

400 mg + PIB 160 mg に基づいているが、肝硬変又は非肝硬変患者における GLE/PIB 300 mg/120 mg レジメンに適用できる (2.7.2.3.6.4 項)。

GLE 300 mg + PIB 120 mg 投与時と比べて GLE 700 mg + PIB 160 mg 投与時の GLE の曝露量の大きな増加は、CYP3A 又は CYP1A2 の阻害ポテンシャルの中等度の増加とのみ関連づけられた (M-380 及び M-605 試験)。HCV 感染肝硬変日本人患者で増加した GLE の曝露量は、GLE/PIB 300 mg/120 mg レジメンの CYP 阻害ポテンシャルにいかなる臨床的に意義のある影響も及ぼさないと予想される。

PIB は GLE に比べて 7 倍強力な UGT1A1 の阻害剤であり (R&D/16/1472), M-593 試験において認められた弱い UGT1A1 の阻害を担う主たる薬剤である。患者集団間において PIB の曝露量が同程度であるため、GLE/PIB による UGT1A1 の阻害は HCV 感染肝硬変又は非肝硬変日本人被験者において同程度であることが予想される。

第 III 相試験における GLE/PIB の安全性プロファイルは、HCV 感染肝硬変又は非肝硬変日本人患者において類似していた (R&D/16/0833)。

2.7.2.3.6.1.2 メカニズムに基づく DDI を受ける側としての GLE 及び PIB

他の医薬品によるトランスポーター及び酵素のメカニズムに基づく阻害又は誘導を受ける側として GLE 及び PIB を評価するための DDI 試験リストを表 2.7.2-23 に示す。

表 2.7.2-23. DDI を受ける側として GLE 及び PIB を評価した試験

Transporter or Enzyme	Mechanism	Evaluated Inducer/Inhibitor (Study Number[s])
P-gp/CYP3A	Induction	Rifampin (M-723), carbamazepine (M-724)
	Inhibition	Rifampin (M-723), cyclosporine (M-584, M-605) ^a , atazanavir + ritonavir (M-603) ^a , darunavir + ritonavir (M-577) ^a , lopinavir/ritonavir (M-587) ^a , cobicistat (M-584) ^{a,b}
OATP1B1/1B3	Inhibition	Rifampin (M-723), cyclosporine (M-584, M-605) ^a , atazanavir + ritonavir (M-603) ^a , darunavir + ritonavir (M-577) ^a , lopinavir/ritonavir (M-587) ^a , elvitegravir/cobicistat (M-584) ^{a,b}
BCRP	Inhibition	Cyclosporine (M-584, M-605) ^a , atazanavir + ritonavir (M-603) ^a , darunavir + ritonavir (M-577) ^a , lopinavir/ritonavir (M-587) ^a , cobicistat (M-584) ^{a,b}
UGT1A1	Inhibition	Atazanavir + ritonavir (M-603)

a. Evaluated as commonly administered comedication in Section 2.7.2.2.6.

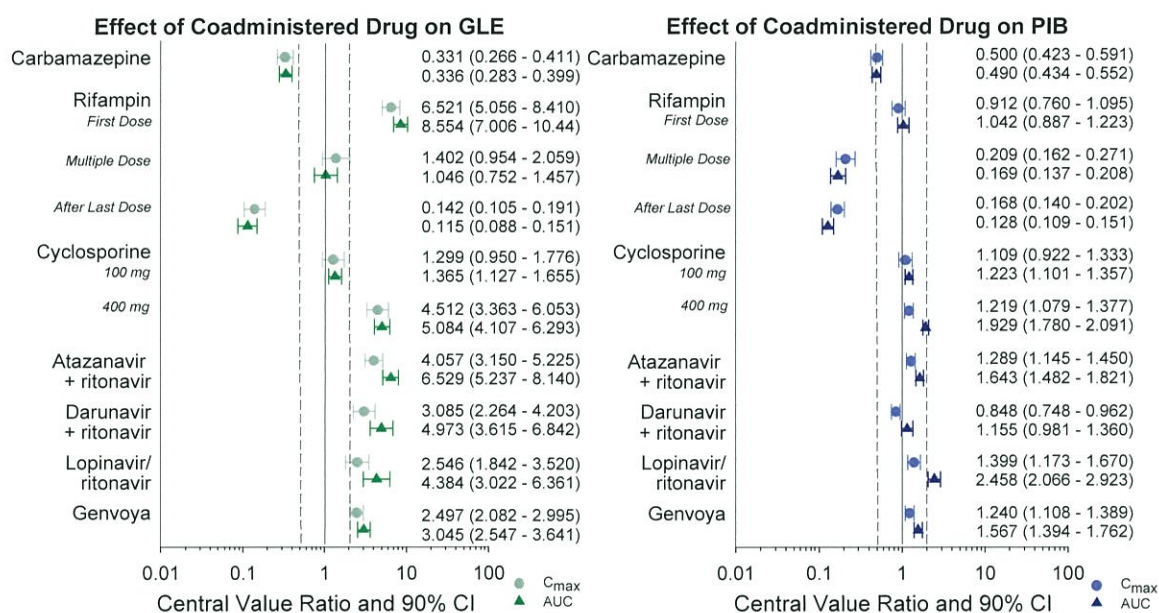
b. Evaluated as part of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

表 2.7.2-23 に示すように、通常併用投与される薬剤として評価したいくつかの薬剤は、GLE/PIB と相互作用する可能性のあるトランスポーター又は酵素の阻害剤でもある。

評価した医薬品の多くは同時に複数の薬物トランスポーター及び / 又は薬物代謝酵素を阻害又は誘導する。GLE 及び PIB は *in vitro* でわずかに代謝され、ヒト ADME 試験において未変化の GLE 又は PIB は血漿中で観測された唯一の化学種であった。しかし、両薬物は複数のトランスポーターの重要な基質である。併用薬がトランスポーター及び酵素の両方に影響する場合、GLE 及び PIB の曝露量変化はおおむねトランスポーターの関与によるものであった。

メカニズムに基づく DDI を受ける側としての GLE 及び PIB の役割を図 2.7.2-53 にまとめる。

図 2.7.2-53. トランスポーター / 酵素阻害剤又は誘導剤併用時の非併用時に対する GLE 及び PIB の相対的バイオアベイラビリティ



Genvoya: elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir AF

DAA に及ぼすトランスポーター / 酵素誘導の影響

P-gp 及び CYP3A は、カルバマゼピン、リファンピシン及びエファビレンツなどの通常検討される誘導剤により同時に誘導される。リファンピシンはまた OATP1B1/1B3 及び P-gp を阻害する。GLE 及び PIB をリファンピシンと併用投与したとき、P-gp 及び / 又は OATP の基質として、誘導の最大効果は観測されない。リファンピシンは OATP1B1/1B3 の競合阻害剤として作用するが、P-gp/CYP3A のメカニズムに基づく誘導剤である。P-gp/CYP3A 誘導効果を同時に起こる阻害から分離するため、リファンピシン最終投与後 24 時間の GLE 及び PIB の投与を選択した。GLE 及び PIB のカルバマゼピンとの併用又はリファンピシン最終投与後の併用は GLE の曝露量を 66%–88%減少させ、PIB の曝露量を 50%–87%減少させた (M-723 及び M-724 試験)。

M-597 試験は既にエファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF を投与されている HIV-1 感染被験者において実施されたので、DAA に及ぼすエファビレンツの影響を直接評価していない。しかし、エファビレンツを含むレジメンとの併用時の GLE 及び PIB の曝露量は、他の第 I 相試験での健康被験者における平均曝露量よりも 69%–71%低かった (R&D/16/0237)。GLE 及び PIB とエムトリシタビン及びテノホビルとの間にメカニズムに基づく相互作用は予想されないため、GLE 及び PIB の曝露量の減少はエファビレンツに起因するものである。

ヒト ADME に関する M-890 試験で、GLE 及び PIB は血漿中に観測された唯一の化学種であった。GLE は *in vitro* で CYP 酵素によりわずかに代謝され、代謝は *in vivo* で副次的な役割を果たす。PIB は *in vivo* で代謝されない。GLE 及び PIB はいずれも P-gp の基質であり、これらの誘導剤と併用投与したとき P-gp の誘導は GLE 及び PIB の曝露量の減少の原因になり得る。

リファンピシン及びカルバマゼピンは P-gp/CYP3A の強力な誘導剤である。健康被験者においてカルバマゼピンと併用した GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 投与時の曝露量 (M-724 試験) は、GLE 200 mg + PIB 80 mg 投与時と同程度であった (M-432 試験)。第 II 相試験において HCV ジェノタイプ (以下「GT」) 1, GT4, GT5 及び GT6 感染欧米人被験者で評価された GLE/PIB 200 mg/80 mg に対する部分修正した治療意図の原理による (mITT) SVR12 率は、より低い曝露量にもかかわらずこの集団で 90%以上を維持していた (M15-410 試験)。しかし、有効性の結果を最大化するため GLE 及び PIB を St. John's wort を含む強力又は中等度の P-gp/CYP3A の誘導剤と併用投与することは注意とする。GLE 及び PIB の曝露量の減少が最大 88%起こる可能性があるため、GLE/PIB をリファンピシンとともに使用することは禁忌である。

GLE 及び PIB に及ぼす酵素又はトランスポーター阻害の影響

CYP/UGT 酵素阻害剤

前臨床試験において GLE は大部分が CYP3A によりわずかに代謝されたが、PIB は代謝されなかった。ヒト ADME に関する M-890 試験において、血漿中には未変化の GLE 又は PIB のみが検出されたが、糞中には GLE の酸化代謝物が同定され、GLE の体内動態において代謝は副次的な役割を果たすことが示された。選択的な酵素阻害剤との臨床薬理試験を実施しなかったが、DDI 試験で認められた GLE 及び / 又は PIB の増加は、一般的に薬物代謝酵素よりもトランスポーターの阻害に起因していた。CYP 又は UGT 酵素のみの阻害は GLE/PIB の曝露量に影響を及ぼさないと予想される。

OATP, P-gp 及び BCRP の阻害剤

GLE 及び PIB は OATP1B1/1B3, P-gp 及び / 又は BCRP などの複数のトランスポーターの基質である。様々な効力の酵素及びトランスポーター阻害剤との DDI 試験を実施した。OATP1B1/1B3 は初回投与のリファンピシン、シクロスポリン (400 mg) , アタザナビルにより強力に阻害され、より少ない程度でロピナビル, ダルナビル, エルビテグラビル及びコビシスタットにより阻害される。P-gp は初回投与のリファンピシン, シクロスポリン, リトナビル及びコビシスタットにより阻害される。BCRP はシクロスポリン, リトナビル及びコビシスタットにより阻害される。

GLE + PIB を OATP の強力な阻害剤と併用投与したとき、GLE の曝露量は GLE + PIB 単独投与の 4.1–8.6 倍になった (M-723 試験における初回投与のリファンピシン, M-605 試験におけるシクロスポリン 400 mg 及び M-603 試験におけるアタザナビル + リトナビル)。PIB の曝露量は初回投与のリファンピシンにより影響を受けなかった (9%以下の差) ので、PIB は OTP1B1/1B3 の基質でないことが確認された (2.7.2.3.6.1.1 項)。リトナビルによりブーストされたダルナビル又はロピナビルは GLE の曝露量を最大で 5 倍増加させた (M-577 及び M-587 試験)。GLE は広いセーフティマージンを有し、GLE の曝露量の 6 倍以下の増加は臨床的に意義のある安全性のリスクを示さないことが予想される (2.7.2.3.6.5 項)。HCV 感染肝硬変患者における GLE の曝露量は非肝硬変患者よりも 160%高かった。ブーストされたダルナビル及びロピナビルレジメンを含む OATP の強力な阻害剤の主な懸念は肝硬変の集団にあり、非肝硬変又は相互作用する薬物がない正常な被験者においても GLE の曝露量は最大 13 倍になる可能性がある。第 III 相試験において、GLE 及び PIB 併用治療を受けた唯一名の HCV 感染日本人被験者 (1/322 名, 0.3%) にグレード 2 のベースライン後 ALT 上昇が認められた (R&D/16/0833)。GLE 700 mg を投与された 12 名の健康日本人被験者 (M-066 試験) において、GLE の曝露量は GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与された HCV 感染非肝硬変日本人被験者で観測された GLE の曝露量の約 5.8 倍であった。それらの健康日本人被験者にグレード 2 又はグレード 3 の ALT 又は総ビリルビン上昇は認められなかった。GLE を 700 mg 以上投与された少数の白人健康被験者において、GLE の高い曝露量がグレード 3 の ALT 及び総ビリルビン上昇と関連することが見いだされた (M-586 及び M-066 試験)。日本人被験者を対象とした第 III 相試験において、1 名の被験者 (1/332 名, 0.3%) にグレード 3 のビリルビン上昇が認められた。非肝硬変日本人患者の 8 倍を超える GLE の幾何平均曝露量において、グレード 3 のビリルビン上昇の発現率は 0%であった。日本人被験者における曝露量-安全性反応解析の詳細を 2.7.2.3.9 項に記述する。リファンピシン及びアタザナビル + リトナビルを除き、他の OATP1B1/1B3 の強力な阻害剤 (例えばシクロスポリン 400 mg) は、GLE の曝露量をリトナビルでブーストしたダルナビル又はロピナビルレジメンと同程度増加させる可能性がある。エルビテグラビル / コピシタット / エムトリシタピン / テノホビル アラフェナミドとの併用で GLE の曝露量は 3 倍まで増加し (M-584 試験)、肝硬変及び非肝硬変患者のいずれに対しても安全であるとした曝露量の範囲内にある (2.7.2.3.6.5 項)。

GLE (M-356 試験) 又は PIB (M-355 試験) 単剤投与による FIH 試験において、リトナビルは GLE 200 mg 投与時の曝露量を 100%増加させ、PIB 120 mg 投与時の曝露量を 89%増加させた。そのメカニズムはリトナビルを介する P-gp の阻害であると考えられている。GLE は P-gp 及び BCRP の強力な阻害剤であり、GLE 300 mg と併用投与した PIB 120 mg の曝露量はリトナビルとの併用時よりも大きく最大で 3.1 倍であった (M-432 試験)。

GLE 300 mg の用量で GLE は腸の P-gp 及び BCRP の阻害を飽和すると考えられ、このことはシクロスポリン 100 mg の併用時又は非併用時に PIB の曝露量が同程度であること (22%以下の差, M-584 試験)、リファンピシン単回併用投与時又は非併用投与時に PIB の曝露量が同程度であること (9%以下の差, M-723 試験) 及び GLE 300 mg 又は 400 mg により PIB の曝露量が

同程度増加すること (R&D/16/0237) により支持される。GLE 及び PIB の P-gp の阻害ポテンシャルは腸以外の組織ではより低く、GLE の臨床用量で肝臓を含む体内のいたるところで発現している P-gp 又は BCRP を阻害するのに十分でないと考えられる。

GLE 及び PIB をシクロスポリン 400 mg と併用投与したとき (M-605 試験), リトナビルでブーストしたダルナビル (M-577 試験) を除くリトナビル又はコビススタットでブーストした抗 HIV レジメン (M-587, M-603 及び M-584 試験) で PIB の曝露量 (AUC による評価) は増加して 1.2-2.5 倍以上になった。PIB の曝露量の増加を観測した試験において、リトナビル又はコビススタットに関する 24 時間にわたる平均総 AUC は約 12000 ng•h/mL であったが、PIB に影響を及ぼさなかったダルナビル + リトナビルに関しては約 8000 ng•h/mL に過ぎなかった。リトナビル及びコビススタットの全身曝露量と PIB の曝露量との間に認められた相関関係より、リトナビル及びコビススタットを介する PIB の増加は肝細胞膜の毛細胆管膜上の P-gp 及び / 又は BCRP の阻害によって起こる可能性がある。

腸の P-gp 又は BCRP トランスポーター及び CYP 又は UGT 酵素の阻害剤と併用投与するとき GLE/PIB の用量調節は必要ない。DDI 試験における安全性の知見により、GLE/PIB とアタザナビルの併用は禁忌である。現在認められている安全性プロファイルにより GLE の曝露量の 10 倍の増加が支持されているが、追加の安全性データは、リトナビルでブーストされた HIV プロテアーゼ阻害剤又はシクロスポリン 400 mg のような OATP の強力な阻害剤の使用をよりよく支持するのに役立つと考えられる。したがって、GLE/PIB をリトナビルでブーストされた HIV プロテアーゼ阻害剤又はシクロスポリン 400 mg と併用することを推奨しない。GLE の曝露量をより少ない程度しか増加させないエルビテグラビル / コビススタットを含むレジメンに対しては GLE/PIB の用量調節は必要ない。

2.7.2.3.6.2 通常併用投与される薬剤との DDI 試験

通常処方される薬剤とともに実施した DDI 試験を表 2.7.2-24 に示す。

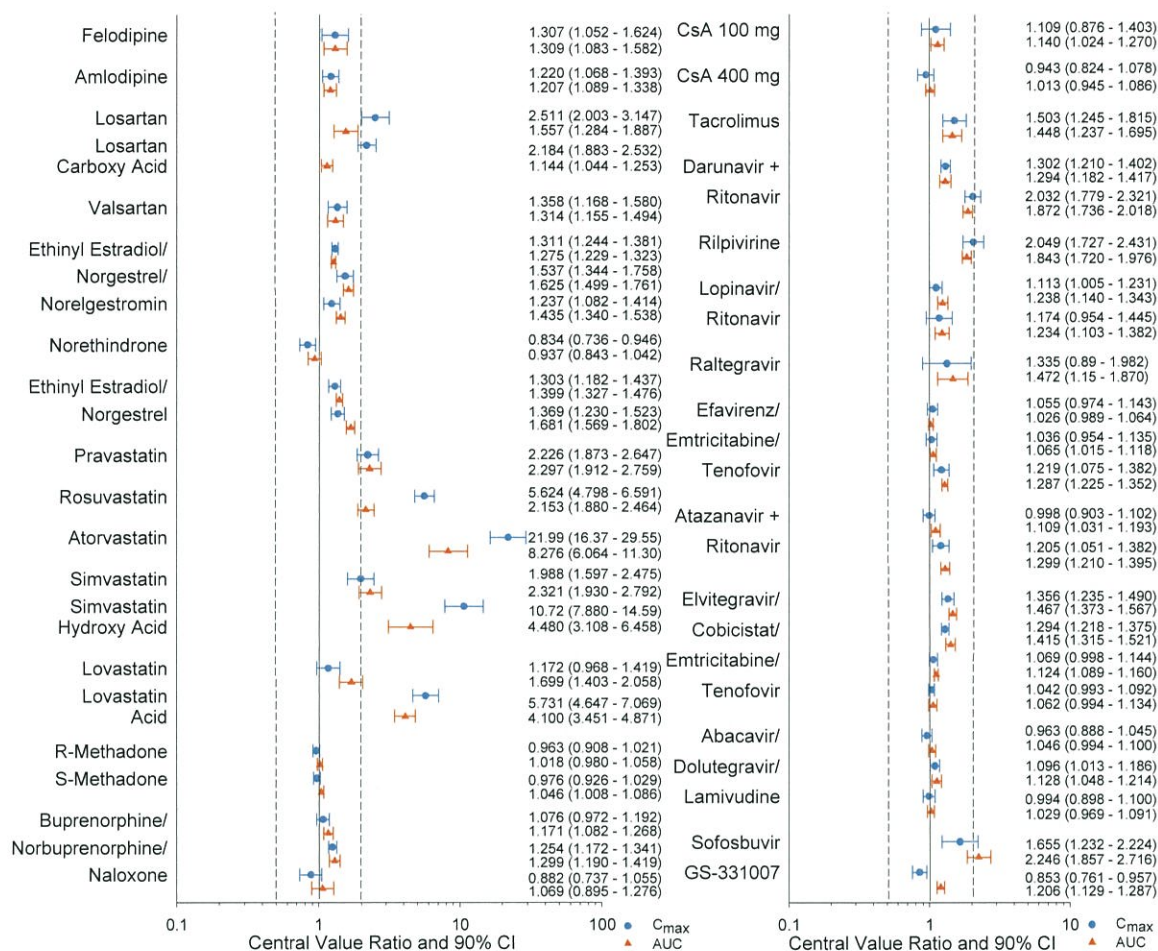
表 2.7.2-24. GLE 及び PIB の通常併用される薬剤との DDI 試験

Drug Class	Evaluated Interactions (Study)
Calcium Channel Blockers	Felodipine (M-578), amlodipine (M-578)
Angiotensin Receptor-II Blockers	Losartan (M-599), valsartan (M-599)
Oral Contraceptives	Ethinyl estradiol/norgestimate (M-598), norethindrone (M-598), ethinyl estradiol/levonorgestrel (M-598)
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Pravastatin (M-579), rosuvastatin (M-579), atorvastatin (M-579), simvastatin (M-721), lovastatin (M-721)
Acid-Reducing Agents	Omeprazole (M-715)
Opioid Replacement Therapy	Methadone (M-602), buprenorphine/naloxone (M-602)
Immunosuppressants	Cyclosporine (M-584, M-605), tacrolimus (M-592)
HIV Drugs	Darunavir + ritonavir (M-577), rilpivirine (M-577), lopinavir + ritonavir (M-587), raltegravir (M-593), efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF (M-597), atazanavir + ritonavir (M-603), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir AF (M-584), abacavir/dolutegravir/lamivudine (M-584)
HCV Drugs	Sofosbuvir (M-532)

GLE 及び / 又は PIB は個別にリトナビルとの併用 (M-355 及び M-356 試験) 又はパリタプレビル / リトナビルとの併用 (M-586 試験) を検討された。個別の DAA との DDI 試験を本項では論述しない。

通常併用投与される薬剤に及ぼす GLE 及び PIB の影響を図 2.7.2-54 に示す。

図 2.7.2-54. 通常併用する薬剤の GLE 及び PIB 併用時の非併用時に対する相対的バイオアベイラビリティ



カルシウムチャンネル遮断剤：アムロジピン及びフェロジピンは CYP3A の基質であり，GLE/PIB は CYP3A を弱く阻害する。GLE 及び PIB とフェロジピン又はアムロジピンとの間で臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

アンジオテンシン II 受容体遮断剤：バルサルタン及びロサルタンは OATP1B1/1B3 の基質である。GLE/PIB は OATP1B1/1B3 を阻害する。GLE 及び PIB とロサルタン又はバルサルタンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

経口避妊薬：GLE 及び PIB を複合経口避妊薬又は黄体ホルモンのみの避妊薬レジメンとともに評価したところ，エチニルエストラジオール（以下「EE」）及び黄体ホルモン成分の曝露量のわずかな増加は臨床的な意義があるとは考えられない。臨床的に意義のある GLE 及び PIB の曝露量の変化は認められなかった。GLE 及び PIB を EE 35 µg を含む経口避妊薬レジメンと併用

投与したところ、2名の被験者において可逆的で無症候性のグレード2以上のALTの上昇が認められた。ALT上昇の重症度はEEの用量とともに増加し、GLE及びPIBをEE 20 µgをベースとした又は黄体ホルモンのみの経口避妊薬と併用投与してもグレード1を超えるALT上昇を示す被験者は認められなかった。ALT上昇のメカニズムは明らかではない。EE含有製品の使用は第II相及び第III相試験で許可されなかった。エステル化又は抱合卵胞ホルモン（EE非含有）などによる閉経後のホルモン補充療法は、第II相及び第III相試験で肝酵素の上昇と関連しなかった（2.7.4.5.2.3項）。GLE及びPIBと黄体ホルモンのみ含まれる避妊薬との間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

HMG-CoA還元酵素阻害剤：GLE及びPIBとの併用投与はプラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン酸及びlovastatin acidの曝露量を増加させた。GLEによるOATP1B1/1B3の阻害はこれらのOATP1B1/1B3基質の曝露量増加の主な原因であった。いかなるスタチンと併用投与したときにもGLE又はPIBの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

酸抑制剤：オメプラゾールと併用投与したときGLEの曝露量は減少したが、PIBの曝露量は影響を受けなかった。GLEの曝露量の減少はオメプラゾール40 mgレジメンの方が20 mgに比べて大きく、GLE/PIBに対するオメプラゾールの投与タイミングの変化によりおおむね影響を受けなかった。GLEの曝露量の50%の低下は有効性の結果に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予測される。国内第III相試験において40名の被験者（12%）がプロトンポンプ阻害剤をGLE/PIBレジメンと併用投与された。日本人被験者における母集団薬物動態解析に基づけば、プロトンポンプ阻害剤の使用はGLE及びPIBの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった（R&D/16/0834）。他のプロトンポンプ阻害剤及びH₂拮抗剤などの全身作用性の酸抑制剤は、オメプラゾール40 mg QDよりも胃のpHに及ぼす影響が少ないことが予想されるので、GLE/PIBに臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが予想される。

オピオイド代替療法：メサドン及びブプレノルフィン（CYP3A及びUGT1A1）又はUGT1A1などの複数の薬物代謝酵素の基質であり、GLE及びPIB併用により弱く阻害される。GLE及びPIBとメサドン又はブプレノルフィン/ナロキソンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。DAAと併用投与してもオピオイド代替療法の薬力学は顕著に変化しなかった。

免疫抑制剤：シクロスポリンは主としてOATP1B1/1B3阻害を介してGLEの曝露量をシクロスポリンの用量に依存して増加させた（AUC 5.1倍）。臨床的に意義のあるPIB又はシクロスポリンの曝露量の変化は認められなかった。タクロリムスはCYP3Aの基質であり、GLE/PIBはCYP3Aを弱く阻害する。GLE及びPIBはタクロリムスと臨床的に意義のある相互作用を起こさなかった。

HIV治療薬：

HIVプロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル及びリトナビル）：リトナビルによりブーストされたプロテアーゼ阻害剤と併用投与したところ、GLE及びPIBの曝露量は増加した。GLEの曝露量は主としてOATP1B1/1B3阻害により増加したが、PIBの曝露量はBCRP及びUGT1A1の阻害により増加した。アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル又はリ

トナビルの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。GLE 及び PIB をアタザナビル及びリトナビルと併用投与中に認められた高頻度の ALT 上昇により、試験の一部の被験者が早期に中止するに至った。GLE + PIB をリトナビルでブーストされたダルナビル又はロピナビルレジメンと併用投与された被験者に対して ALT の系統的な増加は認められなかった。

インテグラ-ゼ阻害剤（ラルテグラビル、ドルテグラビル、エルビテグラビル）：ラルテグラビル及びドルテグラビルは UGT1A1 の基質である。ドルテグラビル及びエルビテグラビルは CYP3A の基質である。GLE/PIB は UGT1A1 及び CYP3A を弱く阻害する。GLE 及び PIB とラルテグラビル又はドルテグラビル（アバカビル / ドルテグラビル / ラミブジンとして投与）との間で臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。GLE 及び PIB の曝露量はエルビテグラビル / コビススタット / エムトリシタビン / テノホビル AF との併用投与で増加し、主としてエルビテグラビル及びコビススタットとの相互作用によると考えられる。エルビテグラビルの曝露量は GLE 及び PIB 併用時又は非併用時で同程度であった。

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（リルピビルン、エファビレンツ）：リルピビルンは CYP3A の基質であり、GLE/PIB は CYP3A を阻害する。リルピビルンの曝露量の変化は臨床的に意義があるとは考えられない。エファビレンツは P-gp/CYP3A の誘導剤であり、GLE 及び PIB の曝露量はエファビレンツを含むレジメン（エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF）の併用により健康被験者において同一用量で得られたものよりも低かった。

ヌクレオシド / ヌクレオチド類縁体（エムトリシタビン、テノホビル、アバカビル、ラミブジン）：GLE 又は PIB とテノホビル DF、テノホビル AF、エムトリシタビン、アバカビル又はラミブジンとの間にメカニズムに基づく相互作用は予想されなかった。抗ウイルス剤の曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。エファビレンツ / エムトリシタビン / テノホビル DF との併用投与時の GLE 及び PIB の曝露量の減少はエファビレンツとの相互作用によりもたらされた。エルビテグラビル / コビススタット / エムトリシタビン / テノホビル AF との併用による GLE 及び PIB の曝露量の増加は、エルビテグラビル及びコビススタットとの相互作用によるものであった。GLE 及び PIB とアバカビル又はラミブジン（アバカビル / ドルテグラビル / ラミブジンとして投与）との間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

HCV 治療薬：GLE 及び PIB は P-gp 及び BCRP の阻害を介してソホスブビルの曝露量を増加させたが、GS-331007（ソホスブビル代謝物）の曝露量に影響を及ぼさなかった。GLE 及び PIB とソホスブビルとの間で臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

2.7.2.3.6.2.1 欧米人被験者と日本人被験者との間の併用薬に対する投与推奨事項の差異

欧米人患者と比較して日本人患者において、いくつかの併用薬の推奨事項が異なっている。投与推奨事項におけるこれらの差異及びその差異の背景にある根拠を表 2.7.2-25 に記述する。

表 2.7.2-25. 欧米人患者と日本人患者との間の併用薬に対する投与推奨事項の差異

Study	Coadministered Drug	Recommendations		Reason for Difference in Recommendations Between Japanese and Western Subjects
		in Western Subjects	Recommendations in Japanese Subjects	
M-579	Pravastatin	Reduce dose by half when administered with GLE/PIB.	Limit maximum daily dose of pravastatin to 10 mg when administered with GLE/PIB.	Compared to overseas subjects, Japanese subjects have been known to have lower amounts of functional OATPIB1/3 (Tomita 2013), and statin exposures in Japanese subjects are typically higher than the overseas population (Naito 2016). Therefore, in Japanese subjects, lower doses of rosuvastatin and pravastatin are recommended to ensure additional safety margin.
M-579	Rosuvastatin	Limit maximum daily dose of rosuvastatin to 10 mg when administered with GLE/PIB	Limit maximum daily dose of rosuvastatin to 5 mg when administered with GLE/PIB	

2.7.2.3.6.3 日本人被験者における第 III 相試験の DDI 評価

第 III 相試験 (M15-594 及び M15-828 試験) において、GLE/PIB 治療期間中に被験者は約 500 の医薬品を使用した。併用薬を作用メカニズム又は適応症により 17 種類の薬剤のクラスに分類し、代謝酵素又はトランスポーターを介して GLE 及び / 又は PIB の曝露量の影響する可能性のある相互作用メカニズムに基づき 5 種類のカテゴリーに分類した (表 2.7.2-26)。

表 2.7.2-26. 日本人被験者の第 III 相試験における薬物のクラス及び可能性のある相互作用メカニズムによる併用薬剤使用

Drug Classes	PK Parameter of Interest
Acid reducing Agents (ARA) (those that impact stomach pH, excluding PPIs and laxatives) Proton pump inhibitors (PPIs)	F1
Opioids (OPI) Anti depressants/Anxiolytics/Benzodiazepines/Barbiturates Cardiovascular drugs (including anti-hypertensives, anti-arrhythmics, beta blockers, anti-fibrinolytics) PDE5 inhibitors Non-opioid analgesics Statins (HMG Co-A inhibitors) and lipid-lowering agents Anti-psychotics (AP) Anti-epileptic drugs (AEDs)/anti-convulsants Anti-diabetics (ADB) Antihistamines/anti-allergics/respiratory agents Hormonal contraceptives Hormonal replacement therapies (HRT) Steroids Anti-infectives Hepatoprotective agents	CL/F
Drug Categories: Inhibitors and/or Inducers of Metabolic Enzymes or Transporters	PK Parameter of Interest
BCRP inhibitors OATP1B1/B3 inhibitors CYP3A inducers	F1, CL/F
P-gp inhibitors P-gp inducers	F1

Cross Reference: [R&D/16/0834 Table 4](#)

母集団薬物動態解析 (R&D/16/0834) において、GLE 及び /又は PIB の曝露量に及ぼす併用薬の影響を薬剤のクラス及び可能性のある相互作用メカニズムにより評価した。当該試験の被験者は随意に併用薬を開始又は中止できたので、併用薬の効果は試験のためのそれぞれの来院時に収集した個人の併用薬記録に基づき時間変数を用いる方法で評価された。すべての薬物は 1 つの薬物クラスに配置した。個別の薬物は適宜可能性のあるメカニズムの相互作用の複数のカテゴリーに分類できた。カテゴリーの定義の詳細は R&D/16/0834 に示されている。

薬剤のクラスにより併用薬の効果の評価したところ、GLE 又は PIB の見かけのバイオアベイラビリティ又は経口クリアランスに影響する有意な共変量となるクラスは見いだされなかった。

併用薬の影響を可能性のある相互作用メカニズムにより評価したところ、第 III 相試験で用いた酵素又はトランスポーターなどの調節因子のカテゴリーには CYP3A 誘導剤、P-gp 阻害剤、P-gp 誘導剤、BCRP 阻害剤及び OATP1B1/1B3 阻害剤が含まれていたが、GLE 又は PIB の曝露量に有意に影響するものはなかった。

2.7.2.3.6.4 DDI 試験に用いた DAA 用量設定根拠

DDI 試験の大部分は健康欧米人被験者を対象として GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用レジメンで実施された。健康欧米人被験者と HCV 感染外国人被験者との間で GLE 及び PIB の曝露量は同程度である (R&D/16/0234) ので、健康被験者の DDI の推奨事項は HCV 感染患者に外挿される。

GLE の曝露量は健康日本人と健康白人被験者で同程度であった (2.7.2.2.1 項) が、HCV 感染日本人被験者の GLE の曝露量は健康日本人被験者に比べて高かった (AUC 値約 200%高値)、しかし、PIB の曝露量は健康日本人、健康白人及び HCV 感染日本人被験者の間で同程度であった (37%以下の差、表 2.7.2-15 及び表 2.7.2-16)。

第 III 相試験の用量選択前の早期の DDI 試験 4 試験では、より高用量の GLE 及び / 又は PIB を評価した。GLE 700 mg + PIB 160 mg のより高用量の組み合わせを CYP プローブ基質に関する M-380 試験 (CYP カクテル試験) で評価した。更に GLE 400 mg + PIB 120 mg をジゴキシリン (P-gp 基質, M-582 試験)、ソホスブビル (P-gp 及び BCRP 基質, M-532 試験)、プラバスタチン (OATP1B1/1B3 基質)、ロスバスタチン (OATP1B1/1B3 及び BCRP 基質) 並びにアトルバスタチン (CYP3A4 及び OATP1B1/1B3 基質, M-579 試験) との 3 試験で評価した。欧米人被験者におけるより高用量の組み合わせでの GLE 及び PIB の DDI 評価の薬物動態、安全性及び忍容性に基づき、第 I 相試験で得られた DDI の投与推奨事項は日本人被験者に外挿することができる。

M-579 試験 (プラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンとの DDI) では GLE 400 mg + PIB 120 mg QD を用いた。GLE 及び PIB のスタチン系薬剤との相互作用の主要なメカニズムは GLE による OATP1B1/1B3 阻害であり、本試験で用いられたより高用量の GLE は OATP トランスポーターを阻害するより大きなポテンシャルを示す可能性がある。GLE 300 mg + PIB 120 mg という併用臨床用量で HMG-CoA 還元酵素阻害剤のシンバスタチン及び lovastatin の曝露量又はそれらの代謝物の曝露量は最高で 11 倍増加した (M-721 試験)。スタチンの曝露量増加のリスクは、GLE 300 mg 及び 400 mg の両方の用量において臨床的に有意な可能性のある懸念であり、M-579 試験結果に基づくプラバスタチン及びロスバスタチンの減量又は最高用量の制限は日本人患者における GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用に対しても適用される。GLE/PIB のシンバスタチンとの併用は注意とする。GLE/PIB をアトルバスタチンと併用することは禁忌である。

M-582 試験 (ジゴキシリン DDI) 及び M-532 試験 (ソホスブビル DDI) では GLE 400 mg + PIB 120 mg QD レジメンを用いた。GLE とジゴキシリン又は GLE とソホスブビルとの間の相互作用の主要なメカニズムは腸内の GLE 及び PIB の局所的な濃度によって制御される。GLE と併用投与したとき主として腸の P-gp 及び / 又は BCRP の阻害により制御される PIB 120 mg の曝露

量の増加は、GLE 300 mg と 400 mg の用量で同程度であった (R&D/16/0237)。腸の P-gp プローブ基質であるダビガトランの曝露量は、GLE 300 mg + PIB 120 mg レジメンによりジゴキシシン又はソホスブビルの曝露量と比べて同程度又はより大きな程度増加した (M-585 試験)。GLE 400 mg を用いた DDI 試験に基づくジゴキシシン及びソホスブビルの推奨投与方法は日本人患者における GLE/PIB 300 mg/120 mg 併用に適用される。

M-380 試験では CYP 基質カクテルに及ぼす GLE 700 mg + PIB 160 mg の影響を評価した。M-605 試験では臨床用量の GLE 300 mg + PIB 120 mg 併用によりこれらの相互作用を再評価し、両試験の結果は日本人患者において GLE/PIB を CYP 基質と併用投与するときの推奨投与方法を裏付けるため用いた。

GLE 及び PIB を個別に投与したときのリトナビルとの相互作用も評価し (M-355 及び M-356 試験)、PIB に関してはパリタプレビル / リトナビルとの相互作用を評価した (M-586 試験)。これらの試験結果は、治療時の用量での GLE 及び PIB 併用をリトナビル含有レジメンとともに投与した相互作用試験結果に置き換えられる (M-577, M-586 及び M-603 試験)。

2.7.2.3.6.5 DAA の曝露量の変化が用量調節を必要としない根拠

HCV 感染日本人被験者において、GLE 及び PIB は高い有効性と良好な安全性プロファイルを有することが示された (M15-594 及び M15-828 試験)。より高用量の GLE 700 mg + PIB 160 mg 併用が含まれる第 I 相試験 2 試験で健康日本人被験者に投与したときでも、GLE 及び PIB の安全性及び忍容性が認められた (M-066 及び M-432 試験)。

国内第 III 相試験において GLE 及び PIB の 1 用量のみが評価され (2.7.2.3.10 項)、4 名の被験者 (4/332 名, 1.2%) のみがウイルス学的治療不成功であったため、DAA の曝露量の変化が有効性に及ぼす影響を国内第 III 相試験のデータを用いて頑健に見積もることはできなかった (R&D/16/0834)。HCV 感染外国人被験者における曝露量-SVR 解析に基づけば、GLE の曝露量は SVR12 の有意な予測因子ではなかったが、PIB の AUC は SVR12 の有意な予測因子であった (R&D/16/0236)。PIB の AUC の 50% の減少は有効性に臨床上意義のある影響を及ぼさないと考えられる。DDI 試験で許容された併用薬で観測された PIB の曝露量の最大の減少は、アバカビル / ドルテグラビル / ラミブジンにおける AUC の 28% の減少であった (M-584 試験) が、用量調節は必要ないとした。DDI 試験で許容された併用薬で観測された GLE の曝露量の最大の減少は、オメプラゾール 40 mg レジメンにおける約 50% の減少であった (M-715 試験) が、HCV 感染日本人被験者におけるプロトンポンプ阻害剤の併用 (40/332 名, 12%) は GLE の曝露量にいかなる影響も及ぼさなかった (R&D/16/0834)。PIB の曝露量はオメプラゾールにより影響を受けなかったため、オメプラゾールによる GLE の曝露量の減少は SVR に顕著な影響を及ぼさないことが予測される。更に、GLE の非線形の薬物動態により、GLE/PIB 300 mg/120 mg 投与時に GLE の曝露量が 50% 減少しても、GLE 200 mg + PIB 120 mg 投与時の曝露量より高い曝露量がもたらされると推定される。GLE 200 mg + PIB 120 mg レジメンは第 II 相試験で評価され、

HCV GT1 から GT3 感染被験者において GLE 300 mg + PIB 120 mg レジメンに対しても高い有効性が示された (M14-867 及び M14-868 試験)。

第 I 相 M-066 試験では健康日本人被験者において高用量の GLE 700 mg + PIB 160 mg 併用を評価した。健康日本人被験者に 700 mg QD (PIB 160 mg QD 併用) 投与時の GLE の定常状態における AUC は、HCV 感染非肝硬変日本人被験者で観測された GLE の曝露量の 5.8 倍であった。一方、健康日本人被験者に 160 mg QD (GLE 700 mg QD 併用) 投与時の PIB の定常状態における AUC は、HCV 感染日本人被験者よりも 19%高かった (R&D/16/0834)。M-066 試験において、日本人被験者に臨床的に意義があるグレード 3 の無症候性の ALT 上昇又は総ビリルビン上昇は認められなかった。

GLE/PIB レジメンの治療を受けた HCV 感染日本人被験者において、注目されている安全性の事象 (ALT 上昇及び総ビリルビン上昇) はきわめて少なかった。1 名の被験者にのみグレード 3 のビリルビン上昇が認められ、グレード 2 を超えるベースライン後 ALT 上昇を示す被験者は認められなかった。HCV 感染非肝硬変日本人被験者における GLE の曝露量である平均 C_{max} 及び AUC 値は各々 1170 ng/mL 及び 11600 ng·h/mL であった。これらの曝露量は、HCV 感染外国人被験者における GLE の曝露量 (C_{max} : 597 ng/mL 及び AUC : 4800 ng·h/mL) に比べて約 96%及び 140%高かった。HCV 感染日本人被験者における PIB の曝露量である C_{max} 及び AUC 値は 165 ng/mL 及び 2560 ng·h/mL であり、これらの値は、HCV 感染外国人被験者における PIB の曝露量 (C_{max} : 110 ng/mL 及び AUC : 1430 ng·h/mL) に比べて 50%及び 79%高かった (R&D/16/0834)。国内第 III 相試験データを用いた曝露量-安全性解析により、GLE の曝露量とグレード 2 以上のベースライン後総ビリルビン上昇との間に浅い傾向が特定されたが、GLE 又は PIB の曝露量と ALT 上昇に対して関連性は認められなかった (R&D/16/0833)。同様の知見は外国人被験者に関する安全性の解析において示された。

更に HCV 感染日本人被験者において認められた安全性データ及び曝露量-安全性解析の両方により、肝硬変被験者は非肝硬変被験者と類似した安全性プロファイルを示すことが示唆された。第 III 相試験で GLE/PIB 300 mg/120 mg 投与後 8 倍以上の幾何平均曝露量が観測された非肝硬変日本人被験者において、グレード 3 のベースライン後 ALT 上昇又は総ビリルビン上昇は認められなかった。

臨床試験を通して PIB に関連した安全性の問題は特定されなかった。GLE は非線形薬物動態を示すことから臨床試験において広い範囲の曝露量が評価されたが、PIB の曝露量範囲は狭かった。GLE 800 mg + PIB 240 mg を単回投与した M-716 試験においてより高い曝露量 (PIB AUC : 6260-7000 ng·h/mL) に到達したが、臨床的に意義のあるバイタルサイン、ECG 又は臨床検査値は報告されなかった。

GLE/PIB との併用を許容された薬剤に関して、エルビテグラビル / コビススタット / エムトリシタピン / テノホビル アラフェナミドとの併用で GLE 及び PIB の曝露量の最大の増加が観測された (GLE 及び PIB の AUC 各々 3.0 倍及び 57%の増加, M-584 試験)。HCV 感染代償性肝硬変日本人患者における GLE の曝露量は非肝硬変患者に比べて 160%高く、PIB の曝露量は代償性肝硬変患者と非肝硬変患者との間で同程度であった (21%高値, 2.7.2.3.4.1 項)。エルビテ

グラビル / コビシタット / エムトリシタビン / テノホビル アラフェナミド及び GLE/PIB の同時治療を受けている HCV 感染肝硬変日本人被験者は DDI のない非肝硬変患者に対して最大 7.8 倍の GLE の曝露量を示す可能性がある。この増加は GLE/PIB の安全性プロファイルに臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予測される。PIB の曝露量は肝硬変によって顕著な影響を受けない (2.7.2.3.4.1 項) が、第 III 相試験における GLE/PIB の安全性プロファイルは HCV 感染肝硬変又は非肝硬変の日本人被験者で類似していた (R&D/16/0833)。エルビテグラビル / コビシタット / エムトリシタビン / テノホビル アラフェナミドを含む GLE 及び PIB の曝露量を各々 8 倍及び 2 倍まで増加させる DDI は、セーフティマージンが広いため肝硬変患者又は非肝硬変患者において用量調節を必要としない。

2.7.2.3.6.6 警告及び注意

M-603 試験において、GLE 及び PIB のアタザナビル及びリトナビルとの併用投与期間中に、アタザナビルの既知の作用である血清ビリルビン上昇に加えて、数名の被験者にグレード 2 から 3 の ALT/AST の上昇が認められた。ALT/AST 上昇のリスクにより、アタザナビルを GLE/PIB と併用することは禁忌である。

M-723 試験において、GLE 及び PIB をリファンピシン最終投与後 24 時間に投与したところ、リファンピシンは GLE 及び PIB の曝露量を最大 88%減少させた。例えば HCV GT3 などのある患者集団における治療効果減弱のリスクにより、リファンピシンとの併用投与は禁忌である。

M-579 試験において、GLE 及び PIB はアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC を各々 22 倍及び 8.3 倍増加させた。GLE/PIB の OATP1B1/1B3 及び BCRP 阻害によって血漿中アトルバスタチン濃度が増加するため、GLE/PIB をアトルバスタチンと併用することは禁忌である。

GLE/PIB との併用は P-gp, BCRP 及び OATP1B1/1B3 トランスポーターの基質となる薬物の曝露量を増加させる可能性がある。GLE 及び / 又は PIB の曝露量は OATP の強力な阻害剤又は P-gp 誘導剤により顕著に変化する (GLE では 3 倍超過) 可能性がある。したがって、以下の薬剤の GLE/PIB との併用は注意とする。カルバマゼピン, ダビガトランエテキシラート, ダルナビル, エファビレンツ, ロピナビル, リトナビル, シンバスタチン。高用量のエチニルエストラジオールとの DDI 試験における 2 件の無症候性の ALT 上昇により、GLE/PIB のエチニルエストラジオールとの併用投与も注意とする。シクロスポリン, ジゴキシン, プラバスタチン及びロスバスタチンを GLE/PIB と併用投与するとき用量調節が必要になる可能性がある。

2.7.2.3.7 薬力学

2.7.2.3.7.1 欧米人被験者における単剤療法後のウイルス量低下

欧米人 HCV GT1 感染被験者を対象とした第 IIa 相 M13-595 試験において GLE 及び PIB の 3 日間の単剤療法期間中 HCV ウイルス量を測定し、その後パリタプレビル / リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir 及びリバビリン (以下「RBV」) を 12 週間投与した。単剤療法期間中の HCV リボ核酸 (以下「RNA」) のベースラインからの平均変化量を表 2.7.2-27 にまとめる。

表 2.7.2- 27. GLE 又は PIB 単剤療法による HCV GT-1 RNA の最大低下量 (ITT 集団)

Variable	GLE Dose Groups					PIB Dose Groups			
	100 mg	200 mg ^a	300 mg	400 mg	700 mg	15 mg	40 mg	120 mg ^a	400 mg
N	8	16	8	8	9	8	8	16	8
Mean Change ^b	-4.11	-4.06	-3.79	-4.02	-4.31	-3.38	-4.08	-4.21	-4.25

a. Subjects with cirrhosis and subjects without cirrhosis.

b. Least square mean maximum change from baseline expressed as log₁₀ IU/mL.

