両側卵巣摘出又は子宮摘出）を受けた者と定義した。男性の場合，被験者は不妊手術（精管切除）を受けた者又は治験薬の初回投与から最終投与 90 日後まで定められた避妊方法の 1 つ以上を実施することに同意する者とした。

本試験の被験者は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，臨床検査プロファイル及び 12 誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づき，健康状態はおおむね良好と判定された。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	GLE/PIB	GLE/PIB
投与方法	経口	経口
剤形	経口溶液用粉末，液体充填カプセルとして送達	経口溶液用粉末，液体充填カプセルとして送達
含量 (mg)	200/120	300/120
物質マスタ ID 番号 (MMID)	[redacted]	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie Lake County	AbbVie Lake County
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間：

GLE 及び PIB は各期間の 1 日目に投与された。3 期間の投与には，5 日間以上の休薬期間を置いた。

対照製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	GLE	PIB
投与方法	経口	経口
剤形	錠剤	錠剤
含量 (mg)	100	40
物質マスタ ID 番号 (MMID)	[redacted]	[redacted]
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie Lake County	AbbVie Lake County
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

評価基準：
有効性：
本第 I 相試験では，有効性は評価しなかった。

薬物動態：
GLE 及び PIB 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算出した。これらのパラメータには，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 0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（以下「AUC_t」），投与 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）が含まれた。

安全性：
安全性は，有害事象，身体所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の結果に基づき評価した。

統計手法：
有効性：
本第 I 相試験では，有効性は評価しなかった。

薬物動態：
GLE 及び PIB の薬物動態パラメータについて，以下の解析を別々に行った。
[redacted] を用いて，T_{max}，β 及び C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数について線形混合効果解析を行った。このモデルでは，順序，期間及びレジメンを効果とした。被験者内及び被験者間変動をレジメンの効果についての反復ステートメントを利用して説明した。Kenward-Roger 法にて自由度オプションを特定し，データにより証明された適切な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 0.05 で検定し，試験レジメンを対照レジメンと比較した。対照レジメンに対する各試験レジメンのバイオアベイラビリティを C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得られた 90%信頼区間と共に算出した。
混合モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの信頼区間を得た。

安全性：
有害事象が報告された被験者の数及び百分率を ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別に一覧表とした。あらかじめ定義した基準に従い，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値及びバイタルサインの測定値について確認した。

要約 / 結論

有効性の結果：

本第 I 相試験では，有効性を評価しなかった。

薬物動態の結果：

GLE の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，変動係数，以下「CV%」）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	(単位)	レジメン A GLE/PIB 300/120 mg (試験) (N = 17)	レジメン B GLE/PIB 200/120 mg (試験) (N = 17)	レジメン C GLE 300 mg + PIB 120 mg (対照) (N = 18)
C_{max}	(ng/mL)	67.1 (81.5, 61)	30.9 (44.4, 127)	732 (964, 77)
T_{max}[a]	(h)	1.0 (0.5–4.0)	1.0 (0.6–3.0)	2.0 (0.5–4.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	282 (345, 55)	113 (139, 78)	2570 (2960, 49)
AUC_∞	(ng•h/mL)	286 (349, 55)	116 (142, 77)	2570 (2960, 49)
$t_{1/2}$[b]	(h)	6.16 (7.49, 55)	5.00 (5.35, 34)	6.36 (6.95, 30)

レジメン A = GLE/PIB（300/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）

レジメン B = GLE/PIB（200/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）

レジメン C = GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤を単回投与（対照）

a. 中央値（最小値–最大値）

b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

PIB の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，CV%）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	(単位)	レジメン A GLE/PIB 300/120 mg (試験) (N = 17)	レジメン B GLE/PIB 200/120 mg (試験) (N = 17)	レジメン C GLE 300 mg + PIB 120 mg (対照) (N = 18)
C_{max}	(ng/mL)	45.1 (53.6, 50)	35.5 (42.0, 54)	173 (193, 42)
T_{max}[a]	(h)	4.0 (3.0–5.0)	4.0 (3.0–5.0)	4.5 (3.0–6.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	352 (421, 52)	271 (320, 55)	1380 (1560, 47)
AUC_∞	(ng•h/mL)	378 (448, 52)	287 (337, 55)	1440 (1630, 47)
$t_{1/2}$[b]	(h)	14.9 (14.4, 17)	13.8 (14.3, 12)	13.1 (13.1, 9)

レジメン A = GLE/PIB（300/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）

レジメン B = GLE/PIB（200/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）

レジメン C = GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤を単回投与（対照）

a. 中央値（最小値–最大値）

b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

GLE においてレジメン C を対照とした時のレジメン A の相対バイオアベイラビリティについての点推定値及び 90%信頼区間を下表に示す。

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験	中心値[a] 対照	相対バイオアベイラビリティ 点推定値[b]	相対バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
A vs. C	C_{max} (ng/mL)	65.71	732.19	0.090	0.061–0.131
	AUC_{∞} (ng•h/mL)	278.95	2574.05	0.108	0.077–0.152

レジメン A = GLE/PIB（300/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）

レジメン C = GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤を単回投与（対照）

a. 対数における最小二乗平均の累乗

b. 対数における最小二乗平均の差（試験－対照）の累乗

PIB においてレジメン C を対照とした時のレジメン A の相対バイオアベイラビリティについての点推定値及び 90%信頼区間を下表に示す。

レジメン 試験 vs.対照	薬物動態パラメータ	中心値[a] 試験	中心値[a] 対照	相対バイオアベイラビリティ 点推定値[b]	相対バイオアベイラビリティ 90%信頼区間
A vs. C	C_{max} (ng/mL)	44.32	173.38	0.256	0.186–0.352
	AUC_{∞} (ng•h/mL)	371.55	1440.86	0.258	0.189–0.353

レジメン A = GLE/PIB（300/120 mg）液体充填カプセルを単回投与（試験）

レジメン C = GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤を単回投与（対照）

a. 対数における最小二乗平均の累乗

b. 対数における最小二乗平均の差（試験－対照）の累乗

安全性：

検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性は概して良好であった。各レジメンについて，少数の被験者で 1 件以上の試験投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）が報告された。レジメン A は 2/17（11.8%），レジメン B は 1/17（5.9%）及びレジメン C は 4/18（22.2%）であった。最もよくみられた TEAE（いずれかのレジメンで 3 名以上の被験者で報告されたもの）は頭痛であった。TEAE である頭痛は，治験責任医師により治験薬に関連する正当な可能性があると判断され，すべての TEAE は，治験責任医師によりグレード 1 の重症度と判断された。

死亡例又はその他の重篤な有害事象は本試験では認められなかった。1 名の被験者が治験薬と関係のない個人的な理由により第 1 期に試験を中止した。

結論：

GLE/PIB（300/120 mg）配合液体充填カプセルの GLE の曝露量，C_{max} 及び AUC_{∞}は，GLE 300 mg + PIB 120 mg の第 IIa 相製剤の併用投与を対照レジメンとした場合，それぞれ 91%及び 89%減少した。

GLE/PIB（300/120 mg）配合液体充填カプセルの PIB の曝露量，C_{max} 及び AUC_{∞}は，GLE 300 mg + PIB 120 mg の第 IIa 相製剤の併用投与を対照レジメンとした場合，74%減少した。

GLE/PIB（200/120 mg）配合液体充填カプセルの GLE 及び PIB の曝露量は，FIH 試験 M13-365 及び M[redacted]-355 において GLE 又は PIB を類似した用量で単独投与した場合よりも有意に減少した。

検討したレジメンでは，被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。各レジメンについて，少数の被験者で 1 件以上の TEAE が報告された。レジメン A は 2/17（11.8%），レジメン B は 1/17（5.9%）及びレジメン C は 4/18（22.2%）であった。最もよくみられた TEAE（いずれかのレジメンで 3 名以上の被験者で報告されたもの）は頭痛であった。TEAE である頭痛は，治験責任医師により治験薬に関連する正当な可能性があると判断され，すべての TEAE は，治験責任医師によりグレード 1 の重症度と判断された。

死亡例又はその他の重篤な有害事象は本試験では認められなかった。1 名の被験者が治験薬と関係のない個人的な理由により第 1 期に試験を中止した。

M[redacted]-611 試験

治験の標題： A Single Dose Bioavailability Study of Experimental Co-Formulated ABT-493/ABT-530 [redacted] Formulations and a [redacted] Formulation	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の第 IIa 相製剤（対照）と比較した時の GLE/PIB 配合 [redacted] 製剤及び [redacted] 製剤のバイオアベイラビリティを測定することであった。	
方法： 本試験は，単施設，絶食下，非盲検，無作為化，4 期クロスオーバー試験であった。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を，各期 1 日目投与前及び投与後 48 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：20 名，組入れ被験者数：20 名，試験完了被験者数：19 名，安全性評価被験者数：20 名，薬物動態評価被験者数：レジメン A 20 名，レジメン B，C 及び D 19 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な成人男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： レジメン A = GLE/PIB 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（試験） レジメン B = GLE/ PIB 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（試験） レジメン C = GLE/ PIB 錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）（試験） レジメン D = GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤（対照） 治験薬はすべて経口投与した。 投与期間： 投与間に 5 日間の休薬期間をおき，GLE 及び PIB の単回投与を 4 回行った。	
評価基準： 薬物動態： T_{max}，C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞	
統計手法： 薬物動態： 反復測定の線形混合効果モデルに基づき，C_{max} 及び AUC の中心値比からの点推定値及び 90%信頼区間を示した。	

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE の薬物動態の要約：

レジメン 試験 vs. 対照	薬物動態 パラメータ [a]	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
レジメン A（試験）	C_{max}	228.84	396.37	0.577	0.419–0.796
vs.	AUC_t	922.79	1768.71	0.522	0.405–0.671
レジメン D（対照）	AUC_∞	931.45	1773.17	0.525	0.409–0.674
レジメン B（試験）	C_{max}	155.94	396.37	0.393	0.294–0.527
vs.	AUC_t	719.96	1768.71	0.407	0.316–0.525
レジメン D（対照）	AUC_∞	723.77	1773.17	0.408	0.317–0.525
レジメン C（試験）	C_{max}	116.30	396.37	0.293	0.218–0.395
vs.	AUC_t	496.30	1768.71	0.281	0.218–0.362
レジメン D（対照）	AUC_∞	499.94	1773.17	0.282	0.219–0.363

PIB の薬物動態の要約：

レジメン 試験 vs. 対照	薬物動態 パラメータ [a]	中心値		相対バイオアベイラビリティ	
		試験	対照	点推定値	90%信頼区間
レジメン A（試験）	C_{max}	74.52	143.74	0.518	0.403–0.667
vs.	AUC_t	554.04	1137.43	0.487	0.371–0.639
レジメン D（対照）	AUC_∞	581.89	1190.96	0.489	0.373–0.640
レジメン B（試験）	C_{max}	76.15	143.74	0.530	0.411–0.682
vs.	AUC_t	554.75	1137.43	0.488	0.364–0.653
レジメン D（対照）	AUC_∞	583.34	1190.96	0.490	0.367–0.654
レジメン C（試験）	C_{max}	62.08	143.74	0.432	0.335–0.556
vs.	AUC_t	424.51	1137.43	0.373	0.291–0.479
レジメン D（対照）	AUC_∞	446.30	1190.96	0.375	0.293–0.480

レジメン A = GLE/PIB 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（試験）
レジメン B = GLE/ PIB 錠（300 mg/120 mg，3 × 100 mg/40 mg 錠）（試験）
レジメン C = GLE/PIB 錠（300 mg/120 mg，2 × 150 mg/60 mg 錠）（試験）
レジメン D = GLE（300 mg，3 × 100 mg 錠）及び PIB（120 mg，3 × 40 mg 錠）第 IIa 相製剤（対照）

a. C_{max} 及び AUC の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したすべてのレジメンでは，被験者に対する忍容性は良好であり，合計 2 件の軽度の有害事象（頭痛及び採血部位疼痛）が認められた。試験を通して，臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値は認められなかった。死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

結論：

GLE 及び PIB について，試験製剤（レジメン A，レジメン B 及びレジメン C）のバイオアベイラビリティは対照製剤の併用投与（レジメン D）より有意に低下した。対照製剤と比較して，GLE の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 42%–71%及び 47%–72%減少し，PIB の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 47%–57%及び 51%–63%減少した。

M[redacted]-592 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Tacrolimus with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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。健康被験者における単回投与したタクロリムスの薬物動態に対する定常状態のグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の影響を評価すること。健康被験者における定常状態の GLE 及び PIB の薬物動態に対する単回投与したタクロリムスの影響を評価すること。タクロリムスと併用投与した際の GLE 及び PIB の安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 本試験は，タクロリムスと 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）である GLE + PIB の併用投与を評価するためにデザインされた第 I 相，単施設，非盲検試験であった。第 1 期 1 日目にタクロリムスを単回投与した。第 2 期 1–21 日目に GLE 及び PIB を 1 日 1 回（以下「QD」）投与した。第 2 期 8 日目にタクロリムスを単回投与した。第 1 期及び第 2 期の投与日の間に最低 7 日間の休薬期間をおいた。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。第 2 期 7 日目（投与前及び投与後 16 時間まで），第 2 期 8 日目（投与前及び投与後 24 時間まで）及び第 2 期 6 日目（午前の投与前）。 タクロリムスの濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。第 1 期 1 日目（午前の投与前及び午前の投与後 144 時間まで）及び第 2 期 8 日目（午前の投与前及び午前の投与後 312 時間まで）。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：10 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：10 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 錠（300 mg，3 × 100 mg 錠，ロット番号：[redacted]）；PIB 錠（120 mg，3 × 40 mg 錠，ロット番号：[redacted]）；タクロリムスカプセル（1 mg カプセル，ロット番号：[redacted]） すべての治験薬は経口投与された。 投与期間： GLE 及び PIB は 1 日 1 回，21 日間投与した。タクロリムスは 1 日 1 回，計 2 日間投与した。	

評価基準：

薬物動態：

GLE，PIB及びタクロリムスの薬物動態パラメータとして，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及びC_{max}到達時間（以下「T_{max}」）を算出した。GLE及びPIBでは，投与0時間から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC）（以下「AUC_{24}」）をノンコンパートメント法により算出した。タクロリムスでは，投与0時間から最終測定可能濃度までのAUC（以下「AUC_t」）及び投与0時間から無限大時間までのAUC（以下「AUC_{inf}」）はノンコンパートメント法により算出した。第2期7及び8日目にGLE及びPIBの投与後24時間のトラフ血漿中濃度（以下「C_{24}」）を算出した。タクロリムスでは，第1期1日目及び第2期8日目の投与後に終末相消失速度定数（β）及び終末消失半減期（$t_{1/2}$）はノンコンパートメント法により算出した。

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象，身体所見，臨床検査，12誘導心電図及びバイタルサインのモニタリングにより評価した。

統計手法：

薬物動態：

GLE及びPIBに対するタクロリムスの影響を評価するために，薬物動態パラメータであるC_{max}，AUC_{24}及びC_{24}について反復測定解析を実施した。タクロリムスに対するGLE及びPIBの影響を評価するために，C_{max}，AUC_t及びAUC_{inf}を用いた。

安全性：

治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLEの薬物動態の要約：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ 試験 vs.対照[a]	
		8日目	7日目	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	874	820	1.07	0.94–1.21
	AUC_{24} (ng•h/mL)	3560	3540	1.00	0.94–1.08
	C_{24} (ng/mL)	4.40	4.94	0.89	0.78–1.02

PIBの薬物動態の要約：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ 試験 vs.対照[a]	
		8日目	7日目	点推定値	90%信頼区間
PIB	C_{max} (ng/mL)	309	314	0.98	0.87–1.11
	AUC_{24} (ng•h/mL)	2270	2250	1.01	0.93– 1.10
	C_{24} (ng/mL)	30.4	30.4	1.00	0.92–1.09

a. 試験（第2期8日目）＝300 mg GLE QD + 120 mg PIB QD + 1 mg タクロリムス単回投与
対照（第2期7日目）＝300 mg GLE QD + 120 mg PIB QD

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
タクロリムスの薬物動態の要約：

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値		相対バイオアベイラビリティ 試験対対照 [a]	
		第 2 期 / 1 日目	第 1 期 / 1 日目	点推定値	90%信頼区間
タクロリムス	C_{max} (ng/mL)	2.67	1.78	1.50	1.24–1.81
	AUC_t (ng•h/mL)	30.1	19.7	1.53	1.30–1.80
	AUC_{inf} (ng/mL)	44.1	30.4	1.45	1.24– 1.69

a. 試験（第 2 期 8 日目）＝300 mg GLE QD + 120 mg PIB QD + 1 mg タクロリムス単回投与
対照（第 1 期 1 日目）＝1 mg タクロリムス単回投与

安全性の結果：
治験薬の被験者に対する忍容性は良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値の問題は，試験を通して認められなかった。死亡例及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の懸念は本試験では確認されなかった。

結論：
GLE 300 mg 1 日 1 回及び PIB 120 mg 1 日 1 回をタクロリムス 1 mg と併用投与した場合，GLE 及び PIB の定常状態の曝露量は，タクロリムスによる影響を受けなかった。GLE 及び PIB と併用投与した場合，タクロリムスの曝露量は約 50%増加した。
治験薬の被験者に対する忍容性は良好であり，安全性上の懸念は確認されなかった。

M[redacted]-599 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Losartan or Valsartan with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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てグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）がロサルタン又はバルサルタンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価すること及び健康被験者を対象としてロサルタン又はバルサルタンが GLE 及び PIB 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であった。	
方法： 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA 2 剤」）である GLE 及び PIB の組合せをロサルタン（第 1 群）又はバルサルタン（第 2 群）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ための非盲検，非絶食，2 群試験であった。 第 1 群：ロサルタン 50 mg は 1 日目及び 10 日目に投与され，GLE 300 mg + PIB 120 mg は 3–11 日目に 1 日 1 回（以下「QD」）投与された。 第 2 群：バルサルタン 80 mg は 1 日目及び 10 日目に投与され，GLE 300 mg + PIB 120 mg は 3–11 日目に 1 日 1 回投与された。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，9 及び 10 日目の投与前及び投与後 24 時間まで連続的に採取し，ロサルタン又はバルサルタンの濃度測定用血液試料は，1 及び 10 日目の投与前及び投与後 48 時間まで連続的に採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：24 名，試験完了被験者数：24 名，安全性評価被験者数：24 名，薬物動態評価被験者数：24 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；ロサルタン 50 mg 錠；バルサルタン 80 mg 錠 治験薬はすべて経口投与された。 投与期間： 被験者は，GLE + PIB を 1 日 1 回 9 日間，ロサルタン及びバルサルタンを 2 日間投与された。	

評価基準：

薬物動態：

実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）及びC_{max}到達時間（T_{max}）：GLE，PIB，ロサルタン及びバルサルタン

24時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」）及び0時間から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{0-24}」）：GLE及びPIB

終末相消失半減期（$t_{1/2}$），0時間から最終測定可能濃度時点までのAUC（以下「AUC_t」）及び0時間から無限大までのAUC（以下「AUC_{inf}」）：ロサルタン及びバルサルタン

安全性：

バイタルサイン，身体所見，12誘導心電図（ECG），臨床検査及び有害事象

統計手法：

薬物動態：

DAA 2剤療法がロサルタン及びロサルタンカルボン酸（第1群）又はバルサルタン（第2群）に及ぼす影響を評価するために，試験1日目及び試験10日目のデータを利用して，C_{max}及びAUCの自然対数に対して反復測定解析を行った。

ロサルタン（第1群）又はバルサルタン（第2群）がDAA 2剤療法に及ぼす影響を評価するために，試験9日目及び試験10日目のデータを利用して，C_{max}，AUC及びC_{24}の自然対数に対して反復測定解析を行った。

反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，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り，これらの比の算出値の90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第1群：ロサルタンがGLE及びPIBの曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比[a]	
分析対象物質	薬物動態パラメータ[b]	10日目	9日目	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max}	1060	1140	0.932	0.784–1.107
	AUC_{0-24}	3730	3720	1.003	0.903–1.114
	C_{24}	3.23	3.88	0.834	0.686–1.015
PIB	C_{max}	272	236	1.153	1.032–1.288
	AUC_{0-24}	1710	1670	1.023	0.953–1.099
	C_{24}	21.1	21.3	0.991	0.932–1.054

a. 10日目：9日目

b. C_{max}及びC_{24} = ng/mL；AUC_{0-24} = ng•h/mL

9日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）

10日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ロサルタン 50 mg（試験）

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群：GLE 及び PIB がロサルタン及びロサルタンカルボン酸の曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	薬物動態パラメータ [b]	10 日目	1 日目	点推定値	90%信頼区間
ロサルタン	C_{max}	313	124	2.511	2.003–3.147
	AUC_t	616	393	1.568	1.293–1.900
	AUC_{inf}	619	398	1.557	1.284–1.887
ロサルタンカルボン酸	C_{max}	553	253	2.184	1.883–2.532
	AUC_t	2460	2140	1.150	1.049–1.261
	AUC_{inf}	2480	2170	1.144	1.044–1.253

a. 10 日目：1 日目
b. C_{max} = ng/mL ; AUC = ng•h/mL
1 日目：ロサルタン 50 mg（対照）
10 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ロサルタン 50 mg（試験）

第 2 群：バルサルタンが GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	薬物動態パラメータ [b]	10 日目	9 日目	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max}	868	1020	0.853	0.776–0.936
	AUC_{0-24}	3190	3710	0.860	0.793–0.933
	C_{24}	2.52	3.26	0.773	0.685–0.872
PIB	C_{max}	296	306	0.968	0.867–1.081
	AUC_{0-24}	1830	2000	0.919	0.848–0.995
	C_{24}	23.3	26.5	0.879	0.802–0.964

a. 10 日目：9 日目
b. C_{max} 及び C_{24} = ng/mL ; AUC_{0-24} = ng•h/mL
9 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）
10 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + バルサルタン 80 mg（試験）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 2 群：GLE 及び PIB がバルサルタンの曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	薬物動態パラメータ [b]	10 日目	1 日目	点推定値	90%信頼区間
バルサルタン	C_{max}	2320	1710	1.358	1.168–1.580
	AUC_t	13200	9780	1.351	1.190–1.534
	AUC_{inf}	13500	10300	1.314	1.155–1.494

a. 10 日目：1 日目

b. C_{max} = ng/mL；AUC = ng•h/mL

1 日目：バルサルタン 80 mg（対照）

10 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + バルサルタン 80 mg（試験）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に臨床的に重要な一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：

GLE 及び PIB 反復投与時の曝露量は，ロサルタン 50 mg 又はバルサルタン 80 mg 単回投与との併用投与によりごくわずかに影響を受けた（各々≤ 17%及び≤ 23%の変化）。

ロサルタン 50 mg 単回投与を GLE 300 mg + PIB 120 mg と 1 日 1 回併用投与したとき，ロサルタン及びロサルタンカルボン酸の C_{max} はロサルタンの単独投与時と比較して各々2.5 倍及び 2.2 倍になり，AUC はロサルタン単独投与時と比較して各々約 57%及び 15%増加した。

GLE 300 mg + PIB 120 mg 1 日 1 回投与によりバルサルタンの C_{max} 及び AUC_{inf} はバルサルタンの単独投与と比較して各々36%及び 31%増加した。

M[redacted]-585 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Dabigatran or Lamotrigine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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てグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）のダビガトラン又はラモトリギンの薬物動態，安全性及び忍容性に対する影響を評価すること及び健康被験者を対象としてダビガトラン又はラモトリギンの GLE 及び PIB の薬物動態，安全性及び忍容性に対する影響を評価することであった。	
方法： ダビガトラン（第 1 群）又はラモトリギン（第 2 群）と 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）である GLE 及び PIB を併用投与した時の薬物動態，安全性及び忍容性を評価するための非盲検，非絶食，2 群試験である。 第 1 群：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 150 mg（ダビガトランエテキシラート等量）を 1 日目及び 11 日目に投与し，GLE 300 mg 1 日 1 回（以下「QD」）＋PIB 120 mg QD を 4–13 日目に投与した。 第 2 群：ラモトリギン 50 mg を 1 日目及び 15 日目に投与し，GLE 300 mg QD＋PIB 120 mg QD を 8–20 日目に投与した。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，10 及び 11 日目（第 1 群）並びに 14 及び 15 日目（第 2 群）の投与前及び投与後 24 時間まで連続的に採取し，ダビガトラン（第 1 群）の濃度測定用血液試料は，1 及び 11 日目の投与前及び投与後 72 時間まで連続的に採取し，ラモトリギン（第 2 群）の濃度測定用血液試料は，1 及び 10 日目の投与前及び投与後 144 時間まで連続的に採取した。ダビガトラン（第 1 群）の濃度測定用尿試料は，1 及び 11 日目の投与前及び投与後 72 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：24 名，試験完了被験者数：22 名，安全性評価被験者数：23 名，薬物動態評価被験者数：23 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性被験者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 150 mg（ダビガトランエテキシラート等量）カプセル；ラモトリギン 25 mg 錠 治験薬は，すべて経口投与した。	

投与期間：
第1群では，被験者はGLE＋PIBを10日間，ダビガトランエテキシラートを2日間投与された。
第2群では，被験者はGLE＋PIBを13日間，ラモトリギンを2日間投与された。

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（T_{max}）（GLE，PIB，ダビガトラン及びラモトリギン），24時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」），0時間から24時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{0-24}」）（GLE及びPIB），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），0時間から最終測定可能濃度時点までのAUC（AUC_t）及び0時間から無限大までのAUC（以下「AUC_{inf}」）（ダビガトラン及びラモトリギン）並びに未変化体尿中排泄率（以下「F_e」）及び腎クリアランス（以下「CL_r」）（ダビガトラン）

安全性：
バイタルサイン，身体所見，12誘導心電図（ECG），臨床検査及び有害事象

統計手法：
薬物動態：
DAA 2剤療法がダビガトラン（第1群）又はラモトリギン（第2群）に及ぼす影響を評価するために，試験1日目及び試験11日目（第1群）並びに試験1日目及び試験15日目（第2群）のデータを利用して，C_{max}，AUC，F_e及びCL_r（ダビガトラン）の自然対数について反復測定解析を行った。
ダビガトラン（第1群）又はラモトリギン（第2群）がDAA 2剤療法に及ぼす影響を評価するために，試験10日目及び試験11日目（第1群）並びに試験14日目及び試験15日目（第2群）のデータを利用して，C_{max}，AUC及びC_{24}の自然対数について反復測定解析を行った。
反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値の90%信頼区間を得た。

要約 / 結論
薬物動態の結果：
第1群：ダビガトランエテキシラートがGLE及びPIBの曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比	
分析対象物質	薬物動態パラメータ[a]	11日目 DAA＋ダビガトラン（試験）	10日目 DAA単独（対照）	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max}	549	672	0.816	0.688–0.969
	AUC_{0-24}	2200	2760	0.798	0.686–0.929
	C_{24}	4.81	4.62	1.043	0.884–1.229
PIB	C_{max}	236	273	0.863	0.775–0.962
	AUC_{0-24}	1880	2060	0.909	0.832–0.992
	C_{24}	29.1	30.6	0.949	0.853–1.056

a. C_{max}及びC_{24} = ng/mL；AUC_{0-24} = ng•h/mL
10日目：GLE 300 mg QD＋PIB 120 mg QD（対照）
11日目：GLE 300 mg QD＋PIB 120 mg QD＋ダビガトランエテキシラート150 mg（試験）

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 1 群：GLE 及び PIB がダビガトランの曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比	
分析対象物質	薬物動態パラメータ [a]	11 日目 ダビガトラン + DAA（試験）	1 日目 ダビガトラン単独（対照）	点推定値	90%信頼区間
ダビガトラン	C_{max}	370	181	2.046	1.717–2.438
	AUC_{inf}	3670	1540	2.384	2.109–2.695
	F_e	10.6	4.20	2.531	2.066–3.101
	CL_r	4.33	4.09	1.059	0.938–1.196

a. C_{max} = ng/mL ; AUC_{inf} = ng•h/mL ; F_e = % ; CL_r = L/h
1 日目：ダビガトランエテキシラート 150 mg（対照）
11 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ダビガトランエテキシラート 150 mg（試験）

第 2 群：ラモトリギンが GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比	
分析対象物質	薬物動態パラメータ [a]	15 日目 DAA + ラモトリギン（試験）	14 日目 DAA 単独（対照）	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max}	769	1020	0.753	0.606–0.935
	AUC_{0-24}	3120	3900	0.800	0.692–0.924
	C_{24}	3.70	4.72	0.783	0.701–0.874
PIB	C_{max}	269	296	0.908	0.830–0.992
	AUC_{0-24}	2100	2150	0.975	0.923–1.029
	C_{24}	28.9	31.2	0.926	0.892–0.960

a. C_{max} 及び C_{24} = ng/mL ; AUC_{0-24} = ng•h/mL
14 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120mg QD（対照）
15 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ラモトリギン 50 mg（試験）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第2群：GLE及びPIBがラモトリギンの曝露量に及ぼす影響：

		中心値		中心値比	
分析対象物質	薬物動態パラメータ [a]	15日目 DAA +ラモトリギン（試験）	1日目 ラモトリギン単独（対照）	点推定値	90%信頼区間
ラモトリギン	C_{max}	562	575	0.979	0.939–1.019
	AUC_{inf}	35500	37100	0.956	0.878–1.041

a. C_{max} = ng/mL ; AUC_{inf} = ng•h/mL

1日目：ラモトリギン50 mg（対照）

15日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + ラモトリギン50 mg（試験）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

結論：

ダビガトランのC_{max}及びAUC_{inf}は，GLE及びPIBとの併用投与時に，ダビガトランエテキシラート単独投与の各々2.0倍及び2.4倍となった。GLE及びPIB反復投与の曝露量は，単独投与又はダビガトランエテキシラート単回投与との併用投与で同程度（≤20%の変化）であった。

ラモトリギンの曝露量は，単独投与時又はGLE及びPIBとの併用投与時で同等であった（≤4%の差）。GLE及びPIB反復投与の曝露量は，ラモトリギンとの併用投与によりGLEのC_{max}及びC_{24}が各々25%及び22%減少したことを除き，単独投与時又はラモトリギン単回投与との併用投与時で同程度（≤20%の変化）であった。

M[redacted]-578 試験

治験の標題：
A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co Administration of Felodipine or Amlodipine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第1相

目的：

- 健康被験者を対象として，定常状態のグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）がフェロジピン又はアムロジピン単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価すること
- フェロジピン又はアムロジピン単回投与が，GLE及びPIBの定常状態での薬物動態に及ぼす影響を評価すること
- 健康被験者を対象として，フェロジピン又はアムロジピンと併用投与した時のGLE及びPIBの安全性及び忍容性を評価すること

方法：
GLE及びPIBとフェロジピン又はアムロジピンの併用投与を評価するための反復投与，非絶食，非盲検試験である。

群	被験者数	第1期	第2期
1	12	フェロジピン2.5 mg （1日目）	フェロジピン2.5 mg（8日目）， GLE 300 mg QD＋ PIB 120 mg QD（1–10日目）
2	12	アムロジピン5 mg （1日目）	アムロジピン5 mg（8日目）， GLE 300 mg QD＋ PIB 120 mg QD（1–10日目）

QD＝1日1回

GLE及びPIB（第1群及び第2群）の濃度測定用血液試料は，以下のとおり採取した。

- 第2期7日目：投与前及び投与後16時間まで
- 第2期8日目：投与前及び投与後24時間まで
- 第2期5及び6日目：投与前

フェロジピン（第1群）及びアムロジピン（第2群）の濃度測定用血液試料は，以下のとおり採取した。

- 第1期1日目：投与前及び投与後72時間まで
- 第2期8日目：投与前及び投与後72時間まで

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：24 名，試験完了被験者数：24 名，安全性評価被験者数：24 名，薬物動態評価被験者数：23 名
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；フェロジピン 2.5 mg 錠；アムロジピンベシル酸塩 5 mg 錠 治験薬はすべて経口投与された。 投与期間： GLE 及び PIB は第 2 期の 1–10 日目に 1 日 1 回（以下「QD」）投与された。フェロジピン及びアムロジピンは第 1 期 1 日目及び第 2 期 8 日目に投与された。
評価基準： 薬物動態： GLE 及び PIB：実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{24}」）及び 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」） フェロジピン及びアムロジピン：C_{max}，T_{max}，終末相消失半減期（$t_{1/2}$），0 時間から最終測定可能濃度時点までの AUC（以下「AUC_t」）及び 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」） 安全性： 有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査
統計手法： 薬物動態： フェロジピン（第 1 群）又はアムロジピン（第 2 群）単回投与に対する GLE 及び PIB 反復投与の影響を評価するために，両群の第 1 期 1 日目及び第 2 期 8 日目のデータを利用して，フェロジピン又はアムロジピンの C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の自然対数について反復測定解析を行った。 GLE 及び PIB 反復投与に対するフェロジピン（第 1 群）及びアムロジピン（第 2 群）単回投与の影響を評価するために，両群の第 2 期 7 日目及び第 2 期 8 日目のデータを利用して，GLE 及び PIB の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数に対して反復測定解析を行った。 反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，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り，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 1 群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
		P2/D8	P2/D7		
GLE	C_{max} (ng/mL)	1474	1707	0.864	0.723–1.032
	AUC_{24} (ng•h/mL)	4653	5162	0.901	0.805–1.009
	C_{24} (ng/mL)	4.13	3.47	1.190	1.047–1.354
PIB	C_{max} (ng/mL)	289	297	0.973	0.858–1.103
	AUC_{24} (ng•h/mL)	2068	2019	1.024	0.942–1.113
	C_{24} (ng/mL)	27.3	24.3	1.125	1.046–1.211
		P2/D8	P1/D1		
フェロジピン	C_{max} (ng/mL)	1.56	1.19	1.307	1.052–1.624
	AUC_{∞} (ng·h/mL)	12.1	9.24	1.309	1.083–1.582

P2/D7（第 2 期 7 日目）= GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）

P2/D8（第 2 期 8 日目）= GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + フェロジピン 2.5 mg（試験）

P1/D1（第 1 期 1 日目）= フェロジピン 2.5 mg（対照）

a. GLE 及び PIB：P2/D8:P2/D7，フェロジピン：P2/D8:P1/D1

第 2 群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
		P2/D8	P2/D7		
GLE	C_{max} (ng/mL)	1957	2600	0.753	0.654–0.866
	AUC_{24} (ng•h/mL)	6010	7351	0.818	0.754–0.886
	C_{24} (ng/mL)	3.72	3.30	1.126	1.018–1.244
PIB	C_{max} (ng/mL)	375	379	0.989	0.930–1.052
	AUC_{24} (ng•h/mL)	2363	2309	1.023	0.966–1.084
	C_{24} (ng/mL)	30.1	28.9	1.042	1.000–1.084
		P2/D8	P1/D1		
アムロジピン	C_{max} (ng/mL)	4.03	3.30	1.220	1.068–1.393
	AUC_{∞} (ng•h/mL)	206.58	171.12	1.207	1.089–1.338

P2/D7 = GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）

P2/D8 = GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + アムロジピン 5 mg（試験）

P1/D1 = アムロジピン 5 mg（対照）

a. GLE 及び PIB：P2/D8:P2/D7，アムロジピン：P2/D8:P1/D1

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：

GLE 及び PIB の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} は，GLE 及び PIB 単独投与又はフェロジピン単回投与との併用投与で同程度（≤ 19%の差）であった。フェロジピンの C_{max} 及び AUC_{∞} は，フェロジピンを単独投与した時と比較して GLE 及び PIB との併用投与により 31%増加した。

GLE 及び PIB の C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} は，GLE 及び PIB 単独投与又はアムロジピンとの併用投与で同程度（≤ 25%の差）であった。アムロジピンの C_{max} 及び AUC_{∞} は，アムロジピン単独投与と比較して GLE 及び PIB との併用投与で同程度（≤ 22%の差）であった。

