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 7
2.7.3.1.1 背景 7
2.7.3.1.2 個々の試験のデザイン及び対照群 14
2.7.3.1.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 14
2.7.3.1.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 15
2.7.3.1.2.3 海外前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験 17
2.7.3.1.2.4 全試験を通しての試験デザインの比較 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 26
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 26
2.7.3.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 38
2.7.3.2.3 海外前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験 39
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.3.3.1 試験対象集団 40
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳（評価資料） 40
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 42
2.7.3.3.2 全試験を通しての結果の比較検討 47
2.7.3.3.2.1 SVR12 48
2.7.3.3.2.2 SVR24 50
2.7.3.3.2.3 治療中のウイルス学的治療不成功 50
2.7.3.3.2.4 再燃 50
2.7.3.3.2.5 その他の評価項目 50
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 52
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
2.7.3.4.1 非臨床データ 52
2.7.3.4.2 用法・用量の設定，及び予想される効果 52
2.7.3.4.2.1 第 III 相試験での用法・用量の設定，及び投与期間の妥当性 52
2.7.3.4.2.2 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者での推奨用法 55
2.7.3.4.3 薬物–薬物相互作用 55
2.7.3.4.4 薬物–疾患相互作用 55
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 56
2.7.3.5.1 薬物動態データ 56
2.7.3.5.2 治験薬の投与終了後の治療不成功 57

2.7.3.5.3 臨床ウイルス学的評価 57
2.7.3.5.3.1 耐性解析に用いた臨床試験 57
2.7.3.5.3.2 臨床耐性株の解析方法 60
2.7.3.5.3.3 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした各臨床試験の耐性解析 60
2.7.3.5.3.3.1 国内試験及び海外試験におけるベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異の発現率 61
2.7.3.5.3.3.2 ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異の治療効果に及ぼす影響 63
2.7.3.5.3.3.3 ウイルス学的治療不成功の被験者における耐性関連変異 68
2.7.3.5.3.3.4 臨床試験で検出されたパリタプレビル及びオムビタスビルに対する HCV ジェノタイプ 1b 耐性変異と各耐性変異に対するパリタプレビル及びオムビタスビルの抗ウイルス活性 70
2.7.3.5.3.4 臨床ウイルス学的評価のまとめ 72
2.7.3.6 有効性評価の全般的概要 73
2.7.3.7 付録 74

表一覧

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料） 10
表 2.7.3-2. 臨床的有効性試験の要約（参考資料） 13
表 2.7.3-3. M[redacted]-536 試験の投与群（コホートごと） 16
表 2.7.3-4. M[redacted]-998 試験の投与群（コホートごと） 17
表 2.7.3-5. 評価資料とした試験の試験デザインの比較：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群） 20
表 2.7.3-6. 評価資料とした試験の主な選択基準：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群 / コホート） 21
表 2.7.3-7. 評価資料とした試験の主な除外基準：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群 / コホート） 22
表 2.7.3-8. 有効性の解析を行った投与群：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群） 24
表 2.7.3-9. M13-004 試験での SVR12/SVR24 達成率及び SVR12/SVR24 を達成しなかった理由（主要評価項目の解析対象集団） 28
表 2.7.3-10. M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した被験者の SVR12 及び SVR24（部分集団ごと，サブ試験 1 及び 2 の ITT 集団） 30
表 2.7.3-11. M13-004 試験で SVR12 を達成しなかった理由（サブ試験 1 及び 2 の ITT 集団） 31

表 2.7.3-12. M13-004 試験での投与終了後 12 週までの再燃（部分集団ごと，サブ試験 1 及び 2 の ITT 集団） 32
表 2.7.3-13. M13-004 試験で DB 治療期中に ALT 値の正常化が認められた被験者（サブ試験 1，ITT 集団） 33
表 2.7.3-14. M13-004 試験で DB 治療期に DAA 2 剤を投与した被験者の SVR12 達成率の部分集団解析（投与群 A，サブ試験 1 の ITT 集団） 34
表 2.7.3-15. M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した被験者でのウイルス学的反応（SVR12，部分集団ごと，サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団） 37
表 2.7.3-16. M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない被験者でのウイルス学的反応（SVR12，サブ試験 1 の投与群 A の ITT 集団及び投与群 B の OL 集団） 38
表 2.7.3-17. M[redacted]-536 試験での SVR12，SVR24 及び SVR24 を達成しなかった理由（ITT 集団） 39
表 2.7.3-18. M[redacted]-998 試験の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者での SVR12 及び SVR24（ITT 集団） 40
表 2.7.3-19. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の被験者の内訳（評価資料，無作為化割付け例又は組入れ例） 41
表 2.7.3-20. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の人口統計学的特性（評価資料，HCV ジェノタイプ 1b，安全性解析対象集団） 43
表 2.7.3-21. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験のベースラインの疾患特性（評価資料，安全性解析対象集団） 45
表 2.7.3-22. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の SVR12 及び無効の理由（ITT 集団） 49
表 2.7.3-23. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の RVR，EOTR 及び SVR4（評価資料，ITT 集団） 51
表 2.7.3-24. 耐性解析の対象とした試験の一覧 59
表 2.7.3-25. HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるベースライン時の NS3 耐性変異の発現率と国内試験及び海外試験の比較 61
表 2.7.3-26. HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるベースライン時の NS5A 耐性変異の発現率と国内試験及び海外試験の比較 62
表 2.7.3-27. ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異と対応する野生型における SVR 達成率の比較（M[redacted]-536 試験） 64
表 2.7.3-28. ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異と対応する野生型における SVR 達成率の比較（M13-004 試験） 65
表 2.7.3-29. ベースライン時に Y93H/S の単独変異又は他の変異との多重変異を持つ被験者数と SVR 達成率 68
表 2.7.3-30. PVF の被験者における NS3 及び NS5A 耐性関連変異 69