平均血漿中 HCV RNA ウイルス量のベースラインからの最大低下量は、すべての GLE 用量群に対して同程度 (-3.79 から -4.31 log₁₀ IU/mL) であり、PIB の 40 mg 以上の用量群に対して同程度 (-4.08 から -4.25 log₁₀ IU/mL) であった。肝硬変患者及び非肝硬変被験者におけるすべての GLE 用量群及び PIB の 40 mg 以上の用量群に対して HCV ウイルス量の減衰は速やかで試験 1 日目において十分であった。

2.7.2.3.7.2 欧米人被験者における QT 間隔に及ぼす DAA の影響

健康欧米人成人に GLE 及び PIB 併用投与後の QTc 解析結果 (M-543 試験) を 2.7.2.2.1 項で論述する。治療時及び治療時を超えるレベルで GLE 及び PIB は QTc 間隔を延長しなかった。

2.7.2.3.8 日本人被験者における母集団薬物動態解析

本申請に含まれる第 III 相試験 2 試験 (M15-594 及び M15-828 試験) のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。HCV 感染日本人被験者に併用投与した GLE 及び PIB に対して母集団薬物動態モデルを構築した (R&D/16/0834)。

血漿中 GLE 濃度-時間データは、一次吸収及び消失並びに重要な薬物動態パラメータ (見かけのクリアランス [CL/F] 及び見かけの分布容積 [以下「Vc/F」]) における被験者間変動を含む 1 コンパートメントモデルにより十分に記述された。血漿中 PIB 濃度-時間データは、一次吸収、消失並びに重要な薬物動態パラメータ (CL/F 及び Vc/F) における被験者間変動を含む 2 コンパートメントモデルにより十分に記述された。内因性及び外因性共変量を含む最終モデルを表 2.7.2-28 にまとめる。

表 2.7.2-28. 母集団薬物動態モデル：共変量の影響

DAA	Parameter (Unit)	Parameter Estimate (95% CI)	Covariate Effect(s)
GLE	CL/F (L/day)	549 (460, 659)	Age 45 + 10 years: ↓ 17%
	Vc/F (L)	74.9 (58.7, 96.6)	--
	F1	1 ^a	Presence of cirrhosis: ↑ 30%
	Ka (1/day)	5.67 (5.36, 6.05)	--
PIB	CL/F (L/day)	1050 (973, 1130)	Body weight 50 + 10 kg: ↑ 11% Age 45 + 10 years: ↓ 7%
	Vc/F (L)	269 (225, 318)	--
	F1	1 ^a	--
	Ka (1/day)	3.48 (2.97, 4.07)	--

a. Relative bioavailability (F1) fixed to 1 for reference doses of GLE 300 mg or PIB 120 mg.

Cross reference: [R&D/16/0834](#)

提案した GLE/PIB 300 mg/120 mg レジメンを投与された被験者に関する個々のモデルから予測される AUC_{24,ss} に基づき、GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす共変量の影響を表 2.7.2-29 にまとめる。

表 2.7.2-29. GLE 及び PIB の曝露量に及ぼす共変量の影響

DAA	Covariate	Covariate Effect on AUC _{24,ss}
GLE	Bodyweight, BMI and BSA:	No significant impact.
	Age:	16% higher exposures for 10-year increase in age (50 years versus 60 years).
	Sex:	No significant impact.
	Cirrhosis status:	160% higher exposure in subjects with cirrhosis.
	Renal function:	No significant impact. Dialysis has no impact on GLE pharmacokinetics.
	Co-medications:	No significant impact.
PIB	Bodyweight, BMI and BSA:	11% lower exposures for 10-kg increase in body weight (60 kg to 70 kg).
	Age:	13% higher exposures for 10-year increase in age (50 years versus 60 years).
	Sex:	No significant impact.
	Cirrhosis status:	21% higher exposure in subjects with cirrhosis.
	Renal function:	No significant impact. Dialysis has no impact on PIB pharmacokinetics.
	Co-medications:	No significant impact.

ジェノタイプ及び HCV の治療歴は GLE 及び PIB の曝露量に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。GLE 及び PIB の曝露量変化に及ぼす共変量の影響が少ないことを考慮すると、検討された共変量に基づく用量調節は必要ない。

HCV 感染肝硬変及び非肝硬変日本人被験者に対して個別に推定された GLE 及び PIB の C_{max} 及び AUC の幾何平均値を表 2.7.2-18 にまとめる。

2.7.2.3.9 曝露量-反応関係

2.7.2.3.9.1 日本人被験者における曝露量-有効性解析

国内第 III 相試験 (M15-594 及び M15-828 試験) で GLE/PIB レジメンは、すべての HCV ジェノタイプを通して高い有効性を達成した。曝露量-有効性解析を M15-594 試験の SVR12 データ及び M15-828 試験の SVR4 データに基づいて実施した。332 名の日本人被験者の中で 4 名の被験者のみがウイルス学的治療不成功であり、そのうち 2 名はプロテアーゼ阻害剤及び / 又は NS5A 阻害剤既治療の HCV GT1 感染被験者であり、1 名は未治療の HCV GT3 感染被験者であり、更に 1 名はインターフェロンを含む治療を受けたことのある HCV GT3 感染被験者であった。ウイルス学的治療が不成功であった被験者 (N = 3) の GLE 及び PIB の曝露量は SVR を達成した 328 名の被験者と同程度であったが、1 名の被験者は例外的に GLE 及び PIB の両方の曝露量が低かった (GLE の AUC 及び C_{max} 値 : 537 ng·h/mL 及び 35.8 ng/mL, PIB の AUC 及び C_{max} 値 : 510 ng·h/mL 及び 29 ng/mL, R&D/16/0834)。曝露量-有効性解析が完了してから、M15-594 試験及び M15-828 試験における 3 名の被験者が追加で SVR12 を達成しなかったが、ウイルス学的治療不成功であった被験者はいなかった。これらの被験者における GLE 及び PIB の曝露量は SVR12 を達成した被験者 (N=325) における曝露量と同程度であった。

2.7.2.3.9.2 曝露量-安全性解析

曝露量と ALT 及びビリルビン上昇などの臨床検査値異常との関連性を判定するため、第 III 相試験 2 試験 (M15-594 及び M15-828 試験) から得られた 332 名の HCV 感染日本人被験者のデータを評価した (R&D/16/0833)。曝露量-安全性解析は NS3/4A プロテアーゼ阻害剤に分類される薬剤で示された安全性プロファイル (アラニンアミノトランスフェラーゼ及びビリルビン異常) に基づいていた。GLE 及び PIB の併用治療を受けたすべての HCV 感染日本人被験者を通して、ベースライン後グレード 3 の ALT 上昇が認められた被験者はなく、1 名 (1/332 名, 0.3%) の被験者にベースライン後グレード 3 のビリルビン上昇が認められた。治験薬レジメンは HCV 感染非肝硬変被験者において 8 週間まで、HCV 感染代償性肝硬変患者において 12 週間まで忍容性が良好であった。

母集団薬物動態モデルから得られた事後 AUC 値を曝露量と安全性パラメータを関連づけるために用いた (R&D/16/0833)。

HCV 感染日本人被験者における曝露量-安全性解析に基づけば、GLE の高い曝露量にかかわらず、ALT 上昇と GLE の曝露量との間に明らかな関連性は観察されなかった。GLE の曝露量とグレード 2 以上のベースライン後総ビリルビン上昇発現率との間に浅い関連性が観察された。

年齢、体重、性別、肝硬変の存在及び腎機能障害などの検討した共変量は ALT 又はビリルビン上昇と関連性がなかった。

事象の数が少ないとき、予測因子と応答変数との間の関連性をロジスティック回帰分析により頑健に見積もることは難解さを伴う。グレード 3 以上の安全性の事象は臨床的に意味があると考えられるが、これらの事象は第 III 相試験においてまれにしか起こらなかった。12 名の健康日本人被験者に GLE 700 mg を投与した (M-066 試験) ところ、GLE の曝露量は HCV 感染日本人被験者で観測された GLE の曝露量の約 5.8 倍であったが、臨床的に意義のあるグレード 3 の ALT 又は総ビリルビン上昇を示す被験者は認められなかった。

GLE/PIB の安全性プロファイルは良好であり、治療時のレベルを顕著に上回る GLE の曝露量であっても、グレード 3 の ALT 上昇及び総ビリルビン上昇の発現率は HCV 感染に対して以前に承認されたプロテアーゼ阻害剤を含むレジメンと比べてまだ低かった (表 2.7.2-30)。

表 2.7.2-30. 承認されたレジメンと比較したときの提案された GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与された HCV 感染日本人被験者及び GLE/PIB 700 mg/160 mg を投与された健康日本人被験者における臨床検査値異常の発現率のまとめ

	GLE Exposure in Japanese Subjects on GLE/PIB 300 mg/120 mg			GLE Exposure in Healthy Japanese Subjects on GLE/PIB 700 mg/160 mg (5.8× HCV Without Cirrhosis)	Viekirax in Japanese Patients Without Cirrhosis	Viekirax in Japanese Patients With Cirrhosis	Daclinz + Sunvepra in Japanese Patients (With and Without Cirrhosis)
	Without Cirrhosis	With Cirrhosis (2.6× Without Cirrhosis)	With High GLE Exposures (> 8× Without Cirrhosis)				
Grade 3 ALT Elevation	0% (0/268)	0% (0/64)	0% (0/11)	0% (0/12)	0.5% (1/213)	0% (0/42)	7.2% (16/222)
Grade 3 Bilirubin Elevation	0% (0/268)	1.56% (1/64)	0% (0/11)	0% (0/12)	0% (0/213)	2.4% (1/42)	0.9% (2/222)

Cross Reference: [R&D/16/0833 Table 6](#)

2.7.2.3.9.3 日本人被験者と欧米人被験者間の曝露量-反応関係の比較

海外の検証試験において GLE/PIB (300 mg/120 mg QD) を投与された 2660 名の外国人被験者に対して同様の曝露量-安全性解析を実施した (R&D/16/0833)。HCV 感染外国人被験者において以下の知見が得られた。

- ALT 及び総ビリルビン上昇の発現率は低かった (ALT 0.1%, 総ビリルビン 0.4%)。
- GLE 及び PIB の曝露量に関して, グレード 2 以上の post-nadir ALT 上昇に関する曝露量-反応関係は特定されなかった。
- 総ビリルビンのベースライン値に加えて, GLE の曝露量とベースライン後総ビリルビン上昇 (グレード 2 以上) 発現率との間に浅い関係が認められた。このことは臨床的に意義があるとは考えられず, 投与中止に至ることはなかった。
- 海外第 II 相及び第 III 相試験並びに GLE 700 mg 又は 800 mg を投与された健康被験者で認められたグレード 3 の ALT 及び総ビリルビン上昇の解析により, 高い GLE の曝露量でも, グレード 3 の ALT 及び総ビリルビンの上昇の発現率は臨床的意味があるとは予想されない。

日本人被験者における曝露量-安全性解析により外国人被験者で認められたものとおおむね同様の薬物曝露量と臨床検査値異常との関連性が示された。

2.7.2.3.10 日本人患者における用量及び用法選択

至適レジメンの選択を裏付けるため *in vitro* レプリコンのデータを用いた。非臨床データを 2.6.2.2 項に要約する。

国内第 III 相試験に関する GLE 及び PIB の用量選択は HCV 感染外国人被験者における第 II 相用量設定単剤投与試験 (M13-595 試験) 又は併用試験 (M14-867 試験パート 1-2, M14-868 試験パート 1-2 及び M15-410 試験パート 1) の有効性及び安全性データ並びに健康日本人及び白人被験者 (M-432 及び M-066) 及び腎及び肝機能障害被験者 (M13-604 及び M13-600 試験) における GLE 700 mg までの QD レジメンを評価した第 I 相試験の薬物動態及び安全性データに基づいて行った。

健康日本人及び白人被験者並びに腎又は肝機能障害被験者における第 I 相試験

- 2 種類の第 I 相試験である M-066 及び M-432 試験において, 健康日本人, 白人及び中国人 (漢民族) 被験者を対象として, 第 III 相試験で提案し申請用量である 300 mg GLE/120 mg PIB を含む種々の用量での GLE 及び PIB 併用レジメン (GLE + PIB : 100 mg + 120 mg, 200 mg + 120 mg, 300 mg + 120 mg, 200 mg + 80 mg 及び 700 mg + 160 mg) の薬物動態, 安全性及び忍容性を評価した。これらの試験において, GLE 又は PIB を 7 日間単剤投与し, 引き続き GLE 及び PIB を 7 日間併用投与した。

これら 2 試験の結果より、評価された用量において GLE 及び PIB の薬物動態、安全性及び忍容性に民族差は認められなかった。

- 第 I 相試験で GLE 及び PIB の腎排泄はごくわずかであることが示された。腎機能障害（軽度、中等度、重度及び透析中でない末期腎疾患又は透析中の末期腎不全）は GLE/PIB の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。重度腎機能障害又は末期腎疾患又は末期腎不全患者に関して GLE 及び PIB に対する用量調節は必要なく、腎機能障害患者には同じレジメンを使用することができる。肝機能障害患者に関して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者における第 I 相試験の結果に基づけば、GLE の曝露量は軽度肝機能障害でわずかに増加したが、PIB の曝露量は変化しなかった。軽度肝機能障害患者に関して GLE 及び PIB の用量調節は必要とされない。

外国人被験者における第 II 相試験

- 第 II 相試験である M13-595 において、未治療の HCV GT1 感染代償性肝硬変又は非肝硬変被験者に複数用量の GLE 又は PIB を 3 日間単剤投与後の抗ウイルス活性を評価した（2.7.2.3.7.1 項）。本試験結果より GLE の 100 mg QD を超える用量又は PIB の 40 mg QD を超える用量を 3 日間単剤投与後、およそ 4 log₁₀ IU/mL のウイルス量の減衰が達成された。
- 第 II 相試験である M14-867（パート 1）において、HCV GT1 感染非肝硬変患者に 12 週の治療期間 GLE/PIB を併用することにより 95%を超える高い SVR12 率が示された。しかし、HCV GT1 及び GT3 感染被験者におけるより低い用量の併用（すなわち 200 mg/120 mg, 200 mg/80 mg 又は 200 mg/40 mg）に対してより高い割合のウイルス学的ブレイクスルー及び再燃が観測された（表 2.7.2-31）。

表 2.7.2-31. 用量設定のための M14-867 及び M14-868 試験（パート 1 及びパート 2）で認められたウイルス学的治療不成功のまとめ

DAA Regimens with 12-Week Duration	Studies M14-867 and M14-868 Part 1 and 2 (All Genotypes)	
	Breakthrough	Relapse Before SVR12
All 200 mg GLE Arms	0.81% (2/246)	2.4% (6/246)
All 300 mg GLE Arms	0.35% (1/285)	1.1% (3/285)
All 40 mg PIB Arms	1.4% (1/69)	4.3% (3/69)
All 120 mg PIB Arms	0.43% (2/462)	1.3% (6/462)
200 mg GLE + 40 mg PIB	1.4% (1/69)	4.3% (3/69)
200 mg GLE + 120 mg PIB	0% (0/121)	2.5% (3/121)
200 mg GLE + 120 mg PIB + Ribavirin	1.8% (1/56)	0% (0/56)
300 mg GLE + 120 mg PIB	0.39% (1/258)	1.2% (3/258)

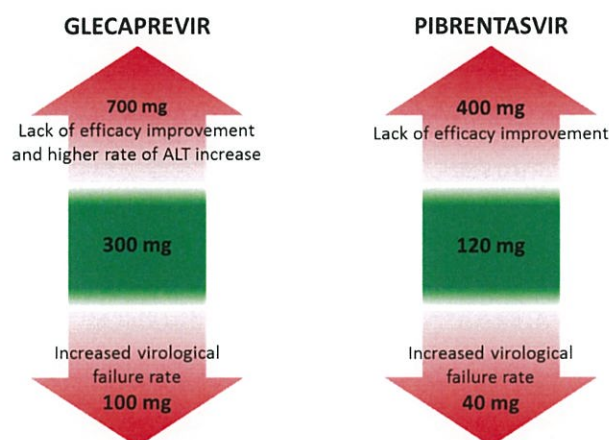
Cross reference: Studies [M14-867](#), [M14-868](#)

- 用量設定のための M14-867 及び M14-868 試験のパート 1 及びパート 2 における有効性の結果に基づき、GLE/PIB 300 mg/120 mg を 8 から 16 週間治療された 258 名の HCV 感染、プロテアーゼ阻害剤及び NS5A 阻害剤未治療の GT1 から GT6 感染肝硬変又は非肝硬変被験者において高い SVR12 率が達成された。4 名の被験者を除き、SVR12 を達成しなかった他のすべての被験者はウイルス学的でない理由によるものであった。
- RBV の併用を M14-868 及び M15-410 試験で評価した。RBV を併用した被験者集団では有効性は改善しなかった。M15-410 試験のパート 1 においてプロテアーゼ阻害剤及び / 又は NS5A 阻害剤既治療の被験者に対して、RBV 併用又は非併用で GLE/PIB 300 mg/120 mg を 12 週間投与することにより、95.5% (N = 21/22) 及び 95.0% (N = 19/20) という同程度の SVR 率が達成された。M14-868 試験における HCV GT2 及び GT3 感染被験者で RBV 併用時又は非併用時の GLE/PIB 200 mg/120 mg 投与により同程度の SVR 率が達成された (GT2 感染被験者で 100% 及び GT3 感染被験者で 93.3%–93.5%)。
- 第 II 相試験において HCV 感染代償性肝硬変被験者の GLE の曝露量は、非肝硬変被験者に比べて高く、PIB の曝露量は同程度であった。これらの被験者における抗ウイルス活性、有効性及び安全性プロファイルに基づけば、代償性肝硬変患者に用量調節を推奨しない。

国内及び海外第 III 相試験において、様々な患者集団を通して一貫性のある用量を用いて評価したことにより、十分な安全性又は有効性データを得ることができ、患者及び医師に簡便なレジメンを提供できる。第 II 相試験の結果に基づけば、最大の SVR は GLE/PIB 300 mg/120 mg の併用で達成される曝露量の範囲で観察された。一方、より高用量の GLE 及び / 又は PIB は有効

性を顕著に改善しないにもかかわらず、ALT 上昇の発現率を増加させる可能性がある。GLE 及び PIB の用量選択の根拠を図 2.7.2-55 にまとめる。

図 2.7.2-55. 第 III 相及び申請用法・用量に関する GLE 及び PIB の用量選択根拠のまとめ



日本人患者における申請用法・用量

国内第 III 相試験のレジメンは日本人患者に対する申請用法・用量と同じであり、評価資料である第 III 相試験 3 試験で得られた有効性及び安全性の結果により確認された。

- 日本人被験者を対象とした第 III 相試験 2 試験 ([M15-594](#) 及び [M15-828](#) 試験) では、重度腎機能障害患者を含む DAA 未治療の非肝硬変患者及び代償性肝硬変患者又は DAA 既治療の非肝硬変患者及び代償性肝硬変患者を含む HCV GT1–GT6 感染被験者を対象として実施した (HCV GT4–GT6 感染被験者は組み入れられなかった)。
- HCV GT4–GT6 感染被験者の治療を目的とした海外第 III 相試験 ([M13-583](#) 試験)。

選択された GLE/PIB 300 mg/120 mg レジメンでは、HCV 感染日本人被験者においても良好な安全性プロファイルが示された。日本人の腎機能正常被験者、肝機能正常被験者、重度腎機能障害被験者及び / 又は代償性肝硬変被験者においてこのレジメンの忍容性は良好であった。GLE/PIB との因果関係に関わらず、よく見られた有害事象 (全体の被験者の 5%以上) は、おおむね重症度グレード 1 の鼻咽頭炎、そう痒症及び頭痛であった。ベースライン後の ALT 上昇が基準値上限 (ULN) の 3 倍以上となったすべての HCV 感染日本人被験者において、ALT レベルは GLE/PIB 治療が進むにつれてベースラインに向かう傾向を示すか又は正常値になった。

まとめると申請用法・用量である GLE/PIB 300 mg/120 mg は、HCV ジェノタイプ 1–6 及び難治性患者集団の SVR 率を最大化し、一方で安全性とレジメンが簡素であることとのバランスを保っている。日本人被験者を対象とした第 III 相試験 2 試験及び海外第 III 相試験において、このレジメンで高い有効性及び良好な安全性の結果が示された。

2.7.2.3.11 投与期間の妥当性

海外第 II 相試験 (M14-867, M14-868 試験のパート 1 及び 2 並びに M15-410 試験のパート 1) で得られた SVR12 のデータに基づき国内第 III 相試験に関する投与期間を選択した。

- HCV GT1 及び GT2 感染非肝硬変被験者 (未治療及びペグインターフェロン /RBV [以下「P/R」] 既治療) に対する 8 週間の治療による総じて高い SVR12 率及びウイルス学的治療不成功がなかったこと。
- HCV GT3, GT4, GT5 及び GT6 感染非肝硬変被験者 (未治療及び P/R 既治療) に対する 12 週間の併用治療による高い SVR12 率及び低いウイルス学的治療不成功率。
- HCV GT1 感染肝硬変被験者 (未治療及び P/R 既治療) に対する 12 週間の治療による高い SVR 率
- プロテアーゼ阻害剤及び / 又は NS5A 阻害剤既治療 HCV GT1 感染非肝硬変被験者に対する 12 週間の治療による高い SVR 率

日本人被験者における申請用法・用量の投与期間は国内第 III 相試験 (M15-594 及び M15-828 試験) 並びに海外第 III 相試験 (M13-583 試験) の SVR12 のデータに基づいている (表 2.7.2-32)。

表 2.7.2-32. 特別な患者集団に対するに対する GLE/PIB の推奨投与期間

患者集団	投与期間
直接作用型抗ウイルス薬未治療のセログループ 1 又は 2 (ジェノタイプ 1 又は 2) に感染した C 型慢性肝炎の患者	8 週間
上記以外の患者： - HCV GT3-GT6 に感染した患者 C 型代償性肝硬変の患者 -直接作用型抗ウイルス薬既治療の患者*	12 週間

Cross reference: Module 2, Section 2.7.3.4.2

腎機能障害の有無で用量調節を必要としない。

*: 国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B 阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は 12 週間である。

DAA 未治療 HCV GT1 及び GT2 感染非肝硬変患者 (腎機能障害患者含む) に対する投与期間 8 週の設定根拠

国内第 III 相試験 2 試験の結果により、DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 感染非肝硬変患者 (重度腎機能障害患者を含む) に対する 8 週の GLE/PIB 投与期間が確認された。

ITT-PS 集団から得られた主要な有効性の結果に基づき、DAA 未治療の HCV GT1 感染非肝硬変被験者における GLE/PIB 8 週投与の有効性 (SVR12 = 99.1%, 105/106 名) は実薬対照の 12 週

投与の有効性（オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル [以下「OBV/PTV/r」]）：SVR12 = 100%，52/52名）と同程度であった。更に GLE/PIB を 8 週投与した ITT 集団における Y93H 変異を有するすべての被験者が SVR12 を達成した。GLE/PIB 8 週投与群でウイルス学的治療不成功の被験者は認められなかった。結果の統計学的比較により 8 週の GLE/PIB レジメンの 12 週の OBV/PTV/r レジメンに対する非劣性が示された。

DAA 未治療の HCV GT2 感染非肝硬変被験者における GLE/PIB 8 週投与の有効性（SVR12 = 97.8%，88/90 名）は、実薬対照群であるソホスブビル + リバビリン 12 週投与の有効性（SVR12 = 93.5%，43/46 名）に対して非劣性であった。GLE/PIB を投与された被験者でウイルス学的治療不成功の被験者は認められなかった。

HCVGT1 及び GT2 感染非肝硬変重度腎機能障害被験者に対して、すべての被験者（GT1 感染被験者 3 名及び GT2 感染被験者 7 名）は SVR12 を達成した（100%）。

HCV GT3–GT6 感染患者、代償性肝硬変患者及び DAA 既治療患者に対する投与期間 12 週の設定根拠

国内第 III 相試験 M15-594 及び海外第 III 相試験 M13-583 の結果により、HCV GT3–GT6 感染患者、代償性肝硬変患者及び DAA 既治療患者に対する GLE/PIB 300 mg/120 mg の投与期間 12 週が確認された。

DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 感染代償性肝硬変被験者の GLE/PIB 12 週投与の有効性は 100% であり（GT1 感染被験者 38 名及び GT2 感染被験者 20 名）、その中には代償性肝硬変重度腎機能障害被験者 2 名が含まれた（SVR12 = 100%）。

DAA 既治療被験者に対する GLE/PIB レジメンの有効性は 93.9%（31/33 名）であった。

12 週投与した HCV GT3 感染代償性肝硬変及び非肝硬変被験者は SVR12 率 83.3% を達成した（10/12 名）。代償性肝硬変被験者 2 名も SVR12 を達成した（100%）。

日本人の有病率が低いため、HCV GT4 から GT6 感染被験者は試験に登録されなかった。しかし、HCV 感染外国人被験者に GLE/PIB を投与した M13-583 試験の結果に基づき、日本人患者に対して 12 週の投与期間を推奨した。ウイルス学的治療不成功になった HCV GT5 又は GT6 感染被験者は認められなかった。ジェノタイプごとに HCV GT4 感染被験者に対する SVR12 率は 98.7%（75/76 名）、HCV GT5 感染被験者に対しては 100%（26/26 名）、HCV GT6 感染被験者に対しては 100%（19/19 名）であった。

日本人被験者を対象とした第 III 相試験の有効性の結果を 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 薬理遺伝学的解析

OATP1B1 をコードする SLCO1B1 遺伝子は GLE などの OATP1B1 基質の曝露量に影響する可能性のある顕著な遺伝子多型を示す。遺伝子解析を SLCO1B1 内の既知の一塩基多型（SNP）に対して実施し、健康被験者に GLE 300 mg + PIB 120 mg QD レジメンを反復投与したときの GLE

の曝露量と比較した (R&D/16/0712)。SLCO1B1 の表現型は 239 名の被験者において決定され、その中で 1.3% (3/239 名) は低機能表現型に、11.3% (27/239 名) は中間機能表現型に、87.4% (209/239 名) は正常機能表現型に分類された。女性被験者において SLCO1B1 表現型と GLE の曝露量との間にいくらかの相関関係が観測されたが、プールした解析では統計学的に有意な遺伝的な関連性は特定されなかった ($p > 0.05$)。GLE AUC₂₄ に関して性別及び体重の影響を考慮しても SLCO1B1 表現型の曝露量との関係に臨床的な意義はないと考えられる。

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3	臨床的有効性	1
2.7.3.1	背景及び概観	8
2.7.3.1.1	背景	8
2.7.3.1.2	解析集団	10
2.7.3.1.3	試験デザイン	10
2.7.3.1.3.1	国内試験	13
2.7.3.1.3.1.1	M15-594 試験 (評価資料)	13
2.7.3.1.3.1.2	M15-828 試験 (評価資料)	15
2.7.3.1.3.2	海外試験	16
2.7.3.1.3.2.1	M13-583 試験 (評価資料)	16
2.7.3.1.3.2.2	M14-868 試験 (参考資料)	17
2.7.3.1.3.2.3	M13-594 試験 (参考資料)	21
2.7.3.1.3.2.4	M14-172 試験 (参考資料)	22
2.7.3.1.3.2.5	M15-410 試験 (参考資料)	22
2.7.3.1.3.2.6	M13-590 試験 (参考資料)	24
2.7.3.1.3.2.7	M15-464 試験 (参考資料)	25
2.7.3.1.3.2.8	M15-462 試験 (参考資料)	26
2.7.3.1.3.2.9	M14-867 試験 (参考資料)	26
2.7.3.1.3.2.10	M13-576 試験 (参考資料, 長期フォローアップ試験)	28
2.7.3.2	個々の試験における有効性結果の要約	29
2.7.3.2.1	国内試験	29
2.7.3.2.1.1	M15-594 試験 (評価資料; 無作為化, 非盲検, 実薬対照試験)	29
2.7.3.2.1.1.1	M15-594 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性	29
2.7.3.2.1.1.2	M15-594 試験の有効性結果	35
2.7.3.2.1.2	M15-828 試験 (評価資料; 無作為化, 非盲検, 実薬対照試験)	41
2.7.3.2.1.2.1	M15-828 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性	41
2.7.3.2.1.2.2	M15-828 試験の有効性結果	45
2.7.3.2.2	海外試験	48
2.7.3.2.2.1	M13-583 試験 (評価資料)	48
2.7.3.2.2.1.1	M13-583 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性	48
2.7.3.2.2.1.2	M13-583 試験の有効性結果	52
2.7.3.2.2.2	M14-868 試験 (参考資料)	53

2.7.3.2.2.3	M13-594 試験 (参考資料)	54
2.7.3.2.2.4	M14-172 試験 (参考資料)	55
2.7.3.2.2.5	M15-410 試験 (参考資料)	55
2.7.3.2.2.6	M13-590 試験 (参考資料)	56
2.7.3.2.2.7	M15-464 試験 (参考資料)	57
2.7.3.2.2.8	M15-462 試験 (参考資料)	57
2.7.3.2.2.9	M14-867 試験 (参考資料)	58
2.7.3.2.2.10	M13-576 試験 (参考資料)	58
2.7.3.2.3	個々の試験の要約.....	59
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	60
2.7.3.3.1	試験対象集団	60
2.7.3.3.1.1	M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者の内訳.....	60
2.7.3.3.1.2	M15-594 試験及び M15-828 試験の人口統計学的及びベースライ ン疾患特性.....	60
2.7.3.3.2	全試験を通しての有効性結果の検討.....	63
2.7.3.3.2.1	HCV GT1-GT6 (M15-594 試験及び M15-828 試験)	63
2.7.3.3.2.2	HCV GT4-GT6 (海外 M13-583 試験)	65
2.7.3.3.3	部分集団及び特別な被験者集団における結果の比較	66
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	67
2.7.3.4.1	非臨床データ	67
2.7.3.4.2	用法・用量, 投与期間の設定.....	67
2.7.3.4.2.1	国内第 III 相試験での用法・用量の設定.....	67
2.7.3.4.2.2	第 III 相試験での投与期間の妥当性.....	68
2.7.3.4.2.3	HCV 感染患者での申請用法・用量.....	69
2.7.3.4.3	薬物-薬物相互作用.....	71
2.7.3.4.4	薬物-疾患相互作用.....	71
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性.....	72
2.7.3.5.1	効果の持続.....	72
2.7.3.5.2	臨床ウイルス学.....	72
2.7.3.5.2.1	国内 M15-594 試験における耐性解析	72
2.7.3.5.2.2	国内 M15-828 試験における耐性解析	78
2.7.3.5.2.3	海外試験における耐性解析	78
2.7.3.5.2.4	耐性解析のまとめ.....	82

表一覧

表 2.7.3-1.	SVR12 率の要約（海外第 II 相試験）	9
表 2.7.3-2.	有効性の試験概要（評価資料）	11
表 2.7.3-3.	有効性の試験概要（参考資料）	12
表 2.7.3-4.	国内 M15-594 試験の被験者の内訳（全被験者）	30
表 2.7.3-5.	国内 M15-594 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）	31
表 2.7.3-6.	国内 M15-594 試験のベースライン疾患特性（ITT 集団）	33
表 2.7.3-7.	M15-594 試験のウイルス学的反応（SVR12）及び治療不成功の理由（サブスタディ 1 の ITT-PS 集団）	36
表 2.7.3-8.	M15-594 試験の部分集団別ウイルス学的反応（SVR12）（サブスタディ 1 の ITT 集団及び ITT-PS 集団）	37
表 2.7.3-9.	M15-594 試験の被験者集団別ウイルス学的反応（SVR12）（サブスタディ 2, ITT 集団）	39
表 2.7.3-10.	M15-828 試験の被験者の内訳（全被験者）	42
表 2.7.3-11.	M15-828 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）	43
表 2.7.3-12.	M15-828 試験のベースライン疾患特性（ITT 集団）	44
表 2.7.3-13.	M15-828 試験のウイルス学的反応（SVR12, ITT 集団）	46
表 2.7.3-14.	M15-828 試験の部分集団別ウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）	47
表 2.7.3-15.	M13-583 試験の被験者の内訳（全被験者）	49
表 2.7.3-16.	M13-583 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）	50
表 2.7.3-17.	M13-583 試験のベースライン疾患特性（ITT 集団）	51
表 2.7.3-18.	海外 M13-583 試験の HCV GT4-GT6 に対するウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）	52
表 2.7.3-19.	参考資料とした試験の結果の要約（GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ）	59
表 2.7.3-20.	M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者の内訳（ITT 集団, GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ）	60
表 2.7.3-21.	M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者の人口統計学的特性（ITT 集団, GLE/PIB 300 mg/120 mg 配合剤投与群のみ）	61
表 2.7.3-22.	M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者のベースライン疾患特性（ITT 集団, GLE/PIB 300 mg/120 mg 配合剤投与群のみ）	62
表 2.7.3-23.	HCV GT1-GT6 感染被験者：国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の有効性結果（SVR12）（ITT 集団, GLE/PIB 配合剤投与群のみ）	64
表 2.7.3-24.	投与中のウイルス学的治療不成功又は後観察中に再燃が理由で SVR12 を達成できなかった被験者（全被験者の ITT 集団）	65

表 2.7.3-25.	国内 M15-594 試験及び M15-828 試験における SVR12 の部分集 団解析 (ITT 集団)	66
表 2.7.3-26.	各患者集団別の申請投与期間.....	69
表 2.7.3-27.	国内 M15-594 試験の HCV GT1 感染被験者における 15%を閾値と したときの主要なアミノ酸部位のベースライン変異の発現率 (ITT 集団)	74
表 2.7.3-28.	M15-594 試験におけるウイルス学的治療不成功であった被験者に おける NGS 2%を閾値とした時のベースライン変異及び投与後に 検出された特徴的なアミノ酸部位の変異	76
表 2.7.3-29.	15%を閾値としたときの NS3 及び / 又は NS5A の主要なアミノ 酸部位におけるベースライン変異を有する NS5A 阻害剤及び PI 未 治療の被験者の例数及び割合 (海外第 II 相及び III 相試験, mITT- VF 集団 [M15-410 試験を除く])	79
表 2.7.3-30.	NS5A 阻害剤及び PI 既治療の被験者において, 15%を閾値とした ときの NS3 及び/又は NS5A の特徴的なアミノ酸部位におけるベ ースライン変異の SVR12 率に及ぼす影響 (M15-410 試験, mITT- VF 集団)	81

図一覧

図 2.7.3-1.	M15-594 試験の試験デザインの概要	13
図 2.7.3-2.	M15-828 試験の試験デザインの概要	16
図 2.7.3-3.	M13-583 試験の試験デザインの概要	17
図 2.7.3-4.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 1)	18
図 2.7.3-5.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 2)	19
図 2.7.3-6.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 3)	20
図 2.7.3-7.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 4)	20
図 2.7.3-8.	M13-594 試験の試験デザインの概要	21
図 2.7.3-9.	M14-172 試験の試験デザインの概要	22
図 2.7.3-10.	M15-410 試験の試験デザインの概要	23
図 2.7.3-11.	M13-590 試験の試験デザインの概要	24
図 2.7.3-12.	M15-464 試験の試験デザインの概要	25
図 2.7.3-13.	M15-462 試験の試験デザインの概要	26
図 2.7.3-14.	M14-867 試験の試験デザインの概要	27
図 2.7.3-15.	M15-594 試験のサブスタディ 1 の被験者の投与期間における HCV RNA ウイルス量のベースラインからの平均変化量 (Log ₁₀ IU/mL) の経時的推移 (GLE/PIB 投与群 A 及び OBV/PTV/r 投与群 B, ITT 集団)	40

図 2.7.3-16.	M15-594 試験のサブスタディ 2 の被験者の投与期間における HCV RNA ウイルス量のベースラインからの平均変化量 (Log ₁₀ IU/mL) の経時的推移 (投与群 C 及び投与群 D, ITT 集団)	41
図 2.7.3-17.	M15-828 試験の被験者の投与期間における HCV RNA ウイルス量のベースラインからの平均変化量 (Log ₁₀ IU/mL) の経時的推移 (投与群 A 及び投与群 B, ITT 集団)	48

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ASV	Asnaprevir	アスナプレビル
BCRP	Breast cancer resistance protein	—
BMI	Body mass index	体容量指数
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DAA	Direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	Daclatasvir	ダクラタスビル
EOTR	End of treatment response	投与終了時反応
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
GLE/PIB	Glecaprevir/pibrentasvir	グレカプレビル水和物 / ピブレンタスビル
GT	Genotype	ジェノタイプ
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1	ヒト免疫不全ウイルス 1
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
ITT	Intent-to-treat	—
ITT-PS	ITT-primary subset	—
LDV	Ledipasvir	レジパスビル
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
NGS	Next generation sequencing	次世代シーケンス
NS3/4A	Nonstructural protein 3/NS4A	非構造たん白質 3/4A
NS5A	Nonstructural protein 5A	非構造たん白質 5A
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV/PTV/r	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル
pegIFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Pegylated interferon/ribavirin	ペグインターフェロン / リバビリン
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル

abbvie グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル
2.7.3 臨床的有効性
R&D/16/1196