M[redacted]-582 試験

治験の標題：
A Phase 1, Open-Label Study to Assess Potential Pharmacokinetic Interaction between ABT-493 and ABT-530 Combination and Digoxin in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第I相

目的：
本試験の目的は，定常状態のグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）とジゴキシン単回投与との併用投与による薬物動態学的相互作用を評価すること及びGLE，PIB及びジゴキシンの併用投与の安全性及び忍容性を評価することであった。

方法：
本試験は，ジゴキシンとGLE及びPIBとの併用投与を評価するための第I相，単施設，反復投与，非盲検，2期，クロスオーバー試験であった。選択基準に従い，健康状態のおおむね良好な成人男性及び女性（12名）を選択し本試験に組入れた。
選択基準を満たした後，すべての被験者は以下のように登録された。

第1期[a]		第2期[b]			
1日目 ジゴキシン 単回投与	休薬期間 10日間	1–7日目	8日目	9–12日目	20日目
		DAA	ジゴキシン＋ DAA	DAA	フォローアップ 来院

DAA＝直接作用型抗ウイルス剤，GLE及びPIB

a. 第1期：ジゴキシン0.5 mgを非絶食条件下で第1期1日目に単回投与した。

b. 第2期：第2期1日目に開始し，GLE 400 mg QD＋PIB 120 mg QDを12日間投与した（1日目から12日目）。ジゴキシン0.5 mgをDAAと共に第2期8日目に単回投与した。

QD＝1日1回

各治験薬は，午前の朝食開始約30分後に約240 mLの水と共に経口投与された。2期の投与間に10日間の休薬期間を置いた。被験者を治験実施施設に入院させ，第1期では7日間及び第2期では14日間管理した。第1期の入院は–1日目（1日目の投与の1日前）に開始し，120時間の血液試料採取及び6日目の予定された試験手順の完了後に終了した。第2期の入院は–1日目に開始し，13日目の予定された試験手順の完了後に終了した。薬物動態解析用の一連の血液試料を，第1期1日目及び第2期8日目の投与前及び投与後120時間まで，並びに第2期7日目の投与前及び投与後16時間まで採取した。尿試料を，ジゴキシン分析のために第1期1日目及び第2期8日目の投与後120時間まで採取した。被験者は第2期20日目に外来でのフォローアップのため再来院した（被験者の予定に配慮し，来院日には±2日の期間枠を認めた）。安全性は試験を通して評価された。

方法（続き）：

GLE 及び PIB の血漿中濃度を，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定した。GLE 及び PIB の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.107 ng/mL 及び 0.101 ng/mL であった。

ジゴキシンの血漿中濃度を，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ジゴキシンの LLOQ は 10.0 pg/mL であった。

ジゴキシンの尿中濃度を，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定した。ジゴキシンの LLOQ は 2.00 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：12 名

本試験に参加した被験者 12 名の平均年齢は 33.5 歳（範囲：22–52 歳），平均体重は 78.9 kg（範囲：60–101 kg），平均身長は 174 cm（範囲：156–186 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男性及び女性志願者であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，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，おおむね良好な健康状態と診断された。女性は閉経後 2 年以上を経過したか不妊手術を受けた者，及び妊娠又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE	PIB	ジゴキシン
剤形	錠剤	錠剤-[redacted]	錠剤-[redacted]
含量（mg）	100	40	0.25
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造施設	AbbVie Inc. Lake County, IL	AbbVie Inc. Lake County, IL	[redacted]
最終製品サブロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にジゴキシン 0.5 mg を単回投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始し，被験者は GLE 400 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 日間投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にジゴキシン 0.5 mg を単回投与された。

評価基準：

薬物動態：

GLE，PIB 及びジゴキシンの薬物動態パラメータを，ノンコンパートメント法を用いて算出した。これらのパラメータには，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「$t_{1/2}$」），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」），0 時間から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{24}」），0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」），腎クリアランス（以下「CL_r」），見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）及び尿中未変化体排泄率（以下「f_e」」）が含まれた。

安全性：

安全性を，有害事象，バイタルサイン，身体所見，ECG 及び臨床検査の結果に基づき評価した。

統計手法：

薬物動態：

GLE及びPIBのジゴキシンに対する影響を評価するために，第1期1日目及び第2期8日目のデータを利用し[redacted]を用いて，ジゴキシンのC_{max}，AUC及びf_eについて反復測定解析を行った。このモデルでは，日を固定効果とした。被験者内変動を日の効果についての反復ステートメントを利用して説明した。C_{max}及びAUCについては，対数変換を用いた。f_eについては，logit変換を用いた。ジゴキシン単独投与レジメン（第1期1日目）に対する併用レジメン（第2期8日目）の相対バイオアベイラビリティを，C_{max}及びAUCの中心値比により算出し，これら中心値比を，C_{max}及びAUCの自然対数の反復測定解析から得た最小二乗平均の差の真数を取ることにより算出した。反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差の真数の信頼区間の上限及び下限を取ることにより，これらの比の算出値の90%信頼区間を得た。

安全性：

有害事象はICH国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化された。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，治験薬開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率を，以下の3試験期間区分に分類し，主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及びMedDRA基本語別に一覧表とした。ジゴキシンについては第1期（1日目及び休薬期間），GLE及びPIB（DAA2剤のみの併用）については第2期の1日目から7日目及びジゴキシンとDAAの併用投与については第2期の8日目から試験終了までとした。TEAEを示した被験者の数を重症度別及び治験薬との関連性別にも分類し，表として提示した。所定のMedDRA基本語に対して2件以上の有害事象が報告された被験者に対して，最も重度である事象に対する用語で1回のみ計上した。ある1つのSOCで2種類以上の事象が報告された被験者に対して，そのSOCで1回のみ計上した。

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサインの測定値について「極めて高値」又は「極めて低値」を確認し，治験総括報告書で報告した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，変動係数［以下「CV%」］）を下表に示す。

GLE 薬物動態 パラメータ（単位）	第 2 期/7 日目 GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + (N = 12)	第 2 期/8 日目 GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ジゴキシン 0.5 mg (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	2540 (3520, 71)	2790 (3890, 87)
T_{max} (h)[a]	3.0 (2.0–5.0)	3.0 (2.0–4.0)
AUC_{24} (ng•h/mL)	8980 (11500, 67)	9380 (12100, 79)
C_{24} (ng/mL)	5.95 (6.64, 47)	5.60 (6.23, 45)

C_{24}＝投与 24 時間後の血漿中濃度

a. 中央値（最小値–最大値）

ジゴキシン単回投与の GLE の曝露量に対する影響を評価するために，GLE の C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24} の自然対数について反復測定解析を行った。反復測定解析結果を下表に示す。

GLE				中心値比	
	薬物動態	中心値[a]			
レジメン	パラメータ	P2D7[b]	P2D8[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
第 2 期 8 日目[c]	C_{max} (ng/mL)	2540	2790	1.098	0.802–1.503
vs.	AUC_{24} (ng•h/mL)	8980	9380	1.045	0.832–1.312
第 2 期 7 日目[b]	C_{24} (ng/mL)	5.95	5.60	0.941	0.875–1.011

a. 対数についての最小二乗平均の真数

b. 第 2 期 / 7 日目（P2D7）：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD

c. 第 2 期 / 8 日目（P2D8）：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ジゴキシン 0.5 mg

d. 対数についての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）：
PIB の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，CV%）を下表に示す。

PIB 薬物動態 パラメータ（単位）	第 2 期/7 日目 GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + (N = 12)	第 2 期/8 日目 GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ジゴキシン 0.5 mg (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	208 (226, 43)	242 (269, 48)
T_{max} (h)[a]	4.0 (3.0–6.0)	4.5 (3.0–5.0)
AUC_{24} (ng•h/mL)	1730 (1880, 40)	1860 (2030, 42)
C_{24} (ng/mL)	23.9 (26.5, 45)	24.1 (26.9, 46)

a. 中央値（最小値–最大値）

ジゴキシン単回投与の PIB の曝露量に対する影響を評価するために，PIB の C_{max}，C_{24} 及び AUC_{24} の自然対数について反復測定解析を行った。反復測定解析結果を下表に示す。

PIB				中心値比	
	薬物動態	中心値[a]			
レジメン	パラメータ	P2D7[b]	P2D8[c]	点推定値[d]	90%信頼区間
第 2 期 8 日目[c]	C_{max} (ng/mL)	208	242	1.164	1.068–1.270
vs.	AUC_{24} (ng•h/mL)	1730	1860	1.076	1.018–1.137
第 2 期 7 日目[b]	C_{24} (ng/mL)	23.9	24.1	1.008	0.955–1.064

a. 対数についての最小二乗平均の真数
b. 第 2 期 / 7 日目（P2D7）：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD
c. 第 2 期 / 8 日目（P2D8）：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ジゴキシン 0.5 mg
d. 対数についての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）：
ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，CV%）を下表に示す。

ジゴキシン 薬物動態 パラメータ（単位）	第 1 期/1 日目 ジゴキシン 0.5 mg (N = 12)	第 2 期/8 日目 GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ジゴキシン 0.5 mg (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	1.98 (2.06, 26)	3.41 (3.51, 25)
T_{max} (h) [a]	1.5 (0.5–2.0)	1.0 (0.5–1.0)
AUC_t (ng•h/mL)	29.9 (30.4, 19)	43.1 (43.8, 19)
AUC_∞ (ng•h/mL)	33.4 (34.0, 20.3)	49.4 (50.3, 20.6)
$t_{1/2}$ [b] (h)	37.0, 11.8	42.4, 13.0
f_e [c] (%)	57.8, 14	68.1, 9
CL_r [c] (L/h)	9.68, 1.51	7.99, 1.41

a. 中央値（最小値–最大値）
b. 調和平均値±CV%
c. 平均値，CV%

DAA のジゴキシン単回投与の曝露量及び排泄に対する影響を評価するために，ジゴキシンの C_{max}，AUC_t，AUC_∞及び CL_r の自然対数並びに f_e の logit 変換について反復測定解析を行った。

		中心値比			
	薬物動態	中心値 [a]			
レジメン	パラメータ	P1D1 [b]	P2D8 [c]	点推定値 [d]	90%信頼区間
第 2 期 8 日目 [c] vs.	C_{max} (ng/mL)	1.98	3.41	1.721	1.453–2.038
第 1 期 1 日目 [b]	AUC_∞ (ng•h/mL)	33.4	49.4	1.480	1.399–1.566

a. 対数についての最小二乗平均の真数
b. 第 1 期 / 1 日目（P1D1）：ジゴキシン 0.5 mg
c. 第 2 期 / 8 日目（P2D8）：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ジゴキシン 0.5 mg
d. 対数についての最小二乗平均の差の真数

要約 / 結論（続き）

安全性：

GLE 及び PIB とジゴキシンの併用投与の被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のある身体所見，バイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。これらの同じパラメータにおいて，各投与群で被験者個体別の変化及び経時的変化に注意をひくものはなかった。報告された 3 件の TEAE のすべては治験責任医師により，グレード 1（軽度）の重症度で治験薬に関連する正当な可能性はないと評価された。死亡例，重篤又はその他の意義のある有害事象並びに中止は報告されなかった。

結論：

定常状態の GLE 及び PIB との併用投与により，ジゴキシンを単独投与した時と比較して，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ約 72%及び 48%増加した。ジゴキシンを GLE 及び PIB と併用投与した時，ジゴキシンの半減期は統計学的に有意な変化を示さなかった。ジゴキシンを DAA（GLE + PIB）と併用投与した時，ジゴキシンの平均腎クリアランスは軽度に減少し（18%），$\%f_e$ は軽度に増加した（18%）。

単独又はジゴキシンと併用した時，GLE 又は PIB の曝露量に，臨床的に意味のある差は認めなかった（≤ 16%の差）。

GLE 及び PIB とジゴキシンの併用投与に関して，合計 3 件のグレード 1（軽度）の意義のある TEAE が報告されたが，被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のある ECG 測定値，臨床検査値，バイタルサイン又は身体所見のベースラインからの変化は認められなかった。本試験では，死亡例又は重篤な有害事象は報告されなかった。

M[redacted]-890 試験

治験の標題： A Single-Dose Bioavailability Study of ABT-493 and ABT-530 and Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of [^{14}C] ABT-493 and [^{14}C] ABT-530 in Healthy Male Subjects Following a Single Oral Dose Administration	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
試験期間： 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，健康男性被験者を対象に，サブ試験 1 においてグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）の液体充填カプセル製剤とピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の脂質充填カプセル製剤のバイオアベイラビリティを評価すること及びサブ試験 2 において単回経口投与後の[^{14}C]GLE 及び[^{14}C]PIB の吸収，分布，代謝及び排泄（以下「ADME」）を評価することであった。	
方法： 単回投与，非絶食下，非盲検試験を，液体充填カプセルとして送達する経口溶液用 GLE 粉末と脂質充填カプセルとして送達する経口溶液用 PIB 粉末のバイオアベイラビリティを評価するためにデザインされたサブ試験 1 及び[^{14}C] GLE 及び[^{14}C]PIB の ADME を評価するためにデザインされたサブ試験 2 の 2 つのパートで実施した。 GLE 及び PIB 濃度分析用血液試料をサブ試験 1 において各期間の投与後 48 時間まで採取した。 GLE，PIB 及び総放射能分析用血液，尿及び糞検体をサブ試験 2 において 168 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：24 名，試験完了被験者数：24 名，安全性評価被験者数：24 名，薬物動態評価被験者数：24 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： 液体充填カプセルとして送達する経口溶液用 GLE 粉末。脂質充填カプセルとして送達する経口溶液用 PIB 粉末。[^{14}C]GLE 液体充填カプセル。[^{14}C]PIB 脂質充填カプセル。 すべての治験薬を経口投与した。 投与期間： 治験薬を単回投与した。	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，AUC_t，$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf}	

統計手法：

薬物動態：

GLE 及び PIB の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを各被験者について一覧表とし，要約統計量を各採取時点及び各パラメータについて算出した。更に，第 3 及び 4 群について，血漿中総放射能の薬物動態パラメータを算出し各被験者について一覧表とし，要約統計量を示した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

薬物分析に基づき，サブ試験 1 及びサブ試験 2 について GLE 及び PIB の薬物動態パラメータの幾何平均（平均，CV%）を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	サブ試験 1 GLE 400 mg，第 1 群 (N = 6)	サブ試験 1 PIB 120 mg，第 2 群 (N = 6)
C_{max}	(ng/mL)	2150 (2370, 46)	119 (125, 33)
T_{max}[a]	(h)	2.5 [2.0–3.0]	3.0 [2.0–3.0]
$t_{1/2}$[b]	(h)	5.70 (5.66, 19)	12.9 (13.1, 6)
AUC_t	(ng•h/mL)	5970 (6760, 48)	754 (818, 40)
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	5970 (6770, 48)	784 (852, 40)
		サブ試験 2 125 μCi[^{14}C]含有 GLE 400 mg，第 3 群 (N = 6)	サブ試験 2 125 μCi[^{14}C]含有 PIB 120 mg，第 4 群 (N = 6)
C_{max}	(ng/mL)	1500 (1620, 46)	108 (111, 24)
T_{max}[a]	(h)	2.0 [2.0–3.0]	3.0 [3.0–5.0]
$t_{1/2}$[b]	(h)	5.47 (6.30, 61)	33.9 (32.5, 20)
AUC_t	(ng•h/mL)	4770 (5160, 50)	763 (800, 31)
AUC_{inf}	(ng•h/mL)	4780 (5160, 50)	776 (813, 31)

a. 中央値［最小値–最大値］

b. 調和平均（中央値，疑似 CV%）

総放射能結果（サブ試験 2）：
血漿中放射能に基づき，GLE，PIB 及びそれらのあり得る代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均（平均，CV%）を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	125 μCi[^{14}C]含有 GLE 400 mg，N = 6	代謝物	総量
C_{max}	(ng-eq/g)	1456 (1581, 49)	ND	1456 (1581, 49)
T_{max}[a]	(h)	2.0 [2.0–3.0]	ND	2.0 [2.0–3.0]
AUC_t	(ng-eq•h/g)	4038 (4463, 59)	ND	4038 (4463, 59)
		125 μCi[^{14}C]含有 GLE 120 mg，N = 6	代謝物	総量
C_{max}	(ng-eq/g)	106 (110, 25)	ND	106 (110, 25)
T_{max}[a]	(h)	3.0 [3.0–5.0]	ND	3.0 [3.0–5.0]
AUC_t	(ng-eq•h/g)	337 (356, 34)	ND	337 (356, 34)

ND＝検出されず
a. 中央値［最小値–最大値］

[^{14}C]GLE を投与した時の放射能の平均回収率は 92.8%であった。投与された放射能量のほぼ全量（92.1%）が糞中に回収され，わずかな放射能（0.661%）が尿中に認められた。GLE の未変化体は血漿中の薬物関連物質における唯一の放射化学成分であり，放射能の 100%に相当した。
プールした糞中の[^{14}C]GLE 及び代謝物についての放射能回収率のクロマトグラフィプロファイル（サブ試験 2）

	GLE	M2	M4	M5	M6	M24	M23	M22	UFL
糞中[a]	22.6	1.52	0.27	1.76	41.7	2.02	12.3	8.30	1.67

a. 被験者全体でプールした糞中の 0 から 168 時間までに回収された放射能量の合計

[^{14}C]PIB を投与した時の放射能の平均回収率は 96.6%であり，すべて糞中で認められた。尿中には測定可能な放射能は検出されなかった。PIB の未変化体は血漿中又は糞中の薬物関連物質における唯一の放射化学成分であり，放射能の 100%に相当した。
安全性の結果：
GLE 及び PIB のどちらも被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。試験中，臨床的に意義のあるバイタルサイン及び ECG は認められなかった。1 名の被験者が，非重篤な有害事象として報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を伴う重篤な有害事象である横紋筋融解症を発現した。報告された有害事象に一定の傾向はなく，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

結論：
[^{14}C]GLE は 400 mg 単回経口投与後，ヒト血漿，糞及び尿中で認められた。投与された放射能の平均回収率は 92.8%であった。投与された放射能量のほぼ全量（92.1%）が糞中に回収され，わずかな放射能（0.661%）が尿中に認められた。GLE の未変化体は血漿中の薬物関連物質における唯一の放射化学成分であり，放射能の 100%に相当した。プールした糞検体において，GLE の未変化体は投与した放射能の 22.6%に相当し，7 種類の GLE 代謝物が同定された。尿中の代謝物プロファイリングは，低い放射能のため実施しなかった。経口投与した[^{14}C]GLE は主に胆汁－糞経路を通じて排泄された。
[^{14}C]PIB は 120 mg 単回経口投与後，ヒト血漿，糞及び尿中で認められた。投与された放射能の平均回収率は 96.6%であり，すべて糞中で認められた。尿中には測定可能な放射能は検出されなかった。PIB の未変化体は血漿中又は糞中の薬物関連物質における唯一の放射化学成分であり，放射能の 100%に相当した。尿中には放射能が回収されず，代謝物プロファイリングは実施しなかった。経口投与した[^{14}C]PIB は主に胆汁－糞経路を通じて未変化体親化合物として排泄された。
GLE 及び PIB のどちらも被験者に対する忍容性はおむね良好であった。試験中，臨床的に意義のあるバイタルサインは認められなかった。1 名の被験者が，重篤な有害事象である横紋筋融解症及び重篤でない有害事象として報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した。死亡例及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。報告された有害事象に一定の傾向はなく，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

M[redacted]-356 試験

治験の標題： A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (Including the Effect of Food) of Single and Multiple Doses of ABT-493	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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：

主要目的：

- サブ試験 1 において，健康成人被験者を対象としたグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）単回漸増投与の安全性，忍容性及び薬物動態を確認すること。
- サブ試験 2 において，健康成人被験者を対象とした GLE 反復漸増投与の安全性，忍容性及び薬物動態を確認すること。
- サブ試験 3 において，健康成人被験者を対象とした GLE の薬物動態に対する食事及びリトナビルの併用投与による影響を評価すること。

副次目的：

- GLE の安全性に対するリトナビル単回投与の影響を確認すること。

方法：

本試験は，以下の 3 種類のサブ試験で構成される第 I 相，単施設試験であった。

サブ試験 1：（第 1 群から第 6 群）6 群，48 名の健康被験者において実施された本試験の単回漸増投与（以下「SAD」）部分であった。各群は，最大 8 名で構成され，GLE 又はマッチング・プラセボを単回投与するために，それぞれ 3：1 で無作為割付けされた。増量の前に各群における安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。

第 1 群：GLE 25 mg 又はプラセボ
第 2 群：GLE 100 mg 又はプラセボ
第 3 群：GLE 400 mg 又はプラセボ
第 4 群：GLE 600 mg 又はプラセボ
第 5 群：GLE 800 mg 又はプラセボ
第 6 群：GLE 200 mg，プローブ製剤又はプラセボ

サブ試験 2：（第 7 群から第 9 群）最大 4 群（ただし，第 10 群は投与されなかった），30 名の健康被験者において実施された本試験の反復漸増投与（以下「MAD」）部分であった。第 7 群から第 9 群はそれぞれ 10 名で，試験 1 日目から試験 10 日目に GLE 又はマッチング・プラセボを反復投与するために，4：1 で無作為に割付けられた。増量の前に各群における安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。

第 7 群：GLE 200 mg 1 日 1 回（以下「QD」）又はプラセボ QD×10 日間
第 8 群：GLE 400 mg QD 又はプラセボ QD×10 日間
第 9 群：GLE 800 mg QD 又はプラセボ QD×10 日間

方法（続き）：

サブ試験3：（第11群）GLEの薬物動態に対する食事及びリトナビル併用投与の影響を評価した。本サブ試験は，3期から成り，12名の健康被験者を対象としてクロスオーバーで実施された。第1期及び2期において，被験者は2種類の食事条件順序（絶食及び非絶食）に同数に無作為割付けされた。第3期において，すべての被験者は非絶食条件下でGLE及びリトナビルを単回投与された。

第11群：GLE 200 mg（第1期：非絶食；第2期：絶食；第3期：非絶食 + リトナビル 100 mg）

サブ試験1からサブ試験3：サブ試験1の第1群から第4群，サブ試験2及びサブ試験3の開始前に，安全性及び忍容性を評価した。

GLEの血漿中及び尿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定した。GLEの定量下限（LLOQ）は血漿検体では0.0282 ng/mL及び尿検体では1.03 ng/mLであった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

サブ試験	計画被験者数	無作為割付け被験者数	試験完了被験者数	安全性評価被験者数	薬物動態評価被験者数
1	48	45	44	45	45
2	40	30	28	30	30
3	12	12	10	12	12

3種類のサブ試験すべてについて，年齢，体重及び身長の平均値（範囲）を下表に示す。

サブ試験	被験者数	年齢 平均値（範囲）(歳)	体重 平均値（範囲）(kg)	身長 平均値（範囲）(cm)
1	45	36.0 (20–55)	79.1 (56–104)	172 (151–186)
2	30	35.6 (21–55)	78.8 (52–102)	173 (158–188)
3	12	36.4 (21–53)	85.6 (68–102)	177 (163–189)

診断と主な組入れ基準：

被験者は18歳から55歳の男性及び女性志願者であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，バイタルサイン，臨床検査及び12誘導心電図（以下「ECG」）の結果に基づきおおむね良好な健康状態と診断された。女性は閉経後少なくとも2年を経過したか不妊手術を受けた者，妊娠又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE		GLEのプラセボ		リトナビル
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤	錠剤
含量	25 mg	25 mg[a]	0 mg	0 mg[a]	100 mg
バルクロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
使用期限 / 再試験日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

a. サブ試験1の第6群で使用したプローブ製剤

投与期間：

サブ試験1では，被験者に治験薬を単回投与した。サブ試験2では，被験者に治験薬を10日間反復投与した。サブ試験3では，3期それぞれで被験者に治験薬を単回投与した。

評価基準：

有効性：

本第 I 相試験では，有効性を評価しなかった。

薬物動態：

GLE 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算出した。これらのパラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」），0 時間から 24 時間までの AUC（以下「AUC_{0-24}」），0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」），見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）及び定常状態における見かけの分布容積（以下「V_{ss}/F」）が含まれた。追加の薬物動態パラメータには，用量で標準化した C_{max}，AUC_t，AUC_{0-24} 及び AUC_∞，蓄積比（以下「R_{ac}」），尿中未変化体排泄率（以下「f_e」）及び腎クリアランス（以下「CL_r」）が含まれた。

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインのモニタリングにより評価された。

統計手法：

有効性：

この健康志願者を対象とした試験では，有効性を評価しなかった。

薬物動態：

サブ試験 1（SAD）及びサブ試験 3 の非絶食条件下投与における薬物動態パラメータについて，GLE の単回投与レジメンの用量比例性及び動態の線形性を検討するために共分散解析（以下「ANCOVA」）を行った。

サブ試験 2（MAD）に参加した被験者について，GLE の定常状態における C_{trough} を評価するために，試験 2，3，5，7，8，9，10 及び 11 日目のデータを利用して，反復測定解析を行った。薬物動態パラメータについて，GLE の反復投与レジメンの用量比例性及び動態の線形性を検討するために ANCOVA を行った。

GLE のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価するために，サブ試験 3（第 11 群）のデータについて分散解析（以下「ANOVA」）を行った。ANOVA モデルのフレームワーク内で，絶食条件下と比較した非絶食条件下の GLE のバイオアベイラビリティを算出し，90%及び 95%信頼区間を得た。

安全性：

治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，無作為割付けされた治験薬開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率を，サブ試験 I から 3 のそれぞれの群について，主要な器官別大分類別及び ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）基本語別に一覧表とした。

臨床検査値及びバイタルサインの測定値についてベースラインからの各採取時点までの変化量を要約し，あらかじめ定義した基準に従い，臨床的に意義のある可能性のある測定値を各サブ試験内のそれぞれの群について確認した。サブ試験 2（MAD）において，GLE を投与された第 7 群から第 9 群の被験者について，サブ試験 2 の試験 10 日目までの臨床検査値のベースラインからの変化量について解析を行った。また，サブ試験 2 の試験 10 日目で採取したバイタルサインのデータについて，線形混合効果モデル解析を行った。

心拍数について，ECG の QT 間隔を Fridericia 補正式により補正した。サブ試験 1（SAD）における ECG 値について各実薬投与とプラセボ間の対比についての解析を行った。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

サブ試験 1：第 1 群から第 6 群（サブ試験 1）の GLE の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（以下「SD」）（幾何平均値）を下表に要約する。

薬物動態パラメータ	単位	第 1 群 25 mg (N = 6)	第 2 群 100 mg (N = 5)	第 6 群 200 mg プローブ製剤 (N = 5)	第 3 群 400 mg (N = 6)	第 4 群 600 mg (N = 5)	第 5 群 800 mg (N = 6)
C_{max}	(ng/mL)	4.16 ± 4.01 (3.13)	50.6 ± 33.8 (38.4)	120 ± 69 (109)	1540 ± 575 (1420)	6880 ± 3790 (6000)	12300 ± 2200 (12100)
T_{max}	(h)	3.0 ± 0.9	2.8 ± 1.5	3.8 ± 0.8	4.0 ± 0.9	4.0 ± 0.7	3.0 ± 0.6
$t_{1/2}$[a]	(h)	7.09 ± 6.92	8.73 ± 2.11	6.96 ± 1.60	7.29 ± 0.81	7.53 ± 0.93	7.83 ± 1.61
AUC_t	(ng•h/mL)	12.1 ± 6.8 (10.9)	154 ± 94.3 (125)	542 ± 225 (513)	4930 ± 1480 (4710)	21400 ± 13400 (18300)	35000 ± 3000 (34900)
AUC_∞	(ng•h/mL)	12.6 ± 6.8 (11.5)	154 ± 94.4 (125)	543 ± 225 (513)	4930 ± 1480 (4710)	21400 ± 13400 (18300)	35000 ± 3000 (34900)
CL/F	(L/h)	2330 ± 829	1020 ± 791	408 ± 124	89.8 ± 36.4	38.3 ± 24.4	23.0 ± 1.9
Vd_β/F	(L)	31200 ± 19300	11700 ± 6920	4130 ± 1150	953 ± 404	441 ± 320	269 ± 61
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	0.16 ± 0.16 (0.13)	0.51 ± 0.34 (0.38)	0.60 ± 0.34 (0.54)	3.85 ± 1.44 (3.56)	11.5 ± 6.3 (10.0)	15.4 ± 2.8 (15.2)
AUC_t/Dose	(ng•h/mL)/mg	0.48 ± 0.27 (0.44)	1.54 ± 0.94 (1.25)	2.71 ± 1.12 (2.56)	12.3 ± 3.70 (11.8)	35.7 ± 22.3 (30.5)	43.7 ± 3.6 (43.6)
AUC_∞/Dose	(ng•h/mL)/mg	0.51 ± 0.27 (0.46)	1.54 ± 0.94 (1.25)	2.71 ± 1.12 (2.57)	12.3 ± 3.70 (11.8)	35.7 ± 22.3 (30.5)	43.7 ± 3.6 (43.6)

a. 調和平均値 ± 標準偏差

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

サブ試験 2：第 7 群から第 9 群（サブ試験 2）における 1 日目及び 10 日目の GLE の薬物動態パラメータの平均値 ± SD（幾何平均値）を下表に要約する。

薬物動態パラメータ	単位	GLE レジメン 第 7 群 200 mg QD (N = 8)	GLE レジメン 第 8 群 400 mg QD (N = 8)	GLE レジメン 第 9 群 800 mg QD (N = 8)
		1 日目		
C_{max}	ng/mL	172 ± 87 (156)	2360 ± 1890 (1770)	11300 ± 4100 (10400)
T_{max}	h	3.00 ± 1.20	4.00 ± 0.93	4.25 ± 0.89
C_{trough}	ng/mL	1.29 ± 0.46 (1.22)	6.20 ± 5.61 (4.61)	24.5 ± 20.5 (17.3)
AUC_{0-24}	ng•h/mL	568 ± 140 (554)	8100 ± 8100 (5530)	42000 ± 19000 (37300)
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	0.86 ± 0.43 (0.78)	5.91 ± 4.72 (4.42)	14.1 ± 5.1 (13.1)
C_{troug}/Dose	(ng/mL)/mg	0.006 ± 0.002 (0.006)	0.015 ± 0.014 (0.012)	0.031 ± 0.026 (0.022)
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	2.84 ± 0.70 (2.77)	20.3 ± 20.3 (13.8)	52.5 ± 23.7 (46.6)

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

薬物動態パラメータ	単位	GLE レジメン 第 7 群 200 mg QD (N = 8)	 第 8 群 400 mg QD (N = 8)	 第 9 群 800 mg QD (N = 8)
		10 日目		
C_{max}	ng/mL	148 ± 64 (137)	2610 ± 2620 (1810)	17200 ± 9000 (14100)
T_{max}	h	3.13 ± 1.46	4.13 ± 0.83	4.00 ± 0.53
$t_{1/2}$[b]	h	7.85 ± 1.18	7.41 ± 1.63	6.14 ± 0.59
C_{trough}	ng/mL	1.14 ± 0.44 (1.04)	7.88 ± 10.2 (4.98)	58.2 ± 46.5 (40.9)
AUC_{0-24}	ng•h/mL	565 ± 110 (556)	8840 ± 10000 (5980)	80400 ± 43700 (64100)
CL/F	L/h	366 ± 73	89.1 ± 65.1	19.0 ± 24.2
V_{ss}/F	(L)	4220 ± 940	1070 ± 870	176 ± 234
C_{max}/Dose	(ng/mL)/mg	0.74 ± 0.32 (0.68)	6.52 ± 6.55 (4.53)	21.5 ± 11.2 (17.6)
C_{trough}/Dose	(ng/mL)/mg	0.006 ± 0.002 (0.005)	0.020 ± 0.026 (0.012)	0.073 ± 0.058 (0.051)
AUC_{0-24}/Dose	(ng•h/mL)/mg	2.83 ± 0.55 (2.78)	22.1 ± 25.0 (15.0)	100 ± 55 (80.1)
AUC R_{ac}[a]		0.95 [0.88–1.30]	1.14 [0.76–1.31]	1.81 [0.72–3.66]
C_{max} R_{ac}[a]		0.83 [0.60–1.33]	1.14 [0.55–1.47]	1.65 [0.47–2.14]
C_{trough} R_{ac}[a]		0.90 [0.41–1.25]	1.15 [0.49–1.71]	2.42 [0.87–6.64]
f_e[c]	%	0.094 ± 0.025	0.586 ± 0.388	4.072 ± 2.557
CL_R[c]	L/h	0.328 ± 0.042	0.388 ± 0.342	0.398 ± 0.074

a. R_{ac} = 蓄積比（試験 1 日目の AUC_{0-24} に対する試験 7 日目の AUC_{0-24} の比として算出）。中央値及び範囲を示す。
b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差，試験 10 日目について算出
c. fe 及び CL_R は試験 10 日目について算出（0–24 時間）

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
サブ試験 3：第 11 群（サブ試験 3）の GLE の薬物動態パラメータの平均値 ± SD を下表に要約する。

		第 11 群，GLE 200 mg		
薬物動態パラメータ	単位	絶食[a] (N = 12)	非絶食[b] (N = 12)	非絶食[b] +100 mg リトナビル (N = 12)
C_{max}	ng/mL	75.7 ± 39.9	85.6 ± 32.0	170 ± 103
T_{max}	h	2.3 ± 0.5	3.8 ± 0.9	4.2 ± 1.1
$t_{1/2}$[c]	h	7.10 ± 1.97	7.93 ± 2.15	9.61 ± 3.03
AUC_t	ng•h/mL	333 ± 197	410 ± 229	876 ± 585
AUC_∞	ng•h/mL	334 ± 197	411 ± 229	878 ± 587
CL/F	L/h	917 ± 681	619 ± 289	326 ± 200
Vd_β/F	(L)	9940 ± 7570	7450 ± 4010	4860 ± 2850

a. 最低 10 時間の絶食後で昼食の約 4 時間前に投与した。
b. 中等度の脂肪 / 高カロリー朝食の開始約 30 分後に投与した。
c. 調和平均値 ± 疑似標準偏差

食事及びリトナビルの影響：相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間及び対応する点推定値を下表に示す。

				相対バイオアベイラビリティ	
		中心値[a]			
レジメン 試験 *vs.* 対照	薬物動態パラメータ	試験	対照	点推定値[b]	90%信頼区間
非絶食 vs.絶食	C_{max}	80.08	64.47	1.242	0.985–1.566
	AUC_t	361.13	273.91	1.318	1.101–1.578
	AUC_∞	361.83	274.55	1.318	1.101–1.577
GLE+リトナビル vs. GLE 単剤	C_{max}	143.323	80.079	1.790	1.512–2.118
	AUC_t	727.033	361.128	2.013	1.822–2.225
	AUC_∞	728.156	361.829	2.012	1.821–2.224

a. 対数における最小二乗平均の真数
b. 対数における最小二乗平均の差（試験–対照）の真数

安全性：
GLE を投与された 16 名（16/69，23%）の被験者及びプラセボを投与された 4 名（4/18，22%）の被験者で，試験中 1 件以上の TEAE が報告された。各サブ試験において GLE を投与された被験者の 2 名以上で報告された TEAE は，腹部不快感及び頭痛であった。1 件の頭痛（中等度の重症度で治験薬に関連する正当な可能性なし）を除き，すべての有害事象は軽度と評価された。大半の有害事象は治験責任医師により治験薬に関連する正当な可能性はないと評価された。本治験のいずれのパートにおいても，死亡は認められず，重篤な有害事象は報告されず，治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。臨床的に意義のある生化学的検査値，バイタルサイン又は ECG 値は，本試験では報告されなかった。