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
SVR	Sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効
SVR12	12-week sustained virologic response	投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効
SVR4	4-week sustained virologic response	投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効
TE-PRS	Pegylated interferon, ribavirin and/or sofosbuvir treatment-experienced	ペグインターフェロン、リバビリン及び / 又はソホスブビル治療歴

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

C型肝炎ウイルス（以下「HCV」）感染は、世界的な医療上の問題となっており、その感染患者数は世界中で1億7千万人超、本邦では150–200万人と推定されている（The Japan Society of Hepatology 5.2 Edition 2016）。6種類の主なジェノタイプ（以下「GT」）が確認されており、本邦のHCV感染患者の約70%がHCV GT1（主に1b）、約30%がHCV GT2、約2%が他のHCV GT（3, 4, 5又は6）に感染している（Kobayashi 1994, Hayashi 2003, Toyoda 2014, Kobayashi 1999, Ikeda 1996）。約70%のHCV感染患者で慢性化し、炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する（The Japan Society of Hepatology 5.2 Edition 2016）。HCV治療の成功が肝硬変への疾患進行、並びに肝細胞癌発生のリスクを大幅に低減することが明らかにされてきている（Cardoso 2010, Backus 2011）。

過去10年間、HCVの複製を直接阻害する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）が開発されたことにより、HCV治療は劇的な変化を遂げた。特に、インターフェロン（以下「IFN」）の併用投与を必要としないDAA併用療法は高い効果を有し、HCV治療の治癒率や安全性を向上させている。現在上市されているIFNフリーのDAA療法は多くのHCV感染患者にとって有効な治療法である。しかし、医師が適切な治療レジメンを選択するにあたって、HCV前治療、HCVジェノタイプやサブタイプ、治療抵抗性の可能性、肝硬変の有無やステージ及び腎機能障害について事前に考慮する必要がある。更に、DAA療法のなかには安全性及び忍容性に懸念があるリバビリン（以下「RBV」）の併用投与が必要なものがある。IFN及びRBVフリー療法で、幅広いHCV感染患者において有効性があり、かつ治療期間が短い汎遺伝子型療法は、医師の処方選択を容易にし、治療前検査や治療期間中の患者の状態の綿密な監視の必要性を低下させることができる。

現在、本邦では、HCV GT1の治療に対して、ソホスブビル（以下「SOF」）/レジパスビル（以下「LDV」）、ダクラタスビル（以下「DCV」）+アスナプレビル（以下「ASV」）、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）、エルバスビル+グラゾプレビル、及びDCV/ASV/ベクラブビル等のDAAの併用療法がIFNフリー療法として承認されている。HCV GT2の治療には、SOF+RBV及びOBV/PTV/r+RBVの併用療法のみがIFNフリー療法として承認されている。これらのIFNフリー療法は従来のIFNを含む治療に比べて、有効性と安全性の大幅な向上が認められている。一方、HCV GT3–GT6に対しては、IFN療法が未だ適用されており、その治療効果は不良であるだけでなく（Di Martino 2011, de Galocsy 2010, Al Naamani 2013）、安全性の観点から、高齢者や精神神経疾患、自己免疫疾患及び血球減少症を含む多くの患者で使用が制限されている（ペガシス添付文書 2015, ペグイントロン添付文書 2016）。このように、HCV GT3–GT6のジェノタイプに対するIFNフリー療法に加え、DAA治療不成功例へのIFNフリー療法は十分に確立されていない。また、HCV GT2のIFNフリー療法では安全性及び忍容性に懸念があるRBVの併用が必要であるため、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者、貧血又は重度の心疾患を有する患者に対して安全に投与できる治療法は確立

されていない。このため、DAA 治療不成功例も含め、HCV GT1 及び GT2 だけでなく、それ以外の HCV ジェノタイプ感染患者を高い持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）率で治療できる IFN 及び RBV フリーの汎遺伝子型療法による治療選択肢が求められている。

グレカプレビル水和物（以下「GLE」） / ピブレンタスビル（以下「PIB」）は、2 種類の DAA を固定用量で配合した HCV 治療薬である。GLE は HCV 非構造たん白質 3/4A（以下「NS3/4A」）プロテアーゼ阻害剤（以下「PI」），PIB は非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）阻害剤であり、いずれも *in vitro* 試験で HCV GT1-GT6 に対して強力な抗ウイルス活性を有し（汎遺伝子型），薬剤耐性を獲得しにくいことを示している。なお、GLE は、第一世代の DAA の PI 曝露後に発現する R155K, D168V 及び D168A 等の主要なアミノ酸変異に対して活性を有し、PIB は、第一世代 NS5A 阻害剤（OBV, DCV 及び LDV 等）に対する耐性を示す主要なアミノ酸変異（31 位及び 93 位等）に対して活性を有する（2.6.2.2 項）。GLE/PIB 配合錠は GLE 100 mg 及び PIB 40 mg を含有し、3 錠を 1 日 1 回投与した場合の投与量は GLE 300 mg/PIB 120 mg である。

健康成人を対象とした 2 つの第 I 相薬物動態試験（M-066 試験及び M-432 試験）において、GLE 及び PIB 反復併用投与後の GLE 及び PIB の曝露量は白人被験者と日本人被験者で同程度であり、安全性及び忍容性にも民族差は認められなかった。また、海外にて実施された第 II 相試験（M14-867 試験、M14-868 試験及び M15-410 試験）において、高い有効性（表 2.7.3-1）と良好な安全性プロファイルが示された。これらの試験では、未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者、ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）+RBV（以下「PR」）による既治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者並びに未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者において、GLE 及び PIB の 8 週間投与の有効性は 12 週間投与と同程度であった。これらの試験では、RBV の併用により有効性の改善は認められなかった。

表 2.7.3-1. SVR12 率の要約（海外第 II 相試験）

Genotype	Fibrosis Stage	Duration	SVR ₁₂ (Non-Virologic Failures Excluded)
GT1 ^a	F0 – F4	8 – 12 weeks	95 – 100%
GT2	F0 – F3	8 weeks	100%
GT3 ^a	F0 – F4	8 – 12 weeks	92 – 100%
GT4 – 6 ^b	F0 – F3	12 weeks	100%

GLE = glecaprevir; GT = genotype; PIB = pibrentasvir; QD = once daily; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post-dosing

a. Includes subjects who received GLE 300 mg and PIB 120 mg QD.

b. Of the 34 subjects, 22 were GT4, 1 was GT5, and 11 were GT6.

Note: Includes Studies M14-867 (Parts 1 and 2), M14-868 (Parts 1 and 2), and M15-410 (Part 1) GLE 300 mg + PIB 120 mg QD treatment arms.

Cross reference: Study M14-867 CSR Table 11, Table 14.2, 4.12; Study M14-868 CSR Table 30, Table 31, Table 32; Study M15-410 CSR Table 18

これらの試験結果に基づき、2つの国内第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）を実施し、幅広い患者集団における GLE/PIB の汎遺伝子型での有効性を評価した。

有効性における評価資料

本邦では、代償性肝硬変の患者及び重度の腎機能障害を有する患者を含む、DAA 未治療又は DAA 既治療の HCV GT1-GT6 に感染した患者を対象として、2つの第 III 相試験が実施された（M15-594 試験及び M15-828 試験）。また、海外第 III 相試験（M13-583 試験）からも、GT4-GT6 に対する治療に関する補足データが得られている。評価資料とした第 III 相試験の試験デザインを表 2.7.3-2 に要約し、2.7.3.1.3.1 項及び 2.7.3.1.3.2.1 項に記載した。

有効性における参考資料

重度の腎機能障害を有する患者及びヒト免疫不全ウイルス 1（以下「HIV-1」）共感染患者を含む、HCV GT1-GT6 に感染した代償性肝硬変の患者又は非肝硬変の患者を対象とした、4つの海外第 II 相試験（M14-867 試験、M14-868 試験、M15-410 試験、M13-576 試験）及び5つの海外第 III 相試験（M13-590 試験、M15-464 試験、M13-594 試験、M14-172 試験、M15-462 試験）を参考資料とした。参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験の試験デザインを表 2.7.3-3 に要約し、2.7.3.1.3.2 項に記載した。

すべての試験は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）、医薬品の臨床試験の実施の基準ガイドライン及びヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に指導及び科学的助言を仰ぎ、本剤の開発プログラムに反映し適切なデータパッケージを構築した。

2.7.3.1.2 解析集団

国内試験を統合した Phase 3 Analysis Set には、2つの国内第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）で使用した GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg の 1 日 1 回の投与レジメンを受けた投与群のすべての被験者を含めた。

2.7.3.1.3 試験デザイン

評価資料とした試験のデザインを表 2.7.3-2、参考資料とした試験のデザインを表 2.7.3-3 に要約した。また、各試験の試験デザインを 2.7.3.1.3.1 項及び 2.7.3.1.3.2 項、並びに各治験総括報告書（以下「CSR」）に記載した。

第 II 相及び第 III 相試験（M13-576 試験を除く）はすべて、投与期と後観察期で構成した。投与期間中、被験者には割付けた投与群で規定の期間にわたり治験薬を投与した。後観察期間中は、投与期間を完了した被験者又は投与を中止した被験者を 24 週間にわたって追跡調査し、安

全性及び HCV リボ核酸（以下「RNA」）量の観察，有効性評価，並びにウイルス耐性変異の発現及び持続の評価を行った。

表 2.7.3-2. 有効性の試験概要（評価資料）

Study Number (Study Name)/ Subjects Enrolled	Study Design	Subject Population	Study Status ^a
Phase 3 Studies			
M15-594 (CERTAIN-1)/ N = 295	<u>Substudy 1:</u> Randomized, open-label, active-controlled <u>Substudy 2:</u> Open-label	<u>Substudy 1:</u> HCV GT1-infected Japanese subjects; TN or TE-PR; without cirrhosis <u>Substudy 2:</u> HCV-infected Japanese subjects with a) GT1 or GT2; TN or TE-PR; with cirrhosis; b) GT1 or GT2; DAA-exp; with or without cirrhosis; c) GT3 – GT6; TN or TE-PR; with or without cirrhosis; d) GT1 or GT2; TN or TE-PR; with CKD Stage 4 or 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²); with or without cirrhosis	Ongoing
M15-828 (CERTAIN-2)/ N = 136	Randomized, open-label, active-controlled	HCV GT2-infected Japanese subjects; TN or TE-PR; without cirrhosis	Ongoing
M13-583 (ENDURANCE-4)/ N = 121	Open-label	HCV GT4 – GT6; TN or TE-PRS; without cirrhosis	Ongoing

CKD = chronic kidney disease; DAA = direct-acting antiviral agent; DAA-exp = DAA-experienced; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; IFN = interferon; ITT = intent-to-treat; pegIFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE-PR = treatment-experienced with pegIFN or IFN ± RBV; TE-PRS = treatment-experienced with pegIFN or IFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN; TN = treatment-naïve

a. Status as of the database lock for results referenced in this summary.

表 2.7.3-3. 有効性の試験概要（参考資料）

Study Number (Study Name)/ No. of Subjects Enrolled	Study Design	Subject Population	Study Status ^a
Phase 3 Studies			Ongoing
M13-590 (ENDURANCE-1)/ N = 704	Randomized, open-label, parallel-group	HCV GT1; TN or TE-PRS; without cirrhosis; included subjects with HIV-1 co-infection	Ongoing
M15-464 (ENDURANCE-2)/ N = 304	Double-blind, randomized, placebo-controlled, followed by open-label	HCV GT2; TN or TE-PRS; without cirrhosis	Ongoing
M13-594 (ENDURANCE-3)/ N = 506	Open-label, randomized, active-controlled	HCV GT3; TN; without cirrhosis	Ongoing
M14-172 (EXPEDITION-1)/ N = 146	Open-label	HCV GT1, GT2, GT4 – GT6; TN or TE-PRS; with compensated cirrhosis	Ongoing
M15-462 (EXPEDITION-4)/ N = 104	Open-label	HCV GT1 – GT 6; TN or TE-PRS CKD Stage 4 or 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²) with or without cirrhosis	Ongoing
Phase 2 Studies			Ongoing
M14-867 (SURVEYOR-1)/ N = 174	Open-label	<u>Part 1:</u> HCV GT1; TN or TE-PR; noncirrhotic; <u>Part 2:</u> HCV GT1, TN or TE-PR, with or without cirrhosis; HCV GT4 – GT6, TN or TE-PRS, without cirrhosis	Ongoing
M14-868 (SURVEYOR-2)/ N = 692	Open-label, randomized	<u>Part 1:</u> HCV GT2 or GT3; TN or TE-PR; without cirrhosis; <u>Part 2:</u> HCV GT2 or GT3; TN or TE-PR; with or without cirrhosis; <u>Part 3:</u> HCV GT3; TN or TE-PRS; with or without cirrhosis; <u>Part 4:</u> HCV GT2, GT4, GT5, or GT6; TN or TE-PRS; without cirrhosis	Ongoing
M15-410 (MAGELLAN-1)/ N = 141	Open-label, randomized	<u>Part 1:</u> HCV GT1; DAA-exp (NS5A, PI, or both); without cirrhosis; <u>Part 2:</u> HCV GT1, GT4, GT6; DAA-exp (NS5A, PI, or both); with or without cirrhosis	Ongoing

CKD = chronic kidney disease; DAA = direct-acting antiviral agent; DAA-exp = DAA-experienced; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; IFN = interferon; NS5A = nonstructural viral protein 5A; PI = protease inhibitor; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE-PRS = treatment-experienced with pegIFN or IFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN; TE-PR = treatment-experienced with pegIFN or IFN ± RBV; TN = treatment-naïve

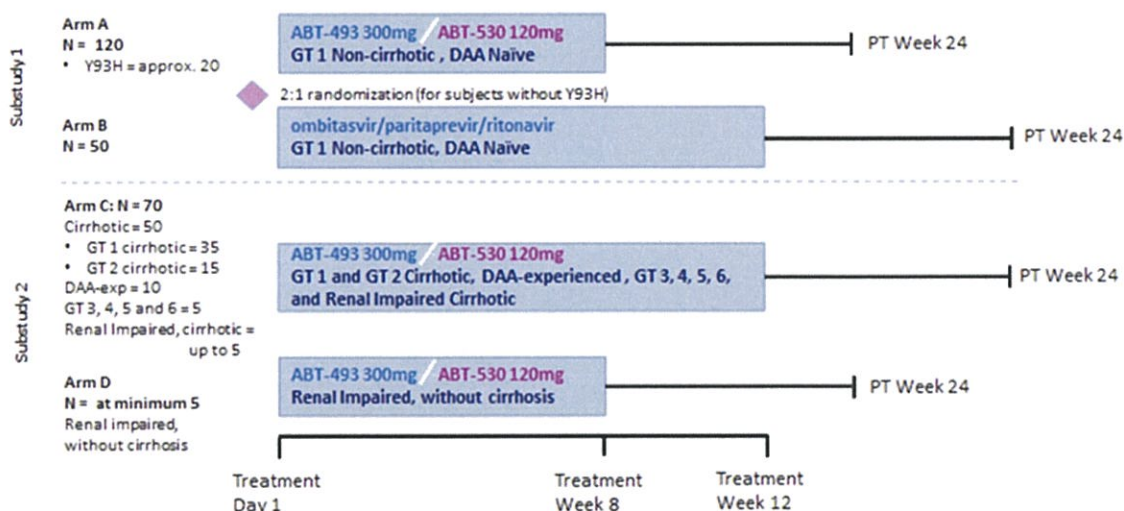
a. Status as of the database lock for results referenced in this summary.

2.7.3.1.3.1 国内試験

2.7.3.1.3.1.1 M15-594 試験（評価資料）

M15-594 試験は、第 III 相、一部無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験であり、現在（2017年2月時点）も実施中である。本試験の主要目的は、HCV GT1 に感染した非肝硬変の日本人成人患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性及び有効性を OBV/PTV/r の 12 週間投与と比較評価することである。本試験では、HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の成人患者、HCV GT3, GT4, GT5 又は GT6 に感染した成人患者及び DAA による前治療で SVR を達成できなかった成人患者を対象として、GLE/PIB 300 mg/120 mg を 1 日 1 回 12 週間投与時の安全性及び有効性も評価している（図 2.7.3-1）。更に、透析患者を含む重度の腎機能障害患者（慢性腎臓病 [以下「CKD」] ステージ 4 又は 5）を対象として、GLE/PIB の安全性及び有効性についても評価している。この後者の患者群のうち、代償性肝硬変の患者に対しては 12 週間、非肝硬変の患者に対しては 8 週間の投与を行った。

図 2.7.3-1. M15-594 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; DAA = direct-acting antiviral agent; exp = experienced; GT = genotype;
 PT = post-treatment

M15-594 試験は 2 つのサブスタディで構成し、各サブスタディに 2 つの投与群を設けた。両サブスタディへの組入れは並行して実施した。

サブスタディ 1

M15-594 試験のサブスタディ 1 は、無作為化、非盲検、実薬対照試験であり、未治療又は既治療（IFN 若しくは pegIFN ± RBV）（DAA 未治療）の HCV GT1 に感染した非肝硬変の患者を組入れた。無作為割付け前に、適格な被験者に対し NS5A 領域における Y93H 変異の有無を検査した。Y93H は、HCV GT1b に感染した日本人患者の約 10% から 20% に認められる変異である。*In vitro* の HCV GT1b レプリコンにおいて、NS5A 領域に Y93H 変異が存在すると、第一世代 NS5A 阻害剤に対して中等度から高度の耐性（DCV：24 倍、OBV：77 倍、LDV：1000 倍超）を獲得する。本邦の HCV 治療ガイドラインでは、HCV GT1b 感染患者に対して OBV/PTV/r による治療を開始する前に NS5A の Y93H 変異について検査を行うことを推奨しており、この変異が検出された患者に対しては OBV/PTV/r を投与しないよう推奨しているが、Y93H 変異の PIB に対する耐性獲得は *in vitro* で認められていない。したがって、サブスタディ 1 に組入れた被験者のうちスクリーニング時に Y93H 変異が検出されたすべての被験者を投与群 A に割付けた。Y93H 変異が検出されなかった被験者は 2：1 の比で投与群 A 又は投与群 B に無作為割付けした。無作為割付け時、IFN 製剤による過去の治療経験の有無（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA ウイルス量（600 万 IU/mL 未満又は 600 万 IU/mL 以上）による層別化を行った。約 120 例を投与群 A、50 例を投与群 B に組入れ、以下の投与を行った。

- 投与群 A：GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与
- 投与群 B：OBV/PTV/r を 1 日 1 回 12 週間投与

サブスタディ 2

M15-594 試験のサブスタディ 2 は非無作為化、非盲検試験である。投与群 C には、1) HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者、2) HCV GT3, GT4, GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の被験者、3) DAA による前治療不成功の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の被験者、及び 4) 重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者を含めた。投与群 D には、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者を含め、これらの被験者に以下の投与を行った。

- 投与群 C：GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与
- 投与群 D：GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与

統計解析

本試験は 245 例を組入れるようデザインした。少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての被験者を Intent-to-treat（以下「ITT」）集団と定義した。サブスタディ 1 の ITT 集団のうち、スクリーニング時に NS5A の Y93H 変異が検出されなかった被験者集団を ITT-Primary Subset（以下「ITT-PS」）集団とした。有効性の主要解析には ITT-PS 集団を用いた。有効性の主要評価変数は投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）（実際の治験薬投与終了

後 12 週時の HCV RNA 量が定量下限 [以下「LLOQ」] 未満) とした。有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT-PS 集団において、非劣性マージンを-10%とした際の SVR12 に基づく GLE/PIB 8 週間投与 (投与群 A) の OBV/PTV/r 12 週間投与 (投与群 B) に対する非劣性

GLE/PIB (投与群 A) の SVR12 率が OBV/PTV/r (投与群 B) の SVR12 率に対して非劣性であることを示すため、SVR12 を達成した被験者の割合を各群で算出し、SVR12 率の群間差 (投与群 A-投与群 B) の両側 95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。SVR12 率の群間差の信頼区間下限値が非劣性マージンである-10%を上回った場合、GLE/PIB の 8 週間投与は OBV/PTV/r の 12 週間投与に対して非劣性とみなした。

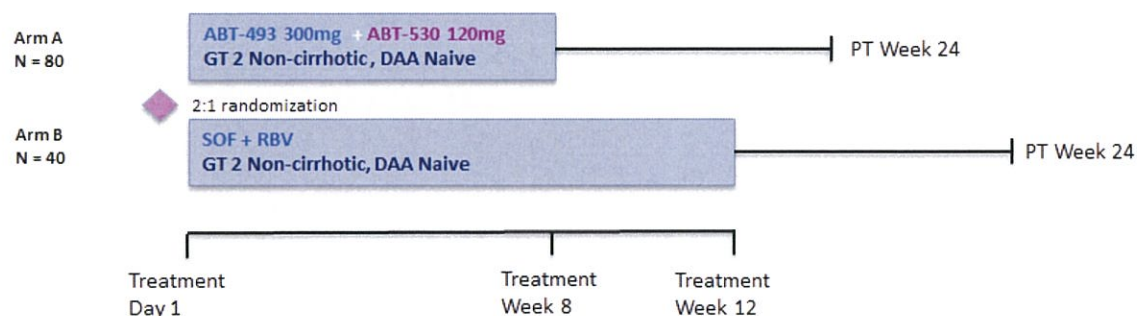
また、ITT-PS 集団を用いて有効性の主要評価項目の感度分析も行った。感度分析では、HCV GT1 に感染していない被験者及びウイルス学的治療不成功以外の理由で SVR12 を達成できなかった被験者を除外し解析を行った。また、投与群 A の ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の割合を集計した。

サブスタディ 2 における有効性結果の評価では ITT 集団を用いた。HCV GT1 又は HCV GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者、DAA 既治療被験者、HCV GT3、GT4、GT5 又は GT6 に感染した被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者について、患者集団ごとに SVR12 を達成した被験者の割合を算出した。10 例以上の被験者を有する部分集団については、Wilson スコア法を用いて両側 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.1.3.1.2 M15-828 試験 (評価資料)

M15-828 試験は、HCV GT2 に感染した非肝硬変の日本人成人患者を対象として、GLE/PIB の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験であり、現在 (2017 年 2 月時点) も実施中である。本試験の対象となる被験者は、未治療又は既治療 (IFN 若しくは pegIFN±RBV) (DAA 未治療) 被験者とした。組入れた被験者を 2:1 の比で GLE/PIB を 8 週間投与する群 (投与群 A) 又は SOF+RBV を 12 週間投与する群 (投与群 B) に無作為に割付けた (図 2.7.3-2)。

図 2.7.3-2. M15-828 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; PT = post-treatment; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir

約 120 例を無作為割付けした（投与群 A : 80 例, 投与群 B : 40 例）。無作為割付け時, IFN 製剤による治療経験の有無（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA 量（600 万 IU/mL 未満又は 600 万 IU/mL 以上）による層別化を行った。無作為割付けした被験者に以下の投与を行った。

- 投与群 A : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与
- 投与群 B : SOF を 400 mg の用量で 1 日 1 回 + RBV（体重に応じて 600–1000 mg の用量を 1 日 2 回で分割投与）を 12 週間投与

本試験は 120 例を組入れるようデザインした。少なくとも 1 回治療薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義し, 有効性の主要解析に用いた。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。本試験の有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団において, 非劣性マージンを -10% とした際の SVR12 に基づく GLE/PIB 8 週間投与（投与群 A）の SOF + RBV の 12 週間投与（投与群 B）に対する非劣性

GLE/PIB の 8 週間投与時（投与群 A）の SVR12 率が SOF + RBV の 12 週間投与時（投与群 B）の SVR12 率に対して非劣性であることを示すため, SVR12 を達成した被験者の割合を各群で算出し, SVR12 率の群間差（投与群 A–投与群 B）の両側 95% 信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。群間差の信頼区間の下限値が非劣性マージンである -10% を上回った場合, GLE/PIB の 8 週間投与は SOF + RBV の 12 週間投与に対して非劣性であるとみなした。

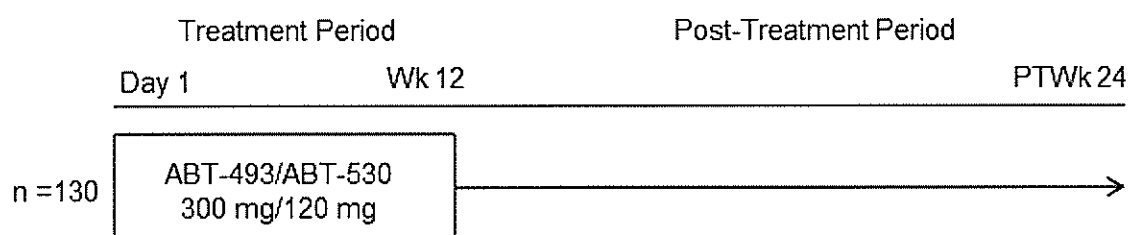
2.7.3.1.3.2 海外試験

2.7.3.1.3.2.1 M13-583 試験（評価資料）

M13-583 試験は, 未治療又は既治療（IFN 若しくは pegIFN ± RBV 又は SOF + RBV ± pegIFN による前治療不成功）の HCV GT4, GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変の患者を対象として,

GLE/PIB の有効性及び安全性を評価する第 III 相，単一群，非盲検，多施設共同試験であり，現在（2017 年 2 月時点）も実施中である（図 2.7.3-3）。

図 2.7.3-3. M13-583 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = post-treatment; Wk = week

本試験は約 130 例を組入れるようデザインした。組入れた被験者のうち，少なくとも 1 回治療薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

SVR12 を達成した被験者の例数及び割合を集計し，それらの両側 95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した（SVR12 率が 100%の場合は，Wilson スコア法を用いて信頼区間を算出した）。

2.7.3.1.3.2.2 M14-868 試験（参考資料）

M14-868 試験は，HCV GT2，GT3，GT4，GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の外国人患者を対象として，RBV 併用又は非併用下における GLE と PIB の併用投与の有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II 相，無作為化，非盲検，多施設共同の拡張試験であった。

本試験は 4 つのパート（パート 1，2，3 及び 4）で構成し，各パートには 1 つ又は複数の投与群を設定した。少なくとも 1 回治療薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。

M14-868 試験のパート 1 及び 2（HCV GT2 及び GT3）

パート 1 では，未治療又は pegIFN 既治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者を 1 : 1 : 1 の比で投与群 A から投与群 C のいずれかに無作為割付けした。また，HCV GT3 に感染した非肝硬変の未治療被験者又は既治療被験者を 1 : 1 : 1 : 1 の比で投与群 D から投与群 G までのい

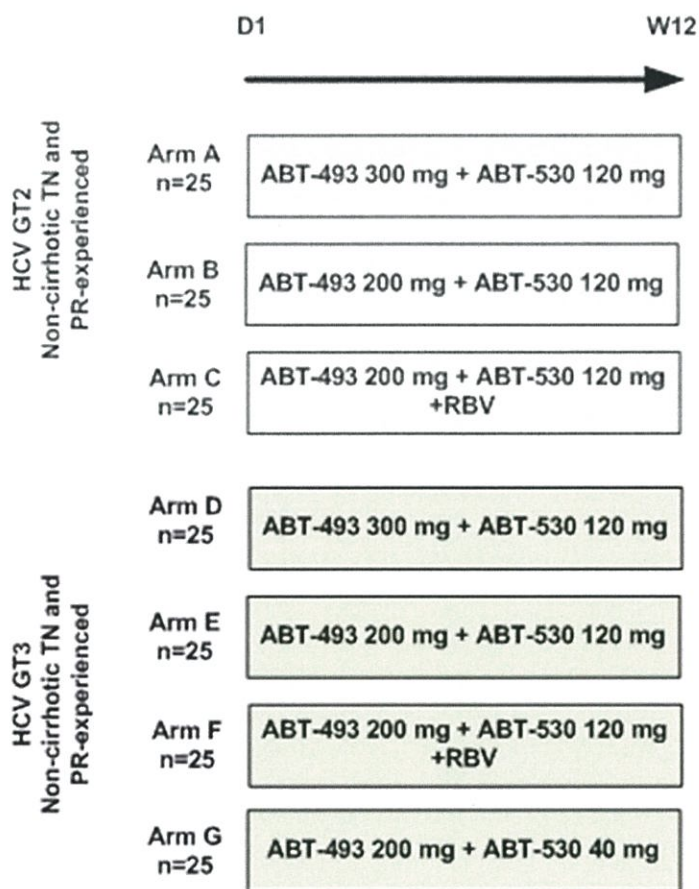
れかに無作為割付けした。無作為割付け時、HCV の前治療の有無（未治療又は既治療）により被験者の層別化を行った（図 2.7.3-4）。

パート 2 では、未治療又は pegIFN 既治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者を投与群 J に、未治療又は既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者を投与群 L に組入れた。また、未治療の HCV GT3 に感染した代償性肝硬変の被験者を 1 : 1 の比で投与群 O 又は投与群 P に無作為割付けした（図 2.7.3-5）。

パート 1 及び 2 の有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

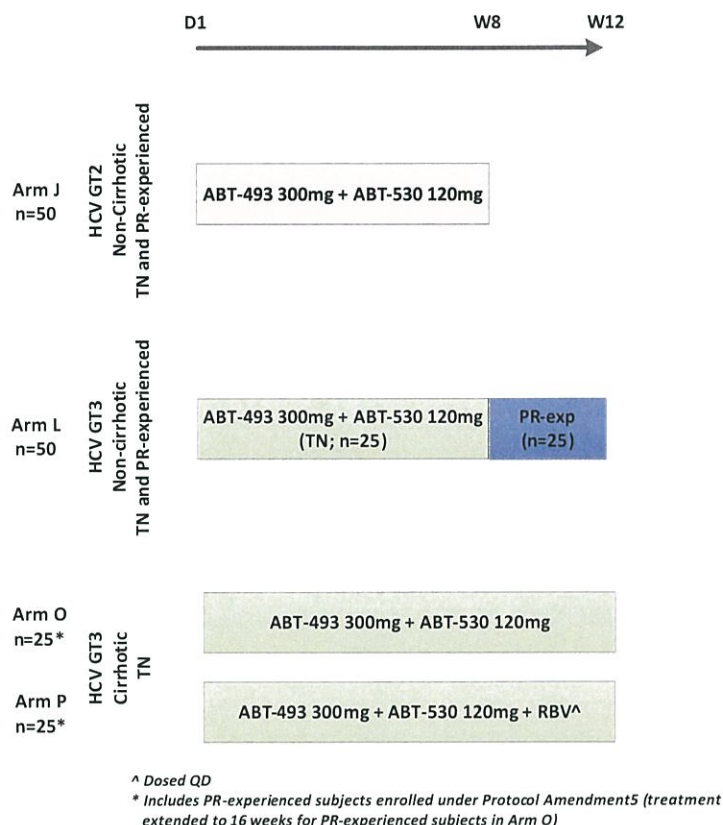
- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

図 2.7.3-4. M14-868 試験の試験デザインの概要（パート 1）



ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; D = day; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; PR = pegIFN + RBV;
 RBV = ribavirin; TN = treatment-naïve; W = week

図 2.7.3-5. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 2)



ABT-493 =GLE; ABT-530 = PIB; D = day; exp = experienced; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
PR = pegIFN + RBV; QD = once daily; RBV = ribavirin; TN = treatment-naïve; W = week

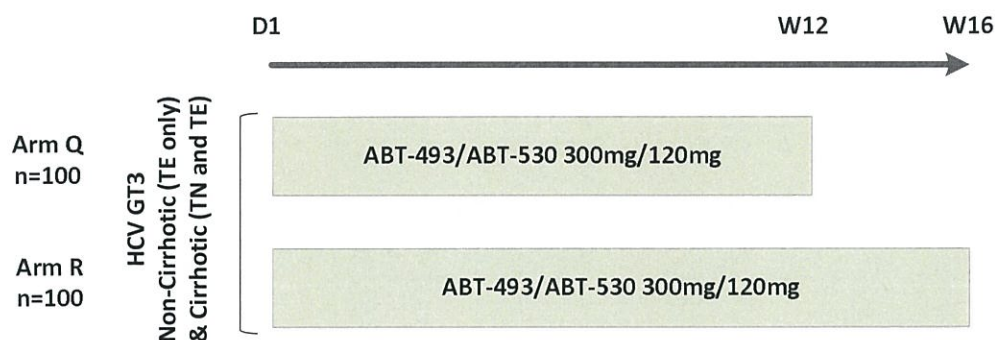
M14-868 試験のパート 3 (HCV GT3)

未治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者を投与群 Q に、既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者を投与群 R に組入れた。既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者を 1 : 1 の比で投与群 Q 又は投与群 R に無作為割付けした。パート 3 は、IFN 製剤を用いた前治療 (IFN 又は pegIFN ± RBV) 又は SOF を含む前治療 (SOF + RBV ± pegIFN 併用療法) を受けていた既治療例も含んでいた (図 2.7.3-6)。

パート 3 の有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

図 2.7.3-6. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 3)



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; D = day; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; TE = treatment-experienced;
 TN = treatment-naïve; W = week

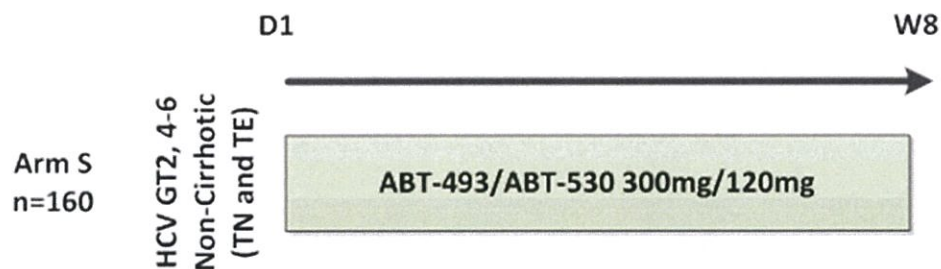
M14-868 試験のパート 4 (HCV GT2 及び GT4-GT6)

パート 4 では、未治療又は既治療の非肝硬変の外国人被験者 (HCV GT2 : 約 100 例, HCV GT4, GT5 又は GT6 : 約 60 例) を投与群 S に組入れ, GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与した (図 2.7.3-7)。

パート 4 の有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- 現行の標準治療 (SOF + RBV の 12 週間投与) のヒストリカルデータに対し, 非劣性マージンを-6%とした際の SVR12 に基づく DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者における GLE/PIB 8 週間投与の非劣性

図 2.7.3-7. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 4)

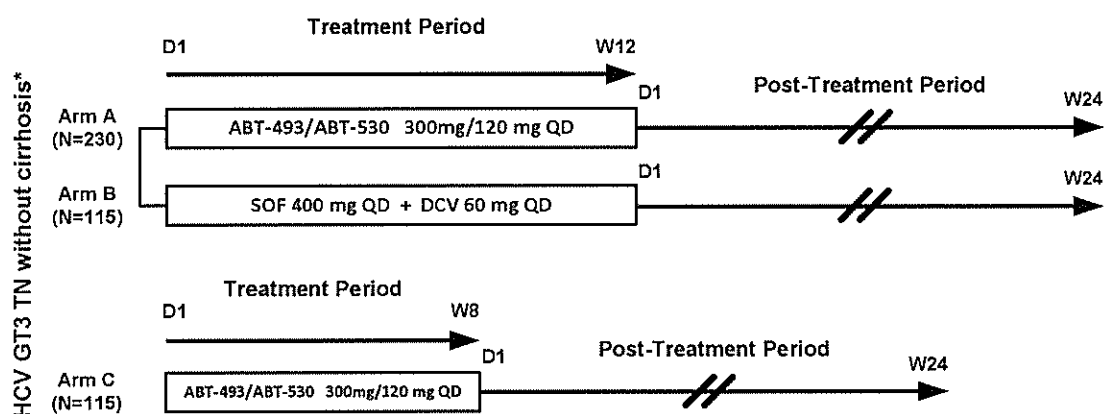


ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; D = day; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; TE = treatment-experienced;
 TN = treatment-naïve; W = week

2.7.3.1.3.2.3 M13-594 試験（参考資料）

M13-594 試験は、未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB の有効性及び安全性を SOF + DCV と比較する第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験であり、現在（2017 年 2 月時点）も実施中である（図 2.7.3-8）。

図 2.7.3-8. M13-594 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; D = day; DCV = daclatasvir; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; SOF = sofosbuvir; TN = treatment-naïve; W = week

すべての適格性基準を満たした最初の 345 例を 2 : 1 の比で投与群 A 又は B に無作為割付けし、以降に組入れられた 230 例を投与群 A に、115 例を投与群 B に無作為割付けした。投与群 A 及び B への組入れ完了後は 115 例を投与群 C に割付けた。被験者に以下の投与を行った。

- 投与群 A : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与
- 投与群 B : SOF 400 mg + DCV 60 mg* を 1 日 1 回 12 週間投与
- 投与群 C : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与

* DCV を他剤と併用投与する際の DCV の用量調節は、各国の添付文書に従った（M13-594 試験の治験実施計画書 5.6.4.1.3 項を参照）。

ITT 集団には、少なくとも 1 回治験薬を投与した被験者を含めた。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。有効性の主要評価項目の解析は以下のとおりである。

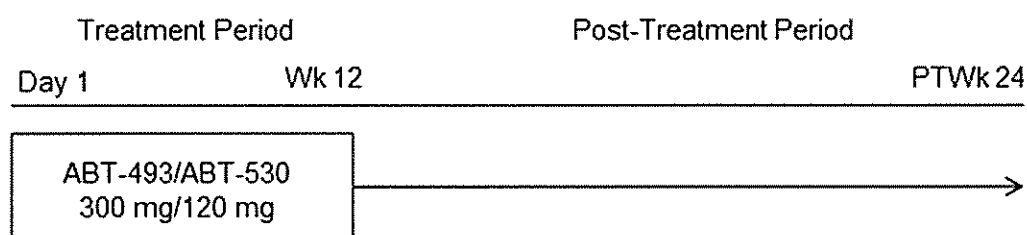
- 第 1 の主要有効性目的について、SVR12 率に基づき、以下の場合に、標準治療（SOF + DCV）に対する 12 週間投与（投与群 A）の非劣性が示されたとみなす。
 - ・ 群間差の信頼区間の下限値が非劣性マージンである -6% を上回る、又は
 - ・ 投与群 A の SVR12 率の信頼区間の下限値が 92% を上回る
- 第 2 の主要有効性目的について、SVR12 率に基づき、以下の場合に、12 週間投与に対する 8 週間投与（投与群 C）の非劣性が示されたとみなす。

- ・ 群間差の信頼区間の下限値が非劣性マージンである-6%を上回る，又は
- ・ 投与群 C の SVR12 率の信頼区間の下限値が 92%を上回る

2.7.3.1.3.2.4 M14-172 試験（参考資料）

M14-172 試験は，未治療患者又は既治療（IFN 又は pegIFN ± RBV 若しくは SOF + RBV ± pegIFN）の HCV GT1，GT2，GT4，GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変の患者を対象として，GLE/PIB の有効性及び安全性を評価する第 III 相，単一群，非盲検，多施設共同試験であり，現在（2017 年 2 月時点）も実施中である（図 2.7.3-9）。

図 2.7.3-9. M14-172 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = post-treatment; Wk = week

HCV ジェノタイプごとの目標被験者数は以下のとおりであった。

- ・ HCV GT1：最大 65 例
- ・ HCV GT2：最大 45 例
- ・ HCV GT4：最大 35 例

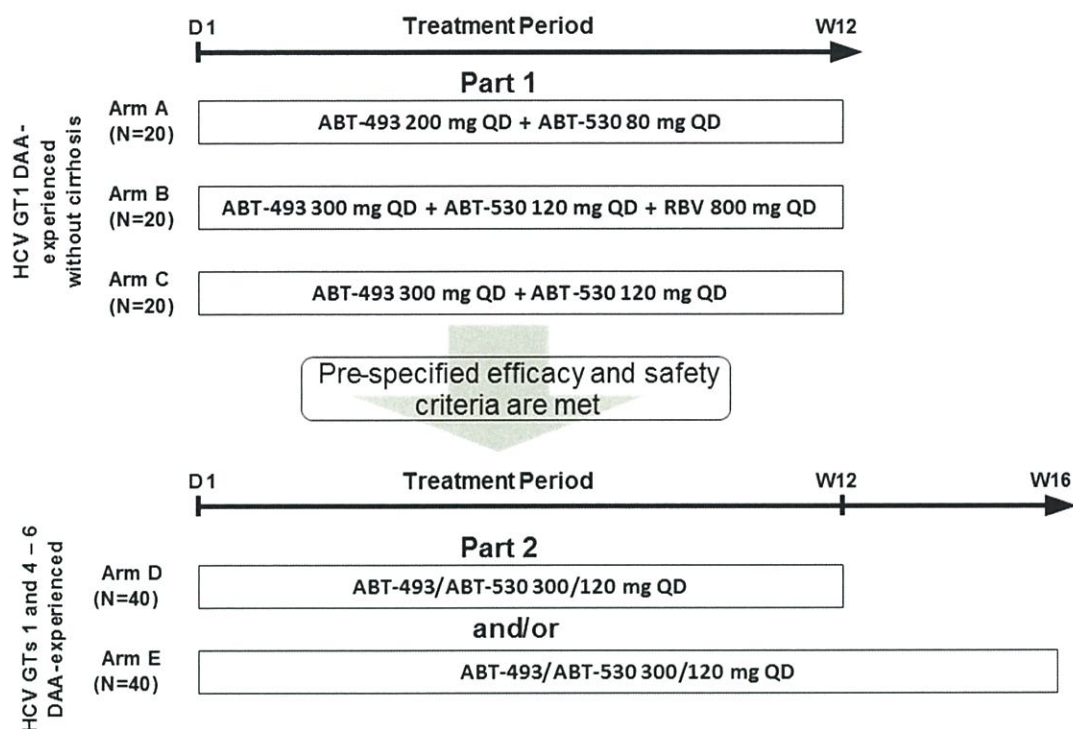
組入れた被験者のうち，少なくとも 1 回治療薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ・ ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