結論：
GLE は非線形の薬物動態を示し，GLE の 25 mg から 800 mg までの単回投与及び 200 mg から 800 mg までの 1 日 1 回 10 日間反復投与において用量比例関係を上回る曝露量の増加を示した。GLE の平均 $t_{1/2}$ は 6 から 9 時間であった。GLE 未変化体の腎排泄は少なく，投与量の 4%以下であった。
リトナビルの併用投与により，GLE の C_{max} 及び AUC は約 80%から 100%増加した。GLE 200 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はごくわずかであった。
GLE を投与された 16 名（16/69，23%）の被験者及びプラセボを投与された 4 名（4/18，22%）の被験者で，試験中 1 件以上の TEAE が報告された。各サブ試験において GLE を投与された被験者の 2 名以上で報告された TEAE は，腹部不快感及び頭痛であった。1 件の頭痛（中等度の重症度で治験薬に関連性する正当な可能性なし）を除き，すべての有害事象は軽度と評価された。大半の有害事象は治験責任医師により治験薬に関連する正当な可能性はないと評価された。本治験のいずれのパートにおいても，死亡は認められず，重篤な有害事象は報告されず，治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。臨床的に意義のある生化学的検査値，バイタルサイン及び ECG 値は，本試験では報告されなかった。すべての用量において忍容性は良好であり，この試験の単回及び反復漸増投与では最大耐量に達しなかった。

M[redacted]-355 試験

治験の標題： A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (Including the Effect of Food) of Single and Multiple Doses of ABT-530	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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：

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- サブ試験 1 において，健康成人被験者を対象としたピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）単回漸増投与の安全性，忍容性及び薬物動態を確認すること。
- サブ試験 2 において，健康成人被験者を対象とした PIB 反復漸増投与の安全性，忍容性及び薬物動態を確認すること。
- サブ試験 3 において，健康成人被験者を対象とした PIB の薬物動態に対する食事及びリトナビルの併用投与の影響を評価すること。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- PIB の安全性に対するリトナビル単回投与の影響を確認すること。

方法：

本第 I 相，単施設試験は 3 種類のサブ試験で構成された。

サブ試験 1 は，単回漸増投与（以下「SAD」），二重盲検，プラセボ対照，非絶食試験であり，健康成人男性及び女性被験者を対象として無作為化，逐次デザインに従って実施された。

選択基準を満たした被験者（N = 53）は，下表に示すように，PIB 又はマッチング・プラセボの単回経口投与に無作為に割付けられた。

群[a]	投与[b,c]	
1	PIB 1.5 mg，N = 5	プラセボ，N = 2
2	PIB 60 mg，N = 6	プラセボ，N = 2
3	PIB 120 mg，N = 6	プラセボ，N = 2
4	PIB 240 mg，N = 5	プラセボ，N = 2
5	PIB 405 mg，N = 5	プラセボ，N = 2
6	PIB 600 mg，N = 6	プラセボ，N = 2
7	PIB 15 mg，N = 6	プラセボ，N = 2

a. 被験者は 1 群にのみ参加した。
b. 前の群からの安全性及び薬物動態データの評価後に，第 1 群以降の用量を調節した。
c. 第 7 群までに最大耐量（以下「MTD」）が得られない場合，1 群につき 8 名の被験者の追加投与群（実薬 6 名及びプラセボ 2 名）を薬物動態又は安全性情報を更に得るために必要に応じて付け加えることができた。最高用量は，PIB 750 mg を超えなかった。

方法（続き）：
治験薬は試験 1 日目の午前に投与された。治験薬は，いずれもカロリーの約 40%が脂肪からなる朝食の開始約 30 分後に約 240 mL の水と共に経口投与された。必要に応じて，さらに 240 mL までの飲水が許可された。ある群での投与から次の群での投与までは，少なくとも 7 日間の期間を空けるものとした。12 日間の最少間隔で，ある群での投与から次の群での投与までを隔てた。

サブ試験 2 は，反復漸増投与（以下「MAD」），二重盲検，プラセボ対照，非絶食試験であり，健康成人男性及び女性被験者を対象として無作為化，逐次デザインに従って実施された。
選択基準を満たした被験者（N = 39）は，下表に示すように，PIB 又はマッチング・プラセボの反復経口投与に無作為に割付けられた。

群[a]	投与[b]	
8	PIB 60 mg QD 10 日間投与，N = 8	プラセボ QD 10 日間投与，N = 2
9	PIB 180 mg QD 10 日間投与，N = 8	プラセボ QD 10 日間投与，N = 2
10	PIB 30 mg QD 10 日間投与，N = 7	プラセボ QD 10 日間投与，N = 2
11	PIB 600 mg QD 10 日間投与，N = 8	プラセボ QD 10 日間投与，N = 2

QD = 1 日 1 回
a. 被験者は 1 群にのみ参加した。
b. サブ試験 1 及び 2 における前の投与群からの安全性，忍容性及び薬物動態の評価後に用量を調節した。

治験薬は試験 1 日目から 10 日目の午前に投与された。治験薬は，いずれもカロリーの約 40%が脂肪からなる朝食開始約 30 分後に約 240 mL の水と共に経口投与された。必要に応じて，さらに 240 mL までの飲水が許可された。ある群での投与から次の群での投与までは，少なくとも 7 日間の期間を空けるものとした。11 日間の最少間隔で，ある群での投与から次の群での投与までを切り離した。

サブ試験 3 は，健康成人男女被験者における PIB の薬物動態に対する食事及びリトナビル併用投与の影響を評価するための健康被験者を対象とした PIB の非盲検，3 期クロスオーバー試験であった。
選択基準を満たした被験者（N = 12）は，下表に示すように，3 レジメンからなる 2 種類の投与順序に同数になるよう無作為に割付けられた。

群	順序	N	第 1 期	第 2 期	第 3 期
12	ABC	6	A	B	C
	BAC	6	B	A	C

レジメン A：PIB 120 mg を非絶食条件下で投与した。
レジメン B：PIB 120 mg を絶食条件下で投与した。
レジメン C：PIB 120 mg + リトナビル 100 mg を非絶食条件下で投与した。

治験薬は各期の試験 1 日目の午前に投与された。レジメン B（絶食）では，治験薬はいずれも最低 10 時間の絶食後で昼食の約 4 時間前に約 240 mL の水と共に経口投与された。レジメン A 及び C（非絶食）では，約 2200 kCal / 日として提供される中等度脂肪朝食（カロリーの約 40%が脂肪からなる）の開始約 30 分後に約 240 mL の水と共に経口投与された。必要に応じて，さらに 240 mL までの飲水が許可された。第 1，2 及び 3 期における PIB の投与間隔は，少なくとも 5 半減期の休薬期間を設けるために 4 日間とした。
PIB の濃度測定用血液試料は，以下のとおり静脈穿刺により採取した。

方法（続き）：

サブ試験 1：試験 1 日目の午前の投与前（0 時間）及び試験 1 日目の投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48，60 及び 72 時間。

サブ試験 2：試験 1 日目の午前の投与前（0 時間）及び試験 1 日目の投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 16 時間。トラフ用試料を試験 2，3，5，7，8 及び 9 日目の投与直前に採取した。試験 10 日目の午前の投与前（0 時間）及び試験 10 日目の投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，48 及び 72 時間。

サブ試験 3：試験 1 日目の午前の投与前（0 時間）及び試験 1 日目の投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，15，18，24，30，36，48，60 及び 72 時間。

PIB の濃度測定用尿試料はサブ試験 2 においてのみ採取した。尿は以下の間隔で採取した。

試験 10 日目の投与前，投与後 0–6，6–12 及び 12–24 時間。

PIB の血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて測定した。PIB の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.0198 ng/mL であった。PIB の尿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて測定した。PIB の LLOQ は 1.03 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：108 名，組入れ被験者数：104 名，試験完了被験者数：101 名，安全性評価被験者数：104 名，薬物動態評価被験者数：79 名

群	N	平均値 ± 標準偏差 (最大–最小)		
		年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)
1–7 (PIB)	39	37.5 ± 10.7 (18–56)	76.5 ± 11.7 (59–99)	173 ± 9.1 (155–192)
1–7 (プラセボ)	14	33.6 ± 10.6 (20–53)	80.1 ± 12.2 (60–101)	172 ± 11.6 (143–186)
8–11 (PIB)	31	38.0 ± 10.3 (23–55)	78.3 ± 8.9 (54–96)	176 ± 7.9 (156–195)
8–11 (プラセボ QD)	8	34.8 ± 12.3 (20–51)	74.8 ± 9.7 (59–85)	173 ± 11.4 (159–195)
12	12	29.2 ± 6.4 (22–43)	73.9 ± 12.7 (57–95)	170 ± 9.7 (153–187)

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男性及び女性志願者であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，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おおむね良好な健康状態と診断された。女性は閉経後 2 年以上を経過した又は不妊手術を受けた若しくは避妊を実施する者，妊娠又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	PIB	PIB	PIB
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量	1.5 mg	15 mg	15 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PIB のプラセボ	PIB のプラセボ	リトナビル
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量	0 mg	0 mg	100 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted], [redacted]	[redacted]

投与期間：

サブ試験 1 では，被験者に治験薬を単回投与した。サブ試験 2 では，被験者に治験薬を 10 日間 QD 連続反復投与した。サブ試験 3 では，被験者にクロスオーバーデザインで治験薬を 3 回単回投与した。

評価基準：

薬物動態：

PIB 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算出した。これらのパラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」），0 時間から 24 時間までの AUC（以下「$AUC_{0\text{-}24}$」），0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」），見かけの経口クリアランス（以下「CL/F」），見かけの分布容積（以下「Vd_β/F」）及び定常状態における見かけの分布容積（以下「V_{ss}/F」）が含まれた。追加の薬物動態パラメータには，用量で標準化した C_{max}，AUC_t，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び AUC_∞，蓄積比（以下「R_{ac}」），尿中未変化体排泄率（以下「f_e」）並びに腎クリアランス（以下「CL_r」）が含まれた。

安全性：

安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体所見，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：

<u>サブ試験 1</u>

サブ試験 1 における薬物動態データについて，PIB の単回投与レジメンの用量比例性及び動態の線形性を検討するために共分散解析（以下「ANCOVA」）を行った。解析は，β 並びに用量で標準化した C_{max} 及び AUC について行った。用量により変化しないという仮説（すなわち，用量比例性又は線形動態の仮説）の一次検定を用量効果における適切な対比，用量による傾向を示す対比について行った。更に，最高用量及び最低用量を ANCOVA のフレームワーク内で比較した。

統計手法（続き）：

薬物動態（続き）：

サブ試験 2

PIB の定常状態における C_{trough} を評価するために，試験 2，3，5，7，8，9，10 及び 11 日目のデータを利用して，反復測定解析を行った。データにより対数が実質的な非対照を示さない限り，対数変換を用いた。反復測定解析のフレームワーク内で，統計学的に有意な変化がない最も早い日を決定するために試験日効果の対比について検定を行った。

投与 10 日目の PIB の薬物動態変数について用量比例性を検討するために ANCOVA を行った。解析は，β 並びに用量で標準化した C_{trough}，C_{max} 及び AUC_t について行った。ANCOVA のフレームワーク内で，最高用量及び最低用量の比較について一次検定を行った。更に，用量により変化しないという仮説（すなわち，用量比例性又は線形動態の仮説）の検定を用量効果における適切な対比，用量による傾向を示す対比について行った。

サブ試験 3

PIB のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価するために，T_{max}，β 並びに C_{max} 及び AUC の自然対数について分散分析（以下「ANOVA」）を行った。ANOVA モデリングのフレームワーク内で，絶食条件下と比較した非絶食条件下の PIB のバイオアベイラビリティを算出した。相対バイオアベイラビリティについての 95%信頼区間及び 90%信頼区間を C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得た。

PIB のバイオアベイラビリティに対するリトナビルの影響を評価するために，対応のある t 検定を T_{max}，β 並びに C_{max} 及び AUC の自然対数について行った。このモデリングのフレームワーク内で，併用投与条件下（PIB + リトナビル）と比較した単独投与条件下（PIB 単剤）の PIB のバイオアベイラビリティを算出した。相対バイオアベイラビリティについての 95%信頼区間及び 90%信頼区間を C_{max} 及び AUC の自然対数の解析から得た。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率を PIB の用量別（プラセボは 0 mg 用量としてみなす）に分類し，主要な器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。TEAE を示した被験者の数を重症度別及び治験薬との関連性別に提示した。

臨床検査データ

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値異常について，「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。

サブ試験 2（第 8 から 11 群）で PIB を投与された被験者について，ベースラインから試験 10 日目までの臨床検査値の変化量について解析を行った。ベースラインから試験 10 日目までの変化量についての ANCOVA のフレームワーク内で，最高用量とプラセボの間で差がないという仮説を有意水準 0.05 で検定した。

バイタルサインデータ

あらかじめ定義した基準に従い，臨床的に意義のある可能性のあるバイタルサインの測定値をサブ試験 1 から 3 を通して確認した。

サブ試験 1

第 1 群から 7 群の被験者について，試験 1 日目の投与後最初の 24 時間の予定された測定値を線形混合効果モデル解析に含めた。用量と測定時間の各組合せについての平均の点推定値を示した。各投与とプラセボの主効果間に差がないという仮説を有意水準 0.05 で検定した。

サブ試験 2

第 8 群から 11 群の被験者について，試験 10 日目で取得したバイタルサイン測定値について，線形混合効果モデル解析を行った。用量と測定時間の各組合せについての平均の点推定値を示した。各投与とプラセボの主効果間に差がないという仮説を有意水準 0.05 で検定した。

統計手法（続き）：

安全性（続き）：

ECG データ

サブ試験 1

試験 1 日目の ECG 間隔測定値が評価可能な被験者を線形混合効果モデル解析に含めた。用量と測定時間の各組合せについての平均の点推定値を示した。各投与とプラセボの主効果間に差がないという仮説を有意水準 0.05 で検定した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

PIB 単回投与後の PIB の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	(単位)	第 1 群 1.5 mg (N = 4)	第 2 群 60 mg (N = 6)	第 3 群 120 mg (N = 6)	第 4 群 240 mg (N = 4)
C_{max}[a]	(ng/mL)	0.10 ± 0.05 (0.09)	18.3 ± 8.45 (16.7)	87.1 ± 20.2 (85.2)	167 ± 89.2 (149)
T_{max}[b]	(h)	2.8 ± 0.5	3.2 ± 0.8	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.8
$t_{1/2}$[c]	(h)	3.6 ± 1.3	14.7 ± 0.9	14.4 ± 1.0	16.3 ± 1.6
AUC_t[a]	(ng•h/mL)	0.43 ± 0.19 (0.40)	115 ± 52.3 (107)	582 ± 255 (542)	1020 ± 506 (918)
AUC_∞[a]	(ng•h/mL)	0.56 ± 0.20 (0.53)	118 ± 53.1 (109)	594 ± 262 (552)	1040 ± 519 (938)
CL/F[b]	(L/h)	3020 ± 1370	586 ± 220	232 ± 81.1	284 ± 143
Vd_β/F[b]	(L)	15100 ± 2830	12500 ± 4960	4800 ± 1620	6720 ± 3500
C_{max}/Dose[a]	([ng/mL]/mg)	0.067 ± 0.032 (0.061)	0.305 ± 0.141 (0.278)	0.726 ± 0.169 (0.710)	0.698 ± 0.372 (0.621)
AUC_∞/Dose[a]	([ng•h/mL]/mg)	0.377 ± 0.135 (0.355)	1.96 ± 0.886 (1.82)	4.95 ± 2.18 (4.60)	4.33 ± 2.16 (3.91)

a. 幾何平均値を括弧内に示す。

b. パラメータの統計学的検定は行わなかった。

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

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

薬物動態パラメータ	(単位)	第 5 群 405 mg (N = 5)	第 6 群 600 mg (N = 6)	第 7 群 15 mg (N = 6)
C_{max}[a]	(ng/mL)	223 ± 93.9 (210)	343 ± 49.1 (340)	2.63 ± 2.42 (1.83)
T_{max}[b]	(h)	3.8 ± 1.1	4.7 ± 0.8	3.3 ± 1.4
$t_{1/2}$[c]	(h)	17.2 ± 3.2	14.4 ± 0.6	12.4 ± 1.8
AUC_t[a]	(ng•h/mL)	1570 ± 660 (1460)	2510 ± 451 (2480)	16.0 ± 13.9 (12.1)
AUC_∞[a]	(ng•h/mL)	1630 ± 696 (1520)	2560 ± 467 (2530)	16.6 ± 14.0 (12.7)
CL/F[b]	(L/h)	285 ± 104	240 ± 35.6	1450 ± 833
Vd_β/F[b]	(L)	6920 ± 1680	4970 ± 626	24900 ± 12800
C_{max}/Dose[a]	([ng/mL]/mg)	0.552 ± 0.232 (0.519)	0.571 ± 0.082 (0.566)	0.176 ± 0.162 (0.122)
AUC_∞/Dose[a]	([ng•h/mL]/mg)	4.01 ± 1.72 (3.74)	4.27 ± 0.778 (4.22)	1.11 ± 0.932 (0.847)

a. 幾何平均値を括弧内に示す。
b. パラメータの統計学的検定は行わなかった。
c. 調和平均値 ± 疑似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β の統計学的検定に基づいた。

PIB 反復投与後の PIB の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	(単位)	第 8 群 60 mg QD (N = 7)	第 9 群 180 mg QD (N = 8)	第 10 群 30 mg QD (N = 7)	第 11 群 600 mg QD (N = 8)
		試験 1 日目			
C_{max}[a]	(ng/mL)	33.6 ± 22.0 (27.9)	119 ± 40.1 (114)	8.01 ± 4.45 (7.04)	298 ± 90.1 (286)
T_{max}	(h)	4.3 ± 1.3	4.6 ± 0.5	4.4 ± 1.1	4.9 ± 0.4
AUC_{0-24}[a]	(ng•h/mL)	155 ± 91.1 (132)	635 ± 295 (580)	37.8 ± 13.3 (35.7)	1630 ± 399 (1580)
C_{max}/Dose[a]	([ng/mL]/mg)	0.56 ± 0.37 (0.47)	0.66 ± 0.22 (0.63)	0.27 ± 0.15 (0.23)	0.50 ± 0.15 (0.48)
AUC_{0-24}/Dose[a]	([ng•h/mL]/mg)	2.58 ± 1.52 (2.20)	3.53 ± 1.64 (3.22)	1.26 ± 0.44 (1.19)	2.71 ± 0.66 (2.63)

a. 幾何平均値を括弧内に示す。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

薬物動態パラメータ	(単位)	第 8 群 60 mg QD (N = 7)	第 9 群 180 mg QD (N = 8)	第 10 群 30 mg QD (N = 7)	第 11 群 600 mg QD (N = 8)
		試験 10 日目			
C_{max}[a]	(ng/mL)	31.0 ± 17.3 (27.0)	123 ± 47.2 (115)	9.68 ± 3.28 (9.17)	324 ± 85.7 (312)
T_{max}	(h)	4.1 ± 1.5	4.4 ± 0.9	4.3 ± 1.5	4.9 ± 0.4
C_{trough}	(ng/mL)	2.47 ± 0.98	12.9 ± 10.9	0.68 ± 0.22	27.6 ± 7.75
$t_{1/2}$[b]	(h)	20.6 ± 1.9	21.6 ± 4.0	21.2 ± 3.7	20.3 ± 5.5
AUC_{0-24}[a]	(ng•h/mL)	180 ± 87.2 (162)	881 ± 454 (786)	54.5 ± 17.9 (52.1)	2170 ± 587 (2090)
CL/F	(L/h)	411 ± 197	256 ± 126	601 ± 186	300 ± 102
V_{ss}/F	(L)	12400 ± 6500	8410 ± 5470	19100 ± 7030	9180 ± 3800
C_{max}/Dose[a]	([ng/mL]/mg)	0.52 ± 0.29 (0.45)	0.69 ± 0.26 (0.64)	0.32 ± 0.11 (0.31)	0.54 ± 0.14 (0.52)
AUC_{0-24}/Dose[a]	([ng•h/mL]/mg)	3.00 ± 1.45 (2.70)	4.89 ± 2.52 (4.37)	1.82 ± 0.59 (1.74)	3.61 ± 0.98 (3.48)
R_{ac} C_{max}		1.04 (0.56–1.84)	1.04 (0.77–1.46)	1.40 (0.77–2.45)	1.11 (0.89–1.66)
R_{ac} AUC_{0-24}		1.32 (0.73–2.61)	1.38 (1.15–1.98)	1.53 (0.98–2.46)	1.33 (1.11–1.68)
f_e	(%)	ND[c]	0.004 ± 0.003	0	0.004 ± 0.001
CL_r	(L/h)	ND[c]	0.009 ± 0.006	0	0.010 ± 0.002

R_{ac} = 蓄積比（試験 1 日目に対する試験 10 日目の比として算出）。平均値及び範囲（最小値–最大値）を示す。
ND = 決定せず

a. 幾何平均値を括弧内に示す。
b. 調和平均値 ± 疑似標準偏差；$t_{1/2}$ の評価は β の統計学的検定に基づいた。
c. 0 から 6 時間及び 6 から 12 時間の尿量は記録されなかった。そのため，f_e 及び CL_r は算出されなかった。しかしながら，PIB の平均濃度は LLOQ 未満であった。

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

非絶食条件下及び絶食条件下での PIB 単回投与後及び非絶食条件下でのリトナビルとの併用投与後の PIB の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（幾何平均値）を下表に示す。

		第 12 群：PIB 120 mg		
薬物動態パラメータ	(単位)	レジメン A 非絶食 (N = 12)	レジメン B 絶食 (N = 12)	レジメン C 非絶食 + リトナビル (N = 11)
C_{max}[a]	(ng/mL)	71.7 ± 33.1 (64.4)	64.4 ± 31.9 (57.0)	104 ± 42.0* (96.2)
T_{max}	(h)	4.2 ± 1.1	3.4 ± 0.8	4.5 ± 0.8
$t_{1/2}$[b]	(h)	16.4 ± 2.9	17.6 ± 1.4	17.9 ± 2.7*
AUC_t[a]	(ng•h/mL)	398 ± 192 (355)	463 ± 227 (412)	669 ± 254* (622)
AUC_∞[a]	(ng•h/mL)	408 ± 199 (363)	474 ± 232 (421)	688 ± 262* (640)
CL/F[c]	(L/h)	375 ± 205	323 ± 176	203 ± 87.2

レジメン A：PIB 120 mg を非絶食条件下で投与した。

レジメン B：PIB 120 mg を絶食条件下で投与した。

レジメン C：PIB 120 mg + リトナビル 100 mg を非絶食条件下で投与した。

a. 幾何平均値は括弧内に示す。

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

c. パラメータは統計学的に検定されなかった。

* 対照となる非絶食条件下からの統計学的に有意な差（レジメン A，ANOVA，$P < 0.05$）

相対バイオアベイラビリティの点推定値及び対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく対応する 90% 信頼区間を下表に示す。

		中心値[a]		中心値比	
試験 vs. 対照	パラメータ	試験	対照	点推定値[b]	90%信頼区間
A vs. B	C_{max}	64.4	57.0	1.130	0.847–1.507
	AUC_t	355	412	0.862	0.675–1.100
	AUC_∞	363	421	0.862	0.676–1.099

レジメン A：PIB 120 mg を非絶食条件下で投与した（試験）。

レジメン B：PIB 120 mg を絶食条件下で投与した（対照）。

a. 対数における最小二乗平均の真数

b. 対数における最小二乗平均の差（試験–対照）の真数

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

相対バイオアベイラビリティの点推定値及び対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞ の解析に基づく対応する 90% 信頼区間を下表に示す。

試験 vs. 対照	パラメータ	中心値[a] 試験	中心値[a] 対照	中心値比 点推定値[b]	中心値比 90%信頼区間[c]
C vs. A	C_{max}	96.2	60.2	1.600	1.429–1.790
	AUC_t	622	331	1.878	1.703–2.072
	AUC_∞	640	339	1.889	1.714–2.082

レジメン A：PIB 120 mg を非絶食条件下で投与した（対照）。

レジメン C：PIB 120 mg + リトナビル 100 mg を非絶食条件下で投与した（試験）。

a. 幾何平均値：対数についての算術平均の累乗

b. 対数平均の差（試験－対照）の累乗

c. 対数平均の差の信頼区間終点の累乗

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

サブ試験 1 において，PIB を投与された 4 名（4/39，10%）の被験者及びプラセボを投与された 3 名（3/14，21%）の被験者で，1 件以上の TEAE が報告された。

サブ試験 2 において，PIB を投与された 7 名（7/31，23%）の被験者及びプラセボを投与された 3 名（3/8，38%）の被験者で，1 件以上の TEAE が報告された。

サブ試験 3 において，非絶食条件下で PIB を投与された 2 名（2/12，17%）の被験者，絶食条件下で PIB を投与された 3 名（3/12，25%）の被験者及び非絶食条件下で PIB とリトナビルを併用投与された 1 名（1/11，9%）の被験者で，1 件以上の TEAE が報告された。

本試験期間中，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。サブ試験 3 の 1 名の被験者が歯痛のために治験を中止した。歯痛は，レジメン B（PIB 120 mg を絶食条件下で投与）投与後の第 1 期試験 4 日目に発現した。有害事象の大半は治験責任医師により治験薬と関連性する正当な可能性はないと評価され，すべての事象において重症度は軽度であった。

結論：

15 mg から 600 mg の範囲で PIB を単回投与した時，$t_{1/2}$ の調和平均値は 12 から 17 時間の範囲で，T_{max} は 3 から 5 時間の範囲であった。PIB の単回投与における曝露量は，1.5 mg から 120 mg の用量範囲では用量比例関係を上回る増加を示し，120 mg から 600 mg の用量範囲では線形性を示した。

PIB を 1 日 1 回 10 日間投与した時，24 時間投与間隔における平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は，試験 1 日目と比較して試験 10 日目の定常状態では 4%から 53%高く，蓄積性はごくわずかであることが示唆された。PIB の血漿中濃度は約 4 から 5 時間で T_{max} に到達し，$t_{1/2}$ の調和平均値は 20 から 22 時間の範囲であった。PIB の定常状態濃度には，試験 5 日目までに到達した。

PIB 未変化体の平均尿中排泄割合は，極めて低く（< 0.004%），平均腎クリアランスは 0.010 L/h 未満であり，腎排泄は重要な排泄経路ではないことが示された。

PIB のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はごくわずかであった（< 14%）。

健康成人被験者において，リトナビルは PIB のバイオアベイラビリティを増加させた。PIB とリトナビルの併用投与により，PIB の単剤投与に比較して C_{max} 及び AUC の中心値はそれぞれ 60%及び 89%増加した。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

M[redacted]-716 試験

治験の標題：
Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Dose ABT-493 and ABT-530 Combinations in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：
本試験の目的は，健康成人を対象としてグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）を単回併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性［頻回の心電図（以下「ECG」）評価を含む］を確認することであった。

方法：
健康成人を対象とした GLE 及び PIB 併用投与による薬物動態，安全性及び忍容性を評価するための単施設，2 群，2 期，非絶食，プラセボ対照，無作為化，クロスオーバー，単回投与試験であった。

		レジメン		
群	被験者数	第 1 期		第 2 期
I	6	A	7 日間の休薬期間	B
	6	B		A
II	6	C	7 日間の休薬期間	C[a]
	6	D		D[a]

レジメン A：GLE のプラセボ及び PIB のプラセボを非絶食条件下で単回投与
レジメン B：GLE 400 mg 及び PIB 120 mg を非絶食条件下で単回投与
レジメン C：GLE のプラセボ及び PIB のプラセボを非絶食条件下で単回投与
レジメン D：GLE 800 mg 及び PIB 240 mg を非絶食条件下で単回投与

a. 第 II 群のすべての被験者（201 から 212）は，第 2 期に誤った治験薬レジメンを投与された。他のレジメンにクロスオーバーする代わりに，第 2 期においてすべての被験者に第 1 期にその被験者が受けたレジメンと同じレジメンを投与した。誤投与に関連する有害事象を発現した被験者はいなかった。

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，以下のとおり採取した。
- 第 1 期及び第 2 期：投与前及び投与後 72 時間まで

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：24 名，無作為化被験者数：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

診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠，PIB 40 mg 錠，GLE 100 mg 錠のプラセボ，PIB 40 mg 錠のプラセボ 治験薬は，すべて経口投与した。 投与期間： GLE 及び PIB 又は GLE のプラセボ及び PIB のプラセボを各期の 1 日目に投与した。
評価基準： 薬物動態： GLE 及び PIB：実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），0 時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線化面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」）及び 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_∞」） 安全性： 有害事象，身体所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査
統計手法： 薬物動態： 各群内で，GLE 及び PIB の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者別及び治験薬を投与したレジメン別に一覧表にした。要約統計量は，採取時点別及びパラメータ別に算出した。 安全性： バイタルサイン，身体所見，ECG，臨床検査及び有害事象 薬力学： 1 回値（個々の ECG から得た 3 通りの測定の平均値）を 3 連続 ECG からの間隔の測定値のために使用した。QT 間隔は Fridericia 補正法を用いて，心拍数で補正した。下記の要約及び解析は各群内で行った。a) ECG 変数は，日，時間及びレジメン別に要約した。b) 頻度表は，レジメンごとに分類し，1 日目の QT，QTc，RR，PR 及び QRS 間隔の最大観察値のカテゴリーと同様に，QT 及び QTc 間隔のベースラインからの 1 日目の時間を一致させた最大変化量について提示した。c) 各期の投与後最初の 24 時間に予定された測定について，心拍数及び QT，QTc，PR ，QRS，RR 間隔のベースラインからの時間を一致させた変化量について線形混合効果解析を行った。d) 各 ECG データの採取時点ごと（3 連続の各測定を含む）の T 波及び U 波について形態学的評価を行い、シフトテーブルに要約した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%変動係数［以下「CV」］）

薬物動態パラメータ（単位）	第 I 群 レジメン B (N = 12)	第 II 群 レジメン D 第 1 期 (N = 6)	第 II 群 レジメン D 第 2 期 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	4190 (4950, 60)	34100 (34800, 22)	30100 (30600, 20)
T_{max}[a] (h)	4.0 [3.0, 5.0]	4.5 [4.0, 5.0]	4.5 [3.0, 5.0]
$t_{1/2}$[b] (h)	5.97 (21)	7.10 (20)	5.83 (31)
AUC_t (ng•h/mL)	11600 (13500, 56)	148000 (155000, 36)	128000 (133000, 31)
AUC_∞ (ng•h/mL)	11700 (13500, 56)	148000 (155000, 36)	128000 (133000, 31)

レジメン B：GLE 400 mg 及び PIB 120 mg を非絶食条件下で単回投与

レジメン D：GLE 800 mg 及び PIB 240 mg を非絶食条件下で単回投与

a. 中央値［最小値，最大値］

b. 調和平均値（疑似%CV）

PIB の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）

薬物動態パラメータ（単位）	第 I 群 レジメン B (N = 12)	第 II 群 レジメン D 第 1 期 (N = 6)	第 II 群 レジメン D 第 2 期 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	313 (330, 32)	703 (711, 17)	649 (657, 17)
T_{max}[a] (h)	5.0 [3.0, 6.0]	5.5 [5.0, 6.0]	6.0 [5.0, 6.0]
$t_{1/2}$[b] (h)	20.5 (12)	17.5 (8)	20.0 (7)
AUC_t (ng•h/mL)	2160 (2330, 41)	6830 (6980, 23)	6050 (6200, 24)
AUC_∞ (ng•h/mL)	2230 (2400, 41)	7000 (7160, 23)	6260 (6420, 24)

レジメン B：GLE 400 mg 及び PIB 120 mg を非絶食条件下で単回投与

レジメン D：GLE 800 mg 及び PIB 240 mg を非絶食条件下で単回投与

a. 中央値［最小値，最大値］

b. 調和平均値（%CV）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。治験薬の誤投与から認められた安全性の事象はなかった。

要約 / 結論（続き）

薬力学の結果：

両方の用量での GLE + PIB 併用投与も，QTc 間隔延長に臨床的に意義のある作用を示さなかった。GLE 400 mg + PIB 120 mg 投与について，平均薬剤効果（ΔΔQTcF）は，–2.1 msec から 1.8 msec の範囲であり，最大値の 95%信頼区間上限は 5.0 msec であった。最大効果は投与後 5 時間（1.7 msec）及び 24 時間（1.8 msec）に認められ，95%信頼区間上限はそれぞれ 5.0 msec 及び 4.9 msec であった。GLE 800 mg + PIB 240 mg 投与について，平均薬剤効果（ΔΔQTcF）は，–5.8 msec から 0.5 msec の範囲であり，最大値の 95%信頼区間上限は 4.7 msec であった。最大効果は投与後 1 時間（0.5 msec）及び 2 時間（0.4 msec）に認められ，95%信頼区間上限はそれぞれ 4.7 msec 及び 4.4 msec であった。どちらの用量についても，GLE 800 mg + PIB 240 mg 投与後 12 時間に，平均薬剤効果の推定が陰性（–5.8 msec）であることを除き，平均薬剤効果はどの時点においても統計学的有意差は認められなかった（P 値> 0.1 及び 90%信頼区間は 0 を含む）。

本試験において，いずれのレジメンについても QTcF のベースラインからの変化及び 30 msec を超える未補正 QT 間隔を発現した被験者はいなかった。プラセボ又は GLE + PIB レジメンの投与を受けた被験者で，未補正 QT 及び QTcF 間隔の絶対値が 450 msec を超える被験者はいなかった。PR 及び QRS 間隔カテゴリー中の被験者の分布は，実薬及びプラセボのレジメン間で類似していた。

試験データの解釈に影響を与える T 波及び U 波の形態学的異常又は被験者の安全性についてのその他の問題に一定のパターンは認められなかった。

結論：

GLE の曝露量は，用量比例性を超えて増加し，800 mg の曝露量は 400 mg の約 8–13 倍であった。観測された GLE の曝露量は，過去の試験と比較して，400 mg 及び 800 mg のいずれの用量においても高かった。

PIB の曝露量は，GLE との併用投与により増加した。PIB 240 mg を GLE 800 mg と併用したときの曝露量は，PIB 120 mg を GLE 400 mg と併用したときの 2–3 倍であった。

両方の用量での GLE + PIB 併用投与において，臨床的に意義のある QTc 間隔延長への影響は示されなかった。本試験において，いずれのレジメンについても QTcF のベースラインからの変化又は 30 msec を超える未補正 QT 間隔を発現した被験者はいなかった。プラセボ又は GLE + PIB レジメンの投与を受けた被験者で，未補正 QT 及び QTcF 間隔の絶対値が 450 msec を超える被験者はいなかった。

試験データの解釈に影響を与える T 波及び U 波の形態学的異常又は被験者の安全性についてのその他の問題に一定のパターンは認められなかった。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

M13-595 試験

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adult Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： 13 施設（米国）	
公表文献（参考資料）： 抄録 3 報	
治験期間： 1 名目の被験者の初回来院日：2013 年 11 月 18 日 最後の被験者の最終来院日：2015 年 7 月 10 日	開発のフェーズ： 第 IIa 相

目的：

M13-595 試験の主要目的は，未治療慢性 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1（以下「GT1」）感染成人（代償性肝硬変の認められる及び認められない）を対象として，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の単剤療法を 3 日間様々な用量で反復投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価することであった。

副次目的は，12 週間 ABT-450，リトナビル，ABT-267 配合剤（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び ABT-333 をリバビリン（以下「RBV」）と併用投与した際の安全性及び SVR12（投与後の 12 週経過時点の持続性ウイルス学的著効，［HCV リボ核酸｛以下「RNA」｝量が定量下限｛以下「LLOQ」｝未満］を達成した被験者の百分率）を評価することであった。投与中のウイルス学的治療不成功の被験者の百分率及び投与後、再燃した被験者の百分率も評価した。

方法：

未治療 HCV GT1 感染成人（代償性肝硬変の認められる及び認められない）を対象として，GLE 及び PIB の単剤療法を 3 日間投与した時の安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を検討するための第 IIa 相，無作為化，非盲検，多施設共同用量設定試験であった。単剤療法後，12 又は 24 週間 ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 と RBV の併用投与を行った。更に，治験実施計画書に従い，被験者には併用投与期間中に pegIFN 治療を追加できるようにした。特筆すべきこととして，pegIFN/RBV を追加した被験者は存在せず，治療期間を 24 週間まで延長した被験者はいなかった。

本試験は 2 種類のサブ試験で構成され，各試験は 6 群まで設定し，48 名の被験者を目標とした。各投与群への割付けは以下のとおりであった。

- サブ試験 1
  - 第 1–4 群及び第 11 群では，肝硬変を伴わない 8 名の未治療 HCV GT1 感染被験者に GLE（100，200，300，400 及び 700 mg）の単独投与を 3 日間行い，その後 12 週間 ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 と RBV の併用投与を行い，安全性，薬物動態及び抗ウイルス効果を評価した。
  - 第 5 群では，代償性肝硬変を伴う 8 名の未治療 HCV GT1 感染被験者に GLE 200 mg の単独投与を 3 日間行い，その後 12 週間 ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 と RBV の併用投与を行い，安全性，薬物動態及び抗ウイルス効果を評価した。

方法（続き）：

- サブ試験 2
  - 第 6–9 群では，肝硬変を伴わない各 8 名の未治療 HCV GT1 感染被験者に PIB（15，40，120 及び 400 mg）の単独投与を 3 日間行い，その後 12 週間 ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 と RBV の併用投与を行い，安全性，薬物動態及び抗ウイルス効果を評価した。
  - 第 10 群では，代償性肝硬変を伴う 8 名の未治療 HCV GT1 感染被験者に PIB 120 mg の単独投与を 3 日間行い，その後 12 週間 ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 と RBV の併用投与を行い，安全性，薬物動態及び抗ウイルス効果を評価した。

選択基準を満たした被験者を，約 20 施設で約 96 名になるまで組入れた。治験の開始時に，各サブ試験の最初の 24 名は第 1 群から 3 群又は第 6 群から 8 群に無作為に割付けられた。サブ試験 1 に参加する施設の被験者は，第 1，2 又は 3 群に 1:1:1 の比率で無作為に割付けられた。サブ試験 2 に参加する施設の被験者は，第 6，7 又は 8 群に 1:1:1 の比率で無作為に割付けられた。第 1 群から 3 群の利用可能な安全性，有効性及び薬物動態データを評価した後，第 4，5 及び 11 群の登録を開始した。第 6 群から 8 群の利用可能な安全性，有効性及び薬物動態データを評価した後，第 9 及び 10 群の登録を開始し，第 12 群は登録を開始しなかった。サブ試験 1 の施設では肝硬変を伴わない被験者は第 4 群と 11 群に割付けられ，代償性肝硬変を伴う被験者は第 5 群に割付けられた。同様に，サブ試験 2 の施設では肝硬変を伴わない被験者は第 9 群に割付けられ，代償性肝硬変を伴う被験者は第 10 群に割付けられた。

本試験は，単独投与期間，併用投与期間及び投与後期間で構成された。治験薬の投与を終了又は中止したすべての被験者を，安全性，HCV RNA 量及びウイルス変異の出現及び持続をモニターするために，投与後期間に 48 週間追跡調査することとした。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：約 96 名（各群 8 名）

解析被験者数：89 名の被験者が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。

診断と主な組入れ基準：

主な組入れ基準：

1. スクリーニング時に 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性
2. 以下の 1 つとして定義される慢性 HCV 感染者
   - スクリーニング前の 6 ヵ月以上抗 HCV 抗体又は HCV RNA が陽性及びスクリーニング時に HCV RNA 及び抗 HCV 抗体が陽性である者
   - スクリーニング時に抗 HCV 抗体及び HCV RNA が陽性で肝生検により慢性 HCV 感染に該当する者（又は登録前に実施した肝生検により慢性 C 型肝炎疾患が証明されている者）
3. スクリーニングの臨床検査結果により HCV GT1 感染が示唆された者
4. スクリーニング時に血漿 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を超過する者
5. 各施設の基準により，肝硬変ではない又は代償性肝硬変の認められる者

主な除外基準：

1. いずれかの薬剤に対して過去に重度，生命を脅かす又はその他の重大な過敏症の既往がある者
2. B 型肝炎ウイルス表面抗原（以下「HBsAg」）又は抗ヒト免疫不全ウイルス抗体検査結果が陽性の者
3. HCV の治療歴がある者
4. 現在又は過去に Child-Pugh B 又は C である臨床的エビデンスのある者，若しくは腹水（身体所見にて確認），静脈瘤出血又は肝性脳症を含む肝代償不全の病歴がある者
5. 慢性 HCV 感染以外の肝疾患の原因がある者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

被験製品	製造業者	剤形 / 投与方法	バルク ロット番号
GLE	AbbVie	100 mg 錠 / 経口	[redacted]
PIB	Abbott/AbbVie	15 mg 錠 / 経口	[redacted]
PIB	AbbVie	40 mg 錠 / 経口	[redacted]
ABT-333	Abbott/AbbVie	250 mg 錠 / 経口	[redacted]
ABT-450/リトナビル/ABT-267	[redacted]	75 mg /50 mg/12.5 mg 錠 / 経口	[redacted]
リバビリン（Ribasphere®）	ジェネリック製造業者	200 mg 錠 / 経口	[redacted]

投与期間：

被験者は，単独投与期間に GLE（100–700 mg）又は PIB（15–400 mg）を 3 日間投与され，続いて ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回（以下「QD」）+ ABT-333 250 mg 1 日 2 回（以下「BID」）+ 体重換算した RBV を試験 4 日目に投与開始され，併用投与期間に 12 週間投与された。

評価基準：

有効性：

HCV RNA 量（IU/mL）を投与期間及び投与後期間中の試験来院日に評価した。ウイルス学的反応（HCV RNA 量）のベースラインからの減少（$\log_{10}$ IU/mL）を試験 1 日目から試験 4 日目の朝の投与前まで評価した。

耐性：

治験薬を投与され SVR を達成しなかった被験者については，以下の情報を一覧表に要約した。(1)適切なプロトタイプの標準配列と比較したポピュレーション核酸シークエンス法により同定されたベースライン時のアミノ酸配置の変異，(2)ベースライン及び適切なプロトタイプの標準配列と比較したポピュレーション及び / 又はクローナル核酸シークエンス法により同定された利用可能なベースライン後の時点での特徴的な耐性関連アミノ酸配置の変異，(3)ポピュレーションシークエンス法による特徴的な耐性関連アミノ酸配置で認められた最も優勢なアミノ酸変異及び同じサブジェノタイプの 2 名以上の被験者からの分離体において発現又は増加したアミノ酸変異，及び(4)ウイルス耐性の持続。

薬物動態：

GLE，PIB，ABT-450，ABT-267，リトナビル，ABT-333，ABT-333 の代謝物 M1 及び RBV の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを要約し一覧表にした。

安全性：

有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図（以下「ECG」）及びバイタルサインのモニタリングにより安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

主要な有効性評価項目は，GLE 又は PIB の単剤療法中（試験 4 日目の直接作用型抗ウイルス剤［以下「DAA」］の併用投与の初回投与前まで）の $\log_{10}$ HCV RNA 量のベースラインからの最大減少量であった。HCV RNA 量の最大 $\log_{10}$ 減少量はサブ試験内の用量間で比較した（GLE 100 mg を GLE のより高用量と比較，PIB 15 mg を PIB のより高用量と比較）。この比較には，ベースラインの $\log_{10}$ HCV RNA 量を共変量として，用量（各サブ試験に見合った），HCV ジェノタイプサブタイプ（1a 又は非 1a）及び肝硬変の有無を因子とする共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いた。

統計手法（続き）：

有効性（続き）：

ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 + RBV の副次的有効性評価項目は，以下のとおりであった。

- SVR12（SVR12 のウインドウ期前又はウインドウ期中に投与後の HCV RNA 量の LLOQ 以上が確認されておらず，実際の治験薬最終投与後 12 週時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満）を達成した被験者の百分率
- 併用投与期間中のウイルス学的治療不成功の被験者の百分率（ウイルスブレークスルー，リバウンド又は 6 週以上併用投与した後の投与終了時における抑制不成功と定義した）
- 投与後，再燃した被験者の百分率（投与終了時に HCV RNA 量が LLOQ 未満で併用投与を完了した被験者のうち，投与終了時から治験薬最終投与後 12 週時点までの間に HCV RNA 量が LLOQ 以上であることを確認されたと定義した）

各評価項目に合致した被験者の数及び百分率を投与群別に要約した。更に，各副次的有効性評価項目では肝硬変を伴わないすべての被験者を併合したもの（第 1 群から 4 群 + 第 11 群 + 第 6 群から 9 群 + 第 12 群），及び代償性肝硬変を伴うすべての被験者を併合したもの（第 5 群 + 第 10 群）を，百分率及び正確両側 95%信頼区間と共に要約した。

付加的な有効性評価項目は，以下のとおりであった。

- 単剤療法期間において投与された被験者について：試験 1–4 日目の各ベースライン後時点における $\log_{10}$ HCV RNA 量のベースラインからの変化量
- 併用投与期間において投与された被験者について：
  - 各併用投与期間の来院時に HCV RNA 量が LLOQ 未満の被験者の百分率
  - 併用投与期間中にウイルスブレークスルー又はリバウンドした被験者の百分率
  - 併用投与期間中に 6 週以上併用投与され抑制不成功（HCV RNA 量の LLOQ 未満を未達成）となった被験者の百分率
  - SVR4 を達成した被験者の百分率
  - SVR24 を達成した被験者の百分率

各評価項目を投与群別に記述的に要約した。更に，付加的な有効性評価項目別に肝硬変を伴わないすべての被験者を併合し（第 1 群から 4 群 + 第 11 群 + 第 6 群から 9 群 + 第 12 群），及び代償性肝硬変を伴うすべての被験者を併合し（第 5 群 + 第 10 群）要約した。

SVR12 率も HCV GT1 サブタイプ（1a，1b 又はその他）別，IL28B ジェノタイプ（CC，CT 又は TT）別及び HCV GT1 サブタイプと肝硬変の有無の組合せ別に要約した。

耐性：

以下の耐性情報を単剤療法群で治験薬を投与された被験者について解析した。(1)ポピュレーション核酸シークエンス法により同定されたベースライン時の特徴的な耐性関連アミノ酸配置の変異を適切なプロトタイプの標準配列と比較した，(2)ポピュレーション / クローナル核酸シークエンス法により同定された利用可能なベースライン後の時点での変異をベースライン配列と比較した，及び(3)ポピュレーションシークエンス法により認められた最も優勢なアミノ酸変異及び同じサブジェノタイプの 2 名以上の被験者からの分離体において発現又は増加したアミノ酸変異。

以下の耐性情報を，SVR を達成せず HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上の併用投与された被験者について解析した。(1)ポピュレーション / クローナル核酸シークエンス法により同定された利用可能なベースライン後の時点での変異をベースライン配列と比較した，(2)ポピュレーションシークエンス法により認められた最も優勢なアミノ酸変異及び同じサブジェノタイプの 2 名以上の被験者からの分離体において発現又は増加したアミノ酸変異，及び(3)ウイルス耐性の持続。

統計手法（続き）：

薬物動態：

GLE，PIB，ABT-450，リトナビル，ABT-267，ABT-333，ABT-333 の代謝物 M1 及び RBV の血漿中濃度を被験者別及び 12 週までの各試験来院日別に一覧表とした。単剤療法 1 日目の GLE 及び PIB の薬物動態パラメータを被験者別及び群別に一覧表とした。結果は被験者別に一覧表とし，要約統計量は各群内でサンプリング時間ごとに算出した。ABT-450，リトナビル，ABT-333，ABT-333 の代謝物 M1，ABT-267 及び RBV の個々の血漿中濃度は，最終治験薬投与時間と関連して一覧表とし，肝臓の状態（肝硬変対非肝硬変）別に要約した。

安全性：

試験投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）を示した各投与群における被験者の数及び百分率を ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類別及び基本語別に一覧表とした。また，TEAE を示した被験者の数及び百分率をグレード別（グレード 1–5）及び治験薬との関連性別に提示した。臨床検査値及びバイタルサインの測定値についてベースラインからの各採取時点での変化量を群別に要約した。投与期間中の臨床的に意義のある可能性のある（以下「PCS」）臨床検査値及びバイタルサインの測定値のあらかじめ定義した基準を満たすベースライン後の測定値を示した被験者の数及び百分率を要約した。

要約 / 結論

有効性：

3 日間の単剤療法中，平均血漿中 HCV RNA ウイルス量のベースラインからの最大減少量は，GLE の 100 mg から 700 mg のすべての投与群で同程度であり，PIB については 15 mg 投与群と比較して 40 mg 1 日 1 回から 400 mg 1 日 1 回投与群において大きかった（各比較について $P < 0.01$，データを下表に示す）。GLE のすべての投与群及び PIB の 40 mg，120 mg 及び 400 mg 投与群において，HCV ウイルス量の減少は 1 日目に速やかで相当な量であった。

要約 / 結論（続き）

有効性の結果（続き）：

主要な有効性評価項目：3 日間単剤療法中の GLE 又は PIB の HCV RNA 量（log_{10} IU/mL）のベースラインからの最大減少量（ITT 集団）

投与群（群）	N	ベースライン平均値	群内のベースラインからの変化量	第 1 群（GLE）又は第 6 群（PIB）と他の群間の比較		
			平均値 ± SD	LS 平均値 ± SE	95%信頼区間	*P* 値 [a]
GLE						
100 mg QD (第 1 群)	8	6.6	−4.11 ± 0.47			
200 mg QD (第 4 及び 5 群)	16	6.6	−4.06 ± 0.56	−0.0 ± 0.26	(−0.56, 0.49)	0.899
300 mg QD (第 11 群)	8	6.3	−3.79 ± 1.21	0.2 ± 0.26	(−0.38, 0.69)	0.571
400 mg QD (第 2 群)	8	6.9	−4.02 ± 0.66	0.3 ± 0.27	(−0.26, 0.81)	0.313
700 mg QD (第 3 群)	9	6.9	−4.31 ± 0.26	−0.0 ± 0.26	(−0.56, 0.48)	0.877
PIB						
15 mg QD (第 6 群)	8	6.8	−3.38 ± 0.77			
40 mg QD (第 9 群)	8	6.7	−4.08 ± 0.45	−0.7 ± 0.24	(−1.20, −0.21)	0.007
120 mg QD (第 7 及び 10 群)	16	7.0	−4.21 ± 0.42	−1.1 ± 0.25	(−1.61, −0.62)	< 0.001
400 mg QD (第 8 群)	8	6.4	−4.25 ± 0.49	−0.8 ± 0.25	(−1.36, −0.32)	0.002

HCV＝C 型肝炎ウイルス；ITT＝治療の意図；LS=最小二乗；QD＝1 日 1 回；RNA＝リボ核酸

a. ベースラインの log_{10} HCV RNA 量を共変量として，用量，HCV ジェノタイプサブタイプ（1a 又は非 1a）及び肝硬変の有無を因子とした ANCOVA からの低用量と高用量間の差の *P* 値

注： GLE 又は PIB を 1 回以上投与され，ベースライン時及び単剤療法中のベースライン後に 1 回以上 HCV RNA 量の測定値が得られた被験者を含める。

SVR12 は，ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 + RBV を 12 週間併用投与された未治療慢性 HCV GT1 感染被験者の 88 名中 84 名（95.5%）で達成された。これには，すべての代償性肝硬変被験者 16 名及び肝硬変の認められない 72 名の被験者のうちの 68 名（94.4%）が含まれた。1 名の被験者（治験薬の服用不遵守）は併用投与期間中の 4 週目にウイルス学的治療不成功のため SVR12 を達成しなかった。スクリーニング時に HCV GT1a 感染の 1 名の被験者は，投与後 48 週目の来院で HCV GT3a に再感染していることが確認された。

要約 / 結論（続き）

耐性の結果：

単剤療法期間

耐性解析を GLE 又は PIB を投与された被験者から得たすべてのベースライン試料について行った。GLE を投与され，ベースライン配列データが利用可能な 40 名の GT1a 又は 7 名の GT1b 感染被験者でベースライン時に NS3 の既存の耐性獲得変異を持つ者はいなかった。GLE 単独投与期間中にベースライン後の配列データが得られた 30 名の GT1a 又は 5 名の GT1b 感染被験者のうち，1 名の GT1a 感染被験者に試験投与下で出現した NS3 の A156T 変異を認めた。

PIB を投与され，ベースライン配列データが利用可能な 33 名の GT1a 及び 7 名の GT1b 感染被験者のうち，ベースライン時に 5 名の GT1a 感染被験者で M28V，Q30R，H58P，Y93N 及び / 又は Y93C/S 及び 3 名の GT1b 感染被験者で L31M，P58S 及び / 又は Y93H を認めた。ベースライン後の配列解析を 14 名の GT1a 及び 5 名の GT1b 感染被験者で行った。ベースライン時に NS5A の既存の変異を有した 3 名の GT1a 感染被験者に，単独投与中に試験投与下で出現した NS5A の多発変異を認めた。PIB を投与されたその他の 11 名の GT1a 又は 5 名の GT1b 感染被験者では，試験投与下で発現した NS5A の特徴的なアミノ酸配置の変異は認められなかった。

併用投与期間

1 名の HCV GT1a 感染被験者が投与中のウイルス学的治療不成功を経験した。この被験者は NS3，NS5A 又は NS5B の既存の耐性関連変異は認められなかった。試験投与下で発現した耐性関連変異は NS3 では認められず，一方 NS5A では M28V 及び Q30R が検出された。NS5A において，M28V は投与後 48 週まで持続した。

薬物動態の結果：

HCV 感染被験者において，GLE の曝露量は，100 mg から 700 mg の範囲で用量比例関係を上回って増加した。本試験において，肝硬変被験者における 200 mg 1 日 1 回投与後の GLE の曝露量は，HCV 感染非肝硬変被験者における 200 mg 1 日 1 回投与後の曝露量と 300 mg 1 日 1 回投与後の曝露量の間であった。HCV 感染被験者において，PIB の曝露量は，15 mg から 120 mg の範囲で用量比例関係を上回って増加し，120 mg から 400 mg の範囲で用量比例関係を下回った増加となった。本試験において，非肝硬変及び肝硬変の HCV 感染被験者で PIB の曝露量は同程度であった。

安全性：

安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された 89 名のすべての被験者を含めた。被験者集団は 74.2%が男性で，89.9%が白人被験者であった。IL28B ジェノタイプは，CT が 58.4%，CC が 25.8%及び TT が 15.7%であった。

単剤療法期間

GLE の単剤療法時に 49 名の被験者の 22 名（44.9%）で TEAE が報告され，高頻度に報告されたのは頭痛（22.4%），腹部不快感（6.1%），下痢（6.1%），疲労（6.1%）及びそう痒症（6.1%）であった。

PIB の単剤療法時に 40 名の被験者の 10 名（25.0%）で TEAE が報告され，高頻度に報告されたのは頭痛（10.0%），便秘（5.0%）及び悪心（5.0%）であった。

TEAE の種類及び発現頻度は GLE 又は PIB の用量による影響を受けないと思われた。単剤療法期間において GLE 又は PIB のいずれかの投与中に報告されたすべての TEAE の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）で，重篤なものはなかった。死亡例は報告されなかった。

1 名の被験者（GLE に無作為割付けされた）は，薬物（ヘロイン）の退薬症候群の有害事象により 2 日目に治験薬投与を中止し，この有害事象は治験責任医師により治験薬に関連する正当な可能性はないと判断された。

GLE 及び PIB の各々単剤療法中に測定された血液学的検査値のほとんどは基準範囲内であった。単剤療法中にグレード 2 以上のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。血液学的パラメータについて PCS 結果は認められず，TEAE に関連した血液学的検査値異常を有する被験者もいなかった。

要約 / 結論（続き）

安全性（続き）：

GLE 及び PIB の各々単剤療法中に測定された血液生化学的検査値のほとんどは基準範囲内であったが，注目すべき肝機能検査値の高値の例外が認められた。単剤療法期間中の試験 1 日目（治験薬の初回投与前）及び 2 日後のトランスアミナーゼ値の上昇は HCV 感染と一致し，肝臓の炎症と進行中の変動は関連した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」） / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）値のベースラインからの改善は認められず，3 日のみの DAA 単独投与からは予想されない。Hy's law 又はその他の可能性のある肝毒性基準を満たした肝機能検査値を示した被験者はいなかった。肝機能悪化の症状（例えば黄疸）を呈した被験者はいなかった。

慢性腎機能障害の既往歴がある GLE 400 mg 群の 1 名の被験者で PCS の血清クレアチニン値が認められた以外，血液生化学的パラメータについて PCS 結果は認められなかった。この血液生化学的異常値は，単剤療法期間中の有害事象として報告され，他は報告されなかった。

<u>併用投与期間</u>

ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 と RBV を 12 週間併用投与された被験者の大部分で（74/88 名，84.1%）で TEAE が報告され，高頻度に報告されたのは疲労（27.3%），頭痛（11.4%），浮動性めまい（10.2%）及び不眠症（10.2%）であった。

ほとんどの有害事象の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった。グレード 3 の急性胆嚢炎，AST 増加，双極性障害，胆石症，齲歯，下痢，躁病，肺臓炎及び腎不全が各 1 件報告された。これらの事象の 4 件（急性胆嚢炎，躁病，肺臓炎及び腎不全）及びその他の事象は重篤の定義に合致しなかった。死亡に至った有害事象は報告されなかった。

グレード 3 の双極性障害の有害事象により併用投与期間中に 1 名の被験者が治験薬投与を中止した。双極性障害は，本試験への被験者の登録時の前から存在していた。

1 名の被験者が投与後期間（試験 350 日目）に，治験薬と無関係の低酸素性虚血性脳症の有害事象を発現し，死亡の転帰となった。

ALT，AST 及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（以下「GGT」）の相当な減少が 12 週の併用投与期間中に認められた。ヘモグロビン値異常又は肝機能検査値異常により治験薬投与を中断又は中止した被験者はいなかった。Hy's Law 基準を満たした肝機能検査値を示した被験者はいなかった。

血液学的検査，臨床生化学的検査，尿検査，バイタルサイン又は ECG 評価についてその他の臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論：

本治験総括報告書の主要な結論を以下に要約する。

- 速やかで相当量の HCV ウイルス量の減少が GLE 単独投与のすべての投与群及び PIB 単独投与の 40 mg，120 mg 及び 400 mg 投与群において試験 1 日目に認められた。代償性肝硬変を伴う及び伴わない未治療慢性 HCV GT1 感染成人に対して，3 日間の単剤療法中，平均血漿中 HCV RNA ウイルス量のベースラインからの最大減少は，GLE の 100 mg から 700 mg のすべての投与群で類似しており（–3.8 から–4.3 $\log_{10}$ IU/mL），PIB については 15 mg 投与群と比較して 40 mg 1 日 1 回から 400 mg 1 日 1 回投与群において統計学的に有意に大きかった（約–4 $\log_{10}$ IU/mL）。
- SVR12 は，ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 + RBV を 12 週間併用投与された未治療慢性 HCV GT1 感染被験者の大部分（95.5%）で達成された。これには，すべての代償性肝硬変被験者 16 名及び肝硬変の認められない 72 名の被験者のうちの 68 名が含まれた。72 名のうち併用投与の服用不遵守の 1 名は併用投与期間の 4 週目にウイルスブレークスルーを認め，3 名の被験者がウイルス学的な理由以外で SVR12 を達成しなかった。
- 本試験において，HCV 感染被験者における GLE の曝露量の増加は，100 mg から 700 mg の範囲で用量比例関係を上回った。肝硬変被験者における GLE 200 mg 1 日 1 回投与後の曝露量は，HCV 感染非肝硬変被験者における 200 mg 1 日 1 回投与後の曝露量と 300 mg 1 日 1 回投与後の曝露量の間であった。

結論（続き）：

- 本試験において，HCV 感染被験者における PIB の曝露量の増加は，15 mg から 120 mg の範囲で用量比例関係を上回り，120 mg から 400 mg の範囲で用量比例関係を下回った。非肝硬変及び肝硬変の被験者で PIB の曝露量は同程度であった。
- GLE 又は PIB の単剤療法は安全で良好な忍容性と思われた。本試験における HCV GT1 感染被験者の 3 日間の GLE 単剤療法（100 mg から 700 mg の用量範囲）及び 3 日間の PIB 単剤療法（15 mg から 400 mg の用量範囲）における安全性プロファイルは健康志願者のものと類似していた。
- 本試験における ABT-450/r/ABT-267 及び ABT-333 + RBV の安全性プロファイルは良好であった。12 週間の投与レジメンでは未治療慢性 HCV GT1 感染被験者における忍容性は良好であった。新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

M[redacted]-432 試験

治験の標題：

Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Han Chinese, Japanese and Caucasian Adult Subjects

治験責任医師：

[redacted]

治験実施施設：

[redacted]（米国）

公表文献（参考資料）：

なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：

本試験の目的は，中国人（漢民族），日本人及び白人の健康成人被験者を対象として，非絶食下でグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）を単独及び併用で反復経口投与する際の薬物動態及び安全性を評価することであった。

方法：

GLE 及び PIB を非絶食条件下で併用投与した際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反復投与，非盲検試験である。中国人（漢民族），日本人及び白人被験者は，1：1：1：1：1 の割合で以下の 5 つのコホートに無作為に割付けられた。

		投与	
コホート	被験者数	1–7 日目	8–14 日目
1	27	GLE 200 mg QD	GLE 200 mg QD + PIB 120 mg QD
2	27	GLE 300 mg QD	GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD
3	27	PIB 120 mg QD	PIB 120 mg QD + GLE 300 mg QD
4	27	PIB 80 mg QD	PIB 80 mg QD + GLE 200 mg QD
5	27	GLE 100 mg QD	GLE 100 mg QD + PIB 120 mg QD

QD＝1 日 1 回

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，以下のとおり採取した。

- 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 5 及び 6 日目：投与前
- 7 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
- 8 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 12 及び 13 日目：投与前
- 14 日目：投与前及び投与後 72 時間まで

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：135 例，組入れ被験者数：135 例，試験完了被験者数：129 例，安全性評価被験者数：135 例，薬物動態評価被験者数：135 例

診断と主な組入れ基準： 被験者は，中国外居住期間が 5 年未満の完全な中国人（漢民族）の一世，日本外居住期間が 5 年未満の完全な日本人一世若しくは二世，又は白人であった。18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠 治験薬はすべて経口投与した。 投与期間： コホート 1，2 及び 5 では，被験者に GLE を 14 日間，PIB を 7 日間投与した。コホート 3 及び 4 では，被験者に PIB を 14 日間，GLE を 7 日間投与した。
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（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{24}」） 安全性： 有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図（以下「ECG」）及びバイタルサイン
統計手法： 薬物動態： コホート 1，2 及び 5 のそれぞれについて，PIB の GLE に対する影響を評価するために，C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数について反復測定線形混合効果モデルを用いた。コホート 3 及び 4 のそれぞれについて，GLE の PIB に対する影響を評価するために，C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数について反復測定線形混合効果モデルを用いた。 複数の試験日から得られた対応する利用可能な C_{24} のデータを利用して，各コホートにおいて治験薬を単独及び併用投与した時の各分析対象物質の定常状態を評価するために，反復測定線形混合効果モデルを用いた。 定常状態の GLE 及び PIB の曝露量に対する民族（中国人［漢民族］，日本人及び白人）の影響を評価するために，GLE 及び PIB の 14 日目の C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数について，民族，コホート及び民族とコホート間の相互作用を因子として 2 要因分散分析（以下「ANOVA」）モデルを用いた。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

PIB の GLE の曝露量に対する影響：

コホート	GLE 薬物動態パラメータ [a]	中心値		中心値比	
		試験 [b]	対照 [c]	点推定値	90%信頼区間
1	C_{max}	370	316	1.171	0.978–1.403
	AUC_{24}	1314	1097	1.197	1.036–1.383
2	C_{max}	1086	931	1.167	1.004–1.356
	AUC_{24}	3507	2987	1.174	1.053–1.309
5	C_{max}	72.6	58.8	1.233	1.082–1.406
	AUC_{24}	311	198	1.567	1.404–1.748

コホート 1：GLE 200 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 200 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）

コホート 2：GLE 300 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）

コホート 5：GLE 100 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 100 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）

QD＝1 日 1 回

a. C_{max}＝ng/mL；AUC_{24}＝ng•h/mL

b. 試験 14 日目

c. 試験 7 日目

GLE の PIB の曝露量に対する影響：

コホート	PIB 薬物動態パラメータ [a]	中心値		中心値比	
		試験 [b]	対照 [c]	点推定値	90%信頼区間
3	C_{max}	263	91.8	2.866	2.593–3.168
	AUC_{24}	1838	585	3.142	2.912–3.391
4	C_{max}	128	42.3	3.025	2.541–3.601
	AUC_{24}	830	285	2.910	2.539–3.335

コホート 3：PIB 120 mg QD（試験 1–7 日目）。PIB 120 mg QD + GLE 300 mg QD（試験 8–14 日目）

コホート 4：PIB 80 mg QD（試験 1–7 日目）。PIB 80 mg QD + GLE 200 mg QD（試験 8–14 日目）

QD＝1 日 1 回

a. C_{max}＝ng/mL；AUC_{24}＝ng•h/mL

b. 試験 14 日目

c. 試験 7 日目

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
GLE についてのアジア人と白人の比較：

コホート	GLE 薬物動態パラメータ [a]	アジア人 vs. 白人	中心値		中心値比	
			試験	対照	点推定値	90%信頼区間
1	C_{max}	中国人（漢民族）	374	393	0.953	0.537–1.690
		日本人	346	393	0.881	0.488–1.591
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	1292	1499	0.862	0.498–1.492
		日本人	1173	1499	0.782	0.444–1.377
2 及び 3	C_{max}	中国人（漢民族）	1154	1271	0.907	0.605–1.361
		日本人	1390	1271	1.093	0.729–1.640
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	3635	4500	0.808	0.548–1.191
		日本人	3932	4500	0.874	0.593–1.288
4	C_{max}	中国人（漢民族）	267	311	0.859	0.476–1.551
		日本人	297	311	0.957	0.539–1.697
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	1021	1220	0.837	0.476–1.474
		日本人	1039	1220	0.852	0.492–1.475
5	C_{max}	中国人（漢民族）	63.2	71.2	0.887	0.500–1.573
		日本人	84.9	71.2	1.192	0.672–2.114
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	288	297	0.967	0.559–1.674
		日本人	350	297	1.178	0.680–2.038

コホート 1：GLE 200 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 200 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 2：GLE 300 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 3：PIB 120 mg QD（試験 1–7 日目）。PIB 120 mg QD + GLE 300 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 4：PIB 80 mg QD（試験 1–7 日目）。PIB 80 mg QD + GLE 200 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 5：GLE 100 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 100 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）
QD＝1 日 1 回
a. C_{max}＝ng/mL；AUC_{24}＝ng•h/mL

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
PIB についてのアジア人と白人の比較：

コホート	PIB 薬物動態パラメータ [a]	アジア人 vs. 白人	中心値		中心値比	
			試験	対照	点推定値	90%信頼区間
1	C_{max}	中国人（漢民族）	187	209	0.896	0.657–1.223
		日本人	201	209	0.964	0.700–1.328
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	1236	1534	0.806	0.569–1.141
		日本人	1238	1534	0.807	0.564–1.156
2 及び 3	C_{max}	中国人（漢民族）	230	244	0.941	0.756–1.172
		日本人	281	244	1.151	0.924–1.434
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	1445	1896	0.762	0.596–0.974
		日本人	1872	1896	0.987	0.772–1.263
4	C_{max}	中国人（漢民族）	150	110	1.359	0.987–1.872
		日本人	128	110	1.158	0.849–1.580
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	940	825	1.140	0.796–1.632
		日本人	740	825	0.898	0.634–1.272
5	C_{max}	中国人（漢民族）	115	123	0.931	0.682–1.270
		日本人	187	123	1.518	1.113–2.071
	AUC_{24}	中国人（漢民族）	755	865	0.873	0.616–1.237
		日本人	1308	865	1.512	1.067–2.142

コホート 1：GLE 200 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 200 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 2：GLE 300 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 3：PIB 120 mg QD（試験 1–7 日目）。PIB 120 mg QD + GLE 300 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 4：PIB 80 mg QD（試験 1–7 日目）。PIB 80 mg QD + GLE 200 mg QD（試験 8–14 日目）
コホート 5：GLE 100 mg QD（試験 1–7 日目）。GLE 100 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）
QD＝1 日 1 回
a. C_{max}＝ng/mL；AUC_{24}＝ng•h/mL

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：

民族は，GLE 及び PIB 併用投与時の曝露量に意味のある影響を及ぼさない。GLE 200 mg 又は 300 mg 1 日 1 回（以下「QD」）及び PIB 80 mg 又は 120 mg 1 日 1 回併用投与での日本人及び中国人（漢民族）における定常状態の GLE 及び PIB の曝露量は白人と同程度であった。GLE 及び PIB の用量－曝露量関係の非線形性は日本人，中国人（漢民族）及び白人被験者で類似していた。GLE 及び PIB の併用投与により，PIB の曝露量は PIB を単独投与した時よりも約 3 倍に増加し，GLE の曝露量は GLE を単独投与した時よりもわずかに増加した（GLE の 200 mg 又は 300 mg 投与では約 20%増加及び GLE の 100 mg 投与では 60%増加）。

M[redacted]-066 試験

治験の標題： Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Coadministration of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Han Chinese, Japanese, and Caucasian Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
試験期間： 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，中国人（漢民族），日本人及び白人健康成人被験者を対象に，非絶食下でグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）を単独又は併用して反復経口投与するときの薬物動態及び安全性を評価することである。

方法：

この第 I 相，単施設，反復投与，非盲検試験は，非絶食下で GLE 及び PIB 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。本試験は 2 投与群で実施される予定であったが，第 1 群のみを登録し，完了した。健康状態のおおむね良好な中国人（漢民族），日本人及び白人の成人男性及び女性被験者を選択基準に従い本試験への参加のために選択した。

第 1 群，コホート 1：GLE を 1 日 1 回 7 日間投与した（試験 1 日目から 7 日目）。試験 8 日目から，GLE を PIB と併用して 1 日 1 回 7 日間投与した（試験 8 日目から 14 日目）。すべての治験薬は，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。

第 2 群，コホート 2：PIB を 1 日 1 回 7 日間投与した（試験 1 日目から 7 日目）。試験 8 日目から，PIB を GLE と併用して 1 日 1 回 7 日間投与した（試験 8 日目から 14 日目）。すべての治験薬は，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。

被験者を治験実施施設に入院させ，18 日間監督した。入院は試験−1 日目（治験薬投与の 1 日前）から始め，試験 17 日目の予定された試験手順の完了後に退院した。被験者は試験 23 日目に安全性の確認のため再来院した（被験者の予定を配慮して，+2 日の来院期間枠を認めた）。

GLE 及び PIB の血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出を伴う 96 ウェル液 / 液抽出高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。

GLE の定量下限（以下「LLOQ」）は 0.0978 ng/mL であった。PIB の LLOQ は 0.0987 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

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

白人被験者 12 名の平均年齢は 41.0 歳（範囲 21–54 歳），平均体重は 80.6 kg（範囲 58–110 kg），平均身長は 178 cm（範囲 168–196 cm）であった。中国人（漢民族）被験者 11 名の平均年齢は 36.5 歳（範囲 23–52 歳），平均体重は 75.6 kg（範囲 57–88 kg），平均身長は 177 cm（範囲 167–192 cm）であった。日本人被験者 12 名の平均年齢は 37.3 歳（範囲 24–47 歳），平均体重は 68.7 kg（範囲 45–87 kg），平均身長は 171 cm（範囲 156–187 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