2.7.3.1.3.2.5 M15-410 試験（参考資料）

M15-410 試験は，NS5A 阻害剤，PI 又は両方を含む前治療不成功の HCV GT1（パート 1 及びパート 2）又は HCV GT4-GT6（パート 2）に感染した患者を対象として，RBV 併用又は非併用下での GLE と PIB の併用投与の有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II 相，無作為化，2 パート，非盲検，多施設共同の拡張試験であった（図 2.7.3-10）。

図 2.7.3-10. M15-410 試験の試験デザインの概要



ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; D = day; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; RBV = ribavirin; W = week

M15-410 試験のパート 1 (HCV GT1)

パート 1 では、約 50 例を組入れ、1 : 1 : 1 の比で以下の 3 つの投与群のいずれか 1 つに無作為割付けした。

- 投与群 A : GLE 200 mg 1 日 1 回 + PIB 80 mg 1 日 1 回を 12 週間投与 ([M15-410 試験](#)の治験実施計画書改訂 3 版により登録を中止)
- 投与群 B : GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回 + RBV 800 mg 1 日 1 回を 12 週間投与
- 投与群 C : GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

M15-410 試験のパート 2 (HCV GT1, GT4, GT5 及び GT6)

パート 2 では、DAA 既治療の HCV GT1, GT4, GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変又は非肝硬変の被験者約 80 例を 1 : 1 の比で投与群 D 又は投与群 E のいずれかに無作為割付けした。

- 投与群 D : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与

- 投与群 E : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 16 週間投与

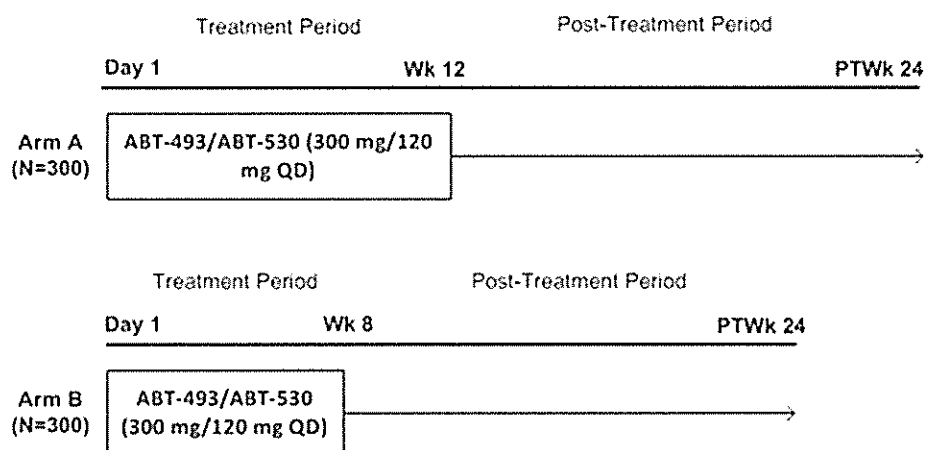
少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。パート 1 及びパート 2 の有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

2.7.3.1.3.2.6 M13-590 試験 (参考資料)

M13-590 試験は、DAA 未治療又は SOF を含む前治療 (SOF + RBV ± pegIFN 併用療法) 既往療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB 1 日 1 回 8 又は 12 週間投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、非盲検、多施設共同試験であり、現在 (2017 年 2 月時点) も実施中である (図 2.7.3-11)。

図 2.7.3-11. M13-590 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = post-treatment; QD = once daily; Wk = week

HCV GT1 に感染した非肝硬変の患者のうちすべての適格性基準を満たした被験者を 1 : 1 の比で投与群 A 又は投与群 B に無作為割付けした。無作為割付け時、スクリーニング時の HCV ウイルス量 (600 万 IU/mL 未満又は 600 万 IU/mL 以上) 及び HCV GT1 のサブタイプ (HCV GT1b 又は非 HCV GT1b) による層別化を行った。約 300 例を各投与群に無作為割付けし、以下の投与を行った。

- 投与群 A : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与
- 投与群 B : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与

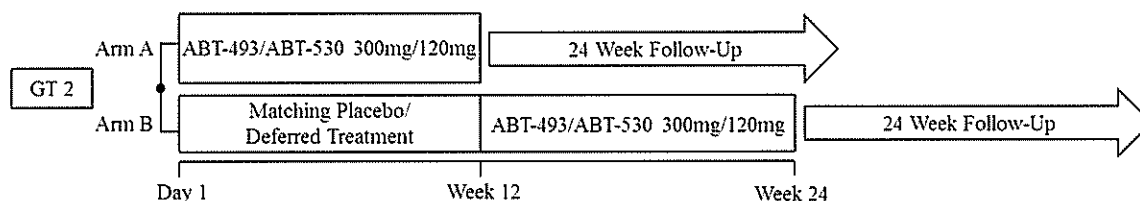
少なくとも1回治験薬を投与したすべての被験者をITT集団と定義した。ITT-PS集団は、ITT集団のうち、HCVに単独感染したDAA未治療被験者の部分集団とした。有効性の主要解析にはITT-PS集団を用いた。有効性の主要評価変数はSVR12とした。本試験で有効性の主要評価項目とした3項目の順位付けは以下のとおりである。

1. 投与期間を12週間とした場合の有効性（投与群A）：ITT-PS集団において、投与群AでSVR12を達成した被験者の割合の両側95%信頼区間の下限値が91%を上回ること
2. 治験実施計画書に適合した解析対象集団において、非劣性マージンを-5%とした際のSVR12に基づく8週間投与（投与群B）の投与群Aに対する非劣性
3. ITT-PS集団において、非劣性マージンを-5%とした際のSVR12に基づく8週間投与（投与群B）の投与群Aに対する非劣性

2.7.3.1.3.2.7 M15-464試験（参考資料）

M15-464試験は、未治療又は既治療（IFN若しくはpegIFN±RBV又はSOF+RBV±pegIFN）のHCV GT2に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIBの有効性及び安全性を評価する第III相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であり、現在（2017年2月時点）も実施中である（図2.7.3-12）。

図 2.7.3-12. M15-464試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; GT = genotype

すべての適格性基準を満たした被験者を2:1の比で投与群A又は投与群Bに無作為割付けした。無作為割付け時、前治療の種類（すなわち、未治療又は治療不成功となった最終レジメンがPR若しくはSOF+RBV±pegIFN）により被験者を3つの群に層別化した。約300例を無作為割付けし、以下の投与を行った。

- 投与群A：GLE/PIBを300 mg/120 mgの用量で1日1回12週間投与
- 投与群B：プラセボを1日1回12週間投与後、非盲検でGLE/PIBを300 mg/120 mgの用量で1日1回12週間投与

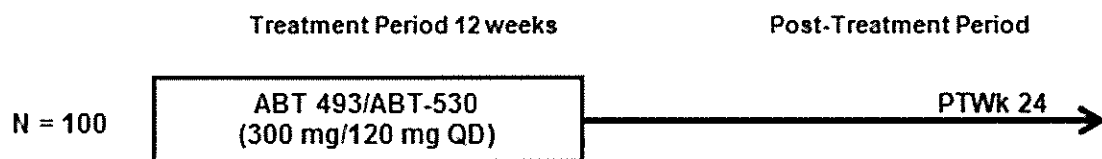
本試験は約 291 例から 321 例を組入れるようデザインした。組入れた被験者のうち、少なくとも 1 回治療薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。順位付けした有効性の主要評価項目及び有効性の主な副次評価項目は以下のとおりである。

- SOF + RBV ± pegIFN による前治療が不成功であった被験者を除く ITT 集団における、非劣性マージンを-6%とした際の SVR12 に基づく投与群 A の標準治療 (SOF + RBV) に対する非劣性
- SOF + RBV ± pegIFN による前治療が不成功であった被験者を除く ITT 集団における、SVR12 に基づく投与群 A の標準治療 (SOF + RBV) に対する優越性

2.7.3.1.3.2.8 M15-462 試験 (参考資料)

M15-462 試験は、未治療又は既治療 (IFN 又は pegIFN ± RBV 若しくは SOF + RBV ± pegIFN) の重度の腎機能障害又は末期腎疾患 (透析患者を含む) を有する HCV GT1-GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB の 12 週間投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、単一群、非盲検、多施設共同試験であり、現在 (2017 年 2 月時点) も実施中である (図 2.7.3-13)。

図 2.7.3-13. M15-462 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = post-treatment; QD = once daily; Wk = week

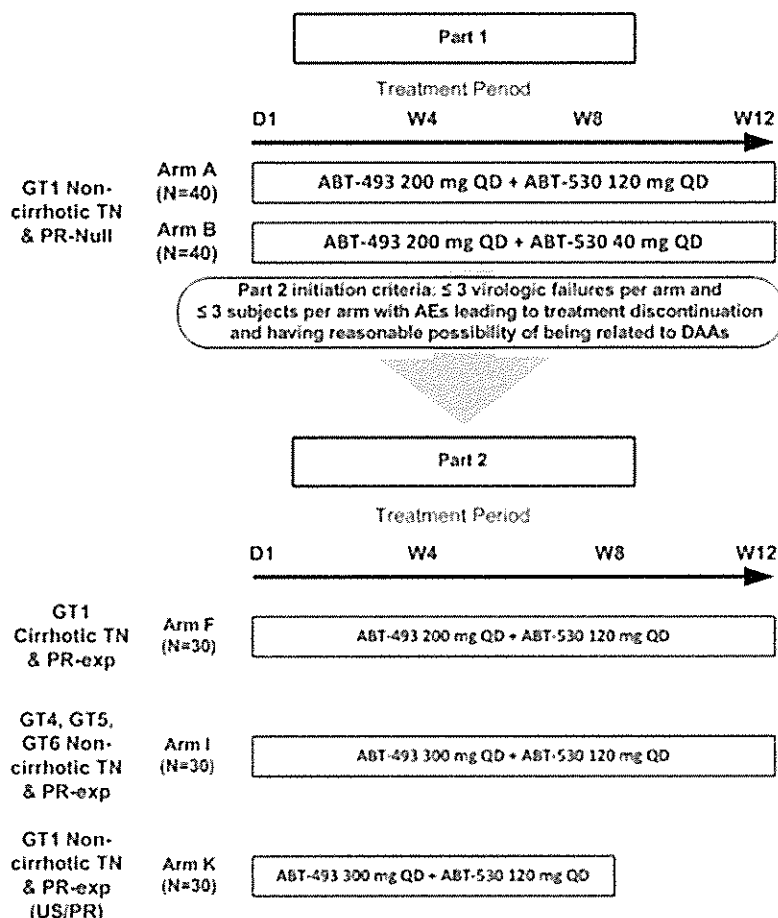
少なくとも 1 回治療薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。本試験の有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

2.7.3.1.3.2.9 M14-867 試験 (参考資料)

M14-867 試験は、未治療又は PR による既治療の HCV GT1, GT4, GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変 (HCV GT1 のみ) 又は非肝硬変 (HCV GT1, GT4, GT5 又は GT6) の患者を対象として、GLE と PIB を異なる用量で併用投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、非盲検、2 パート、多施設共同試験であった (図 2.7.3-14)。

図 2.7.3-14. M14-867 試験の試験デザインの概要



ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; AE = adverse event; D = day; DAA = direct-acting antiviral agent; exp = experienced; GT = genotype; PR = pegIFN + RBV; QD = once daily; RBV = ribavirin; TN = treatment-naïve; W = week

本試験は2つのパート（パート1及びパート2）で構成した。各パートには複数の投与群を設定した。

M14-867 試験のパート1

M14-867 試験のパート1では、未治療及びPRによる治療に無反応のHCV GT1に感染した非肝硬変の患者約80例を投与群A又は投与群Bに組入れた。HCV GT1bに感染した患者の組入れは全体の25%まで、また未治療の患者（サブタイプを問わない）は全体として60%までとした。投与群A及び投与群Bへの組入れは連続して行った。被験者に以下の投与を行った。

- 投与群A：GLE 200 mg 1日1回 + PIB 120 mg 1日1回を12週間投与

- 投与群 B : GLE 200 mg 1 日 1 回 + PIB 40 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

M14-867 試験のパート 2

M14-867 試験のパート 2 は、パート 1 の有効性及び安全性の中間評価に基づき開始した。パート 2 では、以下の投与群を設けた。

未治療又は PR 既治療の HCV GT1 に感染した代償性肝硬変の被験者 :

- 投与群 F : GLE 200 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

未治療又は PR 既治療の HCV GT4, GT5 及び GT6 に感染した非肝硬変の被験者 :

- 投与群 I : GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与

未治療又は PR 既治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者 :

- 投与群 K : GLE 300 mg 1 日 1 回 + PIB 120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与

各投与群では、PR 既治療例の最大数を 10 例 (33%) まで、HCV GT1b に感染した被験者の最大数を 15 例 (50%) までとした。投与群 C, D, E, G, H 及び J への被験者の組入れはなかった。

少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての被験者を ITT 集団と定義した。有効性の主要評価変数は SVR12 とした。両パートの有効性の主要評価項目は以下のとおりである。

- ITT 集団で SVR12 を達成した被験者の例数及び割合

2.7.3.1.3.2.10 M13-576 試験 (参考資料, 長期フォローアップ試験)

M13-576 試験は、GLE 及び / 又は PIB を含むレジメンによる治療を受け SVR12 を達成した被験者を対象として、効果の持続性を評価する第 II/III 相、長期後観察、多施設共同試験であり、現在 (2017 年 2 月時点) も実施中である。また、本試験は、GLE 及び / 又は PIB の治療でウイルス学的治療不成功となった被験者において、特定のウイルス学的耐性変異の発現及び持続を評価するようデザインしている。本概要には、効果の持続性についてより完全な情報を示すために本試験結果の要約を記載した。

HCV を対象とした先行試験での DAA 最終投与後最長で約 3 年間にわたって被験者を追跡調査した。ただし、先行試験中又はその後にウイルス学的治療不成功となった被験者は GLE/PIB 以外で新たに抗 HCV 療法を受ける可能性があり、このような被験者に対する M13-576 試験での追跡調査は、再治療後に SVR を達成したかを確定できるまでとした。

本試験の有効性の主要評価変数は、最大の解析集団 (以下「FAS」 : 先行試験で SVR12 を達成した被験者と定義) で評価した。したがって、本試験の主要評価項目は以下のとおりである。

- FAS のうち本試験で SVR を維持した被験者の例数及び割合

2.7.3.2 個々の試験における有効性結果の要約

個々の国内試験における被験者集団及び有効性結果を 2.7.3.2.1 項に記述した。個々の海外試験における有効性結果を 2.7.3.2.2 項に記述した。個々の試験における有効性結果を 2.7.3.2.3 項に要約した。

2.7.3.2.1 国内試験

2.7.3.2.1.1 M15-594 試験（評価資料；無作為化，非盲検，実薬対照試験）

2.7.3.2.1.1.1 M15-594 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性

M15-594 試験に組入れた被験者の内訳を表 2.7.3-4 に示す。計 295 例の被験者を本試験に組入れ、294 例の被験者に治験薬を投与した。投与群 A (GLE/PIB) の被験者はすべて治験薬の投与を完了したが、後観察期に 1 例が試験を中止した。投与群 B (OBV/PTV/r) の 1 例は投与開始前に同意を撤回したため、ITT 集団に含めなかった。投与群 C (GLE/PIB) の 1 例は、後観察期の 12 週時までに再燃が認められ、新たな HCV 治療のために試験を中止した。3 例（投与群 B で 1 例、投与群 C で 2 例）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。投与群 C の 1 例が投与中のウイルス学的治療不成功のため治験薬の投与を中止した。投与群 D (GLE/PIB) の被験者はすべて治験薬の投与を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.3-4. 国内 M15-594 試験の被験者の内訳（全被験者）

Parameter, n	GT1 Noncirrhotic, DAA-Naïve		GT3 – GT 6 Noncirrhotic, GT1 – GT 6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Imp with Cirrhosis	GT1 & GT2 Severe Renal Imp, Noncirrhotic
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks	Arm C ^a GLE/PIB 12 Weeks	Arm D ^b GLE/PIB 8 Weeks
	Subjects enrolled	129	53	103
Subjects treated	129	52	103	10
Study drug disposition				
Completed study drugs	129	51	100	10
Prematurely discontinued study drugs	0	1	3	0
Interrupted all study drugs for toxicity management	0	1	1	0
Study disposition				
Completed study	23	0	1	2
Prematurely discontinued from study	1	1	1	0
Ongoing	105	52	101	8

DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; exp = experienced;
GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
imp = impairment; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily

- Hepatitis C virus GT1- or GT2-infected subjects with compensated cirrhosis, HCV GT3-, GT4-, GT5- and GT6-infected subjects (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), HCV GT1- and GT2-infected subjects who had failed prior DAA treatments (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), and HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and compensated cirrhosis were assigned to Arm C.
- Hepatitis C virus GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and without cirrhosis were assigned to Arm D.

Note: Severe renal impairment was defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 11](#), [Table 12](#)

M15-594 試験における ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-5 に示す。サブスタディ 1 では、人口統計学的特性は投与群 A 及び投与群 B で類似しており、いずれの項目においても投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（M15-594 試験 CSR [Table 14.1 2.1.1](#) 及び [Table 14.1 2.2.1](#)）。治験実施計画書で規定されたとおり、本試験の被験者はすべて日本人であった（M15-594 試験 CSR [Table 14.1 2.1.1](#)）。被験者の多くは女性、体容量指数（以下「BMI」）

が 25 kg/m²未満であった。サブスタディ 1（投与群 A 及び投与群 B）の被験者の約半数は 65 歳以上、サブスタディ 2（投与群 C 及び投与群 D）の被験者の約 3 分の 2 は 65 歳以上であった。

表 2.7.3-5. 国内 M15-594 試験の人口統計学的特性（ITT 集団）

Characteristic	GT1 Noncirrhotic, DAA-Naïve		GT3 – GT 6 Noncirrhotic, GT1 – GT 6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Imp with Cirrhosis	GT1 & GT2 Severe Renal Imp, Noncirrhotic
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C ^a GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D ^b 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 - < 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)
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, 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)
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

BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; exp = experienced; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; imp = impaired; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; SD = standard deviation

- a. Arm C includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with compensated cirrhosis, HCV GT3-, GT4-, GT5- and GT6-infected subjects (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), HCV GT1- and GT2-infected subjects who had failed prior DAA treatments (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), and HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and compensated cirrhosis.

b. Arm D includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and without cirrhosis.

Note: There was no statistically significant difference between Arm A and Arm B for any parameter, based on one-way analysis of variance (ANOVA) testing.

Severe renal impairment was defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 13](#), [Table 14](#)

M15-594 試験の ITT 集団におけるベースライン疾患特性を表 2.7.3-6 に示す。サブスタディ 1 の投与群 A 及び投与群 B では、すべての被験者が HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者であり、投与群 A の 23 例の被験者に NS5A の Y93H 変異が認められた。サブスタディ 2 の投与群 C 及び投与群 D には、HCV GT1, GT2 及び GT3 に感染した特別な被験者集団に該当する被験者を組入れた (HCV GT4, GT5 及び GT6 に感染した被験者は組入れなかった)。投与群 C には代償性肝硬変の被験者 64 例, HCV GT3 に感染した被験者 12 例, DAA による前治療不成功の被験者 33 例 (NS5A 阻害剤及び PI の併用による前治療不成功の被験者 : 30 例, NS5B 阻害剤による前治療不成功の被験者 : 1 例, PI による前治療不成功の被験者 : 2 例), 及び透析を必要とする末期腎不全の被験者 2 例が含まれた。投与群 D には、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者 10 例が含まれた。投与群 C 及び投与群 D の被験者におけるベースライン疾患特性の違いは、サブスタディ 2 に組入れた異なる特別な被験者集団を表している。

表 2.7.3-6. 国内 M15-594 試験のベースライン疾患特性 (ITT 集団)

Characteristic	GT1 Noncirrhotic, DAA-Naïve		GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Imp with Cirrhosis	GT1 & GT2 Severe Renal Imp, Noncirrhotic
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C ^a GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D ^b GLE/PIB 8 Weeks N = 10
HCV genotype and subtype, n (%)				
GT1a	4 (3.1)	0	0	0
GT1b	125 (96.9)	52 (100)	70 (68.0)	3 (30.0)
GT2	0	0	21 (20.4)	7 (70.0)
GT3	0	0	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
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%) [*]				
< 100,000	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 (%)				
Treatment-naïve	94 (72.9)	37 (71.2)	46 (44.7)	7 (70.0)
Treatment-experienced	35 (27.1)	15 (28.8)	57 (55.3)	3 (30.0)
Prior IFN-based treatment	35 (27.1)	14 (26.9)	24 (23.3)	3 (30.0)
Prior DAA-based treatment	0	1 (1.9) ^c	33 (32.0)	0

Characteristic	GT1 Noncirrhotic, DAA-Naïve		GT3 – GT6 Noncirrhotic, GT1 – GT6 Cirrhotic, DAA-Exp, Severe Renal Imp with Cirrhosis	GT1 & GT2 Severe Renal Imp, Noncirrhotic
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	Arm C ^a GLE/PIB 12 Weeks N = 103	Arm D ^b GLE/PIB 8 Weeks N = 10
Cirrhosis, n (%)				
Yes	0	0	64 (62.1)	0
No	129 (100)	52 (100)	39 (37.9)	10 (100)
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 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	165.5
Min – Max	83.0 – 419.0	82.0 – 293.0	49.0 – 281.0	95.0 – 328.0
Baseline eGFR (mL/min/1.73m ²), n (%)				
≥ 90	10 (7.8)	4 (7.7)	4 (3.9)	0
≥ 60 – < 90	92 (71.3)	37 (71.2)	67 (65.0)	0
≥ 30 – < 60	26 (20.2)	11 (21.2)	30 (29.1)	1 (10.0) ^d
≥ 15 – < 30	1 (0.8) ^c	0	0	7 (70.0)
< 15	0	0	2 (1.9)	2 (20.0)
eGFR (mL/min/1.73m ²)				
Mean (SD)	69.4 (14.19)	66.8 (14.18)	64.6 (15.74)	18.1 (8.91)
Median	69.3	63.5	65.4	17.1
Min – Max	29.8 – 107.7	37.4 – 102.0	4.2 – 106.9	3.5 – 30.8
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; ANOVA = analysis of variance; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; exp = experienced; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; IFN = interferon; IL28B = Interleukin 28B; imp = impaired; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; RNA = ribonucleic acid; SD = standard deviation

- * Statistically significant differences between Arm A and Arm B at the $P = 0.05$ level using the Chi-Square test using nonmissing values.
- Arm C includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with compensated cirrhosis, HCV GT3-, GT4-, GT5- and GT6-infected subjects (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), HCV GT1- and GT2-infected subjects who had failed prior DAA treatments (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), and HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and compensated cirrhosis.
 - Arm D includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and without cirrhosis.
 - Subject 11702 received simeprevir before entry into the study and was considered a protocol deviation (Study M15-593 CSR Appendix 16.2_2.2). See Study M15-594 CSR Section 10.2 for further details.
 - Subject 15912 had a screening eGFR value of 28.4 mL/min/1.73 m², which increased to 30.8 mL/min/1.73 m² at baseline.
 - Subject 10905 had a screening eGFR value of 31.7 mL/min/1.73 m², which decreased to 29.8 mL/min/1.73 m² at baseline.

Note: Severe renal impairment was defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 15](#), [Table 16](#)

2.7.3.2.1.1.2 M15-594 試験の有効性結果

サブスタディ 1 の ITT-PS 集団 (ITT 集団のうちベースライン時に Y93H 変異が検出された被験者を除く被験者集団) における SVR12 率及び治療不成功の理由を表 2.7.3-7 に示す。ITT-PS 集団における投与群 A (GLE/PIB) の SVR12 率は 99.1%, 投与群 B (OBV/PTV/r) の SVR12 率は 100%であった。両群の差 (投与群 A-投与群 B) の 95%信頼区間の下限值は-2.8%であり, あらかじめ規定した非劣性マージンである-10%を上回った。したがって, GLE/PIB の 8 週間投与は OBV/PTV/r の 12 週間投与に対し非劣性であることが示された。

投与群 A でベースライン時に Y93H 変異を有する GLE/PIB を投与した全 23 例は, SVR12 を達成した。この 23 例を含めると, GLE/PIB の 8 週間投与の SVR12 率は 99.2% (128/129 例) であった。

ウイルス学的治療不成功例は認められなかったが, 投与群 A の 1 例は SVR12 を達成しなかった。本被験者は投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効 (以下「SVR4」) を達成していたが, 投与終了後 12 週には再来院しなかった。

表 2.7.3-7. M15-594 試験のウイルス学的反応 (SVR12) 及び治療不成功の理由 (サブスタディ 1 の ITT-PS 集団)

Virologic Finding	HCV GT1, Noncirrhotic	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 106	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52
SVR ₁₂ , n/N (%)	105/106 (99.1)	52/52 (100)
95% CI ^a	97.2, 100.0	93.1, 100.0
Treatment difference ^b (95% CI)	-0.9 (-2.8, 0.9)	
Noninferiority margin	-10	
Non-achievement of SVR ₁₂ , n/N (%)	1/106 (0.9)	0/52
Reasons for non-achievement of SVR ₁₂ , n/N (%)		
Virologic failure	0/106	0/52
On-treatment virologic failure	0/106	0/52
Relapse	0/106	0/51 ^c
Non-virologic failure	1/106 (0.9)	0/52
Premature study drug discontinuation	0/106	0/52
HCV reinfection	0/106	0/52
Missing SVR ₁₂ data	1/106 (0.9)	0/52

CI = confidence interval; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; ITT-PS = intent-to-treat primary subset; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; NS5A = nonstructural viral protein 5A; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- Calculated using the normal approximation to the binomial distribution, unless the rate is 100%, in which case the Wilson's score method was used.
- SVR₁₂ rate in Arm A minus SVR₁₂ rate in Arm B.
- Relapse is defined based on subjects that completed treatment.

Notes: The ITT-PS population is the subset of the ITT population excluding subjects with the Y93H polymorphism in NS5A at baseline.

Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 19](#)

投与群 A (ITT 集団, NS5A に Y93H 変異を持つ被験者を含む) の各ベースライン疾患特性に基づくすべての部分集団での SVR12 率を表 2.7.3-8 に示す。投与群 A は全体として SVR12 率が高いことから、解析したすべての部分集団で SVR12 率は高かった。

表 2.7.3-8. M15-594 試験の部分集団別ウイルス学的反応 (SVR12) (サブスタディ 1 の ITT 集団及び ITT-PS 集団)

Subgroup	HCV GT1, Noncirrhotic SVR ₁₂					
	ITT Population Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129		ITT-PS Population Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 106		ITT-PS Population Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	
	n/N (%)	95% CI ^a	n/N (%)	95% CI ^a	n/N (%)	95% CI ^a
HCV genotype and subtype						
GT1	128/129 (99.2)	95.7, 99.9	105/106 (99.1)	94.8, 99.8	52/52 (100)	93.1, 100.0
GT1a	4/4 (100)	NA	3/3 (100)	NA	--	--
GT1b	124/125 (99.2)	95.6, 99.9	102/103 (99.0)	94.7, 99.8	52/52 (100)	93.1, 100.0
Baseline Y93H polymorphism in NS5A (by central laboratory) ^b						
Present	23/23 (100)	85.7, 100.0	--	--	--	--
Absent	105/106 (99.1)	94.8, 99.8	--	--	--	--
Prior IFN-based HCV treatment history, n (%)						
T-naïve	94/94 (100)	96.1, 100.0	77/77 (100)	95.2, 100.0	37/37 (100)	90.6, 100.0
T-experienced	34/35 (97.1)	85.5, 99.5	28/29 (96.6)	82.8, 99.4	15/15 (100)	79.6, 100.0
IL28B genotype						
CC	78/79 (98.7)	93.2, 99.8	58/59 (98.3)	91.0, 99.7	32/32 (100)	89.3, 100.0
non-CC	50/50 (100)	92.9, 100.0	47/47 (100)	92.4, 100.0	20/20 (100)	83.9, 100.0
Sex						
Female	81/82 (98.8)	93.4, 99.8	67/68 (98.5)	92.1, 99.7	38/38 (100)	90.8, 100.0
Male	47/47 (100)	92.4, 100.0	38/38 (100)	90.8, 100.0	14/14 (100)	78.5, 100.0
Age, years						
< 65	65/66 (98.5)	91.9, 99.7	58/59 (98.3)	91.0, 99.7	22/22 (100)	85.1, 100.0
≥ 65 – < 75	37/37 (100)	90.6, 100.0	30/30 (100)	88.6, 100.0	23/23 (100)	85.7, 100.0
≥ 75	26/26 (100)	87.1, 100.0	17/17 (100)	81.6, 100.0	7/7 (100)	NA

Subgroup	HCV GT1, Noncirrhotic SVR ₁₂					
	ITT Population Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 129		ITT-PS Population Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 106		ITT-PS Population Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	
	n/N (%)	95% CI ^a	n/N (%)	95% CI ^a	n/N (%)	95% CI ^a
BMI, kg/m ²						
< 25	91/92 (98.9)	94.1, 99.8	76/77 (98.7)	93.0, 99.8	37/37 (100)	90.6, 100.0
≥ 25	37/37 (100)	90.6, 100.0	29/29 (100)	88.3, 100.0	15/15 (100)	79.6, 100.0
Baseline HCV RNA level, IU/mL						
< 100,000	15/15 (100)	79.6, 100.0	14/14 (100)	78.5, 100.0	1/1 (100)	NA
≥ 100,000	113/114 (99.1)	95.2, 99.8	91/92 (98.9)	94.1, 99.8	51/51 (100)	93.0, 100.0

BMI = body mass index; CI = confidence interval; DAA = direct-acting antiviral agent;
GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
IFN = interferon; IL28B = Interleukin 28B; ITT = intent-to-treat; ITT-PS = intent-to-treat Primary Subset; NA = not
applicable; NS5A = nonstructural viral protein 5A; RNA = ribonucleic acid; SVR₁₂ = sustained virologic response 12
weeks post dosing; T-experienced = treatment-experienced;
T-naïve = treatment-naïve

- Calculated using Wilson score method, if there are at least 10 subjects in the subgroup.
- Central laboratory is located in Japan.

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

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 24](#)

サブスタディ 2 の ITT 集団における SVR₁₂ 率を表 2.7.3-9 に示す。投与群 C の HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者（代償性肝硬変及び重度の腎機能障害を併存した 2 例の被験者を含む）はすべて SVR₁₂ を達成した。DAA を含む前治療不成功の被験者 33 例中 31 例（93.9%）が SVR₁₂ を達成した。HCV GT3 に感染した肝硬変又は非肝硬変の被験者 12 例中 10 例（83.3%）が SVR₁₂ を達成した。投与群 D の重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者はすべて SVR₁₂ を達成した。

表 2.7.3-9. M15-594 試験の被験者集団別ウイルス学的反応 (SVR12) (サブスタディ 2, ITT 集団)

Subpopulation	Arm C ^a GLE/PIB 12 Weeks SVR ₁₂		Arm D ^b GLE/PIB 8 Weeks SVR ₁₂		Arm C + Arm D GLE/PIB SVR ₁₂	
	n/N (%)	95% CI ^c	n/N (%)	95% CI ^c	n/N (%)	95% CI ^c
All subjects	99/103 (96.1)	90.4, 98.5	10/10 (100)	72.2, 100	109/113 (96.5)	91.3, (98.6)
Subjects with compensated cirrhosis ^d						
HCV GT1	38/38 (100)	90.8, 100.0	--	--	--	--
HCV GT2	18/18 (100)	82.4, 100.0	--	--	--	--
DAA T-experienced (with or without cirrhosis)	31/33 (93.9)	80.4, 98.3	--	--	--	--
With cirrhosis	3/4 (75.0)	NA	--	--	--	--
Without cirrhosis	28/29 (96.6)	82.8, 99.4	--	--	--	--
NS5A-exp/PI-exp	28/30 (93.3)	78.7, 98.2	--	--	--	--
NS5A-naïve/PI-exp	2/2 (100)	NA	--	--	--	--
Other ^e	1/1 (100)	NA	--	--	--	--
HCV GT3-6 ^f	10/12 (83.3)	55.2, 95.3	--	--	--	--
With cirrhosis	2/2 (100)	NA	--	--	--	--
Without cirrhosis	8/10 (80.0)	49.0, 94.3	--	--	--	--
Severe renal impairment ^g	2/2 (100)	NA	10/10 (100)	NA	--	--
HCV GT1	--	--	3/3 (100)	NA	3/3 (100)	NA
HCV GT2	2/2 (100)	NA	7/7 (100)	NA	9/9 (100)	NA

CI = confidence interval; DAA = direct acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; NS5A = nonstructural protein 5A inhibitor; NS5B = nonstructural viral protein 5B; PI-exp = protease inhibitor experienced; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- Arm C includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with compensated cirrhosis, HCV GT3-, GT4-, GT5- and GT6-infected subjects (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), HCV GT1- and GT2-infected subjects who had failed prior DAA treatments (with compensated cirrhosis or without cirrhosis), and HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and compensated cirrhosis.
- Arm D includes HCV GT1- or GT2-infected subjects with severe renal impairment and without cirrhosis.
- Calculated using Wilson score method, if there are at least 10 subjects in the subgroup.

- d. All subjects in this category achieved SVR₁₂ regardless of baseline Child-Pugh score (Study M15-594 CSR [Table 14.2 4.3.1](#)).
- e. There was 1 HCV GT2-infected subject enrolled who was NS5B-experienced without cirrhosis (Subject 10207) (Study M15-594 CSR [Table 14.2 4.3.3.2](#), [Appendix 16 2 2.4](#), and [Appendix 16 2 7.3.2](#)).
- f. All subjects had HCV GT3 infection.
- g. All achieved SVR₁₂ (Study M15-594 CSR [Table 14.2 4.3.2.1](#)–[Table 14.2 4.3.2.3](#)).

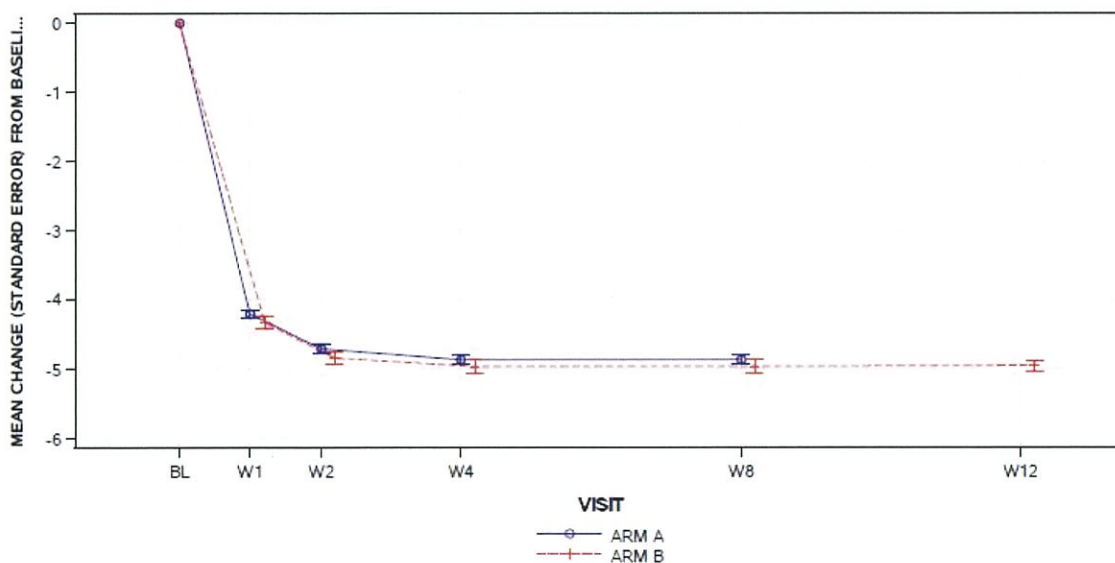
Note: Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 21](#)

サブスタディ 1 の ITT 集団におけるウイルス量の経時的変化を図 2.7.3-15 に、サブスタディ 2 の ITT 集団におけるウイルス量の経時的変化を図 2.7.3-16 に示す。サブスタディ 1 (投与群 A : GLE/PIB, 投与群 B : OBV/PTV/r) の ITT 集団では、両投与群の 97%以上の被験者で投与 4 週までに HCV RNA ウイルス量が LLOQ 未満となり、全例が投与終了時反応 (以下「EOTR」) を達成した (M15-594 試験 CSR [Table 14.2 3.1.1](#))。

サブスタディ 2 の ITT 集団では、96%以上の被験者で投与 4 週までに HCV RNA ウイルス量が LLOQ 未満となり、99%が EOTR を達成した (M15-594 試験 CSR [Table 14.2 3.1.3](#))。

図 2.7.3-15. M15-594 試験のサブスタディ 1 の被験者の投与期間における HCV RNA ウイルス量のベースラインからの平均変化量 (Log₁₀ IU/mL) の経時的推移 (GLE/PIB 投与群 A 及び OBV/PTV/r 投与群 B, ITT 集団)



BL = baseline; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; OBV/PTV/r = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg once daily; RNA = ribonucleic acid; W = week

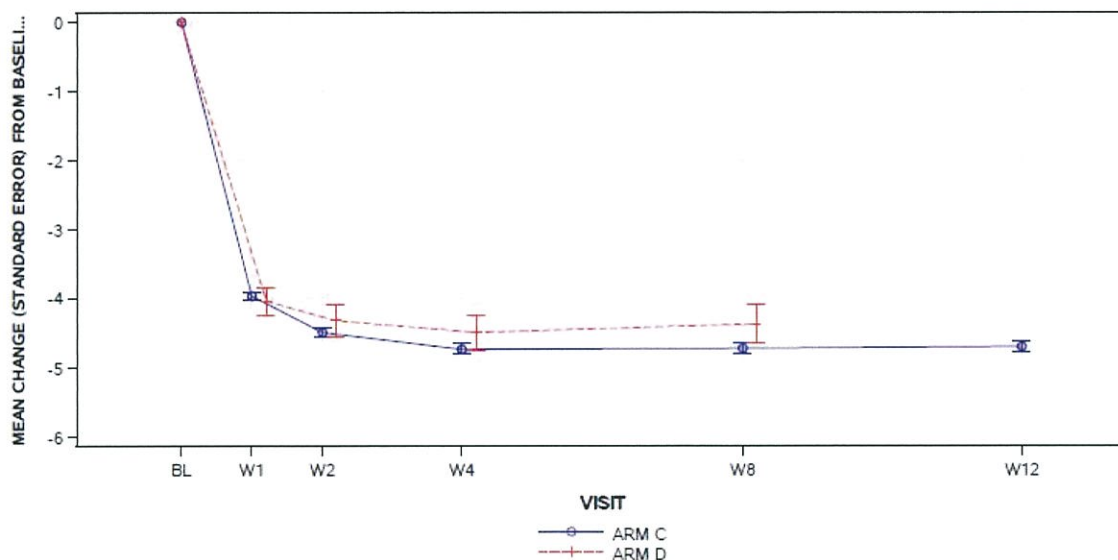
Notes: Arm A treatment: glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg once daily for 8 weeks.

Arm B treatment: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for 12 weeks.

Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Figure 14.2_1](#)

図 2.7.3-16. M15-594 試験のサブスタディ 2 の被験者の投与期間における HCV RNA ウイルス量のベースラインからの平均変化量 (Log₁₀ IU/mL) の経時的推移 (投与群 C 及び投与群 D, ITT 集団)



BL = baseline; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; RNA = ribonucleic acid; W = week

Notes: Arm C treatment: glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg once daily for 12 weeks.

Arm D treatment: glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg once daily for 8 weeks.

Interim analysis. Data cutoff date was 18 November 2016.

Cross reference: Study M15-594 CSR [Figure 14.2_2](#)

2.7.3.2.1.2 M15-828 試験 (評価資料; 無作為化, 非盲検, 実薬対照試験)

2.7.3.2.1.2.1 M15-828 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性

[M15-828](#) 試験に組入れた被験者の内訳を表 2.7.3-10 に示す。計 136 例の被験者を本試験に組入れ、少なくとも 1 回治験薬を投与した。134 例の被験者が治験薬の投与を完了した。

投与群 A (GLE/PIB) で 1 例及び投与群 B (SOF + RBV) で 1 例の計 2 例の被験者が治験薬の投与を中止した。投与群 A で 2 例及び投与群 B で 1 例の計 3 例の被験者が試験を中止し、投与群 A の 9 例の被験者が試験を完了した。124 例の被験者は現在も試験を実施中である。

表 2.7.3-10. M15-828 試験の被験者の内訳（全被験者）

Parameter, n	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks	Arm B SOF + RBV 12 Weeks
Subjects randomized	90	46
Subjects treated	90	46
Study drug disposition		
Completed study drugs	89	45
Prematurely discontinued study drugs	1	1
Interrupted study drug for toxicity management	1	2
Study disposition		
Completed study	9	0
Prematurely discontinued from study	2	1
Ongoing	79	45

BID = twice daily; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; SOF + RBV = sofosbuvir 400 mg QD + ribavirin 600 – 1000 mg based on weight divided BID

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

Cross reference: Study M15-828 CSR [Table 10](#)

M15-828 試験における ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-11 に示す。人口統計学的特性は投与群 A 及び投与群 B で類似しており、いずれの項目についても投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（M15-828 試験 CSR [Table 14.1 2.1](#), [Table 14.1 2.2](#)）。治験実施計画書で規定されたとおり、本試験の被験者はすべて日本人であった（M15-828 試験 CSR [Table 14.1 2.1](#)）。被験者の多くは女性であり、BMI が 25 kg/m² 未満であった。約 3 分の 1 の被験者は 65 歳以上であった。

表 2.7.3-11. M15-828 試験の人口統計学的特性 (ITT 集団)

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	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 - < 75 years	19 (21.1)	9 (19.6)
≥ 75 years	10 (11.1)	8 (17.4)
Age, years		
Mean (SD)	57.46 (13.07)	58.89 (13.64)
Median	57	58
Min – Max	26 – 83	21 – 84
BMI, n (%)		
< 25 kg/m ²	71 (78.9)	34 (75.6)
≥ 25 kg/m ²	19 (21.1)	11 (24.4)
Missing	0	1
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

ANOVA = analysis of variance; BID = twice daily; BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; max = maximum; min = minimum; ITT = intent-to-treat; QD = once daily; SOF + RBV = sofosbuvir 400 mg QD + ribavirin 600-1000 mg based on weight divided BID; SD = standard deviation

Notes: The difference between Arm A and Arm B was not statistically significantly different for any parameter, based on the Chi-Square test using non-missing values for categorical data and 1-way ANOVA for continuous data. Percentages were calculated on the basis of non-missing values.