18 歳から 55 歳の健康状態の良好な中国人（漢民族），日本人及び白人成人男性及び女性志願者を本試験への参加のために選択した。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，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」）に基づき健康状態は良好と判定された。女性は閉経後少なくとも 2 年以上経過しているか避妊手術を受けた者とした。男性は避妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE	PIB
投与方法	経口	経口
剤形	錠剤	錠剤
用量	100 mg	40 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]

投与期間：

コホート 1 においては，GLE を 1 日 1 回 14 日間投与し，PIB を 1 日 1 回 7 日間投与した。

コホート 2 においては，PIB を 1 日 1 回 14 日間投与し，GLE を 1 日 1 回 7 日間投与した。

評価基準：

有効性：

本第 I 相試験では，有効性は評価しなかった。

薬物動態：

GLE 及び PIB 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}」），投与間隔終了時血漿中濃度（以下「C_{trough}」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）で，投与 0 時間から 24 時間まで（以下「AUC_{24}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）とした。

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインの評価に基づいて評価した。

統計手法：

有効性：

本第 I 相試験では有効性は評価しなかった。

薬物動態：

GLE に対する PIB の影響を評価するために，コホート 1 の試験 7 日目及び試験 14 日目のデータを利用して GLE の C_{max} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

PIB に対する GLE の影響を評価するために，コホート 2 の投与 7 日目及び投与 14 日目のデータを利用して PIB の C_{max} 及び AUC の自然対数値で反復測定解析を実施した。

GLE 及び PIB の定常状態を評価するために反復測定解析を用いた。単剤投与した場合の GLE の定常状態を分析するためにコホート 1 から，PIB の定常状態を分析するためにコホート 2 から投与 1，5，6，7 及び 8 日目の C_{trough} データを用いた。併用投与した場合の GLE 及び PIB の定常状態を分析するために，両コホートから試験 9 日目（8 日目の投与 24 時間後），12，13，14，15 日目（14 日目の投与 24 時間後）の C_{trough} データを用いた。定常状態における GLE 及び PIB の曝露量に対する民族（中国人［漢民族］，日本人及び白人）の影響を評価するために，民族を因子とした一元配置 ANOVA モデルを GLE 及び PIB の試験 14 日目の C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数値で解析を実施した。

統計手法（続き）：

安全性：

治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，治験薬を投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）が報告された被験者の数及び百分率を各投与群の各コホート内で以下の試験期間区分ごとに分類し，主要な器官大分類（SOC）別及びMedDRA基本語別に一覧表とした。

コホート1：2つの試験時間区分（GLE単剤については試験1日目から7日目，及びGLE＋PIBについては試験8日目から試験終了まで）

コホート2：2つの試験時間区分（PIB単剤については試験1日目から7日目，及びPIB＋GLEについては試験8日目から試験終了まで）

TEAEが報告された被験者数を、重症度評価別及び治験薬との関連性別に更に分類して表にまとめた。各試験時間区分内で，所定のMedDRA基本語に対して2件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重度である事象に対する用語で1回のみ計上した。ある一つのSOC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。

本試験で用いた臨床検査の基準範囲に基づき，臨床検査データ値を低値，正常値及び高値として分類した。

ECGにおいてQT及びQTcF間隔の500 msec以上の値及びベースラインからの変化が60 msec以上の変化を特定した。これらを特定するために，ベースライン値は試験1日目に治験薬を初回投与するより前，最後の測定値として定義した。更に，ECG測定におけるベースラインと比較して何らかの傾向を評価するため，ECGデータの目視検査を実施した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

中国人（漢民族），日本人及び白人グループにおける 7 日目及び 14 日目の GLE 及び PIB の曝露量を以下の表に要約する。

薬物動態パラメータ	単位	中国人（漢民族）幾何平均（平均，%CV）	日本人幾何平均（平均，%CV）	白人幾何平均（平均，%CV）
		GLE		
		コホート 1，7 日目（700 mg GLE QD）		
		(N = 6)	(N = 6)	(N = 6)
C_{max}	ng/mL	10400 (12400, 53)	13700 (16800, 64)	10600 (13200, 70)
C_{24}	ng/mL	27.0 (33.7, 64)	47.5 (69.6, 101)	41.6 (107, 126)
AUC_{24}	ng•h/mL	36900 (45800, 61)	46500 (62000, 80)	43900 (66100, 96)
		コホート 1 及び 2，14 日目（700 mg GLe QD＋160 mg PIB QD）		
		(N = 11)	(N = 12)	(N = 12)
C_{max}	ng/mL	13900 (16290, 51)	16700 (19000, 48)	15300 (18800, 59)
C_{24}	ng/mL	32.4 (47.8, 88)	71.6 (127, 121)	60.8 (253, 194)
AUC_{24}	ng•h/mL	49400 (62500, 63)	67500 (83900, 68)	66000 (101000, 85)
		PIB		
		コホート 2，7 日目（160 mg PIB QD）		
		(N = 5)	(N = 6)	(N = 6)
C_{max}	ng/mL	96.6 (101, 32)	63.5 (73.6, 51)	61.1 (81.9, 69)
C_{24}	ng/mL	7.43 (8.18, 52)	4.81 (6.00, 71)	6.02 (8.03, 79)
AUC_{24}	ng•h/mL	587 (624, 39)	382 (460, 62)	424 (550, 65)
		コホート 1 及び 2，14 日目（160 mg PIB QD＋700 mg GLE QD）		
		(N = 11)	(N = 12)	(N = 12)
C_{max}	ng/mL	288 (298, 29)	326 (345, 34)	289 (311, 37)
C_{24}	ng/mL	43.2 (49.9, 60)	54.1 (67.2, 66)	60.3 (76.3, 60)
AUC_{24}	ng•h/mL	2570 (2760, 42)	3070 (3480, 50)	2910 (3310, 47)

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

コホートを併合した 14 日目の GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC_{24} について，アジア人（中国人（漢民族）又は日本人）対白人の中心値比及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ	単位	中国人（漢民族）対白人 点推定[a] (90%信頼区間[b])	日本人対白人 点推定[a] (90%信頼区間[b])
		GLE	
C_{max}	ng/mL	0.906 (0.522 – 1.572)	1.090 (0.636 – 1.870)
AUC_{24}	ng•h/mL	0.749 (0.362 – 1.55)	1.023 (0.502 – 2.083)
		PIB	
C_{max}	ng/mL	0.995 (0.733 – 1.351)	1.126 (0.835 – 1.518)
AUC_{24}	ng•h/mL	0.883 (0.573 – 1.361)	1.054 (0.690 – 1.610)

a. 対数スケールにおける最小二乗平均の差（試験－対照）を指数化

b. 対数スケールにおける差の信頼区間のエンドポイントを指数化

GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC_{24} について，中心値比及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

薬物動態パラメータ	単位	中国人（漢民族） 点推定[a] (90%信頼区間[b])	日本人 点推定[a] (90%信頼区間[b])	白人 点推定[a] (90%信頼区間[b])
		GLE，コホート 1，14 日目対 7 日目		
C_{max}	ng/mL	1.155 (0.949 – 1.406)	1.303 (1.071 – 1.585)	1.301 (1.069 – 1.583)
AUC_{24}	ng•h/mL	1.167 (0.957 – 1.423)	1.614 (1.323 – 1.969)	1.298 (1.064 – 1.583)
		PIB，コホート 2，14 日目対 7 日目		
C_{max}	ng/mL	3.085 (2.399 – 3.967)	5.000 (3.972 – 6.294)	4.651 (3.695 – 5.855)
AUC_{24}	ng•h/mL	5.062 (4.031 – 6.357)	7.540 (6.122 – 9.285)	6.825 (5.543 – 8.405)

a. 対数スケールでの最小二乗平均の差（試験レジメン－対照レジメン）を指数化

b. 対数スケールで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）

安全性の結果：

コホート 1 において，GLE 投与後（1 から 7 日目）に，9 名（9/18，50%）の被験者で 1 件以上の治療下で発現した有害事象が報告された。コホート 2 において，PIB 投与後（1 から 7 日目）に，6 名（6/17，35%）の被験者で 1 件以上の治療下で発現した有害事象が報告された。コホート 1 及び 2 において，GLE 及び PIB の併用投与後（8 から 14 日目）に，10 名（10/35，29%）の被験者で 1 件以上の治療下で発現した有害事象が報告された。GLE，PIB 及び GLE + PIB 投与後，投与群全体で報告された治療下で発現した有害事象は，各投与群で各 1 例の被験者のみであったが，例外として GLE を 1 から 7 日目に投与されたコホート 1 のグループにおいては 6 名の被験者（6/18，33%）で便秘が報告された。TEAE は，治験責任医師により大多数は GLE に関連する可能性がありと評価され，投与下で発現した症状が進んだ有害事象は治験責任医師により程度はグレード 1 と評価された。

死亡例及び重篤な有害事象は報告されず，試験のいずれのパートでも治験薬投与を中止した被験者はいなかった。GLE 及び PIB の併用投与中に，無症候性の臨床的に意義のあるグレード 3 の ALT 増加及びグレード 2 の AST 増加（ビリルビン増加は伴わない）が白人被験者 1 例で認められ，グレード 3 及びグレード 2 の間接ビリルビンを主とする総ビリルビン増加（ALT/AST 増加を伴わない）が他の白人及び中国人（漢民族）被験者でそれぞれ認められた。薬物動態データの解析により，ALT，AST 及びビリルビン増加を発現した被験者では GLE の高い曝露量を示した。GLE 及び PIB の併用投与中に，無症候性の臨床的に意義のあるグレード 1 のクレアチニン増加が日本人被験者 1 例で認められ，この被験者はベースライン時には正常値上限の境界にあったが，その後の臨床上の精査では特定の病因又は病理を示さなかった。臨床的に意義のある増加に関連し対応する有害事象は，治験薬に関連する正当な可能性があると判断された。すべての臨床的に意義のある値は，投与終了により，改善 / 正常化又はベースラインに回復した。血液学的検査，尿検査，バイタルサイン及び ECG についての臨床的に意義のある値はなかった。

結論：

GLE 700 mg 1 日 1 回投与では，日本人，中国人及び白人の GLE の曝露量は同程度であった（C_{max} 又は AUC_{24} の中心値の差は 32%以下）。PIB 160 mg 1 日 1 回投与では，3 民族の PIB の曝露量は同程度であった（C_{max} 又は AUC_{24} の中心値の差は 58%以下）。GLE 及び PIB の併用投与でも，日本人，中国人及び白人の GLE の曝露量（C_{max} 又は AUC_{24} の中心値の差は 25%以下）及び PIB の曝露量（C_{max} 又は AUC_{24} の中心値の差は 13%以下）は同程度であった。GLE 及び PIB の間の相互作用は日本人，中国人及び白人の間で類似していた。

GLE 及び PIB は，単独又は併用投与でも，被験者に対する忍容性は良好であった。報告されたほとんどの有害事象の程度はグレード 1（すなわち，軽度）であった。無症候性のグレード 3 の ALT 増加が 1 名の被験者で認められたが，投与終了後には回復した。投与中止，重篤な有害事象及び死亡例は本試験では報告されなかった。

M13-604 試験

治験の標題：
Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
[redacted]（ニュージーランド）及び米国 3 施設

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
1 例目の被験者の初回来院日：2014 年 10 月 17 日 最後の被験者の最終来院日：2015 年 9 月 24 日	第 I 相

目的：
本試験の目的は，Child-Pugh スコアにより評価した正常な肝機能及び安定した慢性肝機能障害を有する被験者を対象として，非絶食条件下でのグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及び / 又はピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）単回投与の薬物動態及び安全性を評価することであった。

方法：
Child-Pugh スコアにより評価した正常な肝機能及び安定した慢性肝機能障害を有する被験者を対象として，非絶食条件下での GLE 及び / 又は PIB 単回投与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第 I 相，多施設共同，単回投与，非絶食，非盲検試験であった。
被験者は肝機能状態に基づき，4 群のうちの 1 群に割付けられ，以下のとおり治験薬を投与された。

群	Child-Pugh 分類	肝機能	N	レジメン 第 1 期	第 2 期	第 3 期
I	カテゴリーA	軽度障害	7	A	B	C
II	カテゴリーB	中等度障害	6	A	B	C
III	カテゴリーC	重度障害	7	A	D[a]	--
IV	--	正常	7	A	B	C

レジメン A：PIB 120 mg を単回投与
レジメン B：PIB 120 mg + GLE 200 mg を単回投与
レジメン C：PIB 120 mg + GLE 300 mg を単回投与
レジメン D：PIB 120 mg + GLE ≤ 300 mg を単回投与
a. III 群の第 2 期における GLE の投与量は，300 mg 以下の予定であった。I 群及び II 群からの安全性及び薬物動態データの検討後に，III 群に対して GLE の投与量 300 mg が選択された。

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，各期の 1 日目の治験薬投与後 1 時間から 144 時間まで採取された。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：27 名，試験完了被験者数：22 名，安全性評価被験者数：27 名，薬物動態評価被験者数：27 名

診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の男性及び女性志願者
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 200 mg（2 × 100 mg 錠）；GLE 300 mg（3 × 100 mg 錠）；PIB 120 mg（3 × 40 mg 錠） すべての治験薬は，経口投与された。 投与期間： I，II 及び IV 群の被験者は，第 1，2 及び 3 期の 1 日目に治験薬の単回投与を受けた。III 群の被験者は第 1 及び 2 期の 1 日目に治験薬の単回投与を受けた。
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（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）及び非結合型分率（以下「f_u」） 安全性： バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（以下「ECG」），臨床検査及び有害事象
統計手法： 薬物動態： 各レジメン及び各分析対象物質について，AUC，C_{max}，見かけの分布容積（以下「V_β/F」），T_{max} 及び終末相消失速度定数（以下「β」）の対数について，共分散分析（以下「ANCOVA」）を行った。総 AUC，C_{max} 及び V_β/F に加えて，非結合型 AUC，C_{max}，V_β/F 及び f_u についても解析を行った。AUC，C_{max} 及び V_β/F に関して，対数変換データが明らかな非正規性を示さない限り，対数変換を用いた。f_u に関して，ロジット変換又はプロビット変換のいずれか（しかし，両方ではない）を用いることとした。最も重要な因子は，肝機能カテゴリーであった。体重，性別，年齢及びその他の変数は可能性のある共変量とみなされた。そのような変数候補が最終モデルに含まれるための必要条件は，回帰係数が有意水準 0.10 であることであった。ANCOVA のフレームワーク内で，各肝機能障害群の影響を推定し，有意水準 0.05 で正常カテゴリーと比較した。AUC 及び C_{max} に関しては，正常群に対する各障害群の中心値比について，90%信頼区間を示した。 f_u を群の平均としてのみ示し，各被験者に対する非結合型の薬物動態パラメータを算出できなかった。又，ANCOVA による解析も各非結合型薬物動態パラメータ又は f_u に関して行われなかった。代わりに，各肝機能障害群の群平均 f_u を正常群と比較するために 2 標本 t-検定が行われた。

要約 / 結論
薬物動態の結果：

分析対象物質	肝機能障害 試験 vs. 対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比	
			試験	対照	点推定値	90%信頼区間
PIB 120 mg						
PIB	軽度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	92.1	74.2	1.242	0.660–2.338
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	738	490	1.506	0.725–3.129
	中等度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	84.7	74.2	1.142	0.616–2.117
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	642	490	1.310	0.641–2.675
	重度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	90.4	74.2	1.219	0.658–2.261
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	2523	490	5.150	2.521–10.519
GLE 200 mg + PIB 120 mg						
GLE	軽度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	386	229	1.688	0.569–5.001
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1902	1058	1.797	0.623–5.180
	中等度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	619	229	2.704	0.913–8.015
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	2981	1058	2.816	0.977–8.117
PIB	軽度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	130	167	0.777	0.504–1.197
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1144	1294	0.884	0.556–1.405
	中等度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	163	167	0.974	0.616–1.541
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1409	1294	1.089	0.667–1.780
GLE 300 mg + PIB 120 mg						
GLE	軽度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	1271	1257	1.011	0.379–2.695
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	6040	4545	1.329	0.493–3.579
	中等度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	1736	1257	1.381	0.532–3.588
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	9099	4545	2.002	0.763–5.251
	重度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	6011	1257	4.782	1.749–13.071
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	50605	4545	11.134	4.031–30.750
PIB	軽度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	161	192	0.836	0.577–1.212
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	1303	1631	0.799	0.478–1.335
	中等度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	242	192	1.257	0.851–1.858
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	2054	1631	1.259	0.734–2.161
	重度 vs. 正常	C_{max} (ng/mL)	113	192	0.587	0.405–0.852
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	3489	1631	2.139	1.278–3.580

AUC_{inf}＝0 時間から無限大までの AUC

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

たん白結合特性：

分析対象物質	肝機能障害試験 vs. 対照	薬物動態パラメータ	群平均 ± SD 障害（試験）	群平均 ± SD 正常（対照）	平均差（95%信頼区間）	P-値
GLE	軽度 vs. 正常	f_u	0.022	0.027	−0.005 (−0.010, 0.000)	> 0.05
	中等度 vs. 正常	f_u	0.031	0.027	0.004 (−0.001, 0.009)	> 0.05
	重度 vs. 正常	f_u	0.047	0.027	0.020 (0.002, 0.038)	< 0.05
PIB	軽度 vs. 正常	f_u	0.000103	0.000096	0.000007 (−0.000019, 0.000033)	> 0.05
	中等度 vs. 正常	f_u	0.000095	0.000096	−0.000001 (−0.000030, 0.000028)	> 0.05
	重度 vs. 正常	f_u	0.000129	0.000096	0.000033 (−0.000000, 0.000066)	> 0.05

SD＝標準偏差

安全性の結果：

検討したすべてのレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。試験投与下で発現した有害事象（以下「TEAE」）の大多数は，治験責任医師により治験薬に関連する「正当な可能性がない」として評価され，グレード 1 の重症度と判断された。

肝機能障害を有する被験者で認められた臨床検査値異常は予想されるものであり，基礎となる医学的状態で説明できた。バイタルサイン及び ECG について，個々の被験者の変化及び臨床的に意義がある可能性のある値を含むその他の安全性解析の結果は，注目すべきものではなかった。肝機能障害の程度の悪化とともに，安全性事象の発現頻度及び重症度が増すという懸念される傾向は示されなかった。

結論：

GLE 300 mg + PIB 120 mg レジメンに関して，GLE の AUC は，正常肝機能被験者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害被験者においてそれぞれ 33%及び 100%増加し，重度肝機能障害被験者においては 11 倍に増加した。GLE の C_{max} は，正常肝機能被験者と比較して，軽度肝機能障害被験者では同程度（1%以下の差），中等度及び重度肝機能障害被験者ではそれぞれ 38%増加及び 4.8 倍に増加した。PIB の AUC 及び C_{max} は，正常肝機能被験者と比較して，軽度肝機能障害被験者では同程度（20%以下の差），中等度肝機能障害被験者では 26%増加した。正常肝機能被験者と比較して，重度肝機能障害被験者における PIB の C_{max} は 41%減少し，AUC は 114%増加した。

軽度又は中等度肝機能障害被験者における GLE の f_u 及びすべての肝機能障害群における PIB の f_u は，正常肝機能被験者と有意差はなかったが（$p > 0.05$），重度肝機能障害被験者における GLE の f_u は有意に高かった（$p < 0.05$）。

検討したすべてのレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。TEAE の大多数は，治験責任医師により治験薬に関連する「正当な可能性がない」として評価され，グレード 1 の重症度と判断された。

肝機能障害を有する被験者で認められた臨床検査値異常は予想されるものであり，基礎となる医学的状態で説明できた。バイタルサイン及び ECG について，個々の被験者の変化及び臨床的に意義がある可能性のある値を含むその他の安全性解析の結果は，注目すべきものではなかった。肝機能障害の程度の悪化とともに，安全性事象の発現頻度及び重症度が増すという懸念される傾向は示されなかった。

M13-600 試験

治験の標題： Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and ABT-530 in Subjects with Normal and Impaired Renal Function	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]（米国）及び [redacted]（ニュージーランド）	
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：2015 年 3 月 16 日 最後の被験者の最終来院日：2015 年 12 月 16 日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 本試験の目的は，非絶食条件下で，推算糸球体濾過量（以下「eGFR」）により評価した（eGFR のための Modification of Diet in Renal Disease［MDRD］式による）正常腎機能被験者，軽度，中等度及び重度腎機能障害被験者並びに末期腎不全（以下「ESRD」）被験者を対象としてグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価すること（サブ試験 1）及び透析を必要とする ESRD 被験者を対象とした血液透析の影響を評価すること（サブ試験 2）であった。	
方法： 単回投与，非盲検，非絶食試験である。 サブ試験 1 では，被験者に GLE 300 mg + PIB 120 mg を単回経口投与した。 サブ試験 2 では，第 1 期 1 日目に被験者に GLE 300 mg + PIB 120 mg を単回経口投与し，治験薬投与 3 時間後に血液透析を開始した。最低 7 日間の休薬期間をおき，被験者を実施医療機関に再来院させ，第 2 期 1 日目（次回の予定された血液透析の前日）にさらに GLE 300 mg + PIB 120 mg を単回経口投与した。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料は，以下の通り採取した。 サブ試験 1：試験 1 日目の投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，6，9，12，16，24，36，48，72，96 及び 144 時間 サブ試験 2：第 1 及び 2 期 1 日目の投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，9，12，16 及び 24 時間。第 2 期 1 日目のみ，追加の検体を投与後 4，5 及び 6 時間に採取した。 サブ試験 2（追加の検体） • 動脈血試料（透析器前）：第 1 期 1 日目の透析開始後 0.25，1，2 及び 3 時間並びに透析終了直前。 • 静脈血資料（透析器後）：第 1 期 1 日目の透析開始後 0.25，1，2 及び 3 時間並びに透析終了直前。 • 透析開始と対応した以下の間隔での透析液検体：第 1 期 1 日目の透析開始前（0 時間），0–0.25 時間，0.25–1 時間，1–2 時間，2–3 時間及び 3 時間から透析終了まで。 • 透析中，透析器からの血液及び透析液の流速は記録された。	

方法（続き）： たん白結合分析のための血液試料も，以下の通り採取した。 サブ試験 1：試験 1 日目の投与直前（0 時間） サブ試験 2：第 1 期 1 日目の血液透析開始及び完了直前 サブ試験 1 では，GLE 及び PIB の濃度測定用尿試料を，試験 1 日目の投与後 0–12 時間，12–24 時間，24–48 時間，48–72 時間，72–96 時間，96–120 時間及び 120–144 時間の間隔で採取した。
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：48 名まで，組入れ被験者数：46 名，試験完了被験者数：45 名，安全性評価：46 名，薬物動態評価被験者数：46 名
診断と主な組入れ基準： 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性志願者。正常腎機能被験者（第 5 群）は，スクリーニング時に健康状態はおおむね良好と診断され，eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 の者とした。腎機能障害被験者（第 1，2，3，4 及び 6 群）は，スクリーニング時に安定した状態と診断され，eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2 により示唆される臨床的に意義のある腎機能障害を認めた者とした。血液透析中の ESRD 被験者（第 6 群）は，1 ヵ月以上血液透析を受けている者とした。
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠 すべての治験薬は，経口投与された。 投与期間： サブ試験 1：試験 1 日目；サブ試験 2：第 1 及び 2 期の 1 日目
評価基準： 薬物動態： サブ試験 1：実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），終末相消失速度定数（以下「β」），終末相消失半減期（$t_{1/2}$），見かけのクリアランス（CL/F），見かけの分布容積（V_β/F），非結合型分率（以下「f_u」），尿中排泄率（f_e），腎クリアランス（CL_R）及び 24 時間のクレアチニンクリアランス（以下「CL_{cr24}」） サブ試験 2：C_{max}，T_{max}，AUC；血液透析実施患者については，$AUC_{arterial}$，AUC_{venous} 及び $CL_{dialysis}$；第 1 期来院中に $f_{u,predialysis}$ 及び $f_{u,postdialysis}$ 安全性： バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（以下「ECG」），臨床検査及び有害事象
統計手法： 薬物動態： サブ試験 1：各分析対象物質について，eGFR に対する C_{max} 及び 0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_{inf}」），算定クレアチニンクリアランス（以下「CL_{cr}」）及び CL_{cr24} の自然対数について回帰分析を行った。また，各分析対象物質については，C_{max}，0 時間から最終測定可能濃度時点までの AUC（以下「AUC_t」），AUC_{inf}，T_{max} 及びβについて共分散分析（以下「ANCOVA」）を行った。年齢，性別及び体重は，回帰分析及び ANCOVA の両方で可能性のある共変量とみなされた。平均 f_u は，2 標本 t-検定を用いて各腎機能障害群と正常腎機能群との間で比較した。 サブ試験 2：透析を必要とする ESRD 被験者における血液透析の影響を評価するために，第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 日目のデータを利用して，各分析対象物質の C_{max} 及び AUC_t の自然対数について反復測定解析を行った。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

サブ試験 1

腎機能の予測変数として eGFR による正常腎機能群と比較した腎機能障害群における回帰モデルで見積もった GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC_{inf} 比

分析対象物質	群 試験 vs. 対照	薬物動態パラメータ	点推定値	90%信頼区間
GLE	軽度 vs. 正常	C_{max}	1.021	(0.890, 1.172)
		AUC_{inf}	1.127	(1.008, 1.259)
	中等度 vs. 正常	C_{max}	1.047	(0.774, 1.417)
		AUC_{inf}	1.301	(1.019, 1.661)
	重度 vs. 正常	C_{max}	1.068	(0.697, 1.635)
		AUC_{inf}	1.449	(1.026, 2.044)
	非透析 ESRD vs. 正常	C_{max}	1.081	(0.650, 1.798)
		AUC_{inf}	1.556	(1.032, 2.348)
PIB	軽度 vs. 正常	C_{max}	1.062	(0.978, 1.152)
		AUC_{inf}	1.108	(1.021, 1.202)
	中等度 vs. 正常	C_{max}	1.141	(0.953, 1.366)
		AUC_{inf}	1.253	(1.048, 1.498)
	重度 vs. 正常	C_{max}	1.204	(0.934, 1.552)
		AUC_{inf}	1.374	(1.068, 1.767)
	非透析 ESRD vs. 正常	C_{max}	1.248	(0.922, 1.690)
		AUC_{inf}	1.461	(1.081, 1.973)

サブ試験 2

分析対象物質	薬物動態パラメータ	中心値 第 1 期 1 日目（試験）	中心値 第 2 期 1 日目（対照）	中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
GLE	C_{max}	671	723	0.928	(0.576, 1.496)
	AUC_t	3010	2840	1.060	(0.709, 1.585)
PIB	C_{max}	128	156	0.817	(0.633, 1.054)
	AUC_t	1020	1120	0.909	(0.726, 1.139)

C_{max} = ng/mL ; AUC_t = ng•h/mL

第 1 期 = 透析日 ; 第 2 期 = 非透析日

a. 第 1 期 / 1 日目 : 第 2 期 / 1 日目

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したレジメンでは，血液透析中被験者を含むすべての段階の腎機能障害被験者及び正常腎機能被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。

報告された試験投与下で発現したすべての有害事象（以下「TEAE」）は，グレード2以下の重症度であった。

大多数の被験者についてTEAEは，治験責任医師により治験薬に関連する正当な可能性がないと評価され，グレードIの重症度と判断された。

治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断された重篤な有害事象である腎疝痛及び腎機能障害（進行性の腎不全の報告者の用語）を伴う1名の被験者（非透析ESRD）でのクレアチニン上昇を除き，被験者個人の変化並びにバイタルサイン，ECG及び臨床検査値についての臨床的に意義のある可能性のある個々の値を含む安全性解析結果は，各投与群について注目すべきものではなかった。

結論：

eGFRの回帰分析に基づき，GLE及びPIBのAUC_{inf}は，腎機能の低下に伴い増加する傾向を示し，正常被験者に対する非透析ESRD被験者においては最大でそれぞれ56%及び46%の増加が予測された。C_{max}については群間で同程度であった（25%以下の差）。CL_{cr}推定値又は測定値を腎機能の予測変数として用いたときも，同様の結果が得られた。

透析を必要とするESRD被験者に血液透析前又は非透析日に投与したときのGLE及びPIBの曝露量は同程度であった（18%以下の差）。GLE及びPIBのたん白結合は，正常被験者群と比較して軽度，中等度，重度又は非透析ESRDの腎機能障害群で有意差は無く，血液透析による有意な影響も受けなかった。

GLE及びPIBを同時に単回投与したとき，血液透析中ESDR被験者を含むすべての段階の腎機能障害被験者及び正常腎機能被験に対しておおむね安全であり，忍容性は良好であった。

M[redacted]-586 試験

治験の標題： Assessment of Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Coadministration of ABT-493 and ABT-530, and Coadministration of ABT-530 and ABT-450 with Ritonavir in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
公表文献（参考資料）： なし	
試験期間： 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： 目的は以下の通りである。 • 健康成人被験者を対象に，非絶食下でグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。 • 健康成人被験者を対象に，非絶食下で PIB 及び ABT-450 / リトナビル（以下「ABT-450/r」）を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。	

方法：

本試験は，第I相，反復投与，非盲検試験であった。第1，2及び5群は，それぞれ16名の被験者で構成され，コホート1又はコホート2に1対1の割合で無作為に割付けた（各コホート8名の被験者）。第4，6及び7群はそれぞれ12名の被験者で構成された。

選択基準に従い，健康状態がおおむね良好な成人男女志願者（84名）が本試験の参加のために選択基準に従って選ばれた。選択基準に適合した後，登録被験者は下表に示す群内で，適切に1コホートに無作為に割付けられた。

群	コホート[a]	被験者数	投与[b]
1	1	8	GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD
1	2	8	GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD
2[c]	1	8	GLE 1200 mg QD + PIB 200 mg QD
2[c]	2	8	GLE 1200 mg QD + PIB 200 mg QD
3[c]	--	0	治験実施計画書の改訂2に従い，削除
4[c]	--	12	PIB 120 mg QD + ABT-450/r 150 mg/100 mg QD
5[c]	1	8	GLE 100 mg及び700 mg QD + PIB 160 mg QD
5[c]	2	8	GLE 700 mg QD + PIB 40 mg及び160 mg QD
6	--	12	PIB 40 mg QD + GLE 400 mg QD
7	--	12	PIB 40 mg QD + GLE 100 mg QD

a. 被験者は，1群及び1コホートのみに参加した。

b. GLE及び / 又はPIBの用量は，ヒト初回投与試験（M[redacted]-356試験及びM[redacted]-355試験）においてGLE 800 mg及びPIB 600 mgを投与した際に観察された曝露量を超えないと予測される用量を選択した。ABT-450/rの用量は，150 mg/100 mgを超えなかった。

c. GLE及びPIBの用量は，第1群の利用可能な安全性，忍容性及び薬物動態データに基づき決定した。

QD=1日1回

方法（続き）：
治験薬を以下の通り投与した。

第 1 群，コホート 1：	GLE 400 mg QD × 7 日間 (試験 1–7 日目) GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD × 7 日間 (試験 8–14 日目)
第 1 群，コホート 2：	PIB 120 mg QD × 7 日間 (試験 1–7 日目) PIB 120 mg QD + GLE 400 mg QD × 7 日間 (試験 8–14 日目)
第 2 群，コホート 1：	GLE 1200 mg QD × 7 日間 (試験 1–7 日目) GLE 1200 mg QD + PIB 200 mg QD × 7 日間 (試験 8–9 日目)[a]
第 2 群，コホート 2：	PIB 200 mg QD × 7 日間 (試験 1–7 日目) PIB 200 mg QD + GLE 1200 mg QD × 7 日間 (試験 8–9 日目)[a]
第 4 群	PIB 120 mg QD + ABT-450/r 150/100 mg QD × 14 日間 (試験 1–14 日目)
第 5 群，コホート 1：	GLE 100 mg × 1 日間(試験 1 日目)，GLE 700 mg QD × 6 日間 (試験 2–7 日目) GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD × 7 日間 (試験 8–14 日目)
第 5 群，コホート 2：	PIB 40 mg × 1 日間(試験 1 日目)，PIB 160 mg QD × 6 日間 (試験 2–7 日目) PIB 160 mg QD + GLE 700 mg QD × 7 日間 (試験 8–14 日目)
第 6 群：	PIB 40 mg QD × 7 日間 (試験 1–7 日目) PIB 40 mg QD + GLE 400 mg QD × 7 日間 (試験 8–14 日目)
第 7 群：	PIB 40 mg QD × 7 日間 (試験 1–7 日目) PIB 40 mg QD + GLE 100 mg QD × 7 日間 (試験 8–14 日目)

a. 本試験の第 2 群は，試験 1 日目の薬物動態中間解析結果により，GLE 1200 mg 投与による曝露量が治験実施計画書で規定された曝露量限界を超えることが示されたため，試験 10 日目で中止した。

すべての治験薬は，標準的な朝食を開始して約 30 分後に約 240 mL の水と共に経口投与された。

第 1，2，5，6 及び 7 群では，被験者を治験実施施設に入院させ，18 日間監督した。被験者は試験−1 日目（治験薬投与の 1 日前）に入院し，投与 17 日目の予定された試験手順完了後に退院した。第 4 群では，被験者を治験実施施設に入院させ，19 日間監督した。被験者は試験−2 日目（治験薬投与の 2 日前）に入院し，試験 17 日目の予定された試験手順完了後に退院した。すべての被験者は試験 23 日目に安全性の確認のため再来院した（被験者の予定に配慮し，来院日には+2 日の許容範囲が設けられた）。

GLE，PIB，ABT-450 及びリトナビルの濃度測定用血液試料を，静脈穿刺により採取した。

<u>第 1，2，5，6 及び 7 群：</u>

試験 1 日目：投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24 時間
試験 5 及び 6 日目：投与前（0 時間）
試験 7 日目：投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12 及び 16 時間
試験 8 日目：投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24 時間
試験 12 及び 13 日目：投与前（0 時間）
試験 14 日目：投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48 及び 72 時間

<u>第 4 群：</u>

試験 1 日目：投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 及び 24 時間
試験 4，6，8，10 及び 12 日目：投与前（0 時間）
試験 14 日目：投与前（0 時間）及び投与後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48 及び 72 時間

方法（続き）：

GLE，ABT-450，PIB 及びリトナビルの血漿中濃度は，バリデート済のタンデム質量分析検出液体クロマトグラフ法を用いて測定された。GLE，ABT-450，PIB 及びリトナビルの定量下限（LLOQ）はそれぞれ 0.0978 ng/mL，0.567 ng/mL，0.0987 ng/mL 及び 4.39 ng/mL であった。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：84 名，組入れ被験者数：84 名，試験完了被験者数：65 名，安全性評価被験者数：84 名，薬物動態評価被験者数：80 名

本試験に参加した被験者 84 名の平均年齢は 35.7 歳（範囲 18–55 歳），平均体重は 80.5 kg（範囲 55–107 kg），平均身長は 177 cm（範囲 153–195 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男性及び女性志願者であった。本試験の被験者は，既往歴，身体所見，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不妊手術を受けた者，妊娠中又は授乳中ではない者とした。男性は不妊手術を受けた者，性的活動がない又は避妊を実施する者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	GLE	PIB	ABT-450/r
剤形	錠剤	錠剤	錠剤
含量 (mg)	100 mg	40 mg	75 mg/50 mg
投与方法	経口	経口	経口
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：

被験者は，連続 14 日間治験薬を投与された。

評価基準：

薬物動態：

GLE，PIB，ABT-450 及びリトナビル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算出された。これらのパラメータには，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（ピーク時間，T_{max}），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」），投与 0 時間から 24 時間の血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC_{0-24}」），用量で規格化した C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{24} が含まれる。さらに，試験 14 日目では，見かけの終末相消失速度定数（β）及び終末消失半減期（$t_{1/2}$）を，試験 7 日目及び 14 日目では，見かけの経口クリアランス値（CL/F）を算出した。

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体所見，ECG 及び臨床検査の評価に基づき，安全性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

<u>第 1，2，5，6 及び 7 群：</u>

GLE 及び PIB の定常状態における血漿中トラフ濃度（C_{trough}，朝の投与前）を評価するために，試験 1，2，5，6，7，8，9，12，13，14 及び 15 日目の対応するデータを用いて，反復測定解析を行った。但し，第 5 群は，試験 1 日目及び 2 日目（試験 1 日目の投与後 24 時間）からのデータは，その他の試験日と比較して GLE / PIB の用量が異なり除外されたため，本分析でも除外した。

GLE に対する PIB の影響を評価するために，第 1 及び 2 群（コホート 1）の試験 1，7，8 及び 14 日目，及び第 5 群（コホート 1）の試験 7，8 及び 14 日目のデータを利用して，GLE の C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{24} の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。

統計手法（続き）：

薬物動態（続き）：

PIB に対する GLE の影響を評価するために，第 1 及び 2 群（コホート 2），第 6 及び 7 群（第 6 及び 7 群にはコホートはない）の試験 1，7，8 及び 14 日目，及び第 5 群（コホート 2）の試験 7，8 及び 14 日目のデータを利用して，PIB の C_{max} 及び AUC_{0-24} 及び C_{24} の自然対数について反復測定解析を実施した。

第 4 群：

ABT-450/r（第 4 群）及び PIB の定常状態における C_{trough}（投与前）を評価するために，試験 1，2，4，6，8，10，12，14 及び 15 日目のデータを用いて，反復測定解析を行った。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。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（治験薬を投与開始した後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）が報告された被験者の数と百分率を表にまとめた。また，TEAE が報告された被験者数を有害事象共通用語基準（CTCAE）グレード別及び治験薬との関連性別に更に分けて分類して示した表にまとめた。

あらかじめ事前に定めた定義した基準に従い「極めて高値」又は「極めて低値」となった，臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定したについては，「特に高い」又は「特に低い」を確認した。心電図については，QT 及び QTcF 間隔値の 450 msec 超並びに 30 msec 超及び 60 msec 超のベースラインからの変化量を確認した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE に対する定常状態の PIB の影響を，試験 7 日目に対する試験 14 日目の GLE の曝露量を比較することにより評価し，下表にまとめた。

			中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	群 / コホート	薬物動態パラメータ	14 日目	7 日目	点推定値	90%信頼区間
GLE	1/1	C_{max} (ng/mL)	1020	725	1.41	1.01–1.96
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	4000	2760	1.45	1.09–1.93
		C_{24} (ng/mL)	4.21	3.46	1.22	0.91–1.63
GLE	5/1	C_{max} (ng/mL)	12000	7010	1.72	1.28–2.31
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	49600	27100	1.83	1.45–2.31
		C_{24} (ng/mL)	33.6	20.1	1.67	1.36–2.05

第 1 群 / コホート 1：GLE 400 mg QD（試験 1–7 日目）；
GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）

第 5 群 / コホート 1：GLE 100 mg（試験 1 日目）及び GLE 700 mg QD（試験 2–7 日目）；
GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD（試験 8–14 日目）

a. 試験 14 日目：試験 7 日目

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

PIB に対する定常状態の GLE の影響を，試験 7 日目と試験 14 日目の PIB の曝露量を比較することにより評価し，下表にまとめた。

			中心値		中心値比 [a]	
分析対象物質	群 / コホート	薬物動態パラメータ	14 日目	7 日目	点推定値	90%信頼区間
PIB	1/2	C_{max} (ng/mL)	262	91.7	2.86	2.30–3.55
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	1900	543	3.51	2.68–4.59
		C_{24} (ng/mL)	26.8	6.47	4.14	3.32–5.17
PIB	5/2	C_{max} (ng/mL)	357	73.7	4.85	4.19–5.61
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	3260	463	7.05	5.37–9.25
		C_{24} (ng/mL)	51.3	5.13	10.0	7.07–14.1
PIB	6	C_{max} (ng/mL)	84.2	13.7	6.16	4.32–8.79
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	578	91.6	6.31	5.06–7.86
		C_2 (ng/mL)	8.17	1.26	6.49	5.07–8.29
PIB	7	C_{max} (ng/mL)	26.4	18.1	1.46	1.05–2.02
		AUC_{0-24} (ng•h/mL)	162	111	1.46	1.13–1.87
		C_{24} (ng/mL)	2.04	1.29	1.59	1.31–1.92

第 1 群 / コホート 2：PIB 120 mg QD（試験 1–7 日目）；
GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD（試験 8–14 日目）

第 5 群 / コホート 2：PIB 40 mg（試験 1 日目）及び PIB 160 mg QD（試験 2–7 日目）；
GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD（試験 8–14 日目）

第 6 群：PIB 40 mg QD（試験 1–14 日目）及び GLE 400 mg QD（試験 8–14 日目）

第 7 群：PIB 40 mg QD（試験 1–14 日目）及び GLE 100 mg QD（試験 8–14 日目）

a. 試験 14 日目：試験 7 日目

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

定常状態の ABT-450/r の PIB に対する影響を，第 1 群 / コホート 2 の試験 7 日目と第 4 群試験 14 日目の PIB の曝露量を比較することにより評価し，下表にまとめた。

分析対象物質	群	薬物動態パラメータ	中心値		中心値比[a]	
			14 日目	7 日目	点推定値	90%信頼区間
PIB	第 4 群	C_{max} (ng/mL)	227	91.7	2.48	NA
	対	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	1640	543	3.02	NA
	第 1 群 / コホート 2	C_{24} (ng/mL)	23.2	6.47	3.59	NA

NA=該当なし

試験 7 日目：PIB 120 mg QD（第 1 群 / コホート 2）

試験 14 日目：ABT-450/r 150 mg/100 mg QD + PIB 120 mg QD（第 4 群）

a. 試験 14 日目：試験 7 日目.

安全性の結果：

検討した治験薬レジメンでは，被験者の忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び ECG の変化は試験を通して認められなかった。2 名の被験者が有害事象により試験を中止した。1 名は投与 1 日目（被験者は GLE のみを投与された）にびまん性紅斑性そう痒性丘疹様皮疹と記載されたグレード 2 の有害事象であるアレルギー性皮膚炎を発現し，以後の投与を中止した。他の被験者では，臨床的に意義のないグレード 2 の総ビリルビン（直接及び間接分画）の増加を伴う臨床的に意義のあるグレード 3 の無症候性の ALT 及び AST の増加が対応する有害事象と共に認められ，治験薬（被験者は GLE を 7 日間単独投与された）に関連しているという合理的な可能性がありとされた。ALT 増加の有害事象により，この被験者は試験 8 日目（その日の投与前）に更なる投与を早期に中止し，本有害事象は，その後，ALT，AST 及びビリルビンの臨床検査値の改善 / 正常化したため，治験責任医師により軽快したとみなされた。

1 名の被験者が，臨床的に意義のない無症候性のグレード 2 の ALT 増加，グレード 1 の AST 増加及びグレード 2 の総ビリルビン上昇（主に間接分画）を同時に発現した。3 名の被験者で，ALT 及び AST 増加を伴わないグレード 2 又は 3 の総ビリルビン上昇（直接及び間接分画）が発現した。これらの増加によって被験者は試験中止に至らず，臨床検査値は投与終了後に改善 / 正常化した。

薬物動態データの解析により，すべての ALT，AST 及びビリルビン増加の事象は，第 5 群で 700 mg，第 2 群で 1200 mg という高い用量の GLE 曝露に伴って発現したことが示された。

大部分の TEAE は，治験責任医師により重症度をグレード 1 と評価され，治験薬に関連しているという合理的な可能性がありとされた。試験期間中，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本試験の第 2 群の投与は，GLE の曝露量が治験実施計画書で規定した限界を超えたため試験 10 日目（投与前）に早期中止された。本試験で確認された安全性上の問題は皮疹（アレルギー性皮膚炎として報告）で，これは GLE の単回投与後に発現し，ALT，AST 及びビリルビン値の増加は GLE の高い曝露量下で発現した。

GLE 単独投与又は GLE 及び PIB 併用投与と比較して，PIB 単独投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

結論：

PIB の 120 mg 又は 160 mg 1 日 1 回投与（以下「QD」）により GLE の曝露量がわずかに増加した。PIB の存在下で，GLE の定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は，GLE 単独投与と比較して，それぞれ 41%から 72%，45%から 83%へ増加した。GLE は PIB の曝露量を用量依存的に増加させた。GLE 400 mg QD との併用により，PIB 120 mg QD の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 3 倍から 4 倍に増加し，PIB 40 mg QD の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 6 倍に増加した。一方，GLE 100 mg QD との併用により，PIB 40 mg QD の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 1.5 倍に増加した。ABT-450/r 150 mg/100 mg との併用投与により，PIB 単独投与と比較して，PIB 120 mg QD の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 2 倍から 3 倍に増加した。

検討した治験薬レジメンの被験者の忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び ECG の変化は，試験を通して認められなかった。1 名の被験者が GLE 単回投与後にグレード 2 の有害事象であるアレルギー性皮膚炎を発現し，試験からの早期中止に至った。1 名の被験者で臨床的に意義のないグレード 2 の総ビリルビン（直接及び間接分画）の上昇を伴う臨床的に意義のあるグレード 3 の無症候性の ALT 及び AST の増加が認められ，この被験者は試験の早期中止に至った。また，他の 1 名でグレード 2 の総ビリルビン増加（主に間接分画）を伴う臨床的に意義のないグレード 1 又は 2 の ALT / AST 増加が報告された。3 名の被験者で，ALT 及び AST 増加を伴わないグレード 2 又は 3 の総ビリルビン上昇（直接及び間接分画）が認められた。これら 3 名のすべての被験者において，すべての ALT，AST 及びビリルビン上昇の事象は，GLE の高曝露量下（700 mg 及び 1200 mg の用量）で発現し，これらの臨床検査値は投与終了後に改善 / 正常化した。本試験の第 2 群は，GLE の曝露量が治験実施計画書で規定した限界値を超えたため早期中止した。GLE 単独投与又は GLE 及び PIB 併用投与と比較して，PIB 単独投与時の安全性及び忍容性は良好であった。

M[redacted]-605 試験

治験の標題：
A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of CYP Substrates: Caffeine, Midazolam, Tolbutamide, Omeprazole and Dextromethorphan or the Co-Administration of Cyclosporine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：

- 健康被験者を対象として定常状態のグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）＋ピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）がカフェイン，ミダゾラム，トルブタミド，オメプラゾール及びデキストロメトルファン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること
- 健康被験者を対象として定常状態の GLE＋PIB の薬物動態を明らかにすること
- カフェイン，ミダゾラム，トルブタミド，オメプラゾール及びデキストロメトルファンとの併用投与時の GLE 及び PIB の安全性及び忍容性を評価すること
- 健康被験者を対象としてシクロスポリン単回投与時の薬物動態に対する GLE＋PIB の影響を評価すること
- 健康被験者を対象としてシクロスポリンが GLE＋PIB 単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価すること
- 健康被験者を対象としてシクロスポリンとの併用投与時の GLE 及び PIB の安全性及び忍容性を評価すること

方法：
単施設，非盲検試験を 2 群で実施した。治験薬は以下のとおり投与された。

	第 1 群 (N = 12)			
治験薬	1 日目	4–10 日目	11 日目	12–13 日目
GLE (300 mg)		X	X	X
PIB (120 mg)		X	X	X
カフェイン (100 mg)	X		X	
トルブタミド (500 mg)	X		X	
オメプラゾール (20 mg)	X		X	
ミダゾラム (1 mg)	X		X	
デキストロメトルファン臭化水素酸塩 (30 mg)	X		X	

方法（続き）：

	第2群 (N = 12)				
	第1期		第2期		
治験薬	1日目	2–7日目[a] 休薬	1日目	2–3日目休薬	4日目
GLE (300 mg)			X		X
PIB (120 mg)			X		X
シクロスポリン (400 mg)	X				X

a. 7日間の休薬期間を計画したが，第1期1日目と第2期1日目の間には9日間の休薬期間をおいた。

直接作用型抗ウイルス剤（DAA）の血液試料

GLE及びPIBの濃度測定用血液試料は，以下の時点で採取した。

第1群：

- 9日目：投与前（0時間）
- 10日目：投与前（0時間）及び投与後1，2，3，4，5，6，9，12，16及び24時間

第2群：

- 第2期1日目：投与前（0時間）及び投与後1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36及び48時間
- 第2期4日目：投与前（0時間）及び投与後1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48，72，96，120及び144時間

CYPプローブ基質の血液試料

カフェイン，1,7-ジメチルキサンチン，ミダゾラム，1-ヒドロキシミダゾラム，トルブタミド，オメプラゾール，5-ヒドロキシ-オメプラゾール，デキストロメトルファン及びデキストロルファン（CYPプローブ基質及び対応する代謝物）の濃度測定用血液試料は，以下の時点で採取した。

- 1日目：投与前（0時間）及び投与後0.5，1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48及び72時間
- 11日目：投与前（0時間）及び投与後0.5，1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48及び72時間

シクロスポリンの血液試料

シクロスポリンの濃度測定用血液試料は，以下の時点で採取した。

- 第1期1日目：投与前（0時間）及び投与後0.5，1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48及び72時間
- 第2期4日目：投与前（0時間）及び投与後0.5，1，2，3，4，5，6，9，12，16，24，36，48，72，96，120及び144時間

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：24名，組入れ被験者数：24名，安全性評価被験者数：24名，薬物動態評価被験者数：23名

診断と主な組入れ基準：

18歳から55歳の健康な男性及び女性志願者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；カフェイン 50 mg 錠；ミダゾラム塩酸塩（HCl）2 mg/mL シロップ；トルブタミド 500 mg カプセル；オメプラゾール 20 mg カプセル；デキストロメトルファン臭化水素酸塩（HBr）10 mg/10 mL シロップ；シクロスポリン 100 mg カプセル 治験薬は，すべて経口投与した。 投与期間： 第 1 群では，被験者は治験薬を 1 日目及び 4–13 日目に投与された。 第 2 群では，被験者は治験薬を第 1 期 1 日目，第 2 期 1 日目及び第 2 期 4 日目に投与された。
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（T_{max}），血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」），24 時間後の血漿中濃度（C_{24}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$） 安全性： 有害事象，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査
統計手法： 薬物動態： 第 1 群では，各 CYP プローブ基質及び対応する代謝物に対する定常状態の GLE 及び PIB の影響を評価するために，1 日目及び 11 日目に得られた CYP プローブ基質及び対応する代謝物の C_{max} 及び AUC の自然対数について線形の反復測定解析を行った。 第 2 群では，シクロスポリンに対する GLE 及び PIB の影響を評価するために，第 1 期 1 日目及び第 2 期 4 日目に得られたシクロスポリンの C_{max} 及び AUC の自然対数について線形の反復測定解析を行った。GLE 及び PIB に対するシクロスポリンの影響を評価するために，第 2 期 1 日目及び第 2 期 4 日目に得られたシクロスポリンの C_{max} 及び AUC の自然対数について反復測定解析を行った。 反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差の信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。 安全性： 安全性及び忍容性は，有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導 ECG 及びバイタルサインをモニタリングすることにより評価した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 1 群において，CYP プローブ基質及び対応する代謝物の薬物動態に対する定常状態の GLE 及び PIB の影響は，CYP プローブ基質及び対応する代謝物の 11 日目と 1 日目の曝露量を比較することにより評価した。

分析対象物質	CYP 酵素	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 第 1 群 11 日目	中心値 第 1 群 1 日目	中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
カフェイン	1A2	C_{max} (ng/mL)	1800	1770	1.017	0.967–1.069
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	17200	12800	1.348	1.232–1.475
1,7-ジメチルキサンチン		C_{max} (ng/mL)	668	719	0.928	0.879–0.981
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	13800	12600	1.101	1.029–1.178
トルブタミド	2C9	C_{max} (µg/mL)	49.9	54.3	0.919	0.867–0.973
		AUC_{inf} (µg•h/mL)	645	626	1.031	0.994–1.069
オメプラゾール	2C19	C_{max} (ng/mL)	143	251	0.569	0.434–0.745
		AUC_t (ng•h/mL)	452	571	0.792	0.699–0.898
5-ヒドロキシ-オメプラゾール		C_{max} (ng/mL)[b]	119	195	0.612	0.461–0.813
		AUC_t (ng•h/mL)[b]	436	519	0.841	0.754– 0.938
ミダゾラム	3A	C_{max} (ng/mL)	3.62	3.52	1.029	0.905–1.169
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	17.6	13.9	1.268	1.114–1.445
1-ヒドロキシミダゾラム		C_{max} (ng/mL)	1.36	1.23	1.105	0.924–1.322
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	6.99	5.22	1.339	1.213–1.479
デキストロメトルファン	2D6	C_{max} (ng/mL)	1.28	1.83	0.700	0.606–0.808
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	15.2	20.4	0.748	0.661–0.848
デキストロルファン		C_{max} (ng/mL)	3.79	3.45	1.098	0.963–1.252
		AUC_{inf} (ng•h/mL)	30.4	23.0	1.320	1.207–1.443

AUC_{inf}：0 時間から無限大までの AUC（以下「AUC_{inf}」），AUC_t：0 時間から最終測定可能濃度時点までの AUC（以下「AUC_t」）

1 日目：CYP カクテル（カフェイン 100 mg + トルブタミド 500 mg + オメプラゾール 20 mg + ミダゾラム 1 mg + デキストロメトルファン臭化水素酸塩 30 mg）

11 日目：CYP カクテル + GLE 300 mg 1 日 1 回（以下「QD」）+ PIB 120 mg QD

a. 11 日目：1 日目

b. 3 名の被験者で分析上の問題から 5-ヒドロキシ-オメプラゾールが測定できなかったため，C_{max} 及び AUC_t の解析は N = 9 となった。

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

第 2 群において，GLE 及び PIB の薬物動態に対するシクロスポリンの単回投与の影響は，GLE 及び PIB の第 2 期 4 日目と第 2 期 1 日目の曝露量を比較することにより評価した。

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比 [a]	
		第 2 群 第 2 期 4 日目	第 2 群 第 2 期 1 日目	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	2650	587	4.512	3.363–6.053
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	13000	2560	5.084	4.107–6.293
PIB	C_{max} (ng/mL)	263	216	1.219	1.079–1.377
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	2760	1430	1.929	1.780–2.091

第 2 期 1 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg

第 2 期 4 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg + シクロスポリン 400 mg

a. 第 2 期 4 日目：第 2 期 1 日目

第 2 群において，シクロスポリンの薬物動態に対する GLE 及び PIB の単回投与の影響は，シクロスポリンの第 2 期 4 日目と第 1 期 1 日目の曝露量を比較することにより評価した。

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比 [a]	
		第 2 群 第 2 期 4 日目	第 2 群 第 1 期 1 日目	点推定値	90%信頼区間
シクロスポリン	C_{max} (ng/mL)	1350	1430	0.943	0.824–1.078
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	9900	9780	1.013	0.945–1.086

第 1 期 1 日目：シクロスポリン 400 mg

第 2 期 4 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg + シクロスポリン 400 mg

a. 第 2 期 4 日目：第 1 期 1 日目

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。すべての報告された有害事象はグレード 1 の重症度であった。事故による筋損傷のためと考えられる臨床的に意義のあるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）上昇［> 5 × 基準値上限（ULN）］を発現した 1 名の被験者を除き，臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。シクロスポリン投与に関連する第 2 群の被験者におけるグレード 1 の悪心及び潮紅の予想できる報告を除き，報告された有害事象に一定のパターンは認められなかった。本試験からは新たな安全性上の問題は確認されなかった。

結論：

GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD の併用投与は，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP2C19 に影響を及ぼさなかった。そのため，GLE 及び PIB の併用投与は，これらの酵素により代謝される薬剤の薬物動態を変化させないと考えられる。

GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD の併用投与は，CYP1A2 及び CYP3A4 の弱い阻害剤となり，プローブ基質の AUC を各々35%及び 27%増加させることも示唆された。

シクロスポリン 400 mg と GLE 300 mg + PIB 120 mg との併用投与により，GLE + PIB 単独投与時と比較して，GLE の曝露量は増加し（C_{max} は 4.5 倍及び AUC_{inf} は 5.1 倍），PIB の曝露量も増加した（C_{max} 及び AUC_{inf} は，各々22%及び 93%増加）。

GLE 300 mg + PIB 120 mg とシクロスポリン 400 mg との併用投与は，シクロスポリンの単独投与時と比較して，シクロスポリンの曝露量に影響を及ぼさなかった（C_{max} 及び AUC_{inf} は≤ 6%の差）。

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。試験投与下で発現した臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。シクロスポリン投与に関連する予想できる報告を除き，報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

M[redacted]-380 試験

治験の標題：

An Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple-Doses of ABT-493 and ABT 530 on the Pharmacokinetics and Safety of CYP Substrates: Caffeine, Tolbutamide, Omeprazole, Midazolam and Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：

[redacted]

治験実施施設：

AbbVie Clinical Pharmacology, Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：

なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：

本試験の目的は，健康成人被験者を対象にカフェイン，トルブタミド，オメプラゾール，ミダゾラム及びデキストロメトルファンの薬物動態及び安全性に対するグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の反復投与の影響を評価することであった。

方法：

本第 I 相，単施設，反復投与，1 群，非盲検試験は，健康成人被験者を対象にカフェイン，トルブタミド，オメプラゾール，ミダゾラム及びデキストロメトルファンの薬物動態及び安全性に対する GLE 及び PIB の反復投与の影響を評価するためにデザインされた。

選択基準に従い，健康状態のおおむね良好な成人男性及び女性被験者（12 名）が本試験の参加のために選択された。

薬剤	CYP	1 日目	2–8 日目	9 日目
GLE (700 mg)			x	x
PIB (160 mg)			x	x
カフェイン (100 mg)	1A2	x		x
トルブタミド (250 mg)	2C9	x		x
オメプラゾール (30 mg)	2C19	x		x
ミダゾラム (1 mg)	3A4	x		x
デキストロメトルファン (30 mg)	2D6	x		x

治験薬は，朝食開始約 30 分後に約 240 mL の水とともにそれぞれ経口投与された。試験 9 日目には錠剤 / カプセル投与のため，さらに 240 mL までの水を追加した。被験者を治験実施施設に入院させ，試験期間中約 12 日間管理した。入院は試験–1 日目（治験薬試験の 1 日前）に開始し，試験 11 日目の予定された試験手順完了後に終了した。すべての被験者は試験 17 日目に安全性の確認のため再来院した（被験者の予定に配慮し，来院日には ±2 日の許容範囲が設けられた）。

GLE 及び PIB 並びに GLE 及び PIB の可能な代謝物の濃度解析用血液試料を，試験 7 及び 8 日目の投与前（0 時間），試験 9 日目の投与前（0 時間），投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間に，静脈穿刺により採取した。血液検体は 4 mL の EDTA カリウム含有真空採血管に採取した。各検体から約 1.6 mL の血漿を得るために，十分な量の血液を採取した。

方法（続き）：

CYP プローブ基質及び CYP プローブ基質の代謝物（カフェイン，1,7-ジメチルキサンチン，トルブタミド，オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，ミダゾラム，α-ヒドロキシミダゾラム，デキストロメトルファン及びデキストロルファン）の濃度解析用血液試料を，試験 1 日目及び試験 9 日目の投与前（0 時間），投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12，16 及び 24 時間に，静脈穿刺により採取した。血液試料は 6 mL ヘパリンナトリウム含有真空採血管に採取した。各検体から約 2.4 mL の血漿を得るために，十分な量の血液を採取した。

デキストロメトルファン及びデキストロルファンの分析用尿検体を，試験 1 日目及び 9 日目の 0–6 時間及び 6–12 時間の間隔で採取した。

各被験者より，遺伝物質デオキシリボ核酸（DNA）及びリボ核酸（RNA）の検体を得るための血液試料を採取した。

GLE 及び PIB の血漿中濃度は，アッヴィ社（イリノイ州ノースシカゴ）で，バリデート済の質量分析による検出を伴う液体クロマトグラフ法を用いて測定した。GLE 及び PIB の定量下限（以下「LLOQ」）はそれぞれ 0.105 ng/mL 及び 0.0997 ng/mL に設定した。

CYP プローブ基質及び対応する代謝物の血漿中濃度は，[redacted]で，バリデート済の質量分析による検出を伴う高速液体クロマトグラフで測定した。

デキストロメトルファン及びその代謝物デキストロルファンの尿中濃度は，[redacted]で，バリデート済の質量分析による検出を伴う高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：12 名

本試験に参加した被験者 12 名の平均年齢は 35.2 歳（範囲 21–48 歳），平均体重は 77.9 kg（範囲 62.9–97.3 kg），平均身長は 172.5 cm（範囲 157.2–184.0 cm）であった。

診断と主な組入れ基準：

被験者は 18 歳から 55 歳の男性及び女性を組入れ可能とした。本試験の被験者は，病歴，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査の結果に基づきおおむね良好な健康状態と診断された。女性は閉経状態にあるか不妊で，妊娠又は授乳中ではない者であり，治験実施計画書で規定した許容可能な避妊方法の少なくとも 1 つを実施している者とした。

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

治験薬	GLE	PIB
投与方法	経口	経口
剤形	錠剤	錠剤
物質管理 ID 番号 (MMID)	[redacted]	[redacted]
含量	100 mg	40 mg
バルク製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
製造業者	米国アッヴィ社	米国アッヴィ社
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号（続き）：

治験薬	カフェイン (Pro Plus)	トルブタミド	オメプラゾール	ミダゾラム	デキストロメトルファン臭化水素酸塩 (Vicks DayQuil Cough)
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口
剤形	錠剤	錠剤	カプセル	シロップ	シロップ
含量	50 mg	500 mg	10 mg	2 mg/mL	1 mg/mL
業務用ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製造業者	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
最終製品ロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再検査期日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日

投与期間：

被験者は，試験 1 及び 9 日目に，カフェイン，トルブタミド，オメプラゾール，ミダゾラム及びデキストロメトルファンを含む CYP プローブ基質カクテルを計 2 回投与した。被験者は，8 日間連続して GLE 及び PIB を投与された（試験 2–9 日目）。

評価基準：

有効性：

本第 I 相試験では，有効性を評価しなかった。

薬物動態：

GLE 及び PIB 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算出した。これらのパラメータには，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 24 時間後の実測血漿中濃度（以下「C_{24h}」），見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），投与 0 時間から最終測定可能濃度までの血漿中濃度—時間曲線下面積（以下「AUC_t」），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（以下「AUC_∞」）が含まれる。

各 CYP プローブ基質（カフェイン，1,7-ジメチルキサンチン，トルブタミド，オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，ミダゾラム，α-ヒドロキシミダゾラム，デキストロメトルファン及びデキストロルファン）の薬物動態パラメータ及び薬物相互作用（DDI）評価パラメータは，ノンコンパートメント解析を用いて算出した。

評価基準（続き）：
薬物動態（続き）：

薬物 / 成分	CYP 酵素	薬物動態パラメータ	DDI 評価パラメータ
カフェイン及び 1, 7- ジメチルキサンチン	1A2	C_{max}, T_{max}[a], AUC_t[b], CL/F, C_{6h}, AUC_∞[a,c], β[a,c], $t_{1/2}$[a,c], $\%AUC_{ext}$[a,c]	C_{max} 試験 9 日目 / 1 日目[a] AUC_t[b] 試験 9 日目 / 1 日目 AUC_∞ 試験 9 日目 / 1 日目[a,c] C_{6h} 試験 9 日目 / 1 日目[a,d] AUC_t[b] 1, 7-ジメチルキサンチン / カフェイン[a,d] C_{6h} 1, 7-ジメチルキサンチン / カフェイン[a,d] 試験 9 日目対試験 1 日目の試験 6 時間後の血漿中 1, 7-ジメチルキサンチン / カフェイン比
トルブタミド	2C9	C_{max}, T_{max}[a], AUC_t[b], CL/F, C_{24h}, AUC_∞[a], β[a], $t_{1/2}$[a], $\%AUC_{ext}$[a]	C_{max} 試験 9 日目 / 1 日目[a] AUC_t[b] 試験 9 日目 / 1 日目 AUC_∞ 試験 9 日目 / 1 日目[a] C_{24h} 試験 9 日目 / 1 日目
オメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾール	2C19	C_{max}, T_{max}[a], AUC_t[b], CL/F, C_{3h}[e]	C_{max} 試験 9 日目 / 1 日目[a] AUC_t[b] 試験 9 日目 / 1 日目 AUC_t[b] 5-ヒドロキシオメプラゾール / オメプラゾール[a,d] 試験 9 日目対試験 1 日目の投与 3 時間後の血漿中 5-ヒドロキシオメプラゾール / オメプラゾール比[e]
ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム[f]	3A4	C_{max}, T_{max}[a], AUC_t[b], CL/F, AUC_∞[a], β[a], $t_{1/2}$[a], $\%AUC_{ext}$[a]	C_{max} 試験 9 日目 / 1 日目[a] AUC_t[b] 試験 9 日目 / 1 日目 AUC_∞ 試験 9 日目 / 1 日目[a] CL/F 試験 9 日目 / 1 日目
デキストロメトルファン及びデキストロルファン	2D6	C_{max}, T_{max}[a], AUC_t[b], CL/F, AUC_∞[a,g], β[a,g], $t_{1/2}$[a,g], $\%AUC_{ext}$[a,g] 尿中デキストロメトルファン / デキストロルファンモル比	C_{max} 試験 9 日目 / 1 日目[a] AUC_t[b] 試験 9 日目 / 1 日目 AUC_∞ 試験 9 日目 / 1 日目[a,g] CL/F 試験 9 日目 / 1 日目 投与 0–6, 6–12, 0–12 時間の尿中遊離デキストロメトルファン/遊離デキストロルファン比[a,d] 試験 9 日目対試験 1 日目の投与 0–6, 6–12, 0–12 時間の尿中デキストロメトルファン / デキストロルファン比

a. 薬物動態及び DDI 評価パラメータは，治験実施計画書で計画されたパラメータに加えて算出された。
b. 治験実施計画書で，当初は AUC_{24} として計画された。
c. 1, 7-ジメチルキサンチンについては算出せず。
d. 本パラメータについては統計解析を実施せず。
e. 数名の被験者で濃度が LLOQ 以下であったため算出せず。
f. 治験実施計画書には含まれていない。
g. デキストロルファンについては算出せず。

評価基準（続き）：
安全性：
有害事象，身体所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査の評価に基づき，安全性を評価した。

統計手法：
有効性：
本第 I 相試験では，有効性を評価しなかった。

薬物動態：
解析した各化合物（すなわち，GLE，PIB，カフェイン，トルブタミド，オメプラゾール，ミダゾラム及びデキストロメトルファン）及び各化合物の可能な代謝物について，血漿中濃度（デキストロメトルファン及びデキストロルファンについては尿中濃度）及び薬物動態パラメータ値を被験者別及びレジメン別に一覧表とし，要約統計量を採取時間別及びパラメータ別に算出した。
各 CYP プローブ基質及び各 CYP プローブ基質の可能な代謝物に対する GLE 及び PIB の影響を評価するために，1 日目及び 9 日目のデータを利用し [redacted] を用いて，各 DDI 評価パラメータの自然対数について，反復測定分析を行った。このモデルでは試験日を固定効果とした。被験者内変動を試験日の効果についての反復ステートメントを利用して説明した。GLE，PIB 及び CYP プローブ基質を含む併用投与（9 日目）の CYP プローブ基質単独投与（1 日目）に対する相対バイオアベイラビリティは，変数の自然対数についての反復測定分析で得られた最小二乗平均の差についての 90%信頼区間により評価した。反復測定分析モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算定値について 90%信頼区間を得た。

安全性：
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，割り付けられた治験薬の投与開始後に始まるか重症度が悪化した事象すべて）を示した被験者の数及び百分率を以下の試験期間区分ごとに分類し，主要な器官別大分類（SOC）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。

- 3 試験期間：CYP プローブ基質について 1 日目，GLE 及び PIB について 2–8 日目，GLE，PIB 及び CYP プローブ基質について試験 9 日目から試験終了まで。

治療下で発現した有害事象が報告された被験者数の一覧表は，また重症度別及び治験薬との関連性別に分類して示した。各試験期間区分内で，ある 1 つの MedDRA 基本語に対して 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重症度が高い基本語で 1 件のみとみなした。ある 1 つの SOC で 2 件以上の事象が報告された被験者は，その SOC で 1 件のみとみなした。
あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサインの測定値について「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

PIB 160 mg との反復併用投与後の試験 9 日目における DDI カクテル単回投与後の GLE［700 mg1 日 1 回（QD）］の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	GLE 700 mg QD（N=12）
C_{max}	(ng/mL)	12300 (15400, 60)
T_{max}[a]	(h)	4.0 (2.0–4.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	49200 (63800, 67)
AUC_∞	(ng•h/mL)	49300 (64000, 67)
C_{24h}	(ng/mL)	21.3 (28.9, 84)
$t_{1/2}$[b]	(h)	3.22 (3.08, 17)

a. 中央値（最小値－最大値）

b. 調和平均値（中央値，疑似 CV%）

GLE 700 mg との反復併用投与後の試験 9 日目における DDI カクテル単回投与後の PIB（160 mg QD）の薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	PIB 160 mg QD（N=12）
C_{max}	(ng/mL)	428 (448, 32)
T_{max}[a]	(h)	4.0 (4.0–6.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	4000 (4300, 42)
AUC_∞	(ng•h/mL)	5020 (5420, 43)
C_{24h}	(ng/mL)	64.5 (71.9, 49)
$t_{1/2}$[b]	(h)	9.59 (8.77, 33)

a. 中央値（最小値－最大値）

b. 調和平均値（中央値，CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

試験 1 日目及び GLE 700 mg QD と PIB 160 mg QD の反復併用投与後の試験 9 日目におけるカフェイン及びその代謝物である 1,7-ジメチルキサンチンの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	試験 1 日目 CYP カクテル （カフェイン 100 mg） (N=12)	試験 9 日目 CYP カクテル （カフェイン 100 mg） + GLE 700 mg + PIB 160 mg (N=12)
		カフェイン	
C_{max}	(ng/mL)	1840 (1870, 18)	2060 (2110, 24)
T_{max}[a]	(h)	2.0 (1.0－4.0)	2.0 (1.0－12.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	15700 (16500, 31)	25400 (26700, 31)
AUC_∞[b]	(ng•h/mL)	16800 (18000, 36)	33100 (37000, 47)
C_{6h}	(ng/mL)	1090 (1150, 31)	1600 (1650, 27)
$t_{1/2}$[b,c]	(h)	5.04 (5.00, 39)	9.00 (9.84, 48)
CL/F[b]	(L/h)	5.95 (6.46, 47)	3.02 (3.43, 56)
C_{max}：9 日目 / 1 日目			1.12 (1.13, 17)
AUC_t：9 日目 / 1 日目			1.62 (1.66, 21)
C_{6h}：9 日目 / 1 日目			1.46 (1.48, 18)
		カフェイン代謝物（1,7-ジメチルキサンチン）	
C_{max}	(ng/mL)	632 (648, 23)	459 (469, 20)
T_{max}[a]	(h)	6.0 (4.0－12.0)	12.0 (8.0－24.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	9890 (10100, 21)	7880 (8050, 20)
C_{6h}	(ng/mL)	604 (624, 26)	340 (363, 33)
C_{max}：9 日目 / 1 日目			0.73 (0.73, 13)
AUC_t：9 日目 / 1 日目			0.80 (0.81, 21)
C_{6h}：9 日目 / 1 日目			0.56 (0.60, 33)
AUC_t：M/P 比[d]		0.63 (0.66, 29)	0.31 (0.33, 41)
C_{6h}：M/P 比[e]		0.55 (0.60, 43)	0.21 (0.24, 50)
C_{6h} M/P 比：9 日目 / 1 日目[f]			0.39 (0.42, 42)

a. 中央値（最小値－最大値）
b. 9 日目は N＝11
c. 調和平均値（中央値，偽 CV%）
d. 親薬物（カフェイン）AUC_t に対する代謝物（1,7-ジメチルキサンチン）AUC_t 比
e. 親薬物（カフェイン）C_{6h} に対する代謝物（1,7-ジメチルキサンチン）C_{6h} 比
f. 9 日目対 1 日目の投与 6 時間後の血漿中 1,7-ジメチルキサンチン / カフェイン比