Cross reference: Study M15-828 CSR [Table 11](#)

M15-828 試験の ITT 集団におけるベースライン疾患特性を表 2.7.3-12 に示す。ベースライン疾患特性は投与群 A 及び投与群 B で類似していた。すべての被験者において HCV GT2 の感染が認められた。

表 2.7.3-12. M15-828 試験のベースライン疾患特性 (ITT 集団)

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
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 (%)		
< 100,000	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
Prior HCV treatment history, n (%)		
Treatment-naïve	75 (83.3)	38 (82.6)
Treatment-experienced	15 (16.7)	8 (17.4)
Baseline fibrosis stage		
F0 – F1, n (%)	29 (74.4)	16 (76.2)
F2, n (%)	6 (15.4)	4 (19.0)
F3, n (%)	4 (10.3)	1 (4.8)
Missing data, n	51	25
Baseline ALT (U/L)		
Mean (SD)	49.0 (42.84)	63.3 (71.24)
Median	30.5	37.0
Min – Max	11 – 224	10 – 368
Baseline platelet count (10 ⁹ /L), n (%)		
< 100	1 (1.1)	2 (4.3)
≥ 100	89 (98.9)	44 (95.7)

Characteristic	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Baseline platelet count ($10^9/L$)		
Mean (SD)	196.5 (51.61)	187.7 (65.66)
Median	192	184
Min – Max	87 – 368	88 – 443
Baseline eGFR (mL/min/1.73m ²), n (%)		
≥ 90	20 (22.2)	9 (19.6)
≥ 60 – < 90	61 (67.8)	35 (76.1)
≥ 30 – < 60	9 (10.0)	2 (4.3)
< 30	0	0
eGFR (mL/min/1.73m 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
History of diabetes, n (%)		
Yes	7 (7.8)	3 (6.5)
No	83 (92.2)	43 (93.5)

ALT = alanine aminotransferase; ANOVA = analysis of variance; BID = twice daily; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; IL28B = Interleukin 28B; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; SOF + RBV = sofosbuvir 400 mg QD + ribavirin 600-1000 mg based on weight divided BID; RNA = ribonucleic acid; SD = standard deviation

Notes: The difference between Arm A and Arm B was not statistically significantly different for any parameter, based on the Chi-Square test using non-missing values for categorical data and 1-way ANOVA for continuous data.

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

Cross reference: Study M15-828 CSR [Table 12](#)

2.7.3.2.1.2.2 M15-828 試験の有効性結果

ITT 集団における SVR12 率及び治療不成功の理由を表 2.7.3-13 に示す。投与群 A (GLE/PIB) の SVR12 率は 97.8%であり、投与群 B (SOF + RBV) の SVR12 率は 93.5%であった。SVR12 率の群間差 (投与群 A – 投与群 B) は 4.3% (95%信頼区間: -3.5% – 12.1%) であった。群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に定義された非劣性マージンである -10%を上回った。したがって、GLE/PIB の 8 週間投与は SOF + RBV12 週間投与に対し非劣性であることが示された。

投与群 A においてウイルス学的治療不成功例 (投与中のウイルス学的治療不成功又は再燃) は認められなかった。投与群 A の 2 例は SVR12 を達成しなかった (21101 はデータ欠測, 25402 は治験薬投与中止) (M15-828 試験 CSR [Table 14.2 1.2.2](#))。投与群 B の 2 例 (22602 及び 22503) は再燃のため SVR12 を達成しなかった (M15-828 試験 CSR [Table 14.2 1.2.2](#))。

SOF + RBV 群の 3 例目 (24202) は、治験薬投与中止のため SVR₁₂ を達成しなかった (M15-828 試験 CSR Table 14.2 1.2.2)。

表 2.7.3-13. M15-828 試験のウイルス学的反応 (SVR₁₂, ITT 集団)

Virologic Finding	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
SVR ₁₂ , n/N (%)	88/90 (97.8)	43/46 (93.5)
95% CI ^a	(94.7, 100.0)	(86.3, 100.0)
Treatment difference ^b (95% CI)	4.3 (-3.5, 12.1)	
Noninferiority margin (%)	-10	
Non-achievement of SVR ₁₂ , n/N (%)	2/90 (2.2)	3/46 (6.5)
Reasons for non-achievement of SVR ₁₂ , n/N (%)		
Virologic failure		
On-treatment virologic failure	0/90	0/46
Relapse ^c	0/89	2/45 (4.4)
Non-virologic failure		
Premature study drug discontinuation	1/90 (1.1)	1/46 (2.2)
HCV reinfection	0/90	0/46
Missing SVR ₁₂ data	1/90 (1.1)	0/46

BID = twice daily; CI = confidence interval; DAA = direct acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SOF + RBV = sofosbuvir 400 mg QD + ribavirin 600 – 1000 mg based on weight divided BID; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- Calculated using the normal approximation to the binomial distribution.
- SVR₁₂ rate in Arm A minus SVR₁₂ rate in Arm B.
- Relapse is defined based on subjects that completed treatment.

Cross reference: Study M15-828 CSR Table 14

ITT 集団におけるベースライン疾患特性に基づく部分集団の SVR₁₂ 率を表 2.7.3-14 に示す。5 例のみ (投与群 A で 2 例, 投与群 B で 3 例) で SVR₁₂ を達成しなかったが、すべての部分集団で高い SVR₁₂ 率が得られ (M15-828 試験 CSR Table 14.2 1.2.1), いずれの部分集団においても投与群による部分集団間での SVR₁₂ 率のオッズ比の不均一はみられなかった。

表 2.7.3-14. M15-828 試験の部分集団別ウイルス学的反応 (SVR12) (ITT 集団)

Subgroup	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve			
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90		Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46	
	n/N (%)	95% CI ^a	n/N (%)	95% CI ^a
HCV genotype and subtype				
GT2				
GT2a	63/65 (96.9)	(89.5, 99.2)	28/30 (93.3)	(78.7, 98.2)
GT2b	25/25 (100.0)	(86.7, 100.0)	15/16 (93.8)	(71.7, 98.9)
Prior HCV treatment history				
Treatment-naïve	73/75 (97.3)	(90.8, 99.3)	36/38 (94.7)	(82.7, 98.5)
Treatment-experienced	15/15 (100)	(79.6, 100.0)	7/8 (87.5)	N/A
IL28B genotype				
CC	66/67 (98.5)	(92.0, 99.7)	34/37 (91.9)	(78.7, 97.2)
non-CC	22/23 (95.7)	(79.0, 99.2)	9/9 (100)	N/A
Sex				
Female	47/48 (97.9)	(89.1, 99.6)	24/25 (96.0)	(80.5, 99.3)
Male	41/42 (97.6)	(87.7, 99.6)	19/21 (90.5)	(71.1, 97.3)
Age, years				
< 65	59/61 (96.7)	(88.8, 99.1)	28/29 (96.6)	(82.8, 99.4)
≥ 65 – < 75	19/19 (100)	(83.2, 100.0)	9/9 (100)	N/A
≥ 75	10/10 (100)	(72.2, 100.0)	6/8 (75.0)	N/A
BMI, kg/m ²				
< 25	69/71 (97.2)	(90.3, 99.2)	31/34 (91.2)	(77.0, 97.0)
≥ 25	19/19 (100)	(83.2, 100.0)	11/11 (100)	(74.1, 100.0)
Missing			1/1 (100)	N/A
Baseline HCV RNA level, IU/mL				
< 100,000	14/15 (93.3)	(70.2, 98.8)	5/5 (100)	N/A
≥ 100,000	74/75 (98.7)	(92.8, 99.8)	38/41 (92.7)	(80.6, 97.5)
Baseline fibrosis stage				
F0 – F1	29/29 (100)	(88.3, 100.0)	14/16 (87.5)	(64.0, 96.5)
F2	5/6 (83.3)	N/A	4/4 (100)	N/A
F3	4/4 (100)	N/A	1/1 (100)	N/A
Missing	50/51 (98.0)	(89.7, 99.7)	24/25 (96.0)	(80.5, 99.3)

BID = twice daily; BMI = body mass index; CI = confidence interval; DAA = direct-acting antiviral agent;
GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;

IL28B = Interleukin 28B; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; QD = once daily; RNA = ribonucleic acid; SOF + RBV = Sofosbuvir 400 mg QD + Ribavirin 600 – 1000 mg based on weight divided BID; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks after last dose

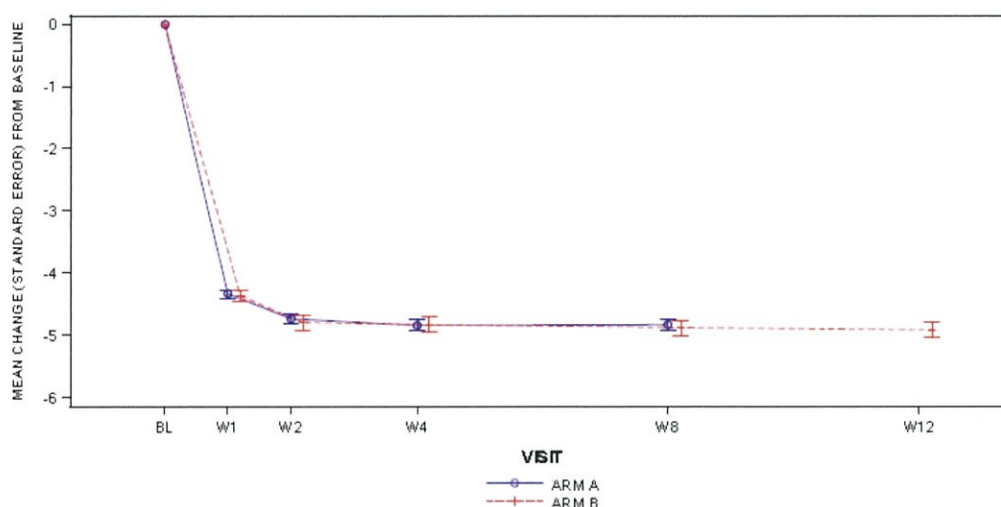
a. Calculated using the Wilson's Score method and only produced if each subgroup has ≥ 10 subjects for each arm.

Note: Zelen's test did not detect heterogeneity of difference in odds ratios of SVR₁₂ rates by treatment arm across subgroups for any of the subgroups in the table.

Cross reference: Study M15-828 CSR [Table 18](#)

ITT 集団におけるウイルス量の経時的変化を図 2.7.3-17 に示す。

図 2.7.3-17. M15-828 試験の被験者の投与期間における HCV RNA ウイルス量のベースラインからの平均変化量 (Log₁₀ IU/mL) の経時的推移 (投与群 A 及び投与群 B, ITT 集団)



BL = baseline; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; RNA = ribonucleic acid; W = week

Notes: Arm A treatment: glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg once daily for 8 weeks.

Arm B treatment: sofosbuvir 400 mg once daily + ribavirin 600 – 1000 mg based on weight divided twice daily for 12 weeks.

Cross reference: Study M15-828 CSR [Figure 14.2_1](#)

2.7.3.2.2 海外試験

2.7.3.2.2.1 M13-583 試験 (評価資料)

2.7.3.2.2.1.1 M13-583 試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性

[M13-583](#) 試験に組入れた被験者の内訳を表 2.7.3-15 に示す。計 121 例の被験者を本試験に組入れ、治験薬を投与した。有害事象のため、2 例の被験者が治験薬の投与を中止した。治験薬の服

薬不遵守のため、1例の被験者が試験を中止した（M13-583 試験 CSR Table 7）。118例の被験者が治験薬の投与を完了した。

表 2.7.3-15. M13-583 試験の被験者の内訳（全被験者）

Parameter, n	GLE/PIB 12 Weeks
Subjects randomized	121
Subjects treated	121
Study drug disposition	
Completed study drugs	118
Prematurely discontinued study drugs	3
Study disposition	
Completed study	28
Prematurely discontinued from study	1
Ongoing in the Post-Treatment Period at SVR ₁₂ primary analysis time	92

GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 6

M13-583 試験における ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3-16 に示す。本試験の被験者の多くが白人であり、男性であった。また、被験者のほとんどが 65 歳未満、BMI 30 kg/m² 未満であった。

表 2.7.3-16. M13-583 試験の人口統計学的特性 (ITT 集団)

Characteristic	GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Sex, n (%)	
Female	44 (36.4)
Male	77 (63.6)
Race, n (%)	
White	84 (71.2)
Black or African American	8 (6.8)
Asian	24 (20.3)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0
Multi race	2 (1.7)
Missing	3
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (1.7)
None of the above	119 (98.3)
Age distribution, n (%)	
< 65 years	108 (89.3)
≥ 65 years	13 (10.7)
< 75 years	118 (97.5)
≥ 75 years	3 (2.5)
BMI, n (%)	
< 30 kg/m ²	100 (82.6)
≥ 30 kg/m ²	21 (17.4)

BMI = body mass index; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; ITT = intent-to-treat
 Cross reference: Study M13-583 CSR [Table 9](#)

M13-583 試験の ITT 集団におけるベースライン疾患特性を表 2.7.3-17 に示す。被験者は HCV GT4, GT5 又は GT6 への感染が認められた。約 3 分の 1 は既治療被験者であった。

表 2.7.3-17. M13-583 試験のベースライン疾患特性 (ITT 集団)

Characteristic	GLE/PIB 12 Weeks N = 121
HCV genotype, n (%)	
GT4	76 (62.8)
GT5	26 (21.5)
GT6	19 (15.7)
IL28B genotype, n (%)	
CC	30 (24.8)
non-CC	91 (75.2)
CT	68 (56.2)
TT	23 (19.0)
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%)	
< 6 million	99 (81.8)
≥ 6 million	22 (18.2)
< 10 million	116 (95.9)
≥ 10 million	5 (4.1)
Prior HCV treatment history, n (%)	
Treatment-naïve	82 (67.8)
Treatment-experienced ^a	39 (32.2)
Baseline fibrosis stage	
F0 – F1, n (%)	104 (86.0)
F2, n (%)	8 (6.6)
F3, n (%)	9 (7.4)
F4, n (%)	0
Baseline platelet count (10 ⁹ /L), n (%)	
< 100	0
≥ 100	121 (100)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m ²), n (%)	
< 60	1 (0.8)
≥ 60 – < 90	49 (41.2)
≥ 90	69 (58.0)
Missing	2
History of diabetes, n (%)	
Yes	11 (9.1)
No	110 (90.9)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily;
GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; IFN = interferon; IL28B = Interleukin 28B; ITT = intent-to-treat;
max = maximum; min = minimum; pegIFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid;
SD = standard deviation; SOF = sofosbuvir

a. Previous treatment: IFN or pegIFN ± RBV, or SOF + RBV ± pegIFN therapy.

Cross reference: Study M13-583 CSR [Table 10](#)

2.7.3.2.2.1.2 M13-583 試験の有効性結果

M13-583 試験における HCV GT4-GT6 を含むすべての被験者の全体の SVR₁₂ 率を表 2.7.3-18 に示す。ジェノタイプ別の SVR₁₂ 率は、HCV GT4 に感染した被験者では 98.7% (75/76 例)、HCV GT5 に感染した被験者では 100% (26/26 例)、HCV GT6 に感染した被験者では 100% (19/19 例) であった (M13-583 試験 CSR [Table 14.2_4.1.1](#))。投与期間中にウイルス学的治療不成功が認められた被験者はなく、後観察期の 12 週時来院までに再燃が認められた被験者もなかった。HCV GT4 に感染した 1 例の被験者は投与 12 日後に治験薬の投与を中止し、SVR₁₂ を達成しなかった。

表 2.7.3-18. 海外 M13-583 試験の HCV GT4-GT6 に対するウイルス学的反応 (SVR₁₂) (ITT 集団)

Assessment	GLE/PIB 12 Weeks, Noncirrhotic (N = 121) n/N (%)
SVR ₁₂ , n/N (%)	120/121 (99.2)
95% CI	97.6, 100.0
Non-achievement of SVR ₁₂ , n/N (%)	1/121 (0.8)
Reason for non-achievement of SVR ₁₂ , n/N (%)	
Virologic failure	0/121
On-treatment virologic failure	0/121
Relapse	0/118
Non-virologic failure, n/N (%)	1/121 (0.8)
Premature study drug discontinuation	1/121 (0.8)
HCV reinfection	0/121
Missing SVR ₁₂ data	0/121
Other	0/121

CI = confidence interval; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype;
HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained virologic response;
SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

Note: Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there was still no value in the window but there was an HCV RNA value from a local laboratory present, then it was to be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data were counted as failures.

Cross reference: Study M13-583 CSR Table 12

2.7.3.2.2.2 M14-868 試験 (参考資料)

M14-868 試験のパート 1 及びパート 2 の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- パート 1 で GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 1 日 1 回 12 週間投与する被験者には、未治療及び PR 既治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者 25 例、未治療及び PR 既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者 30 例を組入れた。
- パート 2 で GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 1 日 1 回 8 週間投与する被験者には、未治療及び PR 既治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者 54 例を組入れた。更に、未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者を組入れ、29 例には 8 週間、24 例には 12 週間投与した。また、未治療及び PR 既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者を組入れ、24 例には 12 週間、4 例には 16 週間投与した。
- GT2 に感染した非肝硬変の被験者の SVR12 率は、パート 1 では 96.0%、パート 2 では 98.1%であった。ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。
- パート 1 (12 週間投与) で HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者の SVR12 率は 93.3%であり、パート 2 で 96.6% (未治療例に 8 週間投与) 及び 91.7% (既治療例に 12 週間投与) であった。ウイルス学的治療不成功は 2 例であった。投与中のウイルス学的治療不成功が 1 例、再燃が 1 例であり、いずれも 12 週間投与の既治療例であった。
- HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者の SVR12 率は 96.4%であった。未治療の被験者全 24 例は 12 週間投与で SVR12 を達成し、既治療の被験者 4 例中 3 例は 16 週間投与で SVR12 を達成した。SVR12 を達成しなかった 1 例は 16 週間投与完了後に再燃した。
- GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を含むレジメンの 1 日 1 回投与により、RBV 非併用下で最大の有効性が示された。HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者及び未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者では、8 週間の投与により、ウイルス学的治療不成功例は認められず、高い SVR12 率が得られた。HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者又は既治療の HCV GT3 に感染した被験者では 12 週間の投与により高い SVR12 率が得られた。
- HCV GT2 に感染した被験者及び未治療の HCV GT3 に感染した被験者では、HCV サブジェノタイプ、ベースライン時の HCV RNA 量、肝線維化のステージ、又は NS3 及び / 又は NS5A の変異の有無などのベースライン時の宿主因子又はウイルス因子にかかわらず、GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 1 日 1 回投与により、高い有効性が示された。

M14-868 試験のパート 3 の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- 未治療及び既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変又は非肝硬変の被験者 131 例を組入れ、GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与 (62 例) 又は 16 週間投与 (69 例) した。

- 既治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者の SVR12 率は 12 週間投与で 90.9% (20/22 例) , 16 週間投与で 95.5% (21/22 例) であった。12 週間投与群で 2 例が, 16 週間投与群で 1 例が再燃した。
- 未治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者の SVR12 率は 12 週間投与群で 97.5% (39/40 例) であった。ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。
- 既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者の SVR12 率は 16 週間投与群で 95.7% (45/47 例) であった。投与中のウイルス学的治療不成功及び再燃は各 1 例であった。
- 海外 M14-868 試験で SOF 既治療の HCV GT3 に感染した被験者 8 例への GLE/PIB の 12 週間投与による SVR12 率は 100% であった。
- 同様に, 未治療及び既治療の HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者では, ベースライン時の HCV RNA 量, 前治療の種類 (IFN 製剤を用いた前治療又は SOF を含む前治療) , HCV サブタイプ, 肝線維化のステージ, 又は NS3 及び / 又は NS5A の変異の有無などのベースライン時の宿主因子又はウイルス因子にかかわらず, 高い有効性が認められた。

M14-868 試験のパート 4 の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- 未治療及び既治療の HCV GT2 及び GT4-GT6 に感染した被験者 203 例をパート 4 に組入れ, GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与した。
- 全体として, パート 4 の SVR12 率は 96.6% であった。HCV GT2 に感染した被験者の SVR12 率は 98% (142/145 例) であり, 2 例が再燃した。SVR12 率は HCV GT4 で 93.5% (43/46 例) , HCV GT5 で 100% (2/2 例) 及び HCV GT6 で 90.0% (9/10 例) であった。HCV GT4, GT5 又は GT6 に感染した被験者では, ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。
- SOF を含む前治療不成功の HCV GT2 に感染した非被験者の SVR12 率は 83.3% (5/6 例) であった。SVR12 を達成しなかった 1 例では GLE の曝露量が低く, これは胃切除に関連していると推察される。
- ベースライン時の HCV RNA 量, 前治療の有無, 前治療の種類 (IFN 製剤を用いた前治療又は SOF を含む前治療) , HCV サブタイプ, 肝線維化のステージ, 又は NS3 及び / 又は NS5A の変異の有無などのベースライン時の宿主因子又はウイルス因子にかかわらず, 高い有効性が認められた。

2.7.3.2.2.3 M13-594 試験 (参考資料)

M13-594 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- 未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の被験者 505 例を以下の 3 つの投与群のうち 1 つに組入れた: GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 12 週間投与群 (233 例) , SOF + DCV の 12 週間投与群 (115 例) 又は GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 8 週間投与群 (157 例) 。
- SVR12 率は, GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 12 週間投与群で 95.3% , GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 8 週間投与群で 94.9% であった。SVR12 率は SOF + DCV

12 週間投与群の SVR12 率に対し、GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 12 週間投与群の非劣性が示された。

- GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 12 週間投与群ではウイルス学的治療不成功が 4 例認められ、その内訳は投与中の治療不成功 1 例、再燃 3 例であった。GLE/PIB 300 mg/120 mg の 1 日 1 回 8 週間投与群ではウイルス学的治療不成功が 6 例認められ、その内訳は投与中の治療不成功 1 例、再燃 5 例であった。

2.7.3.2.2.4 M14-172 試験 (参考資料)

M14-172 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- HCV GT1, GT2, GT4, GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変の被験者 146 例を組入れ、GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与した。
- 全体の SVR12 率は 99.3%であった。HCV GT1a に感染した被験者 1 例にウイルス学的治療不成功 (再燃) が認められた。
- ジェノタイプ別の SVR12 率は、HCV GT1 で 98.9% (89/90 例) , HCV GT2 で 100% (31/31 例) , HCV GT4 で 100% (16/16 例) , HCV GT5 で 100% (2/2 例) , HCV GT6 で 100% (7/7 例) であった。
- ベースラインにおけるウイルス学的治療不成功を予測する因子は、人口統計学的特性、ベースライン時の HCV RNA 量、HCV ジェノタイプ、ベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A の変異の有無、共通の併存疾患、又は前治療の有無を含め、認められなかった。

2.7.3.2.2.5 M15-410 試験 (参考資料)

M15-410 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

パート 1

NS5A 阻害剤及び / 又は PI 既治療例 22 例では、GLE 300 mg 及び PIB 120 mg の 1 日 1 回 12 週間投与の SVR12 率は 86.4%であった。しかし、ウイルス学的治療不成功は HCV GT1a に感染した被験者 1 例のみ (投与中のブレイクスルー) であり、2 例はデータの欠測により SVR12 が達成されなかった。HCV GT1b に感染した被験者 4 例はすべて SVR12 を達成した。

パート 2

NS5A 阻害剤及び / 又は PI を含めた DAA を含む前治療不成功の肝硬変又は非肝硬変の被験者 91 例を組入れ、GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間 (44 例) 又は 16 週間 (47 例) 投与した。HCV GT1a に感染した被験者は 67 例、HCV GT1b に感染した被験者は 19 例、HCV GT1c に感染した被験者は 1 例、HCV GT4 に感染した被験者は 4 例であった。スクリーニング時に HCV GT1b 感染被験者とされた 19 例中 1 例は、後に系統樹解析により HCV GT1e

に感染していることが同定されたため、HCV GT1b に感染した被験者の有効性解析には含めなかった。GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与した結果、SVR12 率は 12 週間投与群で 88.6%、16 週間投与群で 91.5%であった。

NS5A 阻害剤及び / 又は PI を含めた DAA を含む前治療不成功の HCV GT1b に感染した肝硬変又は非肝硬変の被験者において、GLE/PIB 300 mg/120 mg を投与した結果、SVR12 率は 94.4% (17/18 例) であった。

被験者が試験組入れ前に受けた DAA 前治療の種類により、以下の通り、SVR12 に差異が認められた。

- PI 既治療で、NS5A 阻害剤未治療の被験者では、GLE/PIB の 12 週間又は 16 週間投与の SVR12 率は 100%であった。PI による前治療のみの場合、又はベースライン時の NS3 変異のみ (NS5A 変異を伴わない) が検出された場合には有効性に影響を与えなかった。これらの有効性の結果及び GLE の耐性プロファイルから、PI 既治療 (NS5A 阻害剤未治療) の患者では、SOF 及び / 又は RBV 併用の IFN 既治療の患者と同様のレジメンにより効果的に治療可能であることが示唆された。
- NS5A 阻害剤既治療の被験者では、GLE/PIB 300 mg/120 mg 投与の SVR12 率は、ベースライン時の NS5A 変異の有無にかかわらず、12 週間投与で 83.3%、16 週間投与で 88.2%であった。
- NS5A 阻害剤既治療の HCV GT4 に感染した被験者 4 例の SVR12 率は 100%であった。
- PI 及び NS5A 阻害剤の両治療薬に既治療の被験者では、有効性はより低かった。ウイルス学的治療不成功は、1 例を除き、いずれも HCV GT1a に感染した被験者であった。この被験者集団で有効性がより低かった理由は、ベースライン時の NS3 及び NS5A の主要なアミノ酸部位 (NS3 の 155, 156, 168 位及び NS5A の 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 位) の変異が存在することによると考えられる。これらの患者では、作用機序の異なる第 3 の DAA を追加することによりベネフィットが得られる可能性が考えられる。
- HCV GT1b に感染した被験者のうち 1 例でウイルス学的治療不成功が認められた。これらの被験者では、ベースライン時に認められる NS3 及び / 又は NS5A の主要なアミノ酸部位における変異は、治療効果に影響を及ぼさなかった。
- NS5A 阻害剤既治療の被験者では、ベースライン時の NS5A 関連変異の有無にかかわらず、GLE/PIB の 12 週間投与の SVR12 率は 82.8%であった。

2.7.3.2.2.6 M13-590 試験 (参考資料)

M13-590 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者 703 例を無作為割付けし、GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間 (352 例) 又は 8 週間 (351 例) 投与した。
- SVR12 率は GLE/PIB の 12 週間投与で 99.7%、8 週間投与で 99.1%であった。12 週間投与群ではウイルス学的治療不成功例は認められず、8 週間投与群では投与中のウイルス学的治療不成功が 1 例に認められた。

- GLE/PIB の 12 週間投与は、OBV/PTV/r + dasabuvir ± RBV 又は SOF/LDV の 12 週間投与の SVR12 率のヒストリカルデータに対して非劣性であり、GLE/PIB の 8 週間投与は GLE/PIB の 12 週間投与に対して非劣性であった。
- HIV-1 の共感染、肝線維化のステージ、ベースライン時の HCV ウイルス量、前治療の種類（IFN 若しくは pegIFN ± RBV 又は SOF + RBV ± pegIFN）、HCV GT1 サブタイプ又はベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A の変異の有無などのベースライン時の宿主因子又はウイルス因子にかかわらず、同様に高い有効性が認められた。
- 8 週間投与では、HCV GT1 サブジェノタイプにかかわらず、SVR12 率は高かった（GT1a : 98.0% [150/153 例]、GT1b : 100% [197/197 例]、その他 : 100% [1/1 例]）。
- HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者（pegIFN、RBV 若しくは SOF 未治療又は既治療）では、GLE/PIB の最適な投与期間は 8 週間である。更に投与を 4 週間延長しても、有効性の向上は認められなかった。

2.7.3.2.2.7 M15-464 試験（参考資料）

M15-464 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者 302 例を無作為割付けし、GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間（202 例）又は SOF + RBV を 12 週間（100 例）投与した。
- GLE/PIB の 12 週間投与群の SVR12 率は 99.5% であった。本投与群には、再燃又は投与中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった。1 例は投与終了後 12 週時のデータの欠測により SVR12 が達成されなかった。
- GLE/PIB の 12 週間投与（SOF + RBV ± pegIFN による前治療不成功例を除く）は、対照とした SOF + RBV の 12 週間投与のヒストリカルデータに対して非劣性及び優越性を示した。
- SOF を含む前治療不成功の HCV GT2 に感染した被験者の SVR12 率は 100%（6/6 例）であった。
- ベースライン時の HCV RNA 量、PR 若しくは SOF/RBV ± pegIFN による前治療の有無、又はベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無を含め、ウイルス学的治療不成功を予測する因子はなかった。
- GLE/PIB の 12 週間投与の SVR12 率は、HCV GT2 サブタイプにかかわらず高かった。NS3/4A 及び / 又は NS5A 配列の系統樹解析によって、HCV GT2 サブタイプとして HCV GT2a（72 例）、HCV GT2b（53 例）、HCV GT2c（45 例）及びその他 5 種類のサブタイプ（20 例）の 8 種類が本試験の GLE/PIB の投与群に検出された（M15-464 試験 CSR [Table 14.2 6.2](#)）。

2.7.3.2.2.8 M15-462 試験（参考資料）

M15-462 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- 透析患者を含む CKD ステージ 4 及び CKD ステージ 5 の HCV に感染した被験者 104 例を組入れ、GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与した。
- SVR12 率は 98.1% (102/104 例) であった。本試験では、再燃及び投与中のウイルス学的治療不成功例は認められなかった。1 例は投与終了後 12 週時のデータの欠測により SVR12 が達成されず、他の 1 例は治験薬の投与中止により SVR12 が達成されなかった。
- 人口統計学的特性、ベースライン時の HCV RNA 量、HCV ジェノタイプ、CKD ステージ、肝硬変の有無、関連する併存疾患、前治療の有無、又はベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無などのベースライン時の宿主因子又はウイルス因子にかかわらず、高い有効性が示された。

2.7.3.2.2.9 M14-867 試験 (参考資料)

M14-867 試験の有効性の主な結果は以下のとおりであった。

- 被験者 174 例を組入れ、GLE 及び PIB を一定の用量範囲で投与した。GLE 300 mg + PIB 120 mg 1 日 1 回を 66 例に投与した (HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者 34 例 : GLE 300 mg + PIB 120 mg 1 日 1 回を 8 週間投与、HCV GT4, GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変の被験者 32 例 : GLE 300 mg + PIB 120 mg 1 日 1 回を 12 週間投与)。
- SVR12 率は、HCV GT1 感染被験者に対する 8 週間投与で 97.1%、HCV GT4, GT5 又は GT6 感染被験者に対する 12 週間投与で 100% であった。いずれの投与群でもウイルス学的治療不成功例は認められなかった。
- HCV ジェノタイプ、肝線維化のステージ (代償性肝硬変を含む)、HCV に対する前治療の有無、又はベースライン時の NS3 及び / 又は NS5A 変異の有無などのベースライン時の特性 (宿主因子又はウイルス因子) にかかわらず、HCV GT1, GT4, GT5 又は GT6 に感染した被験者のすべての投与群で、GLE 及び PIB の 8 週間又は 12 週間投与の SVR12 率は 95% を上回っていた。
- HCV GT1 に感染した代償性肝硬変の被験者では、12 週間投与による再燃率は低かった。
- GLE 及び PIB の最大用量 (それぞれ 300 mg 及び 120 mg) で有効性が最大であった。再燃が認められた 2 例に対する GLE/PIB の用量は、低用量 (200 mg/40 mg 又は 200 mg/120 mg) であった。
- SVR12 達成後の再燃例は認められなかった。

2.7.3.2.2.10 M13-576 試験 (参考資料)

M13-576 試験の有効性の主な結果は 2.7.3.5.1 項「効果の持続」に要約する。

2.7.3.2.3 個々の試験の要約

参考資料とした試験（長期フォローアップ試験の M13-576 試験を除く）について、個々の結果の要約（GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ）を表 2.7.3-19 に示す。各試験の ITT 集団における PI 及び NS5A 阻害剤未治療の被験者について、SVR12 率は 90.9%–99.7%であり、ITT 集団においてウイルス学的治療不成功例の割合は 0%–9.1%であった。PI 及び / 又は NS5A 阻害剤既治療の被験者における SVR12 率は 88.6%–91.5%であった。ウイルス学的治療不成功例の割合は 8.5%–11.4%であり、ウイルス学的治療不成功は、1 例を除きいずれも HCV GT1a に感染した被験者であった。

参考資料とした各試験の有効性の結果の概要は 2.7.3.2.2.2 項から 2.7.3.2.2.10 項に記載する。

表 2.7.3-19. 参考資料とした試験の結果の要約（GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ）

Study	Cirrhosis	HCV Genotype	Treatment History	Duration (Weeks)	N	SVR ₁₂ (ITT)	Virologic Failure
M14-868	No	3	TE	12	22	90.9%	2 (9.1%)
				16	22	95.5%	1 (4.5%)
	Yes	2, 4–6	TN + TE	8	203	96.6%	2 (1.0%)
				12	40	97.5%	0
M13-594	No	3	TN	12	233	95.3%	4 (1.7%)
				16	47	95.7%	2 (4.3%)
M14-172	Yes	1, 2, 4–6	TN + TE	12	146	99.3%	1 (0.7%)
M15-410 (DAA-exp)	Yes and No	1, 4	TE-NS5A and/or PI	12	44	88.6%	5 (11.4%)
				16	47	91.5%	4 (8.5%)
M13-590	No	1	TN + TE	12	352	99.7%	0
				8	351	99.1%	1 (0.3%)
M15-464	No	2	TN + TE	12	202	99.5%	0
M15-462 (CKD Stage 4–5)	Yes and No	1–6	TN + TE	12	104	98.1%	0

CKD = chronic kidney disease; DAA-exp = direct-acting antiviral agent-experienced;

GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; HCV = hepatitis C virus;

ITT = intent-to-treat; NS5A = nonstructural viral protein; PI = protease inhibitor; TE = treatment-experienced to peginterferon or interferon; TE NS5A = treatment-experienced to previous NS5A inhibitor; TN = treatment-naïve;

SVR12 = sustained virologic response 12 weeks post dosing

Cross reference: Study M14-868 CSR Table 14.2 1.2.2, Table 14.2 1.3.2, Table 47; Study M13-594 CSR

Table 14.2 1.3.1, Table 12; Study M14-172 CSR Table 14.2 1.2.1, Table 12; Study M15-410 CSR

Table 14.2 1.2.2, Table 27; Study M13-590 CSR Table 14.2 2.2, Table 14.2 3.4, Table 13; Study M14-464 CSR

Table 14.2 1.2.1, Table 14.2 2.3.1, Table 12; Study M15-462 CSR Table 14.2 1.2.1, Table 16

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者の内訳

M15-594 試験及び M15-828 試験において GLE/PIB 投与に割付けた被験者の内訳を表 2.7.3-20 に示す。計 332 例の被験者を組入れ、少なくとも 1 回 GLE/PIB を投与した。4 例の被験者が治験薬の投与を中止し、4 例の被験者が試験を中止した。

表 2.7.3-20. M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者の内訳 (ITT 集団, GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg 投与群のみ)

Parameter, n (%)	M15-594	M15-828	Total
Subjects enrolled	242	90	332
Subjects treated	242	90	332
Study drug disposition			
Completed study drugs	239	89	328
Prematurely discontinued study drugs	3 (1.2)	1 (1.1)	4 (1.2)
Study disposition			
Prematurely discontinued from study	2 (0.8)	2 (2.2)	4 (1.2)
Ongoing	214	79	293
Primary reason for premature discontinuation from study			
Adverse event	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Withdrawn consent	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.6)
Lost to follow-up	0	0	0
Other	0	1 (1.1)	1 (0.3)

GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; ITT = intent-to-treat

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

Cross reference: rd170027 cse jpn Table 1.1 1, Table 1.1 2.1, Table 1.1 2.2

2.7.3.3.1.2 M15-594 試験及び M15-828 試験の人口統計学的及びベースライン疾患特性

人口統計学的特性

M15-594 試験又は M15-828 試験の GLE/PIB 投与に割付けた被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3-21 に示す。被験者はすべて日本人であった。被験者の多くは女性で、BMI が 25 kg/m² 未満であった。被験者の約半数は 65 歳以上であった。

表 2.7.3-21. M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者の人口統計学的特性 (ITT 集団, GLE/PIB 300 mg/120 mg 配合剤投与群のみ)

	M15-594 N = 242	M15-828 N = 90	Total N = 332
Sex, n (%)			
Female	146 (60.3)	48 (53.3)	194 (58.4)
Male	96 (39.7)	42 (46.7)	138 (41.6)
Age distribution, n (%)			
< 65 years	103 (42.6)	61 (67.8)	164 (49.4)
≥ 65 years – < 75 years	84 (34.7)	19 (21.1)	103 (31.0)
≥ 75 years	55 (22.7)	10 (11.1)	65 (19.6)
Age, years			
Mean (SD)	64.8 (11.91)	57.5 (13.07)	62.8 (12.64)
Median	66.0	57.0	65.0
Min – Max	21.0 – 86.0	26.0 – 83.0	21.0 – 86.0
BMI, n (%)			
< 25 kg/m ²	176 (72.7)	71 (78.9)	247 (74.4)
≥ 25 kg/m ²	66 (27.3)	19 (21.1)	85 (25.6)
BMI, kg/m ²			
Mean (SD)	23.5 (3.88)	22.9 (3.31)	23.3 (3.74)
Median	23.1	22.8	23.0
Min – Max	15.2 – 38.0	14.2 – 33.6	14.2 – 38.0

BMI = body mass index; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily;
 ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation

Cross reference: rd170027 cse jpn Table 1.1 3.1, Table 1.1 3.2

ベースライン疾患特性

M15-594 試験又は M15-828 試験の GLE/PIB 投与に割付けた被験者のベースライン疾患特性を表 2.7.3-22 に示す。HCV GT1 に感染した被験者 202 例, HCV GT2 に感染した被験者 118 例及び HCV GT3 に感染した被験者 12 例を組入れ, 少なくとも 1 回治験薬を投与した (HCV GT4-GT6 に感染した被験者は組入れなかった)。

表 2.7.3-22. M15-594 試験及び M15-828 試験の被験者のベースライン疾患特性 (ITT 集団, GLE/PIB 300 mg/120 mg 配合剤投与群のみ)

	M15-594 N = 242	M15-828 N = 90	Total N = 332
HCV genotype, n (%)			
GT1	202 (83.5)	0	202 (60.8)
GT2	28 (11.6)	90 (100)	118 (35.5)
GT3 – GT6 ^a	12 (5.0)	0	12 (3.6)
IL28B genotype, n (%)			
CC	159 (65.7)	67 (74.4)	226 (68.1)
non-CC	83 (34.3)	23 (25.6)	106 (31.9)
CT	77 (31.8)	21 (23.3)	98 (29.5)
TT	6 (2.5)	2 (2.2)	8 (2.4)
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%)			
< 100,000	29 (12.0)	15 (16.7)	44 (13.3)
≥ 100,000	213 (88.0)	75 (83.3)	288 (86.7)
Baseline HCV RNA level (log ₁₀ IU/mL)			
Mean (SD)	6.0 (0.80)	6.0 (0.81)	6.0 (0.80)
Median	6.2	6.3	6.2
Min – Max	2.67 – 7.40	3.70 – 7.23	2.67 – 7.40
Prior HCV treatment history, n (%)			
Treatment-naïve	147 (60.7)	75 (83.3)	222 (66.9)
Treatment-experienced			
Prior IFN-based treatment	62 (25.6)	15 (16.7)	77 (23.2)
Prior DAA-based treatment	33 (13.6)	0	33 (9.9)
Cirrhosis, n (%)			
No	178 (73.6)	90 (100)	268 (80.7)
Yes	64 (26.4)	0	64 (19.3)
Baseline ALT (U/L)			
Mean (SD)	51.2 (41.96)	49.0 (42.84)	50.6 (42.15)
Median	37.5	30.5	35.0
Min – Max	7.00 – 288.00	11.00 – 224.00	7.00 – 288.00
Baseline platelet count (10 ⁹ /L), n (%)			
< 100	30 (12.4)	1 (1.1)	31 (9.3)
≥ 100	212 (87.6)	89 (98.9)	301 (90.7)

	M15-594 N = 242	M15-828 N = 90	Total N = 332
Baseline platelet count ($10^9/L$)			
Mean (SD)	176.9 (67.22)	196.5 (51.61)	182.2 (63.89)
Median	174.0	192.0	181.5
Min – Max	49.00 – 419.00	87.00 – 368.00	49.00 – 419.00
eGFR (mL/min/1.73m ²), n (%)			
≥ 90	14 (5.8)	20 (22.2)	34 (10.2)
≥ 60 – < 90	159 (65.7)	61 (67.8)	220 (66.3)
≥ 30 – < 60	57 (23.6)	9 (10.0)	66 (19.9)
≥ 15 – < 30	8 (3.3)	0	8 (2.4)
< 15	4 (1.7)	0	4 (1.2)
eGFR (mL/min/1.73m ²)			
Mean (SD)	65.2 (17.79)	77.3 (16.06)	68.5 (18.13)
Median	66.5	74.3	68.6
Min – Max	3.47 – 107.74	51.02 – 131.86	3.47 – 131.86
History of diabetes, n (%)			
Yes	38 (15.7)	7 (7.8)	45 (13.6)
No	204 (84.3)	83 (92.2)	287 (86.4)

ALT = alanine aminotransferase; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate;
GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
IL28B = Interleukin 28B; IFN = interferon; max = maximum; min = minimum; RNA = ribonucleic acid;
SD = standard deviation

a. Only subjects that had HCV GT3 enrolled.

Cross reference: rd170027 cse jpn Table 1.1 4.1, Table 1.1 4.2

2.7.3.3.2 全試験を通しての有効性結果の検討

2.7.3.3.2.1 HCV GT1–GT6 (M15-594 試験及び M15-828 試験)

M15-594 試験及び M15-828 試験における有効性の結果を表 2.7.3-23 に示す。日本人全被験者における SVR12 率は 97.9%であり、部分集団においても高い SVR12 率が認められた。

表 2.7.3-23. HCV GT1-GT6 感染被験者：国内 M15-594 試験及び M15-828 試験の有効性結果 (SVR12) (ITT 集団, GLE/PIB 配合剤投与群のみ)

n/N (%)	Study M15-594 N = 242	Study M15-828 N = 90	Overall N = 332
All subjects	237/242 (97.9)	88/90 (97.8)	325/332 (97.9)
All noncirrhotic subjects	174/178 (97.8)	88/90 (97.8)	262/268 (97.8)
All cirrhotic subjects	63/64 (98.4)	NA	63/64 (98.4)
All with severe renal impairment	12/12 (100)	NA	12/12 (100)
DAA-naïve	206/209 (98.6)	88/90 (97.8)	294/299 (98.3)
All noncirrhotic subjects	146/149 (98.0)	88/90 (97.8)	234/239 (97.9)
All cirrhotic subjects	60/60 (100)	NA	60/60 (100)
All with severe renal impairment	12/12 (100)	NA	12/12 (100)
GT1	169/170 (99.4)	NA	169/170 (99.4)
Noncirrhotic ^a	131/132 (99.2)	NA	131/132 (99.2)
Cirrhotic	38/38 (100)	NA	38/38 (100)
Severe renal impairment	3/3 (100)	NA	3/3 (100)
GT2	27/27 (100)	88/90 (97.8)	115/117 (98.3)
Noncirrhotic ^a	7/7 (100)	88/90 (97.8)	95/97 (97.9)
Cirrhotic ^a	20/20 (100)	NA	20/20 (100)
Severe renal impairment	9/9 (100)	NA	9/9 (100)
GT3 – GT6 ^b	10/12 (83.3)	NA	10/12 (83.3)
Noncirrhotic	8/10 (80.0)	NA	8/10 (80.0)
Cirrhotic	2/2 (100)	NA	2/2 (100)
Noncirrhotic, 8-week treatment	138/139 (99.3)	88/90 (97.8)	226/229 (98.7)
DAA-experienced ^c	31/33 (93.9)	NA	31/33 (93.9)
GT1	30/32 (93.8)	NA	30/32 (93.8)
GT2	1/1 (100)	NA	1/1 (100)

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily;
GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- a. Including subjects with severe renal impairment.
- b. Only subjects that had HCV GT3 with/without cirrhosis enrolled.
- c. Four subjects had cirrhosis.

Notes: Severe renal impairment was defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

Cross reference: rd170027 cse [jpn Table 1.2_1](#)

[M15-594 試験サブスタディ 1 の投与群 A \(M15-594 試験 CSR Table 14.2_2.3.1 及び Table 14.2_2.4.1\)](#) 又は [M15-828 試験の投与群 A \(M15-828 試験 CSR Table 14 及び rd170027 cse](#)

jpn Table 1.2 2) で、DAA 未治療の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者では、GLE/PIB 投与により、投与中のウイルス学的治療不成功及び後観察期中に再燃した被験者は認められなかった。

投与中のウイルス学的治療不成功又は後観察期中に再燃した 4 例 (GLE/PIB) の特性を表 2.7.3-24 に示す。これらの 4 例は、すべてが M15-594 試験サブスタディ 2 の被験者であった。この内訳は、2 例は HCV GT3 及び 2 例は HCV GT 1b に感染した被験者であり、HCV GT1b に感染した被験者は共に PR 及び ASV + DCV の既治療例であった (rd170027 cse jpn Table 1.2 2 及び Table 1.2 3)。

表 2.7.3-24. 投与中のウイルス学的治療不成功又は後観察期中に再燃が理由で SVR12 を達成できなかった被験者 (全被験者の ITT 集団)

Study	HCV GT and Subtype ^a	Subject Characteristics	Prior HCV Treatment	HCV RNA (IU/mL) Baseline	On-Treatment VF or PT Relapse
M15-594	GT3k	Noncirrhotic, no renal impairment	Treatment-naïve	21,200,000	Relapse
M15-594	GT3b	Noncirrhotic, no renal impairment	PR-exp; DAA-naïve	29,400	Relapse
M15-594	GT1b	Noncirrhotic, no renal impairment	PR-exp; ASV + DCV-exp	21,200,000	Relapse
M15-594	GT1b	Cirrhotic, no renal impairment	PR-exp; ASV + DCV-exp	4,380,000	On-treatment virologic failure

ASV + DCV-exp = asunaprevir + daclatasvir experienced; DAA = direct-acting antiviral agent; DCV = daclatasvir; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; pegIFN = pegylated interferon; PR-exp = pegIFN/RBV experienced; PT = post-treatment; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; SVR₁₂ = sustained virologic response at 12 weeks after completion of study treatment; VF = virologic failure

a. Performed by phylogenetic analysis.

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

Cross reference: Study M15-594 CSR Table 23; Study M15-594 CSR Table 17

2.7.3.3.2.2 HCV GT4-GT6 (海外 M13-583 試験)

海外 M13-583 試験には DAA 未治療の HCV GT4, GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変の被験者を組入れ、GLE/PIB を 12 週間投与した。全体の SVR12 率は 99.2%であった。SVR12 率は、HCV GT4 に感染した被験者で 98.7% (75/76 例), HCV GT5 に感染した被験者で 100% (26/26 例), 及び HCV GT6 に感染した被験者で 100% (19/19 例) と、いずれの HCV ジェノタイプでも高かった。

2.7.3.3.3 部分集団及び特別な被験者集団における結果の比較

国内 M15-594 試験及び M15-828 試験を通しての HCV ジェノタイプ及び DAA 前治療の有無別の SVR12 率を表 2.7.3-25 に示す。様々な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性全般にわたって、高い SVR12 率が示された。

表 2.7.3-25. 国内 M15-594 試験及び M15-828 試験における SVR12 の部分集団解析 (ITT 集団)

Subgroup, n/N (%)	DAA-Naïve				DAA-Exp ^b
	GT1	GT2	GT3 – GT6 ^a	All DAA-Naïve	
Sex					
Female	103/104 (99.0)	63/64 (98.4)	5/6 (83.3)	171/174 (98.3)	18/20 (90.0)
Male	66/66 (100)	52/53 (98.1)	5/6 (83.3)	123/125 (98.4)	13/13 (100)
Age					
< 65 years	74/75 (98.7)	66/68 (97.1)	8/9 (88.9)	148/152 (97.4)	11/12 (91.7)
≥ 65 – < 75 years	53/53 (100)	31/31 (100)	2/3 (66.7)	86/87 (98.9)	15/16 (93.8)
≥ 75 years	42/42 (100)	18/18 (100)	-	60/60 (100)	5/5 (100)
BMI, kg/m²					
< 25	121/122 (99.2)	93/95 (97.9)	6/8 (75.0)	220/225 (97.8)	20/22 (90.9)
≥ 25	48/48 (100)	22/22 (100)	4/4 (100)	74/74 (100)	11/11 (100)
Baseline HCV RNA level, IU/mL					
< 100,000	20/20 (100)	23/24 (95.8)	-	43/44 (97.7)	-
≥ 100,000	149/150 (99.3)	92/93 (98.9)	10/12 (83.3)	251/255 (98.4)	31/33 (93.9)
< 800,000	47/47 (100)	43/45 (95.6)	4/4 (100)	94/96 (97.9)	12/12 (100)
≥ 800,000	122/123 (99.2)	72/72 (100)	6/8 (75.0)	200/203 (98.5)	19/21 (90.5)
< 6 million	156/157 (99.4)	106/108 (98.1)	9/10 (90.0)	271/275 (98.5)	30/32 (93.8)
≥ 6 million	13/13 (100)	9/9 (100)	1/2 (50.0)	23/24 (95.8)	1/1 (100)
< 10 million	165/166 (99.4)	110/112 (98.2)	10/11 (90.9)	285/289 (98.6)	31/33 (93.9)
≥ 10 million	4/4 (100)	5/5 (100)	0/1	9/10 (90.0)	-
Cirrhosis					
Yes	38/38 (100)	20/20 (100)	2/2 (100)	60/60 (100)	3/4 (75.0)
No	131/132 (99.2)	95/97 (97.9)	8/10 (80.0)	234/239 (97.9)	28/29 (96.6)

Subgroup, n/N (%)	DAA-Naïve				DAA-Exp ^b
	GT1	GT2	GT3 – GT6 ^a	All DAA-Naïve	
eGFR (mL/min/1.73 m ²)					
≥ 90	12/12 (100)	20/20 (100)	1/1 (100)	33/33 (100)	1/1 (100)
≥ 60 – < 90	111/112 (99.1)	72/74 (97.3)	8/9 (88.9)	191/195 (97.9)	23/25 (92.0)
≥ 30 – < 60	42/42 (100)	15/15 (100)	1/2 (50.0)	58/59 (98.3)	7/7 (100)
≥ 15 – < 30	3/3 (100)	5/5 (100)	-	8/8 (100)	-
< 15	1/1 (100)	3/3 (100)	-	4/4 (100)	-
Subject on hemodialysis					
Yes	1/1 (100)	3/3 (100)	-	4/4 (100)	-
No	168/169 (99.4)	112/114 (98.2)	10/12 (83.3)	290/295 (98.3)	31/33 (93.9)

BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; exp = experienced; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; RNA = ribonucleic acid; SVR = sustained viral response; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- a. Only subjects that had HCV GT3 enrolled.
b. All subjects were infected with HCV GT1b except 1 subject with HCV GT2.

Cross reference: rd170027 cse_jpn [Table 1.3_1](#), [Table 1.3_2](#), [Table 1.3_3](#), [Table 1.3_4](#), [Table 1.3_5](#), [Table 1.3_6](#), [Table 1.3_7](#)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 非臨床データ

最適な用法・用量を設定する際に用いた *in vitro* レプリコンアッセイ及びその他の非臨床試験の結果を [2.6.2.2](#) 項に要約した。

2.7.3.4.2 用法・用量、投与期間の設定

国内第 III 相試験における GLE 及び PIB の用法・用量及び投与期間は、*in vitro* のウイルス学的有効性及び耐性のデータ、米国で実施した第 I 相試験で日本人健康被験者及び白人健康被験者における薬物動態が同様であったこと、及び海外第 II 相試験での安全性及び有効性に基づき設定した。申請用法・用量及び投与期間は、国内及び海外の第 III 相試験から得られた安全性及び有効性のデータに基づいている。

GLE 及び PIB の併用投与の用法・用量並びに投与期間の設定に関する詳細を、[2.7.2.3.10](#) 項及び [2.7.2.3.11](#) 項に記載した。設定根拠の要約を [2.7.3.4.2.1](#) 項から [2.7.3.4.2.3](#) 項に示した。

2.7.3.4.2.1 国内第 III 相試験での用法・用量の設定

HCV に感染した日本人患者に対する GLE 及び PIB の併用投与の用法・用量は、非臨床試験、外国人健康被験者及び日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験の薬物動態及び安全性のデータ

並びに第 II 相試験である M14-867 試験、M14-868 試験（パート 1 及びパート 2）、M15-410 試験（パート 1）における以下のデータに基づき設定した。

各ジェノタイプに対する *in vitro* 抗ウイルス活性（2.6.2.2 項）：

- GLE 及び PIB は HCV の生活環における 2 つの異なる段階を標的としており、相加的又は相乗的な *in vitro* 抗ウイルス活性を示すことから、HCV 感染の治療に併用投与することを支持する。
- GLE 及び PIB は HCV GT1-GT6 に対して同程度に強力な *in vitro* 活性を示し、レプリコンクリアランス試験において薬剤耐性変異に対する耐性を獲得しにくいことが示された。この結果は、DAA 未治療及び DAA 既治療の HCV 感染患者において、汎遺伝子型の併用投与として GLE/PIB の臨床効果を検討することを支持する。

2 つの第 I 相薬物動態試験（M-066 試験及びM-432 試験）で、GLE 及び PIB の曝露量は日本人健康被験者と白人健康被験者で類似していた。安全性及び忍容性に人種差は認められなかった。

海外第 II 相試験（用量探索試験）：

- 未治療及び PR 既治療の HCV GT1, GT2, GT4-GT6 に感染した非肝硬変の被験者に対する GLE/PIB の 8 週間投与（HCV GT1 又は GT2）又は 12 週間投与（HCV GT4, GT5 又は GT6）、及び肝硬変の被験者（HCV GT1 のみ）に対する 12 週間投与により、高い SVR12 率が達成された（非肝硬変の被験者では 97%-100%、HCV GT1 に感染した代償性肝硬変の被験者では 98%）。
- 第 II 相用量探索試験で、GLE 300 mg + PIB 120 mg を投与した HCV GT3 に感染した被験者のウイルス学的治療不成功率は、GLE 及び / 又は PIB の低用量（200 mg + 120 mg 又は 200 mg + 40 mg）を投与した被験者と比較して低かった（M14-868 試験）。未治療の HCV GT3 に感染した被験者に 12 週間投与したところ、高い SVR12 率を達成した（100%）。
- GLE 及び PIB の併用投与は非肝硬変及び代償性肝硬変の被験者において良好な安全性プロファイルを示した。
- 海外 M14-868 試験及びM15-410 試験の結果から、GLE/PIB に RBV を追加した場合の SVR 率は GLE/PIB 単独と比較して改善されないことが示された。

以上より、*in vitro* 抗ウイルス活性、日本人健康被験者及び白人健康被験者では GLE 及び PIB の併用投与による曝露量が同程度であったこと並びに外国人患者を対象とした第 II 相試験の結果に基づき、国内第 III 相試験における経口投与での汎遺伝子型（HCV GT1-GT6）の GLE 及び PIB の用法・用量を設定した。

2.7.3.4.2.2 第 III 相試験での投与期間の妥当性

国内第 III 相試験での投与期間は、海外第 II 相試験（M14-867 試験、M14-868 試験のパート 1、パート 2 及び M15-410 試験のパート 1）における SVR12 のデータに基づき設定した。

第 III 相試験での投与期間は、第 II 相試験における以下の結論に基づき設定した。

- 未治療及び PR 既治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の被験者に対する 8 週間投与における SVR12 率は高く、ウイルス学的治療不成功が認められなかった。
- 未治療及び PR 既治療の HCV GT3, GT4, GT5 及び GT6 に感染した非肝硬変の被験者に対する 12 週間の併用投与における SVR12 率は高く、ウイルス学的治療不成功率は低かった。
- 未治療及び PR 既治療の HCV GT1 に感染した肝硬変の被験者に対する 12 週間投与における SVR12 率は高かった。
- PI 及び / 又は NS5A 阻害剤既治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者に対する 12 週間投与における SVR12 率は高かった。

以上に示した海外第 II 相試験の結果より、DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の患者（重度の腎機能障害の有無にかかわらず）では 8 週間とし、HCV GT1 及び GT2 に感染した肝硬変の患者（重度の腎機能障害の有無にかかわらず）、DAA 既治療の患者及び HCV GT3-GT6 に感染した患者では 12 週間とすることが本邦で最適な治療反応を達成するための投与期間であることが示唆された。

2.7.3.4.2.3 HCV 感染患者での申請用法・用量

申請用法・用量の投与期間は、国内第 III 相試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）及び海外第 III 相試験（M13-583 試験）で得られた SVR12 データに基づいて設定した。第 III 相試験での投与期間の設定根拠の詳細を 2.7.2 項に記載する。

この用法・用量に対する探索試験として、第 IIa 相の単剤投与試験及び HCV GT1-GT6 に感染した外国人被験者を対象とした第 IIb 相を経て、段階的に設定した。計 332 例の日本人被験者に対して GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg を投与した。国内及び海外第 III 相試験における有効性及び安全性の総合的な結果に基づき、HCV GT1-GT6 感染の治療に対する申請用法・用量を、GLE/PIB 配合剤 300 mg/120 mg（100 mg/40 mg 配合錠を 3 錠）の 1 日 1 回 8 週間又は 12 週間投与とした。

ジェノタイプ、肝硬変の有無別、及び重度の腎機能障害を有する被験者及び HCV 既治療の被験者に対する申請投与期間を表 2.7.3-26 に要約する。

表 2.7.3-26. 各患者集団別の申請投与期間

患者集団	投与期間
直接作用型抗ウイルス薬未治療のセログループ 1 又は 2（ジェノタイプ 1 又は 2）の C 型慢性肝炎の患者	8 週間
上記以外の患者： <ul style="list-style-type: none"> • HCV GT3-GT6 に感染した患者 • 代償性肝硬変患者 • 直接作用型抗ウイルス薬既治療の患者* 	12 週間

GT = ジェノタイプ; HCV = C 型肝炎ウイルス

腎機能障害の有無で用量調節を必要としない。

*: 国内臨床試験において、NS3/4A プロテアーゼ阻害剤、NS5A 阻害剤又は NS5B 阻害剤の前治療歴を有する患者に対する本剤の投与期間は 12 週間である。

DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の患者（腎機能障害を有する患者を含む）に対する 8 週間投与期間の設定根拠

2つの国内第 III 相試験の結果は、DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の患者（重度の腎機能障害を有する患者を含む）に対する GLE/PIB の 8 週間の投与期間を支持する。有効性の主要な解析集団とした ITT-PS 集団で、DAA 未治療の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者を対象とした GLE/PIB の 8 週間投与の有効性（SVR12 は 99.1%、105/106 例）は、実薬対照（OBV/PTV/r）の 12 週間投与（SVR12 は 100%、52/52 例）に対して非劣性であった。更に、GLE/PIB を 8 週間投与した ITT 集団のうち Y93H 変異を持つ被験者全例が SVR を達成した。ウイルス学的治療不成功例は認められなかった。DAA 未治療の HCV GT2 に感染した非肝硬変の被験者において、GLE/PIB の 8 週間投与の SVR12 率は 97.8%（88/90 例）で、実薬対照（SOF + RBV）の 12 週間投与の SVR12 率 93.5%（43/46 例）に対して非劣性を示し、GLE/PIB 治療でのウイルス学的治療不成功は認められなかった。重度の腎機能障害を有する HCV GT1 及び GT2 に感染した非肝硬変の被験者 10 例全例が GLE/PIB の 8 週間投与により SVR12 を達成した。

HCV GT3-GT6 に感染した患者、代償性肝硬変の患者及び DAA 既治療の患者に対する 12 週間投与期間の設定根拠

国内第 III 相試験である M15-594 試験及び海外第 III 相試験である M13-583 試験の結果は、HCV GT3-GT6 に感染した患者、代償性肝硬変の患者及び DAA 既治療の患者に対する GLE/PIB の 12 週間の投与期間を支持する。

DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者に対する GLE/PIB の 12 週間投与の SVR12 率は 100%（HCV GT1 に感染した被験者：38 例、HCV GT2 に感染した被験者：20 例）であり、代償性肝硬変及び重度の腎機能障害を有する被験者 2 例が含まれていた。また、上記いずれの試験でも HCV GT3 に感染した肝硬変の被験者は共に GLE/PIB の 12 週間投与により SVR12 を達成した。

DAA 既治療被験者において、GLE/PIB の 12 週間投与による SVR12 率は 93.9%（31/33 例）であった。

M15-594 試験で、GLE/PIB を 12 週間投与した HCV GT3 に感染した被験者の SVR12 率は 83.3%（10/12 例）であった。非肝硬変の被験者 10 例中 8 例及び代償性肝硬変の被験者 2 例中 2 例が SVR12 を達成した。日本人患者では HCV GT4-GT6 の感染率が低いため、HCV GT4-GT6 に感染した被験者は国内第 III 相試験に組入れられなかった。しかし、これらのジェノタイプに感染した患者を対象に、GLE/PIB を 12 週間投与した海外 M13-583 試験で得られた結果を踏まえ、日本人患者でも同様の投与期間とする。M13-583 試験における SVR12 率は、HCV GT4 に感染

した被験者で 98.7% (75/76 例) , HCV GT5 に感染した被験者で 100% (26/26 例) 及び HCV GT6 に感染した被験者で 100% (19/19 例) であった。

2.7.3.4.3 薬物-薬物相互作用

GLE 及び PIB は、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) , P 糖たん白質 (以下「P-gp」) 及び breast cancer resistance protein (BCRP) 等いくつかの薬物トランスポーターの基質である。P-gp の誘導薬により GLE 及び PIB の曝露量が減少する可能性があり、有効性が低下する可能性がある。GLE 及び PIB について実施された薬物-薬物相互作用試験の詳細及び併用薬に対する推奨用量については、2.7.2 項に記載する。

2.7.3.4.4 薬物-疾患相互作用

薬物-疾患相互作用の詳細については 2.7.2 項に記載した。

第 I 相試験 (M13-604 試験) では、HCV に感染していない軽度 (Child Pugh A) , 中等度 (Child Pugh B) 及び重度 (Child Pugh C) の肝機能障害を伴う外国人被験者を対象に GLE/PIB 投与の薬物動態を評価した。本試験の結果より、代償性肝硬変 / 軽度の肝機能障害 (Child Pugh A) の患者では、用量の調整を行う必要はないと考えた (2.7.2 項)。GLE/PIB の投与は、中等度の肝機能障害 (Child Pugh B) の患者では推奨されず、重度の肝機能障害 (Child Pugh C) の患者では禁忌であると判断した。

HCV に感染した代償性肝硬変 (Child Pugh A) の日本人被験者における GLE 300 mg 及び PIB 120 mg の併用投与による GLE 及び PIB の曝露量を、M15-594 試験において投与期間を 12 週間で評価した。HCV に感染した Child Pugh B 及び Child Pugh C の肝機能障害を伴う被験者は第 III 相試験から除外した。HCV に感染した日本人被験者では、代償性肝硬変を伴う場合は、肝硬変を伴わない場合と比べ、GLE の曝露量は 160%高かったが、PIB の曝露量は同程度であった。海外 M14-868 試験、M15-410 試験、M14-172 試験において、HCV に感染した代償性肝硬変の外国人被験者における GLE 及び PIB の曝露量でも同様の傾向がみられた。GLE の曝露量は、代償性肝硬変の被験者では非肝硬変の被験者と比べ 120%高かったが、PIB の曝露量は、肝硬変及び非肝硬変の被験者で同程度であった。

HCV に感染していない外国人被験者を対象とした第 I 相試験 (M13-600 試験) では、腎機能正常被験者と比べて、軽度、中等度及び重度の腎機能障害並びに透析を行っている被験者を含む末期腎疾患の外国人被験者における GLE 及び PIB の薬物動態を評価した。試験結果より、HCV に感染していない被験者においては、透析を行っている又は透析を行っていないにかかわらず、腎機能障害による GLE 又は PIB の曝露量に臨床的に意義のある影響はみられないことが示された (2.7.2 項)。GLE 300 mg 及び PIB 120 mg 併用投与の曝露量は、透析を行っている又は透析を行っていない、推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m² 未満の HCV に感染した日本人被験者 (M15-594 試験) 及び外国人被験者 (M15-462 試験) で評価した。軽度、中等度又は重度

の腎機能障害の被験者において DAA 曝露量に有意な変化は認められなかった。したがって、腎機能に応じた GLE/PIB の用量の調整を行う必要はないと判断した。

詳細は [2.7.2](#) 項に記載する。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

2.7.3.5.1 効果の持続

海外の長期フォローアップ試験である [M13-576](#) 試験では、中間解析時に 101 例を組入れた。これらの被験者は先行試験で SVR12 を達成 (101/101 例 [100%]) していた。追跡調査期間 (先行試験の DAA 最終投与からの期間) の中央値は 548 日であった。試験を継続中の全 86 例が、再燃又は再感染をすることなく、持続性ウイルス学的著効を維持していた。本フォローアップ試験で試験を中止した被験者 15 例でも、最終来院日において持続性ウイルス学的著効を維持していた。

2.7.3.5.2 臨床ウイルス学

HCV 検体の取り扱い、次世代シーケンス (以下「NGS」) の評価方法及びパラメータ及び系統樹解析を用いた HCV サブタイプの同定方法について、[R&D/16/1026](#) に記載した。

2.7.3.5.2.1 国内 M15-594 試験における耐性解析

NS3/4A 及び/又は NS5A 配列を系統樹解析した結果、各投与群におけるサブタイプを以下のとおり同定した (M15-594 試験 CSR [11.4.2.1](#) 項)。

- 投与群 A : GT1a : 3.1% (4/129 例) , GT1b : 95.3% (123/129 例) 。このほか、2 例のシーケンスの得られなかった被験者について、LiPA アッセイにより HCV GT1b 感染被験者であることが確認された。
- 投与群 C : GT1b : 68.0% (70/103 例) , GT2a : 10.7% (11/103 例) , GT2b : 9.7% (10/103 例) , GT3a : 6.8% (7/103 例) , GT3b : 3.9% (4/103 例) , GT3k : 1.0% (1/103 例) (DAA 既治療の GT1b 感染被験者 [32 例] 及び GT2a 被験者 [1 例] を含む)
- 投与群 D : GT1b : 30.0% (3/10 例) , GT2a : 30.0% (3/10 例) , GT2b : 20.0% (2/10 例) 。このほか、2 例のシーケンスの得られなかった被験者について、LiPA アッセイにより HCV GT2 感染被験者であることが確認された。

国内 M15-594 試験におけるベースライン変異の発現率

NS3 の主要なアミノ酸部位 (155, 156, 168 位) 及び NS5A の主要なアミノ酸部位 (28, 30, 31, 32, 93 位) におけるベースライン変異の発現率について、15%を検出閾値として解析した (表 2.7.3-27)。

DAA 既治療の HCV GT1b 感染被験者において、NS3 及び NS5A の変異の多くは、DAA 既治療の HCV GT1b 感染患者でより高い発現率を示す NS3 の 168 位並びに NS5A の 31 位及び / 又は 93 位の変異を除き、DAA 未治療の HCV GT1b 感染被験者と同様であった。15%を閾値としたとき、発現率は以下のとおりであった。

- DAA 未治療の HCV GT1b 感染被験者において、NS3 の D168E、NS5A の L31、Y93H の発現率は、それぞれ、1.2% (2/162 例)、3.7% (6/161 例)、18.0% (29/161 例) であった。このうち 1 例で、L31M + Y93H が認められた。
- DAA 既治療の HCV GT1b 感染被験者において、NS3 の D168E/T/V、NS5A の L31F/I/M/V 及び Y93H の発現率は、それぞれ、48.4% (15/31 例)、81.3% (26/32 例) 及び 59.4% (19/32 例) であった。13 例で NS3 の D168E/T/V の重複変異として NS5A L31F/I/M/V 又は Y93H が認められ、19 例で L31F/I/M/V + Y93H が認められた。
- OBV/PTV/r を投与した HCV GT1b 感染被験者 (投与群 B) について、ベースライン時の配列を評価した結果、NS5A の Y93H を有する被験者が組入れられていないことが確認された。このほかの NS3 及び NS5A ベースライン変異の発現率は、投与群 A 及び投与群 C の DAA 未治療の HCV GT1b 感染被験者における発現率とほぼ同等であった。

表 2.7.3-27. 国内 M15-594 試験の HCV GT1 感染被験者における 15%を閾値としたときの主要なアミノ酸部位のベースライン変異の発現率 (ITT 集団)

HCV Subtype ²	Target	Baseline Polymorphisms ^b	Arm A GLE/PIB 8 Weeks	Arm C GLE/PIB 12 Weeks Excluding DAA- Experienced	Arm C GLE/PIB 12 Weeks DAA- Experienced Only	Arm D GLE/PIB 8 Weeks
			% (n/N) ^c			
GT1a	NS3	Any ^d	(0/4)	-	-	-
	NS5A	Any ^d	50.0 (2/4)	-	-	-
		Multiple ^e	25.0 (1/4)	-	-	-
		M28V	25.0 (1/4)	-	-	-
		Q30H	25.0 (1/4)	-	-	-
Y93F	25.0 (1/4)	-	-	-		
NS3 + NS5A	Any NS3 + NS5A ^f	(0/4)	-	-	-	
GT1b	NS3	Any ^d	0.8 (1/121)	2.6 (1/38)	48.4 (15/31)	(0/3)
		D168E/T/V	0.8 (1/121)	2.6 (1/38)	48.4 (15/31)	-
	NS5A	Any ^d	30.0 (36/120)	34.2 (13/38)	93.8 (30/32)	66.7 (2/3)
		Multiple ^e	8.3 (10/120)	13.2 (5/38)	84.4 (27/32)	33.3 (1/3)
		L281/M/T/V	6.7 (8/120)	13.2 (5/38)	25.0 (8/32)	-
		R30H/L/M/Q	10.8 (13/120)	13.2 (5/38)	34.4 (11/32)	33.3 (1/3)
		L31F/I/M/V	3.3 (4/120)	5.3 (2/38)	81.3 (26/32)	-
		P32deletion/L	-	-	6.3 (2/32)	-
		Y93F/S/T	-	2.6 (1/38)	6.3 (2/32)	-
	Y93H	17.5 (21/120)	15.8 (6/38)	59.4 (19/32)	66.7 (2/3)	
NS3 + NS5A	Any NS3+NS5A ^f	(0/118)	(0/38)	48.4 (15/31)	(0/3)	

DAA = direct-acting antiviral agent; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily;

GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; ITT = intent-to-treat; NGS = next-generation sequencing;

NS3 = nonstructural viral protein 3; NS3/4A = nonstructural viral protein 3/4A; NS5A = nonstructural viral protein 5A

a. Subtype determined by phylogenetic analysis of NS3/4A and/or NS5A baseline sequences.

b. The following are considered key amino acid positions in GT1: 155, 156, 168 in NS3; and 28, 30, 31, 32, 93 in NS5A. Polymorphisms relative to subtype specific prototypic reference sequences are listed.

c. n = number of subjects with baseline polymorphisms at 15% NGS detection threshold; N = total number of subjects with baseline sequence.

d. 'Any' indicates total number of subjects with any polymorphism at key amino acid positions within each target gene. Total number of sequences may vary for each target.

- e. 'Multiple' indicates the number of subjects with at least 2 baseline polymorphisms at key amino acid positions within each target.
- f. 'NS3 + NS5A' indicates the total number of subjects with baseline polymorphisms in NS3 as well as NS5A, and includes only the subjects for whom both NS3 and NS5A sequences were available.

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

Cross reference: Study M15-594 CSR Section [11.4.2](#), Study M15-594 CSR Table [14.2_6.4.3](#), Table [14.2_6.4.4](#) and Table [14.2_6.5](#)

HCV GT2 及び GT3 感染被験者におけるベースライン変異の詳細は、M15-594 試験の CSR [11.4.2](#) 項に記載した。

M15-594 試験におけるベースライン変異の SVR12 率に及ぼす影響

DAA 未治療の被験者のうち、HCV GT1b, GT2a 又は GT2b 感染被験者においてウイルス学的治療不成功であった被験者はみられなかった。2 例の HCV GT3 感染被験者がウイルス学的治療不成功で、サブタイプは GT3b 及び GT3k がそれぞれ 1 例であった。本試験の HCV GT3 感染被験者数は全体で 12 例と少なく、多くのサブタイプに分かれていること、また、GT3b 及び GT3k における NS5A 変異が PIB の抗ウイルス活性に及ぼす影響は不明であることから、本試験においてベースライン変異が HCV GT3 感染被験者の治療効果に及ぼす影響を評価することができなかった (M15-594 試験 CSR [11.4.2.1.2](#) 項)。

投与群 C に組入れられた DAA 既治療の被験者において、PI+NS5A 阻害剤既治療の HCV GT1b 感染被験者 2 例がウイルス学的治療不成功であった。アミノ酸部位 168 位を含む NS3 領域のベースライン変異及び / 又はアミノ酸部位 31 位又は 93 位を含む NS5A 領域のベースライン変異は SVR12 率に影響を及ぼさなかった。ウイルス学的治療不成功であった 2 例の被験者には、いずれも NS5A の P32 欠損が認められ、ASV 及び DCV を含む治療歴があった。P32 欠損は、DCV を含む投与を受けた被験者で投与後にまれに認められる変異であった。

M15-594 試験におけるウイルス学的治療不成功であった被験者におけるベースライン変異及び投与後に検出された変異

投与群 C に組入れられた被験者のうち 4 例がウイルス学的治療不成功であった。ベースライン時の主要な変異及びウイルス学的治療不成功となった時点で投与後に検出された変異について表 2.7.3-28 に要約した (M15-594 試験 CSR [11.4.2.2](#) 項)。

- PI+NS5A 阻害剤既治療のウイルス学的治療不成功であった被験者 2 例のうち、1 例で投与後に検出された変異は NS3 の A156D/V で、D168V も投与前後に認められた。NS5A 領域の P32L/P32 欠損及び L31F/P32 欠損が投与前後にそれぞれ 1 例で認められた。

ウイルス学的治療不成功であった HCV GT3 感染被験者 2 例において、投与後に検出された変異として NS5A 領域の L28F 及び / 又は Y93H が認められた。解析に必要な NS3 の配列は得られなかった。

表 2.7.3-28. M15-594 試験におけるウイルス学的治療不成功であった被験者における NGS 2%を閾値とした時のベースライン変異及び投与後に検出された特徴的なアミノ酸部位の変異

Treatment Arm	Subject Number	HCV Subtype	Time of VF Sequenced	NS3 ^a				NS5A ^a			
				Baseline ^b		Time of VF ^{b,c}		Baseline ^b		Time of VF ^{b,c}	
				Variant	Prevalence in the Sample (%)	Variant	Prevalence in the Sample (%)	Variant	Prevalence in the Sample (%)	Variant	Prevalence in the Sample (%)
C (NS5A + PI-experienced)	10217	1b	W12	Y56F ^d	3.6	A156D	31.1	P32L	8.8	P32L	7.1
				S122G ^d	3.7	A156V	66.7	P32deletion	90.6	P32deletion	92.6
				D168V	22.1	D168V	99.0				
C (NS5A + PI-experienced)	11404	1b	PTW4	Y56F	99.2	Y56F	99.4	L31F	96.2	L31F	96.9
				Q80L	98.5	Q80L	99.2	P32deletion	96.4	P32deletion	97.0
				V170I	99.2	V170I	99.5				
C (TN)	10221	3k	PTW12	NA	-	NA	-	G92E	99.4	L28F	99.8
										G92E	99.8
										Y93H	99.6
C (TE)	12501	3b	PTW2	None ^e	-	NA	-	V31M	99.7	V31M	99.7
										Y93H	99.7

GT = HCV subtype by phylogenetic analysis; HCV = hepatitis C virus; NA = not available due to technical reasons; NGS = next-generation sequencing; NS3 = nonstructural viral protein 3; NS5A = nonstructural viral protein 5A; PI = protease inhibitor; PT = post-treatment; TN = treatment-naïve; TE = treatment-experienced to IFN-based regimen; VF = virologic failure; W = week

-
- a. Variants at the following amino acid positions are listed GT1b: 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 155, 156, 158, 168, 170, 175 in NS3, and 24, 28, 29, 30, 31, 32, 54, 58, 62, 92, 93 in NS5A; GT3: 36, 43, 54, 55, 56, 80, 155, 156, 166, 168 in NS3, and 24, 28, 29, 30, 31, 32, 58, 92, 93 in NS5A. Polymorphisms relative to subtype specific prototypic reference sequences are listed.
 - b. The prevalence of variants within a subject's viral population is listed.
 - c. At time of VF, treatment-emergent substitutions and baseline polymorphisms at the above-listed amino acid positions are included.
 - d. Y56F and S122G were not detected at the 2% detection threshold at the time of VF in this subject.
 - e. 'None' indicates that polymorphisms were not detected at signature amino acid positions.

Notes: Arm C: GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir 300 mg/120 mg by mouth once daily for 12 weeks.

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

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 32](#).

各変異を導入した HCV GT1-GT6 レプリコンに対する GLE 又は PIB の抗ウイルス活性のまとめを 2.6.2 項に記載した。

2.7.3.5.2.2 国内 M15-828 試験における耐性解析

NS3/4A 及び / 又は NS5A 配列を系統樹解析した結果、各群におけるサブタイプを以下のとおり同定した (M15-828 試験 CSR Table 14.1_3.1)。

- 投与群 A : GT2a : 72.2% (65/90 例) , GT2b : 27.8% (25/90 例)
- 投与群 B : GT2a : 65.2% (30/46 例) , GT2b : 34.8% (16/46 例)

M15-828 試験におけるベースライン変異及び投与群 A におけるベースライン変異の SVR12 率に及ぼす影響

投与群 A の HCV GT2a 感染被験者及び HCV GT2b 感染被験者において、NS3 のアミノ酸部位 155 位、156 位又は 168 位におけるベースライン変異の発現率は、それぞれ、1.5% (1/65 例) 及び 0% (0/25 例) であった。NS5A のアミノ酸部位 24 位、28 位、30 位、31 位、58 位、92 位又は 93 位におけるベースライン変異の発現率は高く (GT2a 感染被験者 : 96.9% [63/65 例] , GT2b 感染被験者 : 32.0% [8/25 例]) , L/M31 の発現率が最も高かった (M15-828 試験 CSR 11.4.2.1 項)。

投与群 A において、ウイルス学的治療不成功が認められなかったことから、NS3 及び / 又は NS5A におけるベースライン変異は GLE/PIB 投与による治療効果に影響を及ぼさないことが示された (M15-828 試験 CSR 11.4.2.1 項)。

2.7.3.5.2.3 海外試験における耐性解析

耐性変異の統合解析

海外試験における耐性変異の解析は、NGS により得られた NS3/4A 及び NS5A 配列の統合解析により検討した (R&D/16/0492)。統合解析には、以下の海外第 II 相試験及び第 III 相試験で RBV 非併用下で GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を投与した未治療又は pegIFN, RBV 及び / 又は SOF 既治療 (以下「TE-PRS」) の被験者を含めた。統合解析の対象となる試験は M14-867 試験 (投与群 I 及び投与群 K) , M14-868 試験 (投与群 A, 投与群 D, 投与群 J, 投与群 L, 投与群 O, 投与群 Q, 投与群 R 及び投与群 S) , M13-590 試験, M15-464 試験 (投与群 A) , M13-594 試験 (投与群 A 及び投与群 C) , M13-583 試験, M14-172 試験及び M15-462 試験であった。

海外試験における系統樹解析は、M15-410 試験を除く 2173 例を対象にベースライン時の検体について行い、その結果、GT1 (3 サブタイプ, 861 例) , GT2 (8 サブタイプ, 439 例) , GT3 (3 サブタイプ, 635 例) , GT4 (15 サブタイプ, 170 例) , GT5 (1 サブタイプ, 31 例) 及び GT6 (8 サブタイプ, 37 例) を同定した (R&D/16/0492, 4.1 項)。

NS3 の主要なアミノ酸部位 (155, 156, 168 位) 及び NS5A の主要なアミノ酸部位 (24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 位) におけるベースライン変異の発現率について、15%を検出閾値として解析した (表 2.7.3-29)。ジェノタイプ別及びベースライン変異別の発現率は、投与期間、治療歴の有無及び肝硬変の有無で概ね違いはみられなかった。

DAA 未治療の GT1b 感染被験者における NS3 の D168E 変異は 0.2% (1/461 例) で認められ、NS5A の L31I/M 及び Y93F/H/S は、それぞれ 4.6% (21/461 例) 及び 8.2% (38/461 例) で認められた (R&D/16/0492, 5.1.2 項)。

表 2.7.3-29. 15%を閾値としたときの NS3 及び / 又は NS5A の主要なアミノ酸部位におけるベースライン変異を有する NS5A 阻害剤及び PI 未治療の被験者の例数及び割合 (海外第 II 相及び III 相試験, mITT-VF 集団 [M15-410 試験を除く])

Baseline Polymorphisms in Target, ^a % (n/N) ^b	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
Any NS3 ^c	1.1 (9/845)	0.8 (3/398)	1.6 (10/613)	1.2 (2/164)	41.9 (13/31)	2.9 (1/34)
Any NS5A ^c	26.8 (225/841)	79.8 (331/415)	22.1 (136/615)	49.7 (80/161)	12.9 (4/31)	54.1 (20/37)
NS3 + NS5A ^d	0.2 (2/832)	0.5 (2/388)	0.8 (5/613)	0.6 (1/160)	6.5 (2/31)	2.9 (1/34)

GT = genotype; mITT-VF = intent-to-treat population excluding subjects who did not achieve SVR12 due to non-virologic reasons; NS3 = nonstructural viral protein 3; NS5A = nonstructural viral protein 5A; PI = protease inhibitor; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- Baseline polymorphisms relative to subtype-specific reference sequences at the following key subset of amino acid positions: 155, 156, 168 in NS3; and 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 in NS5A.
- n = number of subjects with baseline polymorphisms; N = total number of subjects with both NS3/4A and/or NS5A sequences available.
- 'Any' indicates total number of subjects with any polymorphism within each target. The number of sequences available for each target may vary.
- 'NS3 + NS5A' indicates the total number of subjects with baseline polymorphisms in NS3 as well as NS5A, and only includes the subjects for whom both NS3 and NS5A sequences are available.