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

試験 1 日目及び GLE 700 mg QD と PIB 160 mg QD の反復併用投与後の試験 9 日目におけるトルブタミドの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	(単位)	試験 1 日目 CYP カクテル （トルブタミド 250 mg） (N=12)	試験 9 日目 CYP カクテル（トルブタミド 250 mg） + GLE 700 mg + PIB 160 mg (N=12)
C_{max}	(μg/mL)	25.2 (25.8, 22)	22.9 (23.4, 21)
T_{max}[a]	(h)	4.0 (2.0－6.0)	4.0 (2.0－8.0)
AUC_t	(μg•h/mL)	320 (324, 15)	301 (304, 14)
AUC_∞	(μg•h/mL)	392 (397, 16)	355 (360, 15)
C_{24h}	(μg/mL)	5.37 (5.54, 24)	4.55 (4.65, 21)
$t_{1/2}$[b]	(h)	8.73 (8.98, 17)	7.67 (7.51, 19)
CL/F	(L/h)	0.64 (0.65, 20)	0.70 (0.71, 18)
C_{max}：9 日目 / 1 日目			0.91 (0.92, 12)
AUC_t：9 日目 / 1 日目			0.94 (0.94, 8)
C_{24h}：9 日目 / 1 日目			0.85 (0.86, 21)

a. 中央値（最小値－最大値）

b. 調和平均値（中央値，偽 CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

試験 1 日目及び GLE 700 mg QD と PIB 160 mg QD の反復併用投与後の試験 9 日目におけるオメプラゾール及びその代謝物である 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	試験 1 日目 CYP カクテル（オメプラゾール 30 mg） (N=12)	試験 9 日目 CYP カクテル（オメプラゾール 30 mg） + GLE 700 mg + PIB 160 mg (N=12)
		オメプラゾール	
C_{max}	(ng/mL)	88.7 (111, 82)	69.9 (97.0, 98)
T_{max}[a]	(h)	6.0 (4.0－12.0)	7.0 (4.0－16.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	277 (323, 56)	265 (320, 61)
CL/F[b]	(L/h)	69.1 (75.8, 55)	61.1 (67.4, 60)
C_{max}：9 日目 /1 日目			0.79 (1.54, 123)
AUC_t：9 日目 /1 日目			0.96 (1.40, 81)
		オメプラゾール代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール）	
C_{max}	(ng/mL)	107 (117, 55)	95.3 (115, 65)
T_{max}[a]	(h)	6.0 (4.0－12.0)	10.0 (4.0－16.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	431 (442, 25)	522 (554, 36)
C_{max}：9 日目 /1 日目			0.89 (1.17, 82)
AUC_t：9 日目 /1 日目			1.21 (1.37, 51)
AUC_t：M/P 比[c]		1.55 (1.71, 52)	1.97 (2.13, 46)

a. 中央値（最小値－最大値）

b. 試験 1 日目は N＝3，試験 9 日目は N＝2

c. 親薬物（オメプラゾール）AUC_t に対する代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール）AUC_t 比

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

試験 1 日目及び GLE 700 mg QD と PIB 160 mg QD の反復併用投与後の試験 9 日目におけるミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	試験 1 日目 CYP カクテル （ミダゾラム 1 mg） （N=12）	試験 9 日目 CYP カクテル（ミダゾラム 1 mg） + GLE 700 mg + PIB 160 mg （N=12）
		ミダゾラム	
C_{max}	(ng/mL)	3.55 (3.61, 18)	6.26 (6.50, 27)
T_{max}[a]	(h)	1.0 (0.5－2.0)	1.0 (1.0－3.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	14.0 (14.4, 24)	32.5 (35.2, 45)
AUC_∞	(ng•h/mL)	14.8 (15.2, 23)	34.2 (37.2, 47)
$t_{1/2}$[b]	(h)	3.40 (4.20, 49)	4.77 (5.54, 41)
CL/F	(L/h)	67.7 (69.6, 26)	29.2 (31.4, 37)
C_{max}：9 日目 /1 日目			1.76 (1.83, 26)
AUC_t：9 日目 /1 日目			2.32 (2.45, 33)
CL/F：9 日目 /1 日目			0.43 (0.46, 35)
		ミダゾラム代謝物（1-ヒドロキシミダゾラム）	
C_{max}	(ng/mL)	1.39 (1.43, 25)	1.37 (1.45, 34)
T_{max}[a]	(h)	1.0 (1.0－2.0)	2.5 (1.0－4.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	5.12 (5.33, 29)	7.25 (7.78, 37)
AUC_∞	(ng•h/mL)	5.67 (5.90, 29)	8.08 (8.52, 33)
$t_{1/2}$[b]	(h)	2.20 (2.29, 31)	2.28 (2.19, 17)
C_{max}：9 日目 /1 日目			0.99 (1.03, 30)
AUC_t：9 日目 /1 日目			1.42 (1.46, 23)

a. 中央値（最小値－最大値）

b. 調和平均値（中央値，偽 CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

試験 1 日目及び GLE 700 mg QD と PIB 160 mg QD の反復併用投与後の試験 9 日目におけるデキストロメトルファン及びその代謝物であるデキストロルファンの尿中薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	試験 1 日目 CYP カクテル（デキストロメトルファン 30 mg）（N=12）	試験 9 日目 CYP カクテル（デキストロメトルファン 30 mg） + GLE 700 mg + PIB 160 mg（N=12）
		デキストロメトルファン（DXM）	
Ae_{0-6}	µmol	0.210 (0.309, 102)	0.123 (0.160, 70)
Ae_{6-12}	µmol	0.0831 (0.130, 106)	0.0450 (0.0651, 90)
Ae_{0-12}	µmol	0.313 (0.439, 100)	0.175 (0.226, 72)
		デキストロメトルファン代謝物（デキストロルファン，DEX）	
Ae_{0-6}	µmol	21.4 (21.6, 16)	21.6 (22.4, 27)
Ae_{6-12}	µmol	7.48 (8.43, 57)	9.29 (9.97, 34)
Ae_{0-12}	µmol	29.7 (30.1, 16)	31.5 (32.4, 24)
		DXM/DEX モル比	
Ae_{0-6}		0.0098 (0.0143, 96)	0.0057 (0.0071, 68)
Ae_{6-12}		0.0111 (0.0151, 77)	0.0048 (0.0081, 121)
Ae_{0-12}		0.0105 (0.0144, 87)	0.0055 (0.0071, 72)
		9 日目 / 1 日目 DXM/DEX モル比の比	
Ae_{0-6}			0.575 (0.719, 81)
Ae_{6-12}			0.436 (0.539, 64)
Ae_{0-12}			0.527 (0.611, 55)

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

試験 1 日目及び GLE 700 mg QD と PIB 160 mg QD の反復併用投与後の試験 9 日目における遊離デキストロメトルファン及びその代謝物である遊離デキストロルファンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値（平均値，%CV）を下表に示す。

薬物動態パラメータ	（単位）	試験 1 日目 デキストロメトルファン (N=12)	試験 9 日目 デキストロメトルファン + GLE + PIB (N=12)
		遊離デキストロメトルファン 30 mg QD	
C_{max}	(ng/mL)	1.85 (2.23, 70)	1.41 (1.62, 56)
T_{max}[a]	(h)	2.5 (2.0－4.0)	3.0 (2.0－4.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	15.8 (19.3, 70)	12.0 (13.6, 50)
AUC_∞	(ng•h/mL)	17.7 (21.9, 72)	13.4 (15.1, 49)
$t_{1/2}$[b]	(h)	7.08 (7.18, 20)	6.75 (7.00, 22)
CL/F	(L/h)	1700 (2090, 68)	2240 (2560, 60)
C_{max}：9 日目 / 1 日目			0.76 (0.79, 33)
AUC_t：9 日目 / 1 日目			0.76 (0.79, 28)
CL/F：9 日目 / 1 日目			1.32 (1.36, 28)
		遊離デキストロメトルファン代謝物 (遊離デキストロルファン)	
C_{max}	(ng/mL)	4.29 (4.56, 39)	5.18 (5.47, 35)
T_{max}[a]	(h)	2.0 (1.0－2.0)	2.5 (1.0－4.0)
AUC_t	(ng•h/mL)	17.1 (18.0, 36)	27.2 (29.1, 37)
C_{max}：9 日目 / 1 日目			1.21 (1.31, 40)
AUC_t：9 日目 / 1 日目			1.59 (1.73, 38)

a. 中央値（最小値－最大値）

b. 調和平均値（中央値，CV%）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

AUC_t，AUC_∞，C_{max}及びCL/Fのような各DDI評価パラメータの自然対数について，試験1日目の値を参照として反復測定解析を実施した結果を示す。Ae_{0-6}，Ae_{6-12}及びAe_{0-12}のような各DDI評価パラメータの自然対数について，試験1日目の値を参照として反復測定解析を実施した。相対バイオアベイラビリティを評価するために，対応する点推定値及び90%信頼区間を下表に示す。

化合物	薬物動態パラメータ [b]	中心値 [c] 試験9日目	中心値 [c] 試験1日目	相対バイオアベイラビリティ 試験対参照 [a] 点推定値 [d]	相対バイオアベイラビリティ 試験対参照 [a] 90%信頼区間
カフェイン	C_{max} (ng/mL)	2060	1840	1.116	1.021–1.221
	AUC_t (ng•h/mL)	25400	15700	1.622	1.453–1.810
	AUC_∞ (ng•h/mL)	32200	16800	1.916	1.657–2.214
1, 7-ジメチルキサンチン	C_{max} (ng/mL)	459	632	0.725	0.675–0.779
	AUC_t (ng•h/mL)	7880	9890	0.797	0.711–0.894
	C_6 M/P	0.213	0.552	0.386	0.312–0.477
トルブタミド	C_{max} (µg/mL)	22.9	25.2	0.909	0.854–0.968
	AUC_t (µg•h/mL)	301	320	0.941	0.901–0.984
	AUC_∞ (ng•h/mL)	355	392	0.908	0.860–0.958
	C_{24} (µg/mL)	4.55	5.37	0.847	0.766–0.936
オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	69.9	88.7	0.788	0.425–1.462
	AUC_t (ng•h/mL)	265	277	0.956	0.573 – 1.595
5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	95.3	107	0.890	0.604–1.311
	AUC_t (ng•h/mL)	521	431	1.211	0.924–1.588

a. 試験（試験9日目）＝GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD + CYPカクテル単回試験
参照（試験1日目）＝CYPカクテル単回投与

b. 対数変換したDDI評価パラメータを採用した。

c. 対数についての最小二乗平均の真数

d. 対数についての最小二乗平均の差（試験–参照）の真数

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

化合物	薬物動態パラメータ [b]	中心値 [c] 試験９日目	中心値 [c] 試験１日目	相対バイオアベイラビリティ 試験対参照 [a] 点推定値 [d]	相対バイオアベイラビリティ 試験対参照 [a] 90%信頼区間
ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	6.26	3.55	1.761	1.509 – 2.054
	AUC_t (ng•h/mL)	32.5	14.0	2.325	1.943 – 2.783
	AUC_∞ (ng•h/mL)	34.2	14.8	2.317	1.937 – 2.771
	CL/F (L/h)	29.2	67.7	0.432	0.361 – 0.516
1-ヒドロキシミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	1.37	1.39	0.987	0.835 – 1.166
	AUC_t (ng•h/mL)	7.25	5.12	1.417	1.248 – 1.609
	AUC_∞ (ng•h/mL)	8.08	5.67	1.426	1.274 – 1.596
	CL/F (L/h)	124	176	0.701	0.627 – 0.785
尿中デキストロメトルファン	Ae_{0-6} M/P	0.006	0.010	0.575	0.402 – 0.824
	Ae_{6-12} M/P	0.005	0.011	0.436	0.295 – 0.645
	Ae_{0-12} M/P	0.006	0.011	0.527	0.384 – 0.722
血漿中遊離デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	1.41	1.85	0.762	0.655 – 0.886
	AUC_t (ng•h/mL)	12.0	15.8	0.763	0.663 – 0.877
	AUC_∞ (ng•h/mL)	13.4	17.7	0.760	0.658 – 0.879
	CL/F (L/h)	2240	1700	1.316	1.138 – 1.521
血漿中遊離デキストロルファン	C_{max} (ng/mL)	5.18	4.29	1.207	0.963 – 1.513
	AUC_t (ng•h/mL)	27.1	17.1	1.592	1.261 – 2.009
	CL/F (L/h)	898	1350	0.665	0.540 – 0.819

a. 試験（試験 9 日目）＝GLE 700 mg QD + PIB 160 mg QD + CYP カクテル単回投与
参照（試験 1 日目）＝CYP カクテル単回投与
b. 対数変換した DDI 評価パラメータを採用した。
c. 対数についての最小二乗平均の真数
d. 対数についての最小二乗平均の差（試験–参照）の真数

有効性の結果：
本第 I 相試験では，有効性を評価しなかった。

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

1 名（1/12 名，8.3%）の被験者で，試験 1 日目に CYP プローブ基質投与後に少なくとも 1 件の治療下で発現した有害事象が報告された。2 名（2/12 名，16.7%）の被験者で，試験 2–8 日目に GLE 及び PIB 投与後に少なくとも 1 件の治療下で発現した有害事象が報告された。2 名（2/12 名，16.7%）の被験者で，試験 9 日目に GLE，PIB 及び CYP プローブ基質を併用投与後に少なくとも 1 件の治療下で発現した有害事象が報告された。最もよくみられた治療下で発現した有害事象（いずれかのレジメンで 2 名以上の被験者で報告）は，悪心（試験 2–8 日目に 1 名，試験 9 日目に 2 名）及び下痢（試験 1 日目，試験 2–8 日目に各 1 名）であった。大部分の治療下で発現した有害事象は，治験責任医師により GLE，PIB 及び / 又は CYP プローブ基質と関連している可能性があり，すべての治療下で発現した有害事象の重症度はグレード 1 と評価された。有害事象の特性，重症度又は発現頻度に一定のパターンは認められなかった。

死亡，その他の重篤な有害事象又は有害事象による中止は，試験期間中認められなかった。

臨床的に意義のある生化学検査値，バイタルサイン又は ECG 値は，本試験では認められなかった。

結論：

全体として，本試験の結果により GLE 700 mg QD 及び PIB 160 mg QD の併用投与は，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP2C19 への影響がないことが示された。したがって，GLE 及び PIB の併用投与は，これらの酵素により代謝される薬物の薬物動態を変化させないと考えられる。

本試験の結果により GLE 700 mg QD 及び PIB 160 mg QD の併用投与は，CYP1A2 の弱い阻害作用及び CYP3A4 の中等度の阻害作用を持つことも示唆され，対応する基質の親化合物の AUC_t を CYP1A2 では 62%，CYP3A4 では 133%増加させた。

本試験における GLE 及び PIB の曝露量は，これまでの試験で観察されたものと同様であった。

検討したレジメンについて被験者の忍容性は良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 及び臨床検査測定値は，試験を通して認められなかった。試験期間中にわずかな有害事象が認められ，これらの大部分は治験責任医師により治験薬及び / 又は CYP プローブ基質と関連している可能性があると評価されたが，これらの有害事象はすべてグレード 1 の重症度で，特性，重症度又は発現頻度に一定のパターンは認められなかった。試験期間中，死亡，その他の重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった。本試験では，臨床的に意義のある臨床検査値の可能性は報告されなかった。

M[redacted]-724 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Carbamazepine with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，グレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）単回投与の薬物動態に対する定常状態でのカルバマゼピンの影響を評価すること。 ・ 健康被験者を対象とし，定常状態のカルバマゼピンの薬物動態に対する GLE 及び PIB 単回投与の影響を評価すること。 ・ カルバマゼピンを併用投与したときの GLE 及び PIB と安全性及び忍容性を評価すること。	
方法： 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（DAA）（GLE+PIB）と共にカルバマゼピンの併用投与を評価する非盲検試験である。 第 1 期：GLE 300 mg + PIB 120 mg を第 1 期 1 日目の朝に投与した。 第 2 期：第 1 期 1 日目から 7 日以上の休薬期間後に開始し，カルバマゼピン 200 mg を第 2 期 1 日目から 3 日目の朝に 1 日 1 回投与した。第 2 期 4 日目から 22 日目には，カルバマゼピン 200 mg を朝と夕に 1 日 2 回投与した。GLE 300 mg + PIB 120 mg を第 2 期 21 日目の朝に投与した。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を以下の通り採取した： ・第 1 期 1 日目：投与前及び投与後 48 時間まで ・第 2 期 21 日目：投与前及び投与後 48 時間まで カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10，11-エポキシド（以下「CBZE」）の濃度測定用血液試料を以下の通り採取した： ・第 2 期 20 日目：朝の投与前及び投与後 12 時間まで ・第 2 期 21 日目：朝の投与前及び投与後 24 時間まで ・更に朝の試料を第 2 期 4，7，10，13，16 及び 19 日目の投与前（0 時間）に採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：10 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；カルバマゼピン（Tegreto®）200 mg 錠 すべての治験薬は経口投与した。
投与期間： GLE 及び PIB は第 1 期 1 日目及び第 2 期 21 日目に投与した。カルバマゼピンは第 2 期 1–3 日目に 1 日 1 回投与し，第 2 期 4–22 日目に 1 日 2 回投与した。
評価基準： 薬物動態： GLE 及び PIB：C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_t 及び AUC_{inf} カルバマゼピン及び CBZE：C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{12} 及び C_{12} 安全性： 有害事象，身体所見，臨床検査，12 誘導心電図，C-SSRS 及びバイタルサイン
統計手法： 薬物動態： カルバマゼピンの影響を評価するために，第 1 期 1 日目及び第 2 期 21 日目のデータを利用して，GLE 及び PIB の C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_t の自然対数値に対する反復測定解析を実施した。 GLE 及び PIB の影響を評価するために，第 2 期 20 日目及び第 2 期 21 日目のデータを利用して，カルバマゼピン及び CBZE の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} の自然対数値に対する反復測定解析を実施した。 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スケールの信頼区間の上限及び下限の逆対数を取ることにより，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論
薬物動態の結果：

分析対象物質	薬物動態パラメータ [a]	中心値		中心値比 [b] 点推定値	中心値比 [b] 90%信頼区間
		P2/D21	P1/D1		
GLE	C_{max}	340	1027	0.331	0.266 – 0.411
	AUC_{inf}	1262	3754	0.336	0.283 – 0.399
PIB	C_{max}	151	302	0.500	0.423 – 0.591
	AUC_{inf}	1026	2095	0.490	0.434 – 0.552
		P2/D21	P2/D20		
カルバマゼピン	C_{max}	7.55	7.69	0.981	0.947 – 1.017
	AUC_{12}	80.7	79.0	1.022	0.994 – 1.050
	C_{12}	6.00	5.81	1.034	0.998 – 1.071
CBZE	C_{max}	0.921	0.889	1.036	0.980 – 1.096
	AUC_{12}	9.74	9.26	1.051	1.030 – 1.072
	C_{12}	0.764	0.717	1.067	1.035 – 1.099

P1/D1＝GLE + PIB
P2/D20＝カルバマゼピン
P2/D21＝GLE + PIB + カルバマゼピン
a. GLE 及び PIB：C_{max}＝ng/mL；AUC_{inf}＝ng•h/mL カルバマゼピン及び CBZE：C_{max}＝μg/mL，AUC_{12}＝μg•h/mL；C_{12}＝μg/mL
b. GLE 及び PIB：P2/D21：P1/D1；カルバマゼピン及び CBZE：P2/D21：P2/D20

安全性の結果：
検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であり，本試験において安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

結論：
GLE 及び PIB をカルバマゼピン反復投与と併用した場合，GLE の C_{max} 及び AUC_{inf} は GLE 及び PIB の単独投与と比較して，それぞれ 67%及び 66%減少した。また，PIB の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 50%及び 51%減少した。
カルバマゼピンを GLE 及び PIB と併用投与したときのカルバマゼピン及び CBZE の C_{max}，AUC_{12} 及び C_{12} は，カルバマゼピンを単独投与時したときと同様であった（7%以下の差）。

M[redacted]-723 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Rifampin with the Combination of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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，健康被験者を対象にグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の薬物動態に対するリファンピンの単回投与及び定常状態の影響を評価すること，健康被験者を対象に定常状態のリファンピンの薬物動態に対する GLE 及び PIB の単回投与の影響を評価すること及びリファンピンと併用投与した場合の GLE 及び PIB の安全性及び忍容性を評価することであった。	
方法： GLE 及び PIB とリファンピンとの併用投与による薬物動態，安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた第 I 相，単施設，反復投与，非絶食下，非盲検試験である。 第 1 期：GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を第 1 期 1 日目の朝，非絶食下で単回投与した。 第 2 期：第 1 期 1 日目の後の 7 日間の休薬期間に続いて，リファンピン 600 mg を第 2 期 1 日目から 17 日目の朝，非絶食下で 1 日 1 回投与した。GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を第 2 期 1，14 及び 18 日目の朝，非絶食下で単回投与した。 GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を第 1 期 1 日目及び第 2 期 1，14 及び 18 日目の投与前から投与後 48 時間まで採取した。 リファンピンの濃度測定用血液試料を第 2 期 13 及び 14 日目の投与前から投与後 24 時間まで採取した。	
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：12 名，組入れ被験者数：12 名，試験完了被験者数：12 名，安全性評価被験者数：12 名，薬物動態評価被験者数：12 名	
診断と主な組入れ基準： 18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者	
被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： GLE 300 mg（3×100 mg 錠）；PIB 120 mg（3×40 mg 錠）；リファンピン 300 mg カプセル すべての治験薬を経口投与した。 投与期間： 第 1 期 1 日目及び第 2 期 1 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}，C_{24}，T_{max}，$t_{1/2}$及び AUC

安全性：

バイタルサイン，身体所見，ECG，臨床検査値及び有害事象

統計手法：

薬物動態：

GLE 及び PIB に対するリファンピンの影響を評価するために，GLE 及び PIB の自然対数値に変換した C_{max}，AUC_{inf}及び AUC_tに対して [redacted] を用いて第 1 期 1 日目及び第 2 期 1，14 又は 18 日目のデータを利用して反復測定解析を実施した。

定常状態のリファンピンに対する GLE 及び PIB の影響を評価するため，リファンピンの自然対数値に変換した C_{max}及び AUC_{24}に対して [redacted] を用いて第 2 期 13 及び 14 日目のデータを利用して反復測定解析を実施した。

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スケールの信頼区間の上限及び下限の逆対数を取ることにより，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

GLE 及び PIB の曝露量に対するリファンピンの影響：

		中心値		中心値比	
レジメン	薬物動態パラメータ	試験レジメン	対照レジメン	点推定値	90% 信頼区間
			GLE		
第 2 期 1 日目 vs.	C_{max}	6327	970	6.521	5.056 – 8.410
第 1 期 1 日目	AUC_{inf}	29181	3412	8.554	7.006 – 10.443
第 2 期 14 日目 vs.	C_{max}	1360	970	1.402	0.954 – 2.059
第 1 期 1 日目	AUC_{inf}	3570	3412	1.046	0.752 – 1.457
第 2 期 18 日目 vs.	C_{max}	138	970	0.142	0.105 – 0.191
第 1 期 1 日目	AUC_{inf}	393	3412	0.115	0.088 – 0.151
			PIB		
第 2 期 1 日目 vs.	C_{max}	244	267	0.912	0.760 – 1.095
第 1 期 1 日目	AUC_{inf}	1943	1866	1.042	0.887 – 1.223
第 2 期 14 日目 vs	C_{max}	55.9	267	0.209	0.162 – 0.271
第 1 期 1 日目	AUC_{inf}	315	1866	0.169	0.137 – 0.208
第 2 期 18 日目 vs	C_{max}	44.9	267	0.168	0.140 – 0.202
第 1 期 1 日目	AUC_{inf}	239	1866	0.128	0.109 – 0.151

第 1 期 / 1 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与（対照レジメン）

第 2 期 / 1 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与 + リファンピン 600 mg 単回投与（試験レジメン）

第 2 期 / 14 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与 + リファンピン 600 mg QD（試験レジメン）

第 2 期 / 18 日目：リファンピン 600 mg QD 最終投与 24 時間後に GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与（試験レジメン）

要約 / 結論（続き）

薬物動態の結果（続き）：

リファンピンの曝露量に対する GLE + PIB の影響：

		中心値		中心値比	
レジメン	薬物動態パラメータ	試験レジメン	対照レジメン	点推定値	90%信頼区間
		リファンピン			
第 2 期 14 日目 vs 第 2 期 13 日目	C_{max}	8130	6922	1.175	1.046 – 1.319
	AUC_{24}	35232	31175	1.130	1.054 – 1.212

第 2 期 13 日目：リファンピン 600 mg QD

第 2 期 14 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与 + リファンピン 600 mg QD

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン及び臨床検査値は本試験を通して認められなかった。本試験において報告された有害事象に一定の傾向はなく，安全性に関して新たに特定された問題はなかった。

結論：

リファンピンの単回投与により GLE の C_{max} は 6.5 倍及び AUC_{inf} は 8.6 倍に増加したが，PIB の C_{max} 及び AUC_{inf} には影響しなかった（9%以下の変化）。

リファンピンの反復投与により GLE の C_{max} は 40%及び AUC_{inf} は 5%とわずかに増加したが，PIB の C_{max} は 79%及び AUC_{inf} は 83%減少した。

GLE 及び PIB をリファンピン最終投与 24 時間後に投与した際に，GLE の C_{max} は 86%及び AUC_{inf} は 88%減少し，PIB の C_{max} は 83%及び AUC_{inf} は 87%減少した。

GLE 及び PIB を併用投与したとき，リファンピンの C_{max} 及び AUC_{24} に及ぼす影響は，ごくわずかであった（18%以下の増加）。

GLE + PIB の単独投与に比較して，GLE の曝露量は初回リファンピンとの併用投与の際に OATP 阻害により増加し，リファンピン最終投与後には酵素 / P-gp 誘導により減少し，定常状態のリファンピンとの併用投与の際には競合阻害及び誘導によりわずかに増加した。GLE + PIB の単独投与に比較して，PIB の曝露量は初回リファンピン併用投与により影響されなかったが，定常状態のリファンピンとの併用投与の際又はリファンピン最終投与後には酵素 / P-gp 誘導により減少した。

M[redacted]-598 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of an Oral Contraceptive with Combination Therapy of ABT-493 and ABT-530 in Healthy Premenopausal Female Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： [redacted]（米国）	
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，閉経前健康女性被験者を対象としてグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）併用療法が定常状態におけるエチニルエストラジオール（以下「EE」）+ norgestimate（以下「NGM」）含有複合経口避妊薬（以下「COC」）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価すること，閉経前健康女性被験者を対象として EE + NGM 含有 COC が定常状態における GLE 及び PIB 併用療法の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を確認すること，閉経前健康女性被験者を対象として GLE 及び PIB 併用療法が定常状態におけるノルエチステロン（以下「NET」）含有プロゲスチン単独ピル（以下「POP」）の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価すること，閉経前健康女性被験者を対象として NET 含有 POP が定常状態における GLE 及び PIB 併用投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を確認すること，閉経前健康女性被験者を対象として GLE 及び PIB 併用投与が定常状態における EE + レボノルゲストレル（以下「LNG」）含有 COC 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，及び閉経前健康女性被験者を対象として EE + LNG 含有 COC が定常状態における GLE 及び PIB 併用投与時の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を確認することであった。

方法：

GLE 及び PIB と EE + NGM 含有 COC，NET 含有 POP 及び EE + LNG 含有 COC との併用投与における薬物動態，安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた第 I 相，単施設，反復投与，非絶食，非盲検試験であった。

第 1 群：Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 μg）を 1 日目から 14 日目まで 1 日 1 回（以下「QD」）投与し，その後 EE/NGM 35/250 μg と GLE 300 mg + PIB 120 mg を 15 日目から 21 日目まで 1 日 1 回投与し，最後に GLE 300 mg + PIB 120 mg を 22 日目から 28 日目まで 1 日 1 回投与した。

第 2 群：Jolivette（NET 0.35 mg）を 1 日目から 3 日目まで 1 日 1 回投与し，その後 NET 0.35 mg と GLE 300 mg + PIB 120 mg を 4 日目から 10 日目まで 1 日 1 回投与し，最後に GLE 300 mg + PIB 120 mg を 11 日目から 17 日目まで 1 日 1 回投与した。

第 3 群：Aviane（EE/LNG 20/100 μg）を 1 日目から 10 日目まで 1 日 1 回投与し，その後 EE/LNG 20/100 μg と GLE 300 mg + PIB 120 mg を 11 日目から 21 日目まで 1 日 1 回投与し，最後に GLE 300 mg + PIB 120 mg を 22 日目から 28 日目まで 1 日 1 回投与した。薬物動態解析用血液試料を 15，21 及び 28 日目（第 1 群），4，10 及び 17 日目（第 2 群）及び 11，21 及び 28 日目（第 3 群）の GLE 及び PIB 投与後 24 時間まで連続的に採取した。薬物動態解析用血液試料を EE，ノルゲストレル（以下「NG」）及び norelgestromin（以下「NGMN」）については 14，15 及び 21 日目（第 1 群），NET については 3，4 及び 10 日目（第 2 群）及び EE 及び NG については 10，11 及び 21 日目（第 3 群）の投与後 24 時間までに連続的に採取した。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
計画被験者数：36 名，組入れ被験者数：38 名，試験完了被験者数：33 名，安全性評価被験者数：33 名，薬物動態評価被験者数：33 名

診断と主な組入れ基準：
18 歳から 49 歳の閉経前健康女性被験者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法：
GLE（100 mg 錠）；PIB（40 mg 錠）；Ortho-Cyclen（EE/NGM）35/250 µg 錠；Jolivette（NET）0.35 mg 錠；Aviane（EE/LNG）20/100 µg 錠
治験薬はすべて経口投与した。

投与期間：
第 1 群
第 1 期：被験者に EE/NGM QD を 14 日間投与した。
第 2 期：被験者に GLE QD + PIB QD + EE/NGM QD を 7 日間投与した。
第 3 期：被験者に GLE QD + PIB QD を 7 日間投与した。
第 2 期
第 1 期：被験者に NET QD を 3 日間投与した。
第 2 期：被験者に GLE QD + PIB QD + NET QD を 7 日間投与した。
第 3 期：被験者に GLE QD + PIB QD を 7 日間投与した。
第 3 群
第 1 期：被験者に EE/LNG QD を 10 日間投与した。
第 2 期：被験者に GLE QD + PIB QD + EE/LNG QD を 11 日間投与した。
第 3 期：被験者に GLE QD + PIB QD を 7 日間投与した。

評価基準：
薬物動態：
実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」），C_{max} 到達時間（T_{max}），終末相消失半減期（$t_{1/2}$）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{24}」）

安全性：
バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図（ECG），臨床検査及び有害事象

統計手法：
薬物動態：
2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA 2 剤」）併用療法が EE + NGM 含有 COC（第 1 群），NET 含有 POP（第 2 群）又は EE + LNG 含有 COC（第 3 群）に及ぼす影響を評価するために，第 1 群の試験 14 日目及び試験 21 日目，第 2 群の試験 3 日目及び試験 10 日目並びに第 3 群の試験 10 日目及び試験 21 日目のデータを利用し，[redacted] を用いて，C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数に対して，反復測定解析を行った。
EE + NGM 含有 COC（第 1 群），NET 含有 POP（第 2 群）又は EE + LNG 含有 COC（第 3 群）が DAA 2 剤に及ぼす影響を評価するために，第 1 群の試験 21 日目及び試験 28 日目，第 2 群の試験 10 日目及び試験 17 日目並びに第 3 群の試験 21 日目及び試験 28 日目のデータを利用し，[redacted] を用いて，C_{max}，AUC 及び C_{24} の自然対数に対して，反復測定解析を行った。
反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，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り，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 1 群：EE/NGM が GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

				中心値比	
試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 試験	中心値 対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
21 日目 vs.28 日目	C_{max} (ng/mL)	2212	2205	1.003	0.846–1.189
	AUC_{24} (ng•h/mL)	7110	7487	0.950	0.783–1.151
	C_{24} (ng/mL)	9.94	12.2	0.813	0.586–1.127
				PIB	
21 日目 vs.28 日目	C_{max} (ng/mL)	458	457	1.002	0.916–1.097
	AUC_{24} (ng•h/mL)	3636	3968	0.916	0.820–1.024
	C_{24} (ng/mL)	50.9	62.0	0.821	0.668–1.009

21 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）QD（試験）

28 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）

第 1 群：GLE 及び PIB が EE，NG 及び NGMN の曝露量に及ぼす影響：

				中心値比	
試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 試験	中心値 対照	点推定値	90%信頼区間
				EE	
21 日目 vs.14 日目	C_{max} (pg/mL)	101	77.4	1.311	1.244–1.381
	AUC_{24} (pg•h/mL)	1109	870	1.275	1.229–1.323
	C_{24} (pg/mL)	26.8	19.4	1.382	1.254–1.524
				NG	
21 日目 vs.14 日目	C_{max} (ng/mL)	3.30	2.15	1.537	1.344–1.758
	AUC_{24} (ng•h/mL)	64.5	39.7	1.625	1.499–1.761
	C_{24} (ng/mL)	2.43	1.39	1.747	1.616–1.889
				NGMN	
21 日目 vs.14 日目	C_{max} (ng/mL)	1.67	1.35	1.237	1.082–1.414
	AUC_{24} (ng•h/mL)	21.3	14.8	1.435	1.340–1.538
	C_{24} (ng/mL)	0.55	0.38	1.448	1.330–1.557

14 日目：Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）QD（対照）

21 日目：Ortho-Cyclen（EE/NGM 35/250 µg）QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（試験）

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 2 群：NET が GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

				中心値比	
試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 試験	中心値 対照	点推定値	90%信頼区間
				GLE	
10 日目 vs.17 日目	C_{max} (ng/mL)	3956	3032	1.305	1.086–1.567
	AUC_{24} (ng•h/mL)	12504	10452	1.196	1.058–1.353
	C_{24} (ng/mL)	12.7	15.3	0.830	0.627–1.098
				PIB	
10 日目 vs.17 日目	C_{max} (ng/mL)	437	435	1.003	0.922–1.092
	AUC_{24} (ng•h/mL)	3757	3978	0.945	0.877–1.017
	C_{24} (ng/mL)	53.9	63.8	0.844	0.758–0.941

10 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + Jolivette（NET 0.35 mg）QD（試験）
17 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）

第 2 群：GLE 及び PIB が NET の曝露量に及ぼす影響：

				中心値比	
試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 試験	中心値 対照	点推定値	90%信頼区間
				NET	
10 日目 vs.3 日目	C_{max} (ng/mL)	4.16	4.99	0.834	0.736–0.946
	AUC_{24} (ng•h/mL)	30.6	32.6	0.937	0.843–1.042
	C_{24} (ng/mL)	0.30	0.33	0.914	0.801–1.042

3 日目：Jolivette（NET 0.35 mg）QD（対照）
10 日目：Jolivette（NET 0.35 mg）QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（試験）

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第 3 群：EE/LNG が GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす影響：

試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 試験	中心値 対照	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
				GLE	
21 日目 vs.28 日目	C_{max} (ng/mL)	3071	3547	0.866	0.768–0.977
	AUC_{24} (ng•h/mL)	10210	12142	0.841	0.769–0.919
	C_{24} (ng/mL)	12.7	14.5	0.877	0.738–1.043
				PIB	
21 日目 vs.28 日目	C_{max} (ng/mL)	353	415	0.852	0.781–0.930
	AUC_{24} (ng•h/mL)	3287	3957	0.831	0.767–0.900
	C_{24} (ng/mL)	51.8	64.7	0.800	0.727–0.879

21 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD + Aviane（EE/LNG 20/100 µg) QD（試験）
28 日目：GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（対照）

第 3 群：GLE 及び PIB が EE 及び NG の曝露量に及ぼす影響：

試験 vs.対照	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 試験	中心値 対照	中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
				EE	
21 日目 vs.10 日目	C_{max} (pg/mL)	62.0	47.5	1.303	1.182–1.437
	AUC_{24} (pg•h/mL)	666	476	1.399	1.327–1.476
	C_{24} (pg/mL)	15.5	9.95	1.558	1.413–1.718
				NG	
21 日目 vs.10 日目	C_{max} (ng/mL)	5.81	4.25	1.369	1.230–1.523
	AUC_{24} (ng•h/mL)	84.8	50.4	1.681	1.569–1.802
	C_{24} (ng/mL)	2.58	1.46	1.771	1.582 –1.983

10 日目：Aviane（EE/LNG 20/100 µg）QD（対照）
21 日目：Aviane（EE/LNG 20/100 µg）QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD（試験）

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。高ビリルビン血症を伴わない無症候性のALT及びAST上昇が，試験を通して数名の被験者で認められた。EE/NGM 35/250 μgをDAA 2剤と併用投与した第1群において，2名の被験者（被験者103及び112）が治験薬の投与中にALT上昇（被験者103はグレード3，被験者112はグレード2）及びAST上昇（被験者103はグレード2，被験者112はグレード1）を発現し，これらのALT及びAST上昇は治験責任医師により臨床的に意義があるとみなされた。EE/LNG 20/100 μgをDAA 2剤と併用投与した第3群において，3名の被験者（被験者302，305及び307）が治験薬の投与中にAST上昇又はビリルビン上昇を伴わない臨床的に意義のないALT上昇（3名すべてでグレード1）を発現した。NETをDAA 2剤と併用投与した第2群においては，ALT，AST又はビリルビンの上昇は認められなかった。本試験において報告された関連する有害事象のパターンと観察された臨床検査値異常により，DAA 2剤とEE含有避妊薬の併用投与がALT及びAST上昇のリスクと関連することが示唆された。対照的に，DAA 2剤とプロゲスチン単独避妊薬の併用投与は，ALT及びAST上昇と関連性はなかった。

結論：

EE，NGM，LNG又はNET含有経口避妊薬のGLE及びPIBの曝露量に対する影響は軽度であった（≤31%）。

GLE及びPIBの反復投与のNETのAUCに対する影響は軽度であり（6%の減少），EE，NG及びNGMNのAUCはそれぞれ28%–40%，63%–68%及び44%増加した。

本試験において報告された有害事象のパターンと観察された臨床検査値異常により，DAA 2剤とEE含有避妊薬との併用投与が無症候性のALT及びAST増加と関連があり，プロゲスチン単独避妊薬との併用投与は関連しないことが示唆された。

M[redacted]-579 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Pravastatin, Rosuvastatin, and Atorvastatin in Combination with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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：

健康被験者におけるプラバスタチン，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの薬物動態に対するグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）併用投与の影響を評価すること。

健康被験者におけるGLE及びPIBの薬物動態に対するプラバスタチン，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの影響を評価すること。

GLE及びPIBとプラバスタチン，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの併用投与による安全性及び忍容性を評価すること。

方法：

本試験は，プラバスタチン，ロスバスタチン又はアトルバスタチンと2種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）との併用投与を評価するための反復投与，非絶食下，非盲検試験である。

第1群：第1期/1日目に，GLE 400 mg及びPIB 120 mgを投与し，その後8日間の休薬期間をおいた。第2期/1から3日目に，プラバスタチン10 mgを1日1回（以下「QD」）投与した。第3期/1から7日目に，GLE 400 mg，PIB 120 mg及びプラバスタチン10 mgを1日1回投与した。

第2群：第1期/1日目に，GLE 400 mg及びPIB 120 mgを投与し，その後6日間の休薬期間をおいた。第2期/1から7日目に，ロスバスタチン5 mgを1日1回投与した。第3期/1から7日目に，GLE 400 mg，PIB 120 mg及びロスバスタチン5 mgを1日1回投与した。

第3群：第1期/1日目に，GLE 400 mg及びPIB 120 mgを投与し，その後7日間の休薬期間をおいた。第2期/1から7日目に，アトルバスタチン10 mgを1日1回投与した。第3期/1から7日目に，GLE 400 mg，PIB 120 mg及びアトルバスタチン10 mgを1日1回投与した。

GLE及びPIBの濃度測定用血液試料を第1，2及び3群において以下のとおり採取した。

- 第1期/1日目：投与前及び投与後48時間まで
- 第3期/1から7日目：投与前及び投与後24時間まで
- 第3期/6日目：投与前

プラバスタチン（第1群）の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。

- 第2期/1日目：投与前及び投与後24時間まで
- 第2期/3日目：投与前及び投与後16時間まで
- 第3期/1から7日目：投与前及び投与後24時間まで

方法（続き）： ・第3期/6日目：投与前 ロスバスタチン（第2群）並びにアトルバスタチン，オルトーハイドロキシアトルバスタチン及びパラーハイドロキシアトルバスタチン（第3群）の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。 ・第2期/1日目：投与前及び投与後24時間まで ・第2期/7日目：投与前及び投与後16時間まで ・第3期/1から7日目：投与前及び投与後24時間まで ・第3期/6日目：投与前
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：36名，組入れ被験者数：36名，試験完了被験者数：34名，安全性評価被験者数：36名，薬物動態評価被験者数：34名
診断と主な組入れ基準： 18歳から55歳の健康な男性及び女性志願者
被験製品，用量/含量/濃度及び投与方法： GLE 100 mg錠；PIB 40 mg錠；プラバスタチン10 mg錠；ロスバスタチン5 mg錠；アトルバスタチン10 mg錠 治験薬はすべて経口投与された。 投与期間： 第1群では11日間，第2及び3群では15日間，被験者は治験薬の反復投与を受けた。
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（以下「T_{max}」）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（以下「AUC」） 安全性：バイタルサイン，身体所見，ECG，臨床検査及び有害事象
統計手法： 薬物動態： スタチンに対するDAAの影響を評価するために，第1群については第2期3日目及び第3期7日目のデータを，第2及び3群については第2期7日目及び第3期7日目のデータを利用してC_{max}及びAUCの自然対数について反復測定解析を実施した。 GLE及びPIBに対するプラバスタチン（第1群），ロスバスタチン（第2群）及びアトルバスタチン（第3群）の影響を評価するために，第1期1日目及び第3期1日目のDAAのデータを利用してC_{max}及びAUCの自然対数について反復測定解析を実施した。 反復測定解析モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値について90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

分析対象物質	第1群 レジメン	薬物動態 パラメータ [b]	中心値		中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
			P3/D1	P1/D1		
GLE	レジメンE	C_{max}	2850	1790	1.59	1.25–2.03
	vs. レジメンA	AUC_{0-24}	8480	5870	1.44	1.25–1.67
PIB	レジメンE	C_{max}	199	160	1.24	1.13–1.37
	vs. レジメンA	AUC_{0-24}	1120	906	1.23	1.13–1.35
			P3/D7	P2/D3		
プラバスタチン	レジメンE	C_{max}	45.6	20.5	2.23	1.87–2.65
	vs. レジメンB	AUC_{0-24}	111	48.4	2.30	1.91–2.76

レジメンA：GLE 400 mg + PIB 120 mg × 1 日間（第1期，1日目）

レジメンB：プラバスタチン 10 mg QD × 3 日間（第2期，1から3日目）

レジメンE：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + プラバスタチン 10 mg QD × 7 日間（第3期，1から7日目）

a. GLE及びPIB：第3期 /1日目：第1期 /1日目；プラバスタチン：第3期 /7日目：第2期 /3日目

b. C_{max} 及び AUC_{0-24} の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

分析対象物質	第2群 レジメン	薬物動態 パラメータ [b]	中心値		中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
			P3/D1	P1/D1		
GLE	レジメンF	C_{max}	2320	1860	1.25	0.93–1.67
	vs. レジメンA	AUC_{0-24}	7340	6070	1.21	0.98–1.49
PIB	レジメンF	C_{max}	208	169	1.23	1.11–1.37
	vs. レジメンA	AUC_{0-24}	1250	1040	1.20	1.12–1.29
			P3/D7	P2/D7		
ロスバスタチン	レジメンF	C_{max}	10.6	1.89	5.62	4.80–6.59
	vs. レジメンC	AUC_{0-24}	37.0	17.2	2.15	1.88–2.46

レジメンA：GLE 400 mg + PIB 120 mg × 1 日間（第1期，1日目）

レジメンC：ロスバスタチン 5 mg QD × 7 日間（第2期，1から7日目）

レジメンF：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD + ロスバスタチン 5 mg QD × 7 日間（第3期，1から7日目）

a. GLE及びPIB：第3期 /1日目：第1期 /1日目；ロスバスタチン：第3期 /7日目：第2期 /7日目

b. C_{max} 及び AUC_{0-24} の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：

分析対象物質	第 3 群 レジメン	薬物動態 パラメータ [b]	中心値		中心値比 [a] 点推定値	中心値比 [a] 90%信頼区間
			P3/D1	P1/D1		
GLE	レジメン G	C_{max}	3260	3640	0.90	0.70–1.15
	vs. レジメン A	AUC_{0-24}	11400	11700	0.97	0.83–1.14
PIB	レジメン G	C_{max}	208	199	1.05	0.91–1.21
	vs. レジメン A	AUC_{0-24}	1320	1220	1.09	0.96–1.23
			P3/D7	P2/D7		
アトルバスタチン	レジメン G	C_{max}	47.0	2.14	22.0	16.4–29.5
	vs. レジメン D	AUC_{0-24}	172	20.8	8.28	6.06–11.3

レジメン A：GLE 400 mg + PIB 120 mg × 1 日間（第 1 期，1 日目）
レジメン D：アトルバスタチン 10 mg QD × 7 日間（第 2 期，1 から 7 日目）
レジメン G：GLE 400 mg QD + PIB 120 mg QD +アトルバスタチン 10 mg QD × 7 日間（第 3 期，1 から 7 日目）
a. GLE 及び PIB：第 3 期 / 1 日目：第 1 期 / 1 日目；アトルバスタチン：第 3 期 / 7 日目：第 2 期 / 7 日目
b. C_{max} 及び AUC_{0-24} の単位は，それぞれ ng/mL 及び ng•h/mL である。

安全性の結果：
検討した治験薬のレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。バイタルサイン，臨床検査測定値及び ECG 測定値に臨床的に意義のある異常は，本試験中認められなかった。被験者が GLE 及び PIB の単独投与又はスタチンとの併用投与のどちらを受けたかに関わらず，GLE 及び PIB の忍容性は同等であった。

結論：
GLE 400 mg 及び PIB 120 mg の定常状態での併用投与により，スタチンの単独投与した場合の中心値に対してプラバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.2 倍及び 2.3 倍となり，ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 5.6 倍及び 2.2 倍となり，アトルバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 22 倍及び 8.3 倍となった。
プラバスタチン 10 mg，ロスバスタチン 5 mg 又はアトルバスタチン 10 mg の定常状態での併用投与により，GLE の C_{max} 及び AUC は同程度又はわずかに増加（59%まで）し，PIB の C_{max} 及び AUC はほとんど影響されなかった（24%以下の増加）。
検討した治験薬のレジメンでは被験者の忍容性はおおむね良好であり，新たな安全性上の問題は確認されなかった。

M[redacted]-721 試験

治験の標題：
A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of the Co-Administration of Simvastatin or Lovastatin with ABT-493 and ABT-530 in Healthy Adult Subjects

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：
本試験の目的は以下のとおりであった。

- 健康被験者におけるシンバスタチン又は lovastatin の薬物動態に対するグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の影響を評価すること。
- 健康被験者における GLE 及び PIB の薬物動態に対するシンバスタチン又は lovastatin の影響を評価すること。
- GLE 及び PIB とシンバスタチン又は lovastatin の併用投与による安全性及び忍容性を評価すること。

方法：
GLE 及び PIB とシンバスタチン又は lovastatin の併用投与を評価するための反復投与，非絶食，非盲検試験である。

	第 1 期		第 2 期	第 3 期
第 1 群 N = 12	1 日目	5 日間以上の休薬	1–3 日目	1–7 日目
	GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与		シンバスタチン 5 mg QD	シンバスタチン 5 mg QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

	第 1 期		第 2 期	第 3 期
第 2 群 N = 12	1 日目	5 日間以上の休薬	1–3 日目	1–7 日目
	GLE 300 mg + PIB 120 mg 単回投与		lovastatin 10 mg QD	lovastatin 10 mg QD + GLE 300 mg QD + PIB 120 mg QD

QD = 1 日 1 回

方法（続き）：

GLE 及び PIB の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。

- 第 1 期 1 日目：投与前及び投与後 48 時間まで
- 第 3 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 3 期 7 日目：投与前及び投与後 48 時間まで

シンバスタチン，シンバスタチンヒドロキシ酸，lovastatin 及び lovastatin acid の濃度測定用血液試料を以下のとおり採取した。

- 第 2 期 1 日目：午前の投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 2 期 3 日目：投与前及び投与後 16 時間まで
- 第 3 期 1 日目：投与前及び投与後 24 時間まで
- 第 3 期 7 日目：投与前及び投与後 48 時間まで

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

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

診断と主な組入れ基準：

18 歳から 55 歳の健康な男性及び女性志願者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

GLE 100 mg 錠；PIB 40 mg 錠；シンバスタチン（Zocor®）5 mg 錠；lovastatin10 mg 錠

すべての治験薬は経口投与された。

投与期間：

GLE 及び PIB を第 1 期 1 日目に単回投与及び第 3 期 1–7 日目に 1 日 1 回（以下「QD」）投与した。

シンバスタチン及び lovastatin を第 2 期 1–3 日目及び第 3 期 1–7 日目に 1 日 1 回投与した。

評価基準：

薬物動態：

GLE 及び PIB：実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_{24}」）及び投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」）

シンバスタチン，シンバスタチンヒドロキシ酸，lovastatin 及び lovastatin acid：C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_{24} 及び C_{24}

安全性：

有害事象，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

統計手法：

薬物動態：

第 1 群ではシンバスタチン及び第 2 群では lovastatin に対する GLE 及び PIB の影響を評価するために，各群について第 2 期 3 日目及び第 3 期 7 日目のデータを利用して C_{max} 及び AUC_{24} の自然対数について反復測定解析を行った。

GLE 及び PIB に対する第 1 群ではシンバスタチン及び第 2 群では lovastatin の影響を評価するために，各群について第 1 期 1 日目及び第 3 期 1 日目のデータを利用して C_{max}，AUC_{24} 及び C_{24} の自然対数について反復測定解析を実施した。

反復測定解析モデルのフレームワーク内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値の 90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 1 群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ[a]	中心値		中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
		P3/D1	P1/D1		
GLE	C_{max}	722	901	0.801	0.647–0.993
	AUC_{24}	2664	2926	0.911	0.784–1.058
PIB	C_{max}	219	228	0.959	0.789–1.167
	AUC_{24}	1299	1183	1.098	0.926–1.302
		P3/D7	P2/D3		
シンバスタチン	C_{max}	1.60	0.802	1.988	1.597–2.475
	AUC_{24}	5.87	2.53	2.321	1.930–2.792
シンバスタチン	C_{max}	6.80	0.635	10.721	7.880–14.588
ヒドロキシ酸	AUC_{24}	21.6	4.83	4.480	3.108–6.458

P3/D1：第 3 期 1 日目，P1/D1：第 1 期 1 日目，P3/D7：第 3 期 7 日目，P2/D3：第 2 期 3 日目

P1/D1 = GLE + PIB（対照）；P3/D1 = GLE + PIB + シンバスタチン（試験）

P2/D3 = シンバスタチン（対照）；P3/D7 = GLE + PIB + シンバスタチン（試験）

a. C_{max} = ng/mL；AUC_{24} = ng•h/mL

第 2 群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ[a]	中心値		中心値比 点推定値	中心値比 90%信頼区間
		P3/D1	P1/D1		
GLE	C_{max}	1386	1037	1.337	0.966–1.851
	AUC_{24}	3847	3529	1.090	0.909–1.308
PIB	C_{max}	237	239	0.991	0.867–1.133
	AUC_{24}	1343	1372	0.979	0.909–1.054
		P3/D7	P2/D3		
lovastatin	C_{max}	2.25	1.92	1.172	0.968–1.419
	AUC_{24}	10.8	6.35	1.699	1.403–2.058
lovastatin acid	C_{max}	47.3	8.25	5.731	4.647–7.069
	AUC_{24}	155	37.8	4.100	3.452–4.871

P3/D1：第 3 期 1 日目，P1/D1：第 1 期 1 日目，P3/D7：第 3 期 7 日目，P2/D3：第 2 期 3 日目

P1/D1 = GLE + PIB（対照）；P3/D1 = GLE + PIB + lovastatin（試験）

P2/D3 = lovastatin（対照）；P3/D7 = GLE + PIB + lovastatin（試験）

a. C_{max} = ng/mL；AUC_{24} = ng•h/mL

要約 / 結論（続き）

安全性の結果：

検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，新たな安全性上の問題は本試験からは確認されなかった。

結論：

GLE 及び PIB との併用投与はシンバスタチン，lovastatin 及びそれらの活性代謝物の曝露量を増加させた。シンバスタチンを GLE 及び PIB と併用投与した場合，シンバスタチンの単独投与と比較して，シンバスタチンの C_{max} 及び AUC は増加して，それぞれ 2 倍及び 2.3 倍になり，シンバスタチンヒドロキシ酸の C_{max} 及び AUC は増加して，それぞれ 10.7 倍及び 4.5 倍になった。lovastatin を GLE 及び PIB と併用投与した場合，lovastatin の単独投与と比較して，lovastatin の C_{max} 及び AUC は，それぞれ 17%及び 70%増加し，lovastatin acid の C_{max} 及び AUC は増加して，それぞれ 5.7 倍及び 4.1 倍になった。

シンバスタチン及び lovastatin の GLE の曝露量に対する影響はごくわずかで（34%未満の差），PIB の曝露量には影響しなかった（10%未満の差）。

M[redacted]-715 試験

治験の標題： A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Effect of Acid Reducing Agent on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-493/ABT-530 in Healthy Adult Subjects	
治験責任医師： [redacted]	
治験実施施設： AbbVie Clinical Pharmacology Research Unit（米国）	
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：

- 健康被験者を対象として，プロトンポンプ阻害剤で強力な胃 pH 変化剤であるオメプラゾールのような酸抑制剤がグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）/ピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）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

方法：

GLE/PIB とオメプラゾールの併用投与を評価するための反復投与，非盲検試験である。

第 1 群 （N = 12）		
第 1 期	第 2 期	
1 日目	1–5 日目	6 日目
GLE/PIB 300 mg/120 mg （AM，非絶食）	オメプラゾール 20 mg QD （AM，絶食）	オメプラゾール 20 mg QD （絶食） + GLE/PIB 300 mg/120 mg （AM，非絶食）

第 2 群 （N = 12）		
第 1 期	第 2 期	
1 日目	1–5 日目	6 日目
GLE/PIB 300 mg/120 mg （AM，非絶食）	オメプラゾール 40 mg QD （AM，絶食）	オメプラゾール 40 mg QD （絶食） + GLE/PIB 300 mg/120 mg （AM，非絶食）

第 3 群 （N = 12）		
第 1 期	第 2 期	
1 日目	1–5 日目	6 日目
GLE/PIB 300 mg/120 mg （AM，非絶食）	オメプラゾール 40 mg QD （PM，絶食）	GLE/PIB 300 mg/120 mg （AM，非絶食）

AM = 朝；PM = 夕方；QD = 1 日 1 回

GLE及びPIB（第1，2及び3群）の濃度測定用血液試料は，以下のとおり採取した。 • 第1期1日目：投与前及び投与後48時間まで • 第2期6日目：投与前及び直接作用型抗ウイルス剤，すなわちGLE及びPIB投与後48時間まで又はオメプラゾール投与後49.5時間まで オメプラゾール（第1及び2群）の濃度測定用血液試料は，以下のとおり採取した。 • 第2期5日目：投与前及び投与後24時間まで • 第2期6日目（第2群のみ）：投与前及び投与後25.5時間まで
被験者数（計画被験者数と解析被験者数）： 計画被験者数：36名，組入れ被験者数：36名，試験完了被験者数：36名，安全性評価被験者数：36名，薬物動態評価被験者数：33名
診断と主な組入れ基準： 18歳から55歳の健康な男性及び女性志願者
被験製品，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法： GLE/PIB 100/40 mg [redacted]錠；オメプラゾール20 mg遅延放出製剤 すべての治験薬は，経口投与された。 投与期間： 各群（第1–3群）において，被験者はGLE/PIB 300 mg/120 mgの単回投与を2回受けた。 第1群では，被験者はオメプラゾール20 mgを1日1回（以下「QD」）6日間投与した。第2群では，被験者はオメプラゾール40 mgを1日1回6日間投与した。第3群では，被験者はオメプラゾール40 mgを1日1回夕方に5日間投与された。
評価基準： 薬物動態： GLE及びPIB（第1–3群）：実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max}到達時間（以下「T_{max}」），終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」），0時間から最終測定可能濃度時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「AUC_t」）及び0時間から無限大までのAUC（以下「AUC_∞」） オメプラゾール（第1群）：C_{max}，T_{max}，24時間後の血漿中濃度（C_{24}）及び0時間から24時間までのAUC（以下「AUC_{24}」） オメプラゾール（第2群）：C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_t［AUC_t：5日目についてはAUC_{24}及び6日目については0時間から25.5時間までのAUC（以下「$AUC_{25.5}$」）］ 安全性： 有害事象，身体所見，バイタルサイン，12誘導心電図（以下「ECG」）及び臨床検査
統計手法： 薬物動態： 各群内において，GLE/PIBに対するオメプラゾールの影響を評価するために，第1期1日目及び第2期6日目のデータを利用して，GLE及びPIBのC_{max}，AUC_t及びAUC_∞の自然対数について反復測定解析を行った。 反復測定解析モデルの枠組み内で得られた対数スケールにおいて，最小二乗平均の差についての信頼区間の上限及び下限の真数を取ることにより，これらの比の算出値について90%信頼区間を得た。

要約 / 結論

薬物動態の結果：

第 1 群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比 [a]	
		P2/D6	P1/D1	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	848	1090	0.778	0.604–1.003
	AUC_t (ng•h/mL)	2624	3720	0.705	0.580–0.857
	AUC_∞ (ng•h/mL)	2627	3723	0.706	0.581–0.857
PIB	C_{max} (ng/mL)	215	214	1.003	0.828–1.215
	AUC_t (ng•h/mL)	1280	1326	0.965	0.794–1.174
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1333	1377	0.968	0.795–1.179

P1/D1 = 第 1 期 1 日目；P2/D6 = 第 2 期 6 日目

P1/D1 = GLE/PIB 300 mg/120 mg（対照）

P2/D6 = GLE/PIB 300 mg/120 mg + オメプラゾール 20 mg QD（試験）

a. P2/D6 : P1/D1

第 2 群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値		中心値比 [a]	
		P2/D6	P1/D1	点推定値	90%信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	278	784	0.355	0.214–0.589
	AUC_t (ng•h/mL)	1285	2632	0.488	0.353–0.676
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1288	2635	0.489	0.353–0.676
PIB	C_{max} (ng/mL)	136	160	0.851	0.701–1.033
	AUC_t (ng•h/mL)	1042	912	1.143	0.931–1.402
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1088	950	1.145	0.935–1.403

P1/D1 = 第 1 期 1 日目；P2/D6 = 第 2 期 6 日目

P1/D1 = GLE/PIB 300 mg/120 mg（対照）

P2/D6 = GLE/PIB 300 mg/120 mg + オメプラゾール 40 mg QD（試験）

a. P2/D6 : P1/D1

要約 / 結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
第3群：

分析対象物質	薬物動態パラメータ（単位）	中心値 P2/D6	中心値 P1/D1	中心値比[a] 点推定値	中心値比[a] 90%信頼区間
GLE	C_{max} (ng/mL)	317	592	0.535	0.438–0.654
	AUC_t (ng•h/mL)	1134	2210	0.513	0.448–0.587
	AUC_∞ (ng•h/mL)	1137	2212	0.514	0.449–0.589
PIB	C_{max} (ng/mL)	148	159	0.928	0.788–1.094
	AUC_t (ng•h/mL)	936	933	1.003	0.845–1.190
	AUC_∞ (ng•h/mL)	984	973	1.011	0.852–1.201

P1/D1 = 第1期1日目；P2/D6 = 第2期6日目
P1/D1 = GLE/PIB 300 mg/120 mg（対照）
P2/D6 = GLE/PIB 300 mg/120 mg + オメプラゾール 40 mg QD 夕方投与（試験）
a. P2/D6：P1/D1

安全性：
検討したレジメンでは被験者に対する忍容性はおおむね良好であった。臨床的に意義のあるバイタルサイン，ECG 又は臨床検査値は，試験を通して認められなかった。報告された有害事象に一定のパターンは認められず，本試験からは新たな安全性上の問題は特定されなかった。

結論：
GLE/PIB とオメプラゾール 20 mg QD を併用投与したとき，GLE 及び PIB の単独投与と比較して，GLE の曝露量，すなわち C_{max} 及び AUC_∞ はそれぞれ 22%及び 29%減少したのに対し，PIB の曝露量は同程度であった（4%未満の減少）。
GLE/PIB とオメプラゾール 40 mg QD を併用投与したところ，GLE 及び PIB の単独投与と比較して，GLE の曝露量，すなわち C_{max} 及び AUC_∞ はそれぞれ 64%及び 51%減少したのに対し，PIB の曝露量は同程度であった（15%以下の差）。
GLE/PIB と 12 時間あけて夕方にオメプラゾール 40 mg QD を併用投与したところ，GLE 及び PIB の単独投与と比較して，GLE の曝露量，すなわち C_{max} 及び AUC_∞ はそれぞれ 46%及び 49%減少したのに対し，PIB の曝露量は同程度であった（7%未満の減少）。

M[redacted]-602 試験

治験の標題：
An Open-Label Phase 1 Study to Assess Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Co-administration of Methadone or Buprenorphine/Naloxone in Combination with ABT-493 and ABT-530 in Subjects on Stable Maintenance Therapy

治験責任医師：
[redacted]

治験実施施設：
[redacted]（カナダ）

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間：	開発のフェーズ：
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	第 I 相

目的：
- メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの薬物動態に対するグレカプレビル水和物（ABT-493，以下「GLE」）及びピブレンタスビル（ABT-530，以下「PIB」）の影響を評価すること
- メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの安定維持療法の薬力学的効果に対する GLE 及び PIB の影響を評価すること
- メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの安定維持療法中における GLE 及び PIB とメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの併用投与の安全性及び忍容性を評価すること
- メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンと併用投与した時の GLE 及び PIB の薬物動態をキャラクタライズすること。

方法：
本試験は，安定維持療法中の被験者を対象とした 2 種類の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）である GLE + PIB 併用投与のメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンに及ぼす影響を評価するための第 I 相，単施設，反復投与，非盲検，逐次試験であった。
第 1 群には，メサドンと GLE + PIB の 2 種類の DAA レジメンが含まれた。
第 2 群には，ブプレノルフィン / ナロキソンと GLE + PIB の 2 種類の DAA レジメンが含まれた。

	レジメン			
	第 1 期	第 2 期		追跡調査
試験群	試験 1–9 日目	試験 1–7 日目	試験 8–10 日目	18 日目
第 1 群	メサドン	メサドン +2 種類の DAA	メサドン	追跡調査来院
第 2 群	ブプレノルフィン / ナロキソン	ブプレノルフィン / ナロキソン +2 種類の DAA	ブプレノルフィン / ナロキソン	追跡調査来院

注：本試験には計 24 名の被験者が登録された。

方法（続き）：

全ての群で，治験薬は第 1 期の試験 1 日目に投与を開始した。

群	被験者数 (N = 24)	レジメン	
		第 1 期	第 2 期
1	12	A	C
2	12	B	D

投与レジメン

レジメン A　試験 1–9 日目：メサドンを 1 日 1 回（以下「QD」）投与した（処方医師の指示に従う）。

レジメン B　試験 1–9 日目：ブプレノルフィン / ナロキソンを QD 投与した（処方医師の指示に従う）。

レジメン C　試験 1–7 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg + メサドンを QD 投与した（処方医師の指示に従う）。
試験 8–10 日目：メサドンを QD 投与した（処方医師の指示に従う）。

レジメン D　試験 1–7 日目：GLE 300 mg + PIB 120 mg + ブプレノルフィン / ナロキソンを QD 投与した（処方医師の指示に従う）。
試験 8–10 日目：ブプレノルフィン / ナロキソンを QD 投与した（処方医師の指示に従う）。

被験者を治験実施施設に入院させ，試験中約 20 日間連続で管理した。被験者は試験–1 日目の午後に入院し，すべての試験手順の完了後，第 2 期試験 10 日目の予定された試験手順の完了後に退院した。

被験者は試験 18 日目に安全性の確認のための追跡調査で来院した（被験者の予定に配慮し，来院日には+2 日の許容範囲が設けられた）。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）

計画被験者数：24 名，組入れ被験者数：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：23 名

診断と主な組入れ基準：

1. 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性を組入れ可能とした。
2. 以下のいずれかの維持療法を処方された者
   - スクリーニング前 14 日以上メサドンを 20 mg から 120 mg の安定した個別化用量で QD 経口投与
     又は
   - スクリーニング前 14 日以上ブプレノルフィン / ナロキソンを 24 mg/6 mg までの安定した個別化用量で QD 経口又は舌下投与
3. 処方医師の指示に従ってメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンを服用すること及びスクリーニングから第 2 期試験 18 日目（又は被験者が試験を中止した日）のすべての試験関連手順が完了するまで現在のメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの用量を維持することに同意した者
4. 試験に登録される前に治験依頼者から提供された日記に試験–7 日目から試験–1 日目までメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの毎日の投与を記録することに同意した者
5. 試験に参加することについてメサドン維持プログラム又はブプレノルフィン / ナロキソン維持プログラムにおいて登録確認の許可に同意し，試験後に連続した維持療法を保証するために依存症治療医師と治療継続方法について話し合うことに同意した者

被験製品，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： すべての治験薬は経口投与された。 GLE 錠，バルク製品ロット番号 [redacted] PIB 錠，バルク製品ロット番号 [redacted] メサドン：依存症治療医師により処方された 20 から 120 mg（第 1 群） ブプレノルフィン：依存症治療医師により処方された 24 mg までの舌下フィルム又は錠剤（第 2 群） ナロキソン：依存症治療医師により処方された 6 mg までの舌下フィルム又は錠剤（第 2 群）
投与期間： 第 1 群： 試験–7 日目から試験–1 日目の 7 日間，被験者はメサドン投与を日記に記録した。被験者は試験–1 日目に治験実施施設に入院した。すべてのスクリーニング手順を首尾よく完了した後，メサドンを第 1 期の試験 1 日目から第 2 期の試験 10 日目までの 19 日間，処方医師の指示に従い投与された。被験者は，第 2 期の試験 1 日目から 7 日目までの 7 日間 GLE＋PIB も投与された。 第 2 群： 試験–7 日目から試験–1 日目の 7 日間，被験者はブプレノルフィン / ナロキソン投与を日記に記録した。被験者は試験–1 日目に治験実施施設に入院した。すべてのスクリーニング手順を首尾よく完了した後，ブプレノルフィン / ナロキソンを第 1 期の試験 1 日目から第 2 期の試験 10 日目までの 19 日間，処方医師の指示に従い投与された。被験者は，第 2 期の試験 1 日目から試験 7 日目までの 7 日間 GLE＋PIB も投与された。
評価基準： 薬物動態： GLE，PIB，(R)-メサドン，(S)-メサドン，ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの薬物動態パラメータは，実測最高血漿中濃度（以下「C_{max}」），C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」），投与 24 時間後の血漿中濃度（以下「C_{24}」）及び投与 0 時間から 24 時間の血漿中濃度–時間曲線下面積（以下「AUC_{0-24}」）を含み，血漿中濃度－時間データ及びノンコンパートメント法を用いて算出した。見かけの終末相消失速度定数（以下「β」）及び終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）（DAA のみ）も，ノンコンパートメント法を用いて算出した。(R)-メサドン，(S)-メサドン，ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの C_{max}，AUC_{0-24} 及び C_{24} は，被験者間でメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンの用量が異なることを考慮し，用量で標準化した。 薬力学： 短期オピオイド離脱症状スケール（以下「SOWS」），薬物（ヘロイン）渇望質問票（以下「DDQ」）及び瞳孔の反応と大きさを評価するための瞳孔測定を，メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソン投与に関連した時間として特定の時点と関連づけた。 安全性： 安全性は，有害事象，身体所見，バイタルサイン，心電図（以下「ECG」）及び臨床検査の結果に基づき評価した。

統計手法：

薬物動態：

GLE，PIB，(R)-メサドン，(S)-メサドン，ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者別及びそれぞれの化合物の投与を含むレジメン別に一覧表とし，要約統計量を採取時点別及びパラメータ別に算出した。

薬物動態パラメータの C_{max}，C_{24} 及び AUC について，各群の第 1 期試験 9 日目及び第 2 期試験 7 日目からのデータを用いて，定常状態の GLE + PIB の(R)-メサドン，(S)-メサドン，ブプレノルフィン，ノルブプレノルフィン及びナロキソンに対する影響を評価するために，反復測定解析を行った。第 2 群におけるすべての被験者の両評価時点でのナロキソンの C_{24} は 0 であることから，C_{24} は解析しなかった。ナロキソンの AUC_{0-24} は測定可能な血漿中濃度の最終時点以降のすべての評価時点の濃度を 0 として算出した。各群について別々の解析を実施した。C_{max}，C_{24} 及び AUC については対数変換を用いた。

薬力学：

メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンについて瞳孔測定及び個々の SOWS 及び DDQ の合計を評価時点別に一覧表とし，要約統計量を各群の各評価時点で算出した。各群について，メサドン又はブプレノルフィン / ナロキソン単独投与とメサドン又はブプレノルフィン / ナロキソンと DAA 併用投与の傾向を比較するために図示した。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）を用いてコード化した。試験投与下で発現した有害事象（すなわち，治験薬投与開始後に発現又は重症度が悪化した事象すべて）（以下「TEAE」）を示した被験者の数及び百分率を各群について以下の 2 つの試験期間区分に分けて，主要器官別大分類（以下「SOC」）別及び MedDRA 基本語別に一覧表とした。

- 第 1 群：2 つの試験期間区分：メサドンについては第 1 期試験 1–9 日目，メサドン及び DAA 併用投与については第 2 期試験 1 日目から試験終了まで
- 第 2 群：2 つの試験期間区分：ブプレノルフィン / ナロキソンについては第 1 期試験 1–9 日目，ブプレノルフィン / ナロキソン及び DAA 併用投与については第 2 期試験 1 日目から試験終了まで

TEAE が報告された被験者数の一覧表は，また重症度別及び治験薬との関連性別に分類して示した。所定の MedDRA 基本語に対して 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，最も重度である事象に対する用語で 1 回のみ計上した。ある 1 つの SOC 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。

あらかじめ定義した基準に従い，臨床検査値及びバイタルサインの測定値について「極めて高値」又は「極めて低値」を特定した。