Cross reference: R&D/16/0492 Section 5.1.1

海外試験の HCV GT1, GT2, GT4, GT5 及び GT6 感染被験者において、NS3 及び / 又は NS5A のベースライン変異は、いずれも SVR12 率に影響を及ぼさなかった。耐性解析のデータセットには GT3a (627 例), GT3b (6 例), GT3i (2 例) が含まれた。海外試験の HCV GT3 感染被験者において、NS3 領域のベースライン変異及び NS5A 領域の多くのベースライン変異は SVR12 率に影響を及ぼさなかったが、未治療の HCV GT3a に感染した非肝硬変被験者に対して 8 週間投与したとき及び TE-PRS の HCV GT3a に感染した非肝硬変患者に対して 12 週間投与したとき、NS5A 領域の A30K に関連する SVR12 率の低下が認められた (R&D/16/0492, 5.1.2 項及び 5.1.3 項)。

海外第 II 相及び第 III 相試験において、GLE/PIB を 8 週間、12 週間又は 16 週間投与した被験者のうち 22 例 (GT1 : 2 例, GT2 : 2 例, GT3 : 18 例) がウイルス学的治療不成功であった (R&D/16/0492, 5.2.2 項)。

- ウイルス学的治療不成功であった HCV GT1a 感染被験者 2 例のうち 1 例では、NS3 の A156V 及び NS5A の Q30R/L31M/H58D が投与後に認められ、もう 1 例では、NS5A の Q30R/H58D が投与後に認められ、Y93N が投与前後に認められた。
- ウイルス学的治療不成功であった HCV GT2a 感染被験者 2 例では、NS3 又は NS5A の変異が投与後に認められなかったが、NS5A の M31 が投与前後に認められた。
- ウイルス学的治療不成功であった HCV GT3 感染被験者 18 例 (GT3a : 17 例, GT3b : 1 例) のうち、投与後に検出された NS3 の変異として、Y56H/N, Q80K/R, A156G 又は Q168L/R が 11 例で認められ、投与前後に A166S 又は Q168R が 5 例で認められた。投与後に検出された NS5A の変異として、M28G, A30G/K, L31F, P58T 又は Y93H が 16 例で認められ、また、A30K (9 例) 又は Y93H (5 例) が投与前後に 13 例で認められた。

海外 M13-583 試験の耐性解析

110 例について、NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析を行った結果、8 つの GT4、1 つの GT5、5 つの GT6 のサブタイプを同定した。サブタイプは、GT4a (26 例)、GT4d (36 例)、GT4f (1 例)、GT4g (1 例)、GT4k (4 例)、GT4m (1 例)、GT4o (1 例)、GT4r (3 例)、GT5a (26 例)、GT6a (5 例)、GT6e (3 例)、GT6p (1 例)、GT6q (1 例)、GT6r (1 例) であった (M13-583 試験 CSR 11.1.2 項)。

M13-583 試験のいずれのサブタイプにおいても、ベースライン変異は治療効果に影響を及ぼさず、ウイルス学的治療不成功はみられなかった。

海外 M15-410 試験の耐性解析

海外 M15-410 試験において、DAA 既治療 (NS5A 阻害剤及び / 又は PI) の患者を対象に GLE 300 mg 及び PIB 120 mg を 1 日 1 回 12 週間 (投与群 C 及び投与群 D) 又は 16 週間 (投与群 E) 投与し、耐性解析を 12 週間及び 16 週間で個別に行った (R&D/16/0492, 6.0 項)。

海外 M15-410 試験において、ITT 集団の 111 例について NS3/4A 又は NS5A 配列の系統樹解析を行った結果、HCV サブタイプは、それぞれ GT1a が 85 例 (76.6%)、GT1b が 22 例 (19.8%)、GT1e が 1 例 (0.9%)、GT4r が 3 例 (2.7%) であった。

ベースライン時の配列について NGS を用い 15%を閾値として解析した。HCV GT1 感染被験者の 16.2% (17/105 例) に、NS3 の R155K/T (8 例) 若しくは D168A/E/N/T/V (10 例) のベースライン変異が 1 つ又は複数認められた。また、HCV GT1 感染被験者の 60% (63/105 例) に、NS5A の K24Q/R (4 例)、L/M28A/M/T/V (11 例)、Q/R30E/G/H/K/L/Q/R (29 例)、L31I/M/V (14 例)、H/P58C/D/P/Q/S/T/Y (17 例)、A92E/T (2 例) 若しくは Y93H/N/S (23 例) のベースライン変異が 1 つ又は複数認められた。

HCV GT1b 感染被験者 22 例において、NS3 の D168E/V が 13.6% (3/22 例) に認められ、NS5A の L31I/M/V 及び Y93H/S がそれぞれ 27.3% (6/22 例) 及び 40.9% (9/22 例) に認められた。これらのベースライン変異が認められた被験者すべてが SVR12 を達成した。PI+NS5A 阻害剤既治療の被験者 1 例がウイルス学的治療不成功で、ベースライン時に NS5A の P32 欠損が認められた。

12 週投与群の 6 例 (GT1a [5 例] 及び GT1b [1 例]) : PI 及び NS5A 阻害剤既治療 4 例, PI 未治療で NS5A 阻害剤既治療 2 例) 及び 16 週投与群の 4 例 (PI 及び NS5A 阻害剤既治療 3 例, PI 未治療で NS5A 阻害剤既治療 1 例) がウイルス学的治療不成功であった。NS3 領域の主要なベースライン変異 (155, 156, 168 位) 及び NS5A 領域の主要なベースライン変異 (24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 位) の単独又は重複発現が SVR12 率に及ぼす影響について、表 2.7.3-30 に示す。

表 2.7.3-30. NS5A 阻害剤及び PI 既治療の被験者において、15%を閾値としたときの NS3 及び/又は NS5A の特徴的なアミノ酸部位におけるベースライン変異の SVR12 率に及ぼす影響 (M15-410 試験, mITT-VF 集団)

HCV Subtype	Baseline Polymorphism, Target	Arms C + D	Arm E
		12 Weeks	16 Weeks
		% SVR ₁₂ (n/N)	
Total GT1a	NS3 only ^a	100 (3/3)	100 (2/2)
	NS5A only ^a	88.0 (22/25)	93.3 (14/15)
	NS3 + NS5A ^b	60.0 (3/5)	25.0 (1/4)
	No BP	100 (18/18)	100 (11/11)
Total GT1b	NS3 only ^a	-	100 (2/2)
	NS5A only ^a	85.7 (6/7) ^c	100 (6/6)
	NS3 + NS5A ^b	100 (1/1)	-
	No BP	100 (4/4)	100 (2/2)

BP = baseline polymorphism; DAA = direct acting antiviral; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; mITT-VF = intent to treat population excluding subjects who did not achieve SVR₁₂ due to non-virologic reasons; NS3 = nonstructural viral protein 3;

NS3/4A = nonstructural viral protein 3/4A; NS5A = nonstructural viral protein 5A; PI = protease inhibitor; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks post dosing

- 'Only' indicates total number of subjects with baseline polymorphisms within the indicated target, and none in the other target. Analysis only includes subjects for whom both NS3/4A and NS5A sequences were available.
- 'NS3 + NS5A' indicates the total number of subjects with baseline polymorphisms in NS3 as well as in NS5A. Analysis only includes subjects for whom both NS3/4A and NS5A sequences were available.
- One subject with L28M and P32deletion in NS5A experienced virologic failure.

Cross reference: R&D/16/0492 [Table 16](#)

ウイルス学的治療不成功であった HCV GT1a 感染被験者 9 例で以下の変異が認められた。

- 投与後に検出された NS3 の変異として、V36A/M, Y56H, R155K/T, A156G/T/V 又は D168A/T が 7 例に認められた。5/9 例で NS3 の V36M, Y56H, R155K/T 又は D168A/E の複数の変異が投与前後で認められた。
- ウイルス学的治療不成功であった HCV GT1a 感染被験者すべてに、NS5A の M28T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, H58C/D 又は Y93H の単独又は重複変異がベースライン時に認められ、投与後に検出された変異として、M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D 又は Y93H がウイルス学的治療不成功時点で 7 例に認められた。

ウイルス学的治療不成功であった HCV GT1b 感染被験者 1 例では、NS3 及び NS5A の投与後に検出された変異はなく、L28M 及び P32 欠損が投与前後で認められた。

2.7.3.5.2.4 耐性解析のまとめ

M15-594 試験において 238 例の NS3/4A 及び / 又は NS5A 配列を系統樹解析した結果、各サブタイプの被験者数はそれぞれ、GT1a (4 例), GT1b (196 例), GT2a (14 例), GT2b (12 例), GT3a (7 例), GT3b (4 例) 及び GT3k (1 例) であった。

国内 M15-594 試験の DAA 未治療の HCV GT1 及び GT2 感染被験者において、ウイルス学的治療不成功は認められなかった。また、海外 M13-583 試験の HCV GT4-GT6 感染被験者において、ウイルス学的治療不成功は認められなかった。国内 M15-594 試験の DAA 未治療の HCV GT3 感染被験者において、2 例がウイルス学的治療不成功であった。国内 M15-594 試験における HCV GT3 感染被験者数は全体で 12 例と少ないことから、ベースライン変異が治療効果に及ぼす影響は十分に評価できなかった。ウイルス学的治療不成功であった HCV GT3 感染被験者 2 例において、投与後に検出された変異として、NS5A の L28F 及び / 又は Y93H が認められ、NS3 の配列は得られなかった。

国内 M15-594 試験において、HCV GT1b 感染被験者で認められた NS3 及び NS5A の主要な変異の発現率の多くは、DAA 既治療でより高い発現率を示した NS3 の 168 位並びに NS5A の 31 位及び 93 位を除き、DAA 未治療及び既治療にかかわらず、ほぼ同様であった。DAA 未治療及び DAA 既治療の被験者において、NS3 の D168E/T/V, NS5A の L31F/I/M/V 及び NS5A の Y93H の発現率は、それぞれ 1.2%及び 48.4%, 3.7%及び 81.3%, 18.0%及び 59.4%であった。DAA 既治療の被験者において、13 例で NS3 の D168E/T/V の重複変異として NS5A L31F/I/M/V 又は Y93H が認められ、19 例で L31F/I/M/V + Y93H が認められた。

国内 M15-594 試験の DAA 既治療の被験者において、アミノ酸部位 168 位を含む NS3 領域のベースライン変異及び / 又はアミノ酸部位 31 位又は 93 位を含む NS5A のベースライン変異は SVR12 率に影響を及ぼさなかった。PI + NS5A 阻害剤既治療の HCV GT1b 感染被験者 2 例がウイルス学的治療不成功で、いずれも NS5A の P32 欠損が認められ、ASV 及び DCV を含む治療歴があった。海外 M15-410 試験において、HCV GT1b 感染被験者 22 例中 1 例がウイルス学的治療不成功で、ベースライン時に NS5A の P32 欠損が認められた。この被験者は ASV + DCV を含む治療歴があった。P32 欠損は PIB に対し高い耐性を示す変異であった (2.6.2 項)。この変異は、DCV を含む投与を受けた患者で投与後にまれに認められる変異であった (McPhee 2013)。

M15-594 試験において PI+NS5A 阻害剤既治療のウイルス学的治療不成功であった 2 例のうち、1 例で投与後に検出された変異は NS3 の A156D/V で、D168V も投与前後に認められた。NS5A の P32L/P32 欠損及び L31F/P32 欠損が投与前後にそれぞれ 1 例で認められた。

M15-828 試験において 136 例の配列を系統樹解析した結果、各サブタイプの被験者数はそれぞれ、投与群 A では GT2a (65/90 例 [72.2%])、GT2b (25/90 例 [27.8%])、投与群 B では GT2a (30/46 例 [65.2%])、GT2b (16/46 例 [34.8%]) であった。ウイルス学的治療不成功は認められず、ベースライン変異が SVR 率に及ぼす影響は認められなかった。

海外 M13-583 試験において、110 例の NS3/4A 及び / 又は NS5A 配列を系統樹解析した結果、8 つの GT4、1 つの GT5、5 つの GT6 がサブタイプとして同定され、それぞれ、GT4a (26 例)、GT4d (36 例)、GT4f (1 例)、GT4g (1 例)、GT4k (4 例)、GT4m (1 例)、GT4o (1 例)、GT4r (3 例)、GT5a (26 例)、GT6a (5 例)、GT6e (3 例)、GT6p (1 例)、GT6q (1 例) 及び GT6r (1 例) であった。ベースライン変異は、M13-583 試験のいずれのサブタイプにおいても治療効果に影響を及ぼさず、ウイルス学的治療不成功はみられなかった。

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4	臨床的安全性	1
2.7.4.1	医薬品への曝露.....	10
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	10
2.7.4.1.1.1	臨床開発プログラム.....	10
2.7.4.1.1.2	安全性評価.....	27
2.7.4.1.1.3	統計解析	29
2.7.4.1.2	一般的な曝露状況.....	31
2.7.4.1.2.1	M15-594 試験	31
2.7.4.1.2.2	M15-828 試験.....	33
2.7.4.1.2.3	M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析.....	35
2.7.4.1.2.4	M13-583 試験.....	39
2.7.4.1.2.5	海外試験の統合解析	40
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.....	41
2.7.4.1.3.1	M15-594 試験.....	41
2.7.4.1.3.2	M15-828 試験.....	43
2.7.4.1.3.3	M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析.....	44
2.7.4.1.3.4	M13-583 試験	47
2.7.4.1.3.5	海外試験の統合解析	47
2.7.4.2	有害事象	48
2.7.4.2.1	有害事象の解析.....	48
2.7.4.2.1.1	比較的良好に見られる有害事象.....	57
2.7.4.2.1.1.1	M15-594 試験.....	57
2.7.4.2.1.1.2	M15-828 試験	65
2.7.4.2.1.1.3	M15-594 試験及び M15-828 試験の統合解析.....	69
2.7.4.2.1.1.4	M13-583 試験	74
2.7.4.2.1.1.5	海外試験の統合解析	78
2.7.4.2.1.2	死亡.....	78
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象.....	78
2.7.4.2.1.3.1	M15-594 試験.....	78
2.7.4.2.1.3.2	M15-828 試験	82
2.7.4.2.1.3.3	M13-583 試験.....	85
2.7.4.2.1.3.4	海外試験の統合解析.....	87

2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象.....	87
2.7.4.2.1.4.1	治験薬の投与中止に至った有害事象.....	87
2.7.4.2.1.4.2	治験薬の投与中断に至った有害事象.....	88
2.7.4.2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析.....	88
2.7.4.2.2	個々の有害事象の叙述.....	90
2.7.4.3	臨床検査値の評価.....	90
2.7.4.3.1	臨床検査値の経時的な変化.....	90
2.7.4.3.1.1	血液学的検査.....	90
2.7.4.3.1.1.1	M15-594 試験.....	90
2.7.4.3.1.1.2	M15-828 試験.....	91
2.7.4.3.1.1.3	M13-583 試験.....	91
2.7.4.3.1.1.4	海外試験の統合解析.....	91
2.7.4.3.1.2	生化学的検査.....	91
2.7.4.3.1.2.1	M15-594 試験.....	91
2.7.4.3.1.2.2	M15-828 試験.....	92
2.7.4.3.1.2.3	M13-583 試験.....	92
2.7.4.3.1.2.4	海外試験の統合解析.....	92
2.7.4.3.1.3	尿検査.....	92
2.7.4.3.2	個々の臨床的に重要な異常.....	92
2.7.4.3.2.1	血液学的検査.....	92
2.7.4.3.2.1.1	M15-594 試験.....	92
2.7.4.3.2.1.2	M15-828 試験.....	93
2.7.4.3.2.1.3	M13-583 試験.....	93
2.7.4.3.2.1.4	海外試験の統合解析.....	93
2.7.4.3.2.2	生化学的検査.....	93
2.7.4.3.2.2.1	M15-594 試験.....	93
2.7.4.3.2.2.2	M15-828 試験.....	94
2.7.4.3.2.2.3	M13-583 試験.....	94
2.7.4.3.2.2.4	海外試験の統合解析.....	94
2.7.4.3.2.3	尿検査.....	94
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.....	94
2.7.4.3.3.1	ALT 及び総ビリルビンの最大値.....	94
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.....	98
2.7.4.4.1	バイタルサイン.....	98
2.7.4.4.2	12 誘導心電図.....	98

2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	99
2.7.4.5.1	被験者特性及び / 又は内因性要因.....	99
2.7.4.5.2	外因性要因.....	99
2.7.4.5.3	M13-576 試験での長期フォローアップ.....	100
2.7.4.5.4	薬物相互作用.....	100
2.7.4.5.5	妊娠及び授乳時の使用.....	100
2.7.4.5.5.1	妊娠時の使用.....	100
2.7.4.5.5.2	授乳時の使用.....	101
2.7.4.5.6	過量投与.....	101
2.7.4.5.7	薬物乱用.....	101
2.7.4.5.8	離脱症状及び反跳現象.....	102
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.....	102
2.7.4.6	市販後データ.....	102
2.7.4.7	付録.....	103

表一覧

表 2.7.4-1.	臨床的安全性試験の概要（評価資料）.....	12
表 2.7.4-2.	臨床的安全性試験の概要（参考資料）.....	13
表 2.7.4-3.	評価資料及び参考資料とした試験での有害事象の重症度の定義.....	28
表 2.7.4-4.	国内試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）の安全性統合解析.....	29
表 2.7.4-5.	被験者の内訳（M15-594 試験）.....	32
表 2.7.4-6.	投与期中の投与期間（M15-594 試験）.....	33
表 2.7.4-7.	被験者の内訳（M15-828 試験）.....	34
表 2.7.4-8.	投与期中の投与期間（M15-828 試験）.....	35
表 2.7.4-9.	被験者の内訳（M15-594 試験及び M15-828 試験）.....	36
表 2.7.4-10.	投与期中の投与期間（M15-594 試験及び M15-828 試験）.....	37
表 2.7.4-11.	被験者の内訳（M13-583 試験）.....	39
表 2.7.4-12.	投与期中の投与期間（M13-583 試験）.....	40
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）.....	42
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）.....	44
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）.....	45
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）.....	47
表 2.7.4-17.	有害事象の概要（M15-594 試験, サブスタディ 1）.....	48
表 2.7.4-18.	有害事象の概要（M15-594 試験, サブスタディ 2）.....	50

表 2.7.4-19.	有害事象の概要 (M15-828 試験)	52
表 2.7.4-20.	有害事象の概要 (M15-594 試験及び M15-828 試験)	54
表 2.7.4-21.	有害事象の概要 (M13-583 試験)	56
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)	58
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)	60
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)	62
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)	63
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)	66
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)	68
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)	70
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)	73
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)	75
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)	77
表 2.7.4-32.	重篤な有害事象 (M15-594 試験)	80
表 2.7.4-33.	重篤な有害事象 (M15-828 試験)	83
表 2.7.4-34.	重篤な有害事象 (M13-583 試験)	86
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)	96
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)	97
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)	103
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)	104
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)	108

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)	111
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)	114
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)	115
表 2.7.4-43.	グレード 3 以上の有害事象の要約 (M15-828 試験)	116
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)	117
表 2.7.4-45.	死亡に至った有害事象 (海外 Phase 2 and 3 Analysis Set)	118
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)	120
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)	129
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)	131
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)	132
表 2.7.4-50.	肝細胞癌関連事象 (海外 Phase 2 and 3 Analysis Set)	132
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)	133
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)	134
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)	135
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)	136
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)	137
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)	138
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)	139
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)	140
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)	141

表 2.7.4-60.	投与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)	142
表 2.7.4-61.	投与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)	143
表 2.7.4-62.	投与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)	144
表 2.7.4-63.	投与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)	145
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)	146
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)	147
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)	148
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)	149
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)	150
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)	151
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)	152
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)	153

図一覧

図 2.7.4-1.	M15-594 試験の試験デザインの概要	15
図 2.7.4-2.	M15-828 試験の試験デザインの概要	17
図 2.7.4-3.	M13-583 試験の試験デザインの概要	18
図 2.7.4-4.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 1)	19
図 2.7.4-5.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 2)	20
図 2.7.4-6.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 3)	21
図 2.7.4-7.	M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 4)	21
図 2.7.4-8.	M13-594 試験の試験デザインの概要	22
図 2.7.4-9.	M14-172 試験の試験デザインの概要	22
図 2.7.4-10.	M15-410 試験の試験デザインの概要	23
図 2.7.4-11.	M13-590 試験の試験デザインの概要	24

図 2.7.4-12.	M15-464 試験の試験デザインの概要.....	24
図 2.7.4-13.	M15-462 試験の試験デザインの概要.....	25
図 2.7.4-14.	M14-867 試験の試験デザインの概要.....	26

略語表

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
ADME	Absorption distribution metabolism excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APRI	Aminotransferase/platelet ratio index	アミノトランスフェラーゼ / 血小板比
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
BMI	Body mass index	体容量指数
CMQ	Company MedDRA Query	－
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DAA	Direct acting antiviral agent	直接作用型抗ウイルス薬
DCV	Daclatasvir	ダクラタスビル
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FIB-4	Fibrosis-4	肝線維化指標
GGT	Gamma glutamyltransferase	γグルタミルトランスフェラーゼ
GLE/PIB	Glecaprevir/pibrentasvir	グレカプレビル水和物 / ピブレンタスビル
GT	Genotype	ジェノタイプ
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	B型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus-1	ヒト免疫不全ウイルス 1
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
INR	International normalization ratio	国際標準化比
ISS	Integrated summary of safety	－
LDV	Ledipasvir	レジバスビル
MDRD	Modification of diet in renal disease	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NS3/4A	Nonstructural protein 3/NS4A	非構造たん白質 3/4A

abbvie グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル
 2.7.4 臨床的安全性
 R&D/16/1197

略語	省略しない表現（英語）	省略しない表現（日本語）
NS5A	Nonstructural protein 5A	非構造たん白質 5A
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OBV	Ombitasvir	オムビタスビル
OBV/PTV/r	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	オムビタスビル / パリタプレビル / リトナビル
PCS	Potentially clinically significant	臨床的に意義があると判断する
pegIFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PMQ	Product MedDRA Query	—
QTcF	Prolong QT interval corrected for heart rate using Fridericia's correction formula	Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔
RBV	Ribavirin	リバビリン
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	Sustained virologic response	持続性ウイルス学的著効
SVR12	12-week sustained virologic response	投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効
UGT	Uridine diphosphate glucose-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床開発プログラム

グレカプレビル水和物（以下「GLE」） / ピブレンタスビル（以下「PIB」）は、2種類の直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）を固定用量で配合したC型肝炎ウイルス（以下「HCV」）治療薬として開発されている。GLEはHCV非構造たん白質3/4A（NS3/4A）プロテアーゼ阻害剤（以下「PI」）、PIBは非構造たん白質5A（以下「NS5A」）阻害剤であり、いずれも*in vitro*試験でHCVジェノタイプ（以下「GT」）1-GT6に対して強力な抗ウイルス活性を有し（汎遺伝子型）、薬剤耐性を獲得しにくいことを示している。なお、GLEは第一世代のDAAのPI曝露後に発現する多数の主要な変異に対して活性を有し、PIBは第一世代NS5A阻害剤（オムビタスビル〔以下「OBV」〕、ダクラタスビル〔以下「DCV」〕及びレジパスビル〔以下「LDV」〕等）に耐性を示す主要なアミノ酸変異（31位及び93位等）に対して抗HCV活性を有する（2.6.2.2項）。GLE/PIBの配合錠はGLE 100 mg及びPIB 40 mgを含有し、3錠を1日1回投与した場合の投与量はGLE 300 mg/PIB 120 mgである。

2つの第I相薬物動態試験（M-066試験及びM-432試験）から、GLE及びPIBの曝露量は日本人健康被験者及び白人健康被験者では同程度であることが明らかとなり、安全性及び忍容性にも民族差は認められなかった。第I相試験でthorough QTc試験（M-543試験）が、GLE 400 mg + PIB 120 mg及びGLE 600 mg + PIB 240 mgの投与量で実施され、QTcFの心筋再分極または延長作用は認められなかった。また、以下に示す患者集団を対象に海外にて実施された第II相試験（M14-867試験、M14-868試験及びM15-410試験）において、GLE 300 mg及びPIB 120 mgの1日1回投与で高い有効性と良好な安全性が示された。

1. HCV GT1-GT6に感染した未治療、ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）+リバビリン（以下「RBV」）既治療の非肝硬変例
2. HCV GT1及びGT3に感染した代償性肝硬変例
3. HCV GT1に感染したHCV PI、NS5A阻害剤又はPI+NS5A阻害剤治療不成功例

GLE/PIBの臨床試験で検討した集団において、RBVの併用投与により有効性の改善は認められなかった。

これらの試験結果及び医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）との相談に基づき、2つの国内第III相試験（M15-594試験及びM15-828試験）を実施し、幅広い日本人患者集団におけるGLE/PIBの汎遺伝子型での有効性を評価した。また、海外第III相試験（M13-583試験）ではHCV GT4-GT6を対象にGLE/PIBの有効性と安全性を評価した。

本概要に示した安全性データ

安全性における評価資料は、重度の腎機能障害を有する患者を含め、DAA未治療及びDAA既治療のHCV GT1-GT6に感染した患者を対象とする2つの国内第III相試験（M15-594試験及

び M15-828 試験) とした。さらに M15-594 試験では HCV GT4-GT6 に感染した日本人患者の患者数が少なく組入れができなかったため、当該患者を対象とした海外第 III 相試験 (M13-583 試験) も評価資料とした。評価資料とした試験の概要を表 2.7.4-1 に、試験デザインを 2.7.4.1.1.1.1 項に記載した。

安全性における参考資料は、3 つの海外第 II 相試験 (M14-867 試験, M14-868 試験及び M15-410 試験) 及び 5 つの海外第 III 相試験 (M13-590 試験, M15-464 試験, M13-594 試験, M14-172 試験及び M15-462 試験) とした。参考資料の海外試験は、HCV GT1-GT6 に感染した代償性肝硬変の患者及び非肝硬変の患者を対象としており、また、重度の腎機能障害を有する患者、DAA による前治療不成功の患者及びヒト免疫不全ウイルス 1 (HIV-1) 共感染患者も対象に含まれた。参考資料とした試験の概要を表 2.7.4-2 に、試験デザインを 2.7.4.1.1.1.1 項に記載した。

また、実施中の海外第 II 相試験及び第 III 相試験で GLE 及び / 又は PIB を含むレジメンの投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効 (以下「SVR12」) を達成した被験者を対象とした長期フォローアップ試験 (M13-576 試験) における安全性を 2.7.4.5.3 項に記載する。

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の概要（評価資料）

Study Phase	Study ID/ No. of Subjects Enrolled	Study Design	Subject Population	Study Status ^a
3	M15-594 (CERTAIN-1)/ N = 295	<u>Substudy 1</u> : Randomized, open-label, active-controlled <u>Substudy 2</u> : Open-label	<u>Substudy 1</u> : HCV GT1-infected Japanese subjects; TN or TE-PR; without cirrhosis <u>Substudy 2</u> : HCV-infected Japanese subjects with a) GT1 or GT2; TN or TE-PR; with cirrhosis b) GT1 or GT2; DAA-exp; with or without cirrhosis; c) GT3 – GT6; TN or TE-PR; with or without cirrhosis; d) GT1 or GT2; TN or TE-PR; with CKD Stage 4 or 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²); with or without cirrhosis	Ongoing
3	M15-828 (CERTAIN-2)/ N = 136	Randomized, open-label, active-controlled	HCV GT2-infected Japanese subjects; TN or TE-PR; without cirrhosis	Ongoing
3	M13-583 (ENDURANCE-4)/ N = 121	Open-label	HCV GT4 – GT6; TN or TE-PRS; without cirrhosis	Ongoing

CKD = chronic kidney disease; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; IFN = interferon; pegIFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE-PRS = treatment experienced with pegIFN or IFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN; TE-PR = treatment experienced with pegIFN or IFN ± RBV; TN = treatment naïve

a. Status as of the database lock for results referenced in this summary.

表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の概要 (参考資料)

Study Phase	Study ID/ No. of Subjects Enrolled	Study Design	Subject Population	Study Status ^a
2	M14-868 (SURVEYOR-2)/ N = 692	Open-label, randomized	<u>Part 1:</u> HCV GT2 or GT3; TN or TE-PR; without cirrhosis; <u>Part 2:</u> HCV GT2 or GT3; TN or TE-PR; with or without cirrhosis; <u>Part 3:</u> HCV GT3; TN or TE- PRS; with or without cirrhosis; <u>Part 4:</u> HCV GT2, GT4, GT5, or GT6; TN or TE-PRS; without cirrhosis	Ongoing
3	M13-594 (ENDURANCE-3)/ N = 506	Open-label, randomized, active-controlled	HCV GT3; TN; without cirrhosis	Ongoing
3	M14-172 (EXPEDITION-1)/ N = 146	Open-label	HCV GT1, GT2, GT4 – GT6; TN or TE-PRS; with compensated cirrhosis	Ongoing
2	M15-410 (MAGELLAN-1)/ N = 141	Open-label, randomized	<u>Part 1:</u> HCV GT1; DAA-exp (NS5A, PI or both), without cirrhosis; <u>Part 2:</u> HCV GT1, GT4, GT6; DAA-exp (NS5a, PI, or both); with or without cirrhosis	Ongoing
3	M13-590 (ENDURANCE-1)/ N = 704	Randomized, open-label, parallel-group	HCV GT1; TN or TE-PRS; without cirrhosis; included subjects with HIV-1 co-infection	Ongoing
3	M15-464 (ENDURANCE-2)/ N = 304	Double-blind, randomized, placebo- controlled, followed by open- label	HCV GT2; TN or TE-PRS; without cirrhosis	Ongoing
3	M15-462 (EXPEDITION-4)/ N = 104	Open-label	HCV GT1 – GT6; TN or TE- PRS; CKD stage 4 or 5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²) with or without cirrhosis	Ongoing

Study Phase	Study ID/ No. of Subjects Enrolled	Study Design	Subject Population	Study Status ^a
2	M14-867 (SURVEYOR-1)/ N = 174	Open-label	Part 1: HCV GT1; TN or TE-PR; non-cirrhotic; Part 2: HCV GT1, TN or TE-PR, with or without cirrhosis; HCV GT4 – GT6, TN or TE-PRS, without cirrhosis	Complete

CKD = chronic kidney disease; DAA = direct-acting antiviral agent; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; IFN = interferon; OBV = ombitasvir; NS5A = nonstructural viral protein 5A; pegIFN = pegylated interferon; PI = protease inhibitor; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; TE-PRS = treatment-experienced with pegIFN or IFN ± RBV or SOF+RBV ± pegIFN; TE-PR = treatment-experienced with pegIFN or IFN ± RBV; TN = treatment-naïve

a. Status as of the database lock for results referenced in this summary.

安全性を検討するすべての試験（評価資料及び参考資料）は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH），医薬品の臨床試験の実施の基準ガイドライン及びヘルシンキ宣言の倫理原則に従って実施した。PMDA に指導及び科学的助言を仰ぎ、本剤の開発プログラムに反映し適切なデータパッケージを構築した。

安全性を検討する試験（評価資料及び参考資料）はすべて、投与期と後観察期で構成した。投与期間中、被験者には割付けた投与群で規定の期間にわたり治験薬を投与した。後観察期間中は、投与期間を完了した被験者又は投与を中止した被験者を 24 週間にわたって追跡調査し、安全性及び HCV リボ核酸（以下「RNA」）量の観察、有効性評価、並びにウイルス耐性変異の発現及び持続の評価を行った。

安全性を検討するすべての試験（評価資料及び参考資料）は、科学的な目的を充足する上で十分な数の被験者を組入れ、必要以上の被験者を組入れることがないよう、倫理的な配慮に基づいてデザインした。

安全性を検討する GLE/PIB の試験（評価資料及び参考資料）に被験者を組入れる際、X 線画像検査で肝細胞癌が認められないことを要件とした。また、スクリーニング時に B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）が陽性で活動性の B 型肝炎感染が示唆される被験者は除外した。

2.7.4.1.1.1.1 試験デザイン

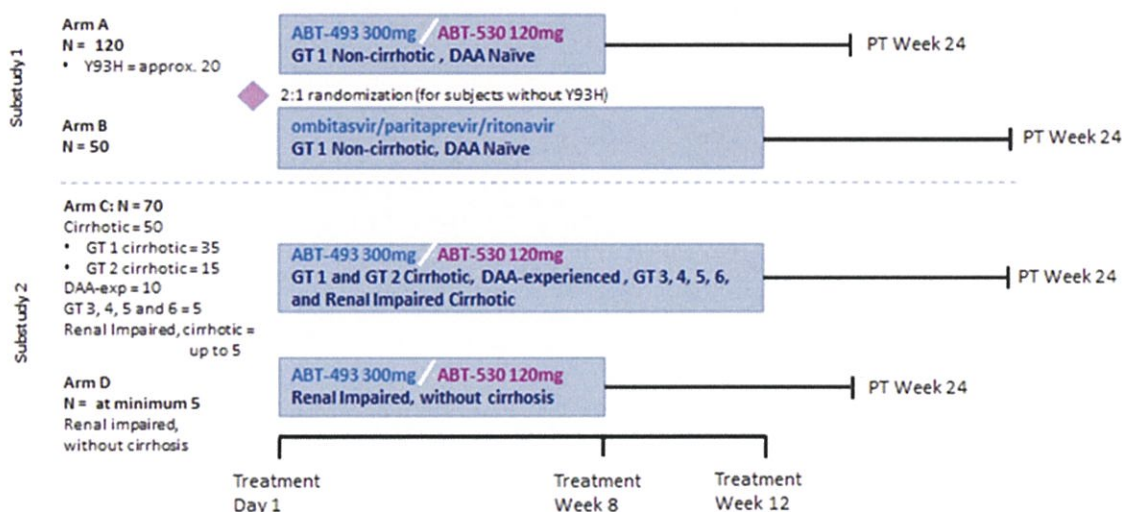
国内試験

M15-594 試験（評価資料）

M15-594 試験は、第 III 相、一部無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験であり、現在（2017 年 2 月時点）も実施中である。本試験の主要目的は、HCV GT1 に感染した非肝硬変の日本人成人患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性及び有効性を OBV/ パリタプレビル / リトナビル（以下「OBV/PTV/r」）の 12 週間投与と比較評価することである。本試験では、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の成

人患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間投与したときの安全性及び有効性も評価している。また、本試験では、HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の成人患者、HCV GT3, GT4, GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変又は非肝硬変の成人患者、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の成人患者並びに DAA による前治療で持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）を達成できなかった成人患者を対象として、GLE/PIB の 1 日 1 回 12 週間投与時の安全性及び有効性も評価している（図 2.7.4-1）。

図 2.7.4-1. M15-594 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; DAA = direct-acting antiviral agent; exp = experienced; GT = genotype;
 PT = post-treatment

M15-594 試験は 2 つのサブスタディで構成し、各サブスタディに 2 つの投与群を設けた。両サブスタディへの組入れは並行して実施した。

サブスタディ 1

サブスタディ 1 は無作為化、非盲検、実薬対照試験であり、未治療又は既治療（インターフェロン [以下「IFN」] 若しくは pegIFN ± RBV）（DAA 未治療）の HCV GT1 に感染した非肝硬変の被験者を組入れた。無作為割付け前に、適格な被験者に対し NS5A 領域における Y93H 変異の有無を検査した。Y93H は、HCV GT1b に感染した日本人患者の約 10% から 20% に認められる変異である。In vitro の HCV GT1b レプリコンにおいて、NS5A 領域に Y93H 変異が存在すると、第一世代 NS5A 阻害剤に対して中等度から高度の耐性（DCV : 24 倍、OBV : 77 倍、LDV : 1000 倍超）を獲得する。本邦の HCV 治療ガイドラインでは、HCV GT1b 感染患者に対して OBV/PTV/r による治療を開始する前に NS5A の Y93H 変異について検査を行うことを推奨して

おり、この変異が検出された患者に対しては OBV/PTV/r を投与しないよう推奨しているが、Y93H 変異の PIB に対する耐性獲得は *in vitro* では認められていない。したがって、スクリーニング時の HCV 検査で Y93H 変異が検出されたすべての被験者を投与群 A に割付けた（約 20 例）。Y93H 変異が検出されなかった被験者は 2 : 1 の比で投与群 A 又は投与群 B に無作為割付けした。無作為割付け時、IFN 製剤による過去の治療経験の有無（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA ウイルス量（600 万 IU/mL 未満又は 600 万 IU/mL 以上）による層別化を行った。約 120 例を投与群 A、50 例を投与群 B に組入れ、以下の投与を行った。

- 投与群 A : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与
- 投与群 B : OBV/PTV/r を 1 日 1 回 12 週間投与

サブスタディ 2

サブスタディ 2 は非無作為化、非盲検試験である。投与群 C には、1) HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者、2) HCV GT3, GT4, GT5 及び GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の被験者、3) DAA による前治療不成功の HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の被験者、及び 4) 重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した代償性肝硬変の被験者を含めた。投与群 D には、重度の腎機能障害を有する HCV GT1 又は GT2 に感染した非肝硬変の被験者を含め、上記被験者に以下の投与を行った。

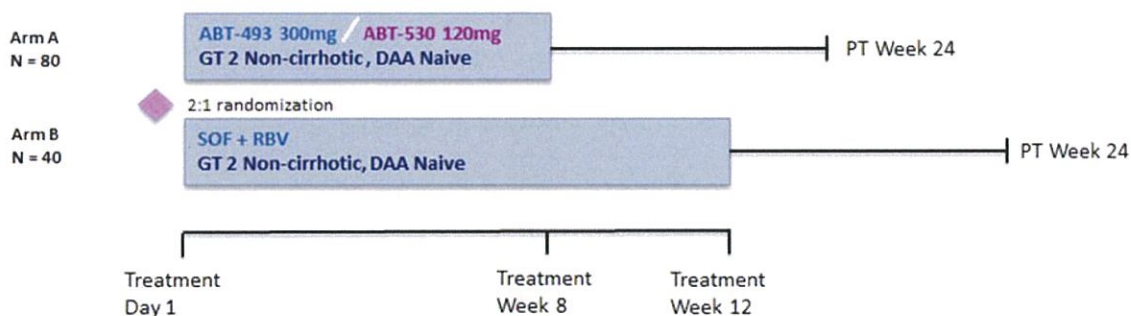
- 投与群 C : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 12 週間投与
- 投与群 D : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与

本試験は 245 例の被験者を組入れるようデザインした。

M15-828 試験（評価資料）

M15-828 試験は、HCV GT2 に感染した非肝硬変の日本人成人患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間投与したときの有効性及び安全性をソホスブビル（以下「SOF」）+RBV の 12 週間の投与と比較評価する第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験であり、現在（2017 年 2 月時点）も実施中である。本試験の対象となる被験者は、未治療又は既治療（IFN 若しくは pegIFN±RBV）（DAA 未治療）被験者とした。組入れた被験者を 2 : 1 の比で GLE/PIB を 8 週間投与する群（投与群 A）又は SOF+RBV を 12 週間投与する群（投与群 B）に無作為に割付けた（図 2.7.4-2）。

図 2.7.4-2. M15-828 試験の試験デザインの概要



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; PT = Post-Treatment;
 RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir

約 120 例を無作為に割付けた（投与群 A : 80 例, 投与群 B : 40 例）。無作為割付け時, IFN 製剤による過去の治療経験の有無（未治療又は既治療）及びスクリーニング時の HCV RNA 量（600 万 IU/mL 未満又は 600 万 IU/mL 以上）による層別化を行った。無作為割付け後, 被験者に以下の投与を行った。

- 投与群 A : GLE/PIB を 300 mg/120 mg の用量で 1 日 1 回 8 週間投与
- 投与群 B : SOF を 400 mg の用量で 1 日 1 回 + RBV（体重に応じて 600–1000 mg の用量を 1 日 2 回に分割投与）を 12 週間投与

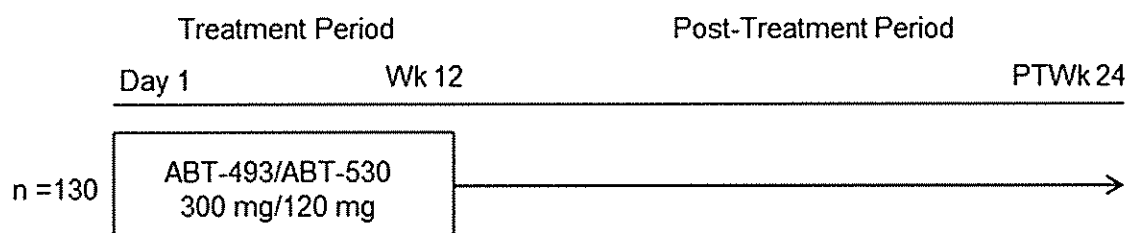
本試験は 120 例を組入れるようデザインした。

海外試験

M13-583 試験（評価資料）

M13-583 試験は, 未治療又は既治療（IFN 若しくは pegIFN ± RBV 又は SOF + RBV ± pegIFN 併用療法による前治療不成功）の HCV GT4, GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変の患者を対象として, GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相, 単一群, 非盲検, 多施設共同試験であり, 現在（2017 年 2 月現在）も実施中である（図 2.7.4-3）。

図 2.7.4-3. M13-583 試験の試験デザインの概要



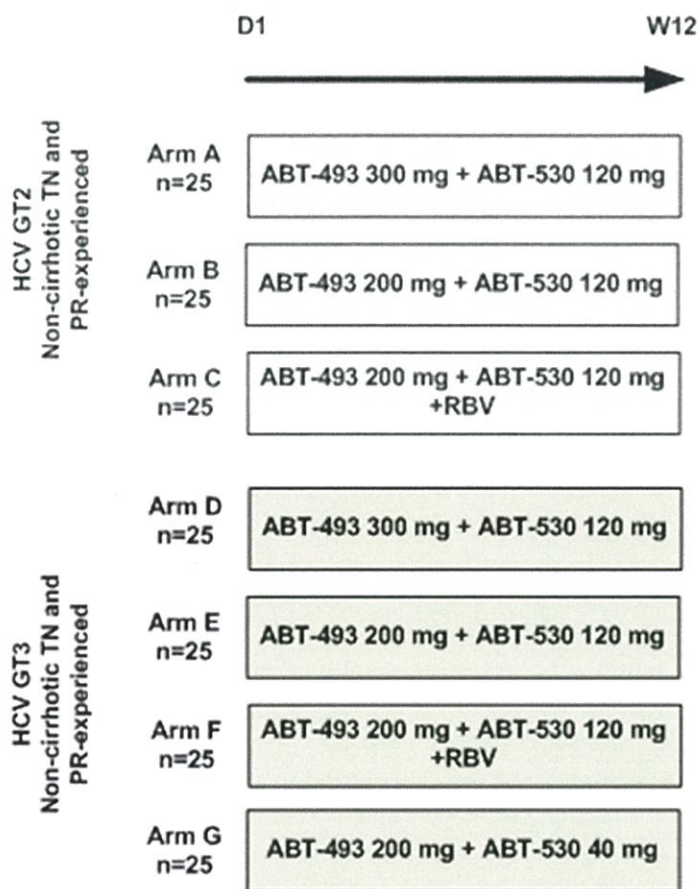
ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = Post-Treatment; Wk = week

本試験は約 130 例を組入れるようデザインした。

海外第 II 相試験 : M14-868 試験 (参考資料)

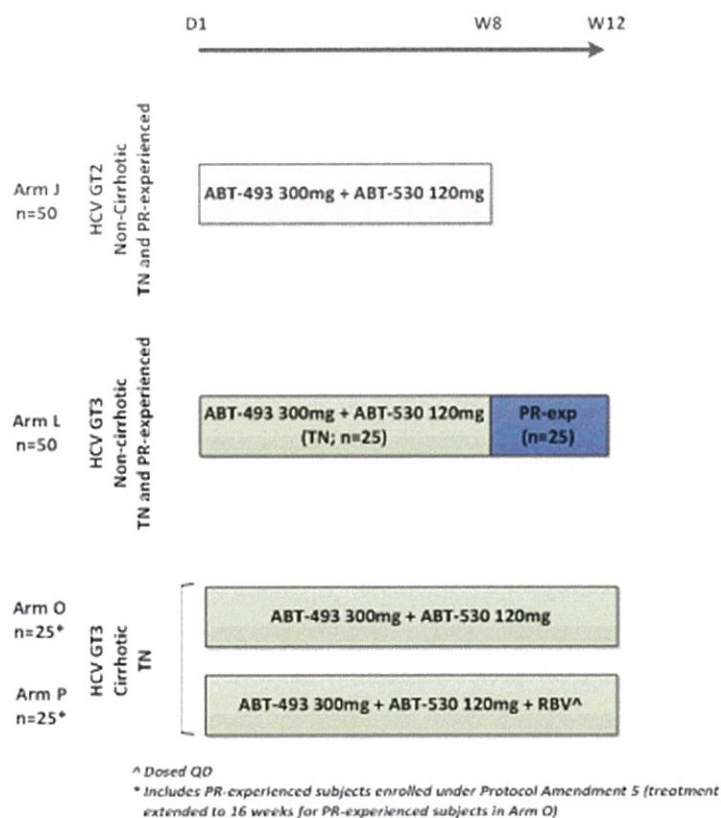
M14-868 試験は、HCV GT2, GT3, GT4, GT5 又は GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の外国人患者を対象として、RBV 併用又は非併用下で GLE 及び PIB を異なる用量で 1 日 1 回 8 週間、12 週間又は 16 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、無作為化、非盲検、多施設共同試験の拡張試験であった。本試験はパート 1 (図 2.7.4-4)、パート 2 (図 2.7.4-5)、パート 3 (図 2.7.4-6) 及びパート 4 (図 2.7.4-7) の 4 つのパートで構成した。

図 2.7.4-4. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 1)



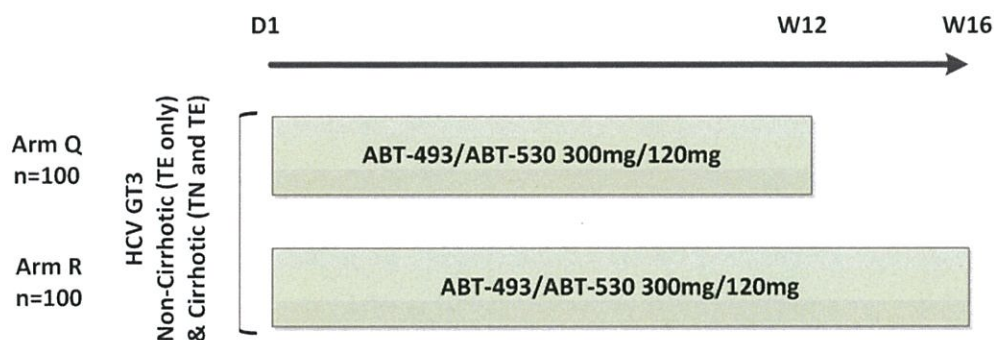
ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; D = day; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; PR = pegIFN + RBV;
 RBV = ribavirin; TN = treatment-naïve; W = week

図 2.7.4-5. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 2)



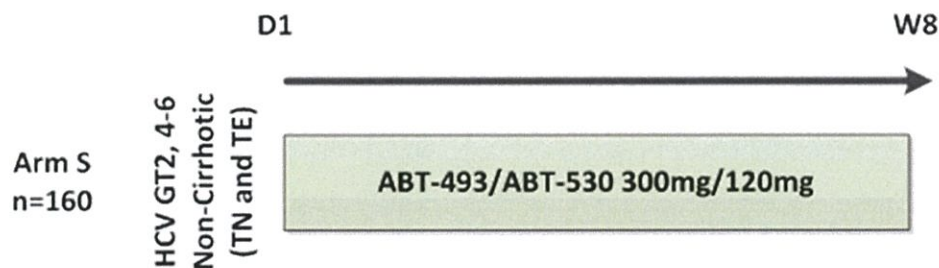
ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; D = day; exp = experienced; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus;
 PR = pegIFN + RBV; QD = once daily; RBV = ribavirin; TN = treatment-naïve; W = week
 Note: Only arms that enrolled subjects are shown.

図 2.7.4-6. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 3)



ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; D = day; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; TE = treatment-experienced;
 TN = treatment-naïve; W = week

図 2.7.4-7. M14-868 試験の試験デザインの概要 (パート 4)

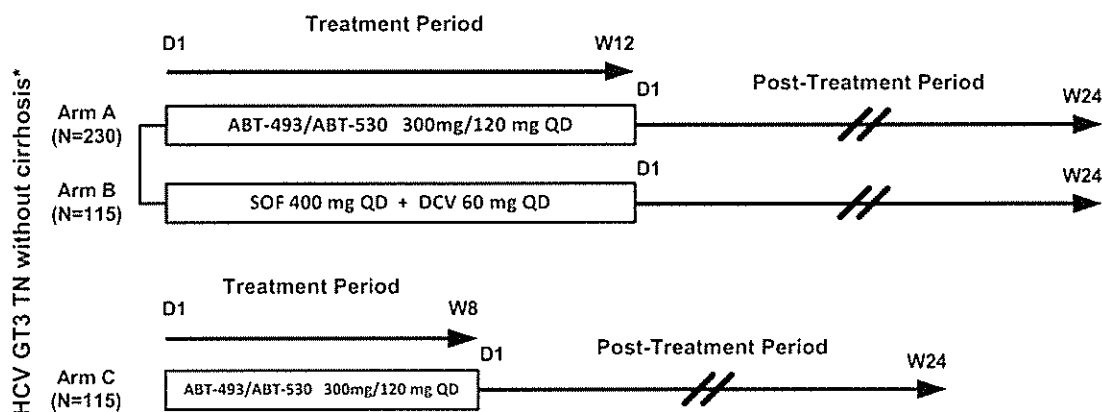


ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; D = day; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; TE = treatment-experienced;
 TN = treatment-naïve; W = week

M13-594 試験 (参考資料)

M13-594 試験は、未治療の HCV GT3 に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 8 週間又は 12 週間投与したときの有効性及び安全性を SOF + DCV の 12 週間投与と比較する第 III 相、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験であった (図 2.7.4-8)。

図 2.7.4-8. M13-594 試験の試験デザインの概要



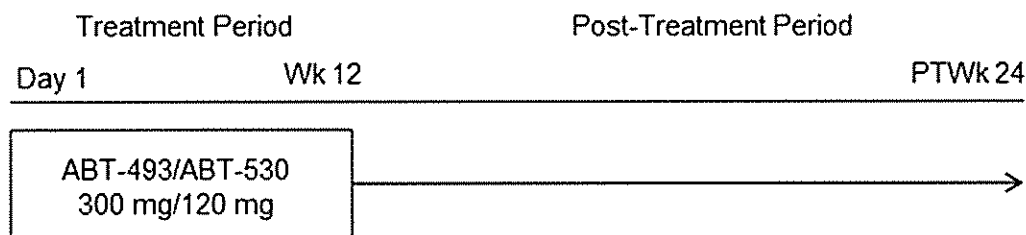
ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; D = day; DCV = daclatasvir; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; SOF = sofosbuvir; TN = treatment-naïve; W = week

* Arms A and B are randomized; Arm C is sequentially enrolled after Arms A and B complete enrollment.

M14-172 試験 (参考資料)

M14-172 試験は、未治療又は既治療 (IFN 又は pegIFN ± RBV 若しくは SOF + RBV ± pegIFN) の HCV GT1, GT2, GT4, GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、単一群、非盲検、多施設共同試験であった (図 2.7.4-9)。

図 2.7.4-9. M14-172 試験の試験デザインの概要

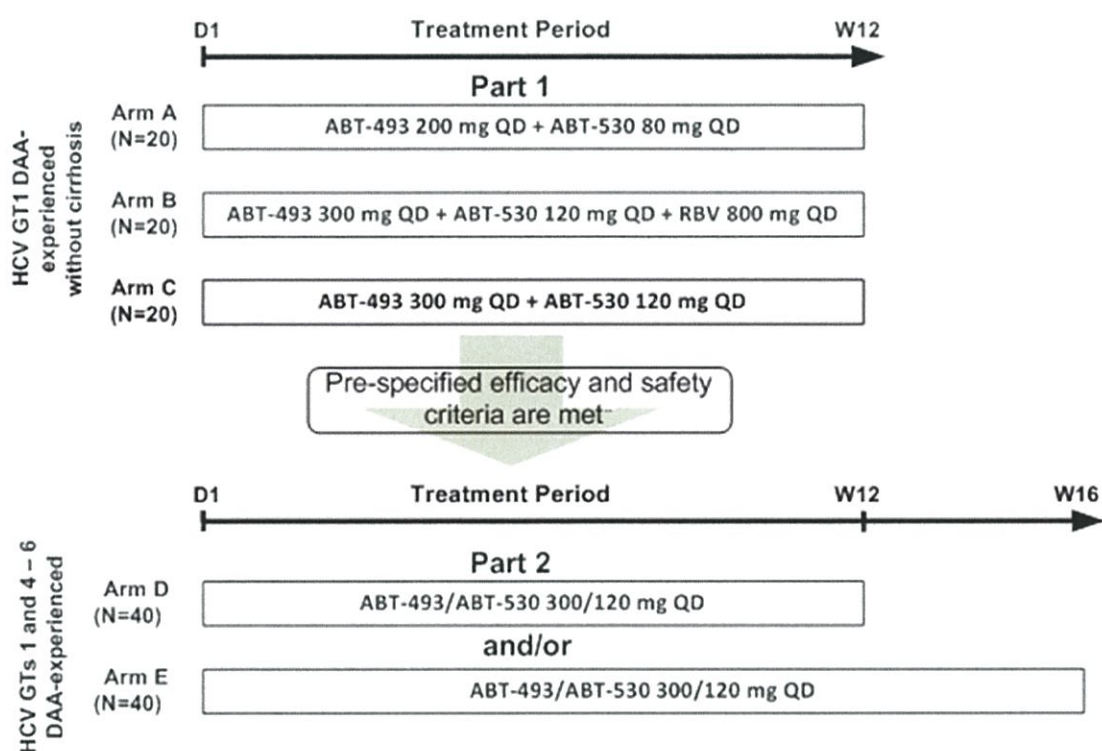


ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = Post-Treatment; Wk = week

M15-410 試験 (参考資料)

M15-410 試験は、DAA による前治療が不成功の HCV GT1 (パート 1 及びパート 2) 又は HCV GT4-GT6 (パート 2) に感染した患者を対象として、RBV 併用又は非併用下で GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間又は 16 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、無作為化、2 パート、非盲検、多施設共同の拡張試験であった (図 2.7.4-10)。

図 2.7.4-10. M15-410 試験の試験デザインの概要

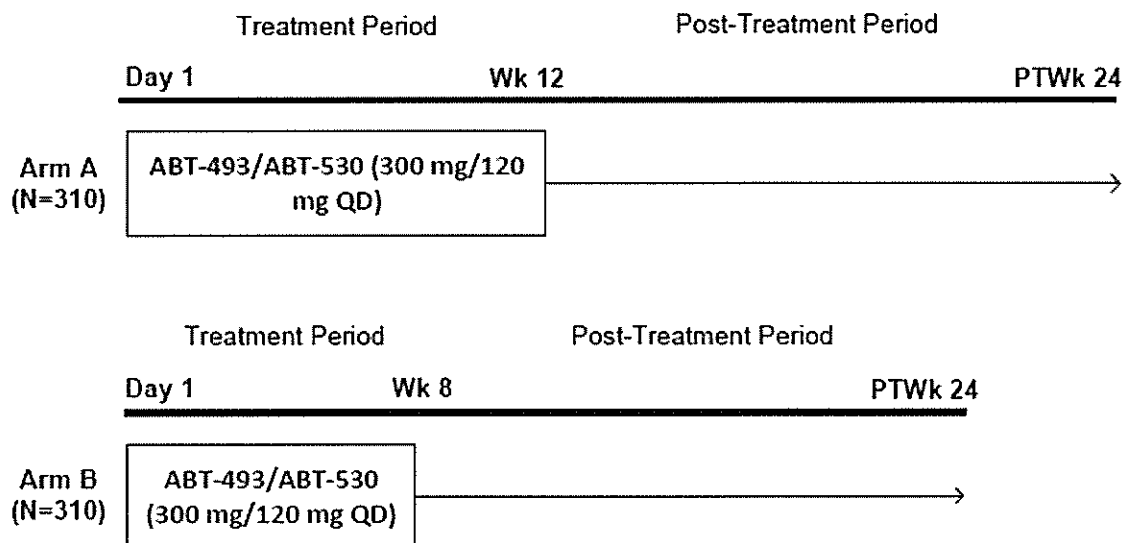


ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; D = day; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; RBV = ribavirin; W = week

M13-590 試験 (参考資料)

M13-590 試験は、DAA 未治療又は DAA 既治療 (SOF + RBV ± pegIFN 併用療法) の HCV GT1 に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 8 又は 12 週間投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、非盲検、多施設共同試験であった (図 2.7.4-11)。

図 2.7.4-11. M13-590 試験の試験デザインの概要

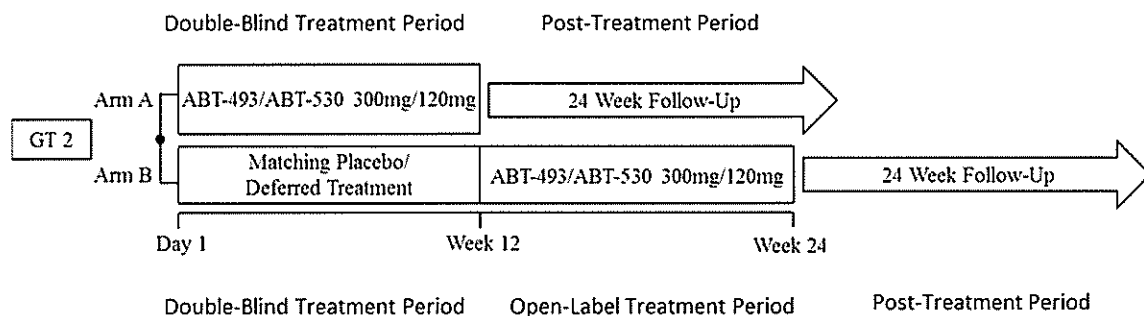


ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = Post-Treatment; QD = once daily; Wk = week

M15-464 試験 (参考資料)

M15-464 試験は、未治療又は既治療 (IFN 若しくは pegIFN ± RBV 又は SOF + RBV ± pegIFN) の HCV GT2 に感染した非肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった (図 2.7.4-12)。

図 2.7.4-12. M15-464 試験の試験デザインの概要

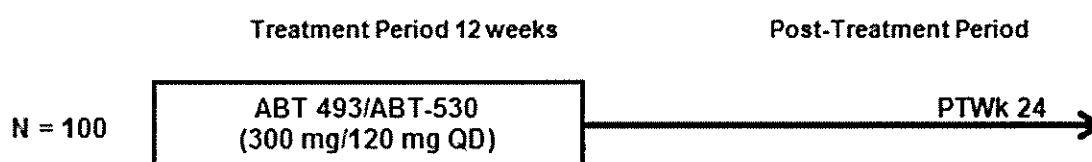


ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; GT = genotype

M15-462 試験 (参考資料)

M15-462 試験は、未治療又は既治療 (IFN 又は pegIFN ± RBV 若しくは SOF + RBV ± pegIFN) の重度の腎機能障害又は末期腎疾患を有する HCV GT1-GT6 に感染した非肝硬変又は代償性肝硬変の患者を対象として、GLE/PIB を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、単一群、非盲検、多施設共同試験であった (図 2.7.4-13)。

図 2.7.4-13. M15-462 試験の試験デザインの概要

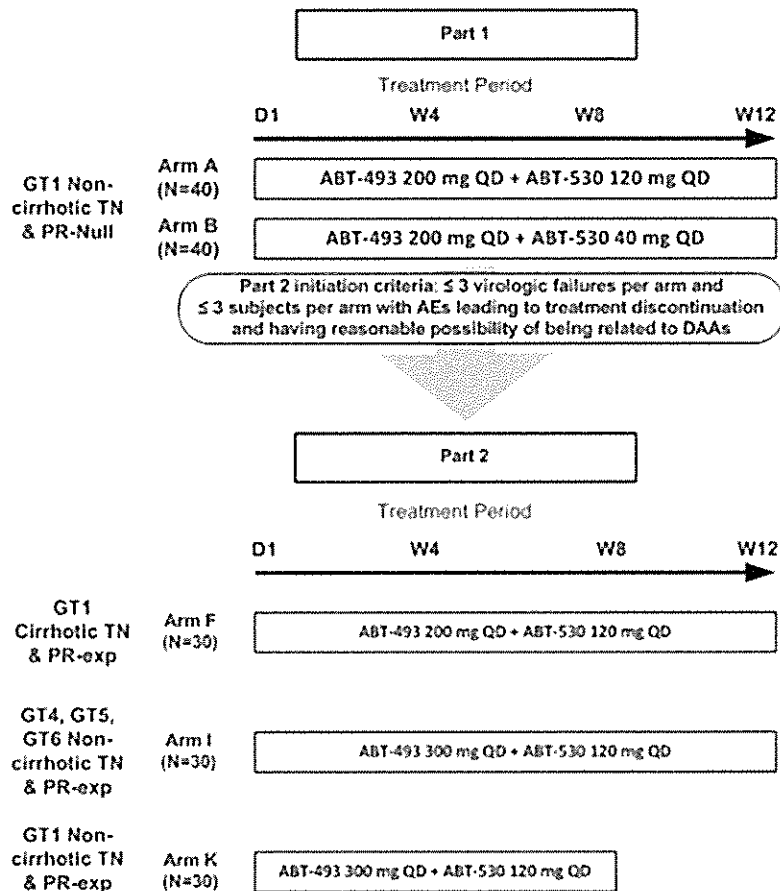


ABT-493/ABT-530 = GLE/PIB; PT = Post-Treatment; QD = once daily; Wk = week

M14-867 試験 (参考資料)

M14-867 試験は、未治療又は pegIFN + RBV 既治療の HCV GT1, GT4, GT5 又は GT6 に感染した代償性肝硬変 (HCV GT1 のみ) 又は非肝硬変 (HCV GT1, GT4, GT5 又は GT6) の患者を対象として、GLE 及び PIB を異なる用量で 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する第 II 相、非盲検、2 パート、多施設共同試験であった (図 2.7.4-14)。

図 2.7.4-14. M14-867 試験の試験デザインの概要



ABT-493 = GLE; ABT-530 = PIB; AE = adverse event; D = day; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; PR-exp = pegIFN + RBV experienced; QD = once daily; RBV = ribavirin; TN = treatment-naïve; W = week

* See Study M14-867 protocol Section 5.4.1.3 for details including definition of virologic failure for the purpose of Part 2 initiation.

** TN and PR-exp subpopulations in Part 2 are enabled by TN and PR-null subpopulations, respectively, from Part 1 as per arm initiation criteria in Study M14-867 protocol Section 5.4.1.3; if in Part 2 TN subpopulation is not enabled, then Tx-exp subpopulation alone will not be enrolled.

*** Cap of 10 PR-exp subjects per arm, if PR-exp subpopulation is not enabled, then 30 TN subjects per arm.

長期フォローアップ試験

M13-576 試験 (参考資料)

M13-576 試験は、GLE 及び / 又は PIB を含むレジメンによる治療を受け SVR12 を達成した被験者を対象として、効果の持続性を評価する第 II/III 相、長期後観察、多施設共同試験であり、現在 (2017 年 2 月時点) も実施中である。本試験は、GLE 及び / 又は PIB の治療でウイルス学

的治療不成功となった被験者において、特定のウイルス学的耐性変異の発現及び持続を評価するようデザインしている。本試験で認められた臨床的事象には肝代償不全、Child-Pugh 分類の変化、肝移植、肝細胞癌及び死亡が含まれる。

HCV を対象とした先行臨床試験で DAA 最終投与後最長で約 3 年間にわたって被験者を追跡調査する。この 3 年には、先行試験の後観察期、及び過去の試験終了から本試験組入れまでの期間が含まれる。被験者は、M13-576 試験への組入れ前に前試験の後観察期を完了しなければならない。

2.7.4.1.1.2 安全性評価

有害事象

評価資料及び参考資料とした試験において、有害事象とは、治験薬を投与した際に生じる、あらゆる好ましくない、或いは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾患のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないと定義した。

治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内に発現したすべての有害事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、特に明記する必要がない限り「有害事象」と記載）と定義した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、有害事象が以下の基準に該当した場合と定義した。

死亡	被験者の死亡に至る事象。
生命を脅かすもの	医学的処置をしなければ直ちに死の危険にさらされていたと治験責任医師が判断する事象。より重症なものであった場合には死に至っていたという事象は含まれない。
入院又は入院期間の延長	期間を問わず入院に至る事象又は被験者の入院期間の延長に至る事象。救急外来の受診や外来施設への入院は含まれない。
先天性の異常	出生時又は出生後に認められた奇形若しくは胎児の死亡に至る事象。
永続的又は顕著な障害 / 機能不全	被験者の日常生活の活動に支障をきたす状態に至る事象。障害には、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、インフルエンザ及び偶発的外傷（例：足首のねんざ）などの医学的重要性が比較的低い事象は含まれない。
重篤な転帰を防ぐために内科的又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象	直ちに生命を脅かす、死に至る、又は入院が不要な場合でも、医学的判断から被験者が危機にさらされたり、上記のような転帰（被験者の死亡、生命を脅かす、入院又は入院期間の延長、先天性の異常、永続的又は顕著な障害 / 機能不全）に至らぬように内科的又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象。また、人工妊娠中絶、自然流産又は死産も医学的に重要な事象とした。このような事象の例として、救急外来又は自宅で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院に至らない血液疾患又は痙攣、若しくは薬物依存又は薬物乱用の発症が該当する。

有害事象の重症度

有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）（Version 4.0）（表 2.7.4-3）（以下「NCI CTCAE」）の臨床的な毒性基準の表に従い治験責任医師が評価した。

表 2.7.4-3. 評価資料及び参考資料とした試験での有害事象の重症度の定義

グレード	定義 ^a
グレード1	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要しない
グレード2	中等症；最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する；身の回り以外の年齢相応の日常生活動作の制限 ^b
グレード3	重症又は医学的に重大であるが，直ちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能 / 動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 ^c
グレード4	生命を脅かす；緊急処置を要する
グレード5	有害事象による死亡

a. 有害事象の重症度の定義（セミコロン [;] は同一グレード内の基準での「又は」の意味を示す。）

b. 身の回り以外の日常生活動作とは，食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす。

c. 身の回りの日常生活動作とは，入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす。

治験薬との因果関係

治験責任医師は以下の定義を用いて有害事象と治験薬の投与との因果関係を評価した。

関連あり 治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象

関連なし 治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象

治験薬との因果関係の判定において，「関連あり」と判定された有害事象は，治験薬との因果関係があるものとして取り扱い，「関連なし」と判定された有害事象は，治験薬との因果関係がないものとして取り扱った。また，治験責任医師による判定が報告されなかった有害事象又は評価不能と判断された有害事象は，治験薬との因果関係があるものとして「関連あり」として取り扱った。

治験責任医師が重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した場合，治験責任医師に当該事象の「その他」の原因を報告するよう依頼した。

臨床検査値測定用検体の測定

採取した血液学的検査用及び血液生化学的検査用の血液検体並びに尿検査用の尿検体は、中央検査機関で測定した。

2.7.4.1.1.3 統計解析

安全性データは、国内 M15-594 試験及び M15-828 試験、並びに海外 M13-583 試験について試験ごとに個別に解析した。各試験で実施した統計解析の内容は、各試験の治験総括報告書（以下「CSR」）内の統計解析計画書に記載した。いずれの試験でも、治験薬を1回以上投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。

また、国内（M15-594 試験及び M15-828 試験）で GLE/PIB を投与した被験者を統合して、安全性データを解析した（表 2.7.4-4）。統合安全性解析の結果は、重度の腎機能障害を有しない被験者、重度の腎機能障害を有する被験者及び被験者全体で示した。重度の腎機能障害を有しない被験者は、更に肝硬変の有無別に示した。重度の腎機能障害とは、スクリーニング来院時の eGFR（日本人向けに調整した Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] により算出）が 30 mL/min/1.73 m² 未満と定義した。国内 M15-594 試験の各被験者の肝硬変の有無は、治験責任医師の判断に従い、スクリーニング来院時に電子症例報告書（eCRF）で収集した回答に基づいて決定した。国内 M15-828 試験では肝硬変の被験者を除外したため、この試験のすべての被験者が非肝硬変の被験者と分類された。

表 2.7.4-4. 国内試験（M15-594 試験及び M15-828 試験）の安全性統合解析

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	

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

b. Includes 2 subjects with cirrhosis.

海外試験について、安全性データの統合解析を行った。海外試験で実施した統計解析の内容は、海外 Integrated summary of safety (ISS) の統計解析計画書に記載した。参考資料の海外 Phase 2 and 3 Analysis Set には、RBV を投与した被験者を除き、GLE 300 mg 1日1回及び PIB 120 mg 1日1回投与したすべての被験者が含まれる。また、海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では、投与期及び後観察期中に海外 M15-464 試験でプラセボ群に割付けた被験者及び海外 M13-594 試験で実薬対照群に割付けた被験者から収集したデータを除外した。

M13-576 試験は、SVR12 を達成した GLE 及び PIB を投与していない被験者を対象に、効果の持続性を評価する長期フォローアップ試験である。このため、海外 Phase 2 and 3 Analysis Set に本試験は含まれていない。

国内試験及び海外試験では、医薬品規制用語集（以下「MedDRA」）Version 19.0 を用いて有害事象を読み替えた。有害事象が発現した被験者の数及び割合を MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に集計した。被験者に MedDRA の 1 つの基本語に対して複数の有害事象が認められた場合、重症度は重症度の判定表で重症度が最も高い事象、治験薬との因果関係は最も関連性の高い事象を採用し、当該基本語に対して被験者を 1 回のみ計数した。被験者が 1 つの器官別大分類内で複数の種類の事象を報告した場合は、当該器官別大分類に対して被験者を 1 回のみ計数した。

肝臓に及ぼす本剤の影響を評価するために、関連のある肝検査パラメータについて解析を行った（2.7.4.3.3 項）。また、肝代償不全関連事象に関する Product MedDRA Query（以下「PMQ」）を用いて、肝代償不全関連事象（腹水、肝性脳症、食静脈瘤出血又は特発性細菌性腹膜炎を含む）に該当する可能性のある有害事象報告を特定し、これらの症例の肝不全への進行の有無について評価した。

肝細胞癌、肝新生物、肝癌及び遠隔転移を伴う肝癌の基本語を用いて、投与期及び後観察期中に発現した肝細胞癌の有害事象を特定した（2.7.4.2.1.5 項）。

乱用傾向に関連する有害事象は、乱用傾向の Company MedDRA Query（以下「CMQ」）を用いて特定した（2.7.4.5.7 項）。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及び総ビリルビンについて、投与期における CTCAE 毒性グレードのベースラインから最大値へのシフトテーブルにより評価を行った（2.7.4.3.3.1 項）。シフトテーブルでは、ベースライン時のグレード（0, 1, 2, 3 又は 4）に対してベースライン後（本剤投与後）の最高グレード（0, 1, 2, 3 又は 4）を示して被験者の割合を集計した。ALT 及び総ビリルビンの臨床検査値が基準値の範囲内の場合は、グレード 0 とした。

肝臓に及ぼす本剤の影響を評価するために、投与期中に臨床検査値の最大値が以下の基準に該当した被験者数及び割合を要約し、以下に示した 5 つの基準により評価を行った。

（2.7.4.3.3.1 項）。また、最初に示す 4 つの基準は、重篤な薬物肝毒性の評価（以下「eDISH」）プロット（Watkins 2011）の区分（quadrant）に該当する。

- ALT が基準値上限（以下「ULN」）の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上（Hy's quadrant）
- ALT が ULN の 3 倍以上及び総ビリルビンが ULN の 2 倍未満（Temple's corollary quadrant）
- ALT が ULN の 5 倍超（グレード 3 以上に相当）及び総ビリルビンが ULN の 2 倍未満（Temple's corollary quadrant のサブセット）
- ALT が ULN の 3 倍未満及び総ビリルビンが ULN の 2 倍以上（Gilbert's cholestasis quadrant）
- ALT が ULN の 5 倍以上及びベースラインの 2 倍以上

ULN に対する最大比率に基づいて、被験者が上記の最初の 4 つの基準 (eDISH) に該当しているかを判断した。上記基準に照らし判定する際、ALT 及び総ビリルビンは同時に測定した値である必要はなく、ベースライン後の臨床検査値が上記の基準を満たしていれば、ベースライン時の臨床検査値にかかわらず被験者を計数した。

バイタルサインの結果はベースラインからの平均変化量により評価した (2.7.4.4 項)。また、臨床的に意義があると判断される (PCS) バイタルサイン値の規定基準を満たした被験者の数及び割合を要約した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

評価資料とした試験 (M15-594 試験, M15-828 試験及び M13-583 試験) 及び参考資料とした試験 (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) の被験者の内訳及び GLE 及び PIB 曝露量の要約を以下に示す。

2.7.4.1.2.1 M15-594 試験

サブスタディ 1 及びサブスタディ 2 で無作為割付けした被験者の内訳を表 2.7.4-5 に示す。

投与群 A に無作為割付けした合計 129 例に GLE/PIB を 1 回以上投与した。投与群 A のすべての被験者が治験薬の投与を完了した。投与群 B (OBV/PTV/r) に 53 例を無作為割付けし、このうち 1 例が投与開始前に試験を中止した。また、投与群 B の 1 例が OBV/PTV/r の投与を開始し、有害事象により治験薬の投与を中止した (M15-594 試験 CSR Table 14.1 1.2.1.1)。投与群 C の 103 例及び投与群 D の 10 例に GLE/PIB を 1 回以上投与した。投与群 C に組入れた被験者のうち 100 例及び投与群 D に組入れた全被験者が GLE/PIB の投与を完了した。投与群 C の 3 例が治験薬の投与を中止し、うち 2 例は有害事象、1 例はウイルス学的治療不成功 (治療中に、HCV RNA ウイルス量が最低値と比べて $1 \log_{10}$ IU/mL を上回る高値となった場合) による中止であった (M15-594 試験 CSR Table 14.1 1.2.1.3)。

表 2.7.4-5. 被験者の内訳 (M15-594 試験)

Parameter, n	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	Arm B OBV/PTV/r 12 Weeks	Arm C GLE/PIB 12 Weeks	Arm D GLE/PIB 8 Weeks
Subjects randomized (Substudy 1) or enrolled (Substudy 2)	129	53	103	10
Subjects treated	129	52	103	10
Study drug disposition				
Completed study drugs	129	51	100	10
Prematurely discontinued study drugs	0	1	3	0
Interrupted all study drugs	0	1	1	0
Study disposition				
Completed study	23	0	1	2
Prematurely discontinued from study	1	1	1	0
Ongoing	105	52	101	8

DAA = direct-acting antiviral agent; 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 m² 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 11](#), [Table 12](#)

投与群 B の 1 例を除き、サブスタディ 1 の全被験者に治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した (表 2.7.4-6)。また、サブスタディ 2 の 3 例を除く全被験者に治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した。

表 2.7.4-6. 投与期中の投与期間 (M15-594 試験)

Parameter	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	Arm B	Arm C	Arm D
	GLE/PIB 8 Weeks N = 129	OBV/PTV/r 12 Weeks N = 52	GLE/PIB 12 Weeks N = 103	GLE/PIB 8 Weeks N = 10
Duration of treatment received, days ^b				
Mean (SD)	56.0 (0.32)	83.3 (3.52)	82.7 (8.74)	55.9 (0.32)
Median	56	84	84	56
Min – Max	54 – 57	59 – 86	14 – 86	55 – 56
Duration interval (days), n (%)				
1 – 15	0	0	1 (1.0)	0
16 – 30	0	0	1 (1.0)	0
31 – 45	0	0	0	0
46 – 60	129 (100)	1 (1.9)	0	10 (100)
61 – 75	0	0	0	0
76 – 90	0	51 (98.1)	101 (98.1)	0
> 90	0	0	0	0

DAA = direct-acting antiviral agent; Exp = experienced; 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. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² at the Screening visit.

b. Duration of exposure was defined for each subject as the last study drug dose date (for the period being summarized) minus the first study drug dose date (for the period being summarized) plus 1 day.

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

Cross reference: Study M15-594 CSR [Table 38](#), [Table 39](#)

2.7.4.1.2.2 M15-828 試験

M15-828 試験で無作為割付けした被験者の内訳を表 2.7.4-7 に示す。

合計 90 例の被験者を投与群 A に無作為割付けし、全被験者に GLE/PIB を 1 回以上投与した。投与群 A の 1 例が有害事象により治験薬の投与を中止した (M15-828 試験 CSR Table 14.1 1.2.1)。46 例の被験者を投与群 B に割付け、全被験者に SOF + RBV を 1 回以上投与した。投与群 B の 1 例が同意撤回により治験薬の投与を中止した (M15-828 試験 CSR Table 14.1 1.2.2)。

表 2.7.4-7. 被験者の内訳 (M15-828 試験)

Parameter, n	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks	Arm B SOF + RBV 12 Weeks
Subjects randomized	90	46
Subjects treated	90	46
Study drug disposition		
Completed study drugs	89	45
Prematurely discontinued study drugs	1	1
Interrupted all study drugs	1	2
Study disposition		
Completed study	9	0
Prematurely discontinued from study	2	1
Ongoing	79	45

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

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

Cross reference: Study M15-828 CSR [Table 10](#)

投与群 A と投与群 B の各 1 例を除く全被験者に、治験実施計画書に規定された期間にわたって、治験薬を投与した (表 2.7.4-8)。

表 2.7.4-8. 投与期中の投与期間 (M15-828 試験)

Parameter	HCV GT2, Noncirrhotic, DAA-Naïve	
	Arm A GLE/PIB 8 Weeks N = 90	Arm B SOF + RBV 12 Weeks N = 46
Duration of treatment received, days ^a		
Mean (SD)	55.5 (4.03)	82.4 (10.62)
Median	56	84
Min – Max	18 – 57	12 – 84
Duration interval (days), n (%)		
1 – 15	0	1 (2.2)
16 – 30	1 (1.1)	0
31 – 45	0	0
46 – 60	89 (98.9)	0
61 – 75	0	0
76 – 90	0	45 (97.8)
> 90	0	0

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. Duration of exposure was defined for each subject as the last study drug dose date (for the period being summarized) minus the first study drug dose date (for the period being summarized) plus 1 day.

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

Cross reference: Study M15-828 CSR [Table 24](#)

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

M15-594 試験及び M15-828 試験では、全体として 332 例に GLE/PIB の投与を 1 回以上行った (表 2.7.4-9)。332 例中 3 例は有害事象及び 1 例はウイルス学的治療不成功により治験薬の投与を中止した (rd170028-css-jpn [Table 2.1_2.1](#))。M15-594 試験及び M15-828 試験では、4 例を除く全被験者に治験実施計画書に規定した期間にわたって、治験薬を投与した。また、投与期中の投与期間を Cross reference: rd170028-css-jpn [Table 2.1_1](#)

表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-9. 被験者の内訳 (M15-594 試験及び M15-828 試験)

Parameter, n	Without Severe Renal Impairment ^a			With Severe Renal Impairment ^a	Overall GLE/PIB 8 and 12 Weeks
	Noncirrhotic GLE/PIB 8 and 12 Weeks	Cirrhotic GLE/PIB 12 Weeks	Total GLE/PIB 8 and 12 Weeks	GLE/PIB 8 and 12 Weeks ^b	
Subjects randomized	258	62	320	12	332
Subjects treated	258	62	320	12	332
Study drug disposition					
Completed study drugs	257	59	316	12	328
Prematurely discontinued study drugs	1	3	4	0	4
Study disposition					
Completed study	32	1	33	2	35
Prematurely discontinued from study	4	0	4	0	4
Ongoing	222	61	283	10	293

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

a. Severe renal impairment is defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m² 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 2.1.1](#)

表 2.7.4-10. 投与期中の投与期間 (M15-594 試験及び M15-828 試験)

Parameter	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	
Duration of treatment received, days ^a					
Mean (SD)	60.0 (10.38)	81.9 (11.22)	64.3 (13.63)	60.6 (10.94)	64.1 (13.55)
Median	56	84	56	56	56
Min – Max	18 – 85	14 – 86	14 – 86	55 – 84	14 – 86
Duration interval (days), n (%)					
1 – 15	0	1 (1.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
16 – 30	1 (0.4)	1 (1.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
31 – 45	0	0	0	0	0
46 – 60	218 (84.5)	0	218 (68.1)	10 (83.3)	228 (68.7)
61 – 75	0	0	0	0	0
76 – 90	39 (15.1)	60 (96.8)	99 (30.9)	2 (16.7)	101 (30.4)
> 90	0	0	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 m² 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_5](#)

2.7.4.1.2.4 M13-583 試験

M13-583 試験に組入れた全被験者 121 例に対し、治験薬の投与を 1 回以上行った。(表 2.7.4-11)。3 例が治験薬の投与を中止したが、このうち 2 例は有害事象、1 例は服薬不遵守による中止であった。

表 2.7.4-11. 被験者の内訳 (M13-583 試験)

Parameter, n	HCV GT4 – 6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks
Enrolled	121
Treated	121
Study drug disposition	
Completed study drug	118
Discontinued study drug	3
Study disposition	
Completed study	28
Discontinued study	1
Ongoing in the Post-Treatment Period at SVR ₁₂ primary analysis time	92

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; SVR₁₂ = sustained virologic response 12 weeks postdosing

Cross reference: Study M13-583 CSR [Table 6](#)

3 例を除き、全被験者に治験実施計画書に規定した投与期間にわたって治験薬を投与した (表 2.7.4-12)。

表 2.7.4-12. 投与期中の投与期間 (M13-583 試験)

Parameter	HCV GT4 – 6, Noncirrhotic GLE/PIB 12 Weeks N = 121
Duration of treatment received, days ^a	
Mean (SD)	83.3 (8.88)
Median	84
Min – Max	12 – 87
Duration interval (days), n (%)	
1 – 15	1 (0.8)
16 – 30	1 (0.8)
31 – 45	0
46 – 60	0
61 – 75	1 (0.8)
76 – 90	118 (97.5)
> 90	0
≥ 77 ^b	118 (97.5)

GLE/PIB = GLE 300 mg/PIB 120 mg once daily; GT = genotype

a. Duration of treatment = the last study drug dose date - the first study drug dose date + 1 day.
 Percentages calculated on nonmissing values.

b. Completion of treatment used in efficacy analyses, defined as study drug duration ≥ 77 days.

Cross reference: Study M13-583 CSR [Table 11](#)

2.7.4.1.2.5 海外試験の統合解析

海外 Phase 2 and 3 Analysis Set では、海外第 II 相又は第 III 相試験の合計 2369 例の被験者 (M15-462 試験の重度の腎機能障害の被験者を含む) に、8 週間、12 週間又は 16 週間にわたって、RBV 非併用下での GLE 300 mg 1 日 1 回及び PIB 120 mg 1 日 1 回の単剤又は配合剤による併用投与を 1 回以上行った (rd160155-iss [Table 2.1_1](#))。2332 例の被験者が治験実施計画書に従い、治験薬の投与を完了した。37 例 (1.6%) の被験者が治験薬の投与を中止した (rd160155-iss [Table 2.1_2.2](#))。治験薬の投与中止の主な理由は、11 例が有害事象、8 例がウイルス学的治療不成功、7 例が服薬不遵守、それぞれ 3 例が同意撤回及び追跡不能、5 例がその他であった。海外 Phase 2 and 3 Analysis Set における治験薬の投与期間を、rd160155-iss [Table 2.1_5.1.1](#) 及び [Table 2.1_7.3.1](#) に示す。