表 2.7.3-31. HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における NS3 耐性変異に対するパリタプレビルの抗ウイルス活性 71
表 2.7.3-32. HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における NS5A 耐性変異に対するオムビタスビルの抗ウイルス活性 71
表 2.7.3-33. 評価資料とした臨床試験の有効性の結果：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験 75

図一覧

図 2.7.3-1. 試験デザイン及び目標被験者数（M13-004 試験） 14
図 2.7.3-2. 試験デザイン（M[redacted]-536 試験） 16
図 2.7.3-3. 試験デザイン（M[redacted]-998 試験） 18

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
パリタプレビル/リトナビル	Paritaprevir Administered with Ritonavir	リトナビル併用パリタプレビル（図中のみ一部「ABT-450/r」として表示）
パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル	Paritaprevir Co-formulated with Ritonavir and Ombitasvir	パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの配合錠
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the Concentration-Time Curve	濃度–時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体容量指数
CL_{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum Plasma Concentration	最低血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス薬
DB	Double Blind	二重盲検（治療期）
EC_{50}	concentration required for 50% effect	50%有効濃度
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
EOTR	End of Treatment Response	投与終了時の反応
eRVR	Extended Rapid Virologic Response	持続性急速ウイルス学的反応
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GT	Genotype	ジェノタイプ（遺伝子型，表中のみ一部略語表示）
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	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance	インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IL28B	Interleukin 28B	インターロイキン 28B
IP-10	Interferon Gamma-Induced Protein 10	インターフェロンγ誘導たん白 10
ITT	Intent to Treat	包括解析（ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団）
LLN	Lower Limit of Normal	基準値下限

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
LLOD	Lower Limit of Detection	検出下限
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	糸球体濾過量を算出するための推定式
NA	Not Applicable	該当せず
non-PVF	Non-Virologic Failure	非プライマリーウイルス学的治療不成功
NS	Nonstructural Protein	非構造たん白質
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OL	Open Label	非盲検（治療期）
PCR	Polymerase Chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
pegIFN	Pegylated Interferon	ペグインターフェロン
PT	Post-Treatment	後観察（期）
PVF	Primary Virologic Failure	プライマリーウイルス学的治療不成功
QTcF	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Correction Formula	Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔
r	Ritonavir	リトナビル
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse transcriptase-Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RVR	Rapid Virologic Response	急速ウイルス学的反応
Scr	Screening	スクリーニング
SD	Standard Deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SVR	Sustained Virologic Response	持続性ウイルス学的著効
SVR12	12-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効
SVR24	24-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効
SVR4	4-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
VF	Virologic Failure	ウイルス学的治療不成功（表中のみ一部略語表示）
Wk	Week	週

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」）の持続感染の治療に併用投与する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）として，非構造たん白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビル（薬物動態学的エンハンサーとして低用量リトナビルと併用［以下「パリタプレビル/リトナビル］），オムビタスビル（NS5A 阻害剤）及び dasabuvir*（非核酸型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）を開発した。国内の臨床開発では，HCV ジェノタイプ 1b に感染した成人患者を対象に，インターフェロン（以下「IFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）の非併用下でパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与する DAA 2 剤の併用療法を検討した。国内では，HCV ジェノタイプ 1 感染患者のうち，サブタイプ 1b の感染者の割合が 97%を上回るため（Chung 2010），国内での開発には DAA 2 剤の併用療法を選択した。一方，海外では HCV サブタイプ 1a の感染者が多く，HCV ジェノタイプ 1a 又は 1b に感染した成人患者に適した治療法である RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* を投与する DAA 3 剤の併用療法を開発中である。国内における DAA 2 剤の併用療法，及び海外における DAA 3 剤の併用療法では，パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を含有した配合錠（以下「パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル」）を投与する。作用機序の異なる上記の 2 剤を併用する目的は，服薬遵守率及び持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）の達成率を向上させること，並びにウイルスの耐性化を高度に防止することである。

国内での DAA 2 剤の併用療法（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回投与）の臨床開発として，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者を対象に第 III 相試験（M13-004 試験）及び第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）を計画し，その安全性及び有効性を評価した（表 2.7.3-1）。また，海外第 II 相試験の M[redacted]-998 試験で HCV ジェノタイプ 1（1a 又は 1b）に持続感染した外国人被験者に DAA 2 剤の併用療法を行った有効性データがあるため，当該試験データを参考資料とした（表 2.7.3-2）。

評価資料

第 III 相試験の M13-004 試験では，HCV ジェノタイプ 1b に持続感染した日本人成人患者（代償性肝硬変の認められる患者を含む）の未治療例及び既治療例に，固定用量のパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（150/100/25 mg）を 1 日 1 回 12 週間投与し，安全性及び有効性を評価した（表 2.7.3-1）。M13-004 試験では，投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を有効性の主要評価項目に設定した。

第 II 相試験の M[redacted]-536 試験では，日本人成人被験者に，パリタプレビルの 2 用量（150 又は 100 mg）のどちらかをリトナビル（100 mg）及びオムビタスビル（25 mg）と共に 1 日 1 回併用投与し，安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価した（表 2.7.3-1）。投与期間は HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では 12 週間又は 24 週間，ジェノタイプ 2 感染被験者では 12

*新薬承認情報提供時に置き換え

週間とした。M[redacted]-536 試験では，投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）を有効性の主要評価項目に設定し，SVR12 を副次的評価項目に設定した。本試験には，既治療例のうち肝硬変の認められない被験者を組入れた。本概要では，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したデータを主に評価する。

参考資料

海外で実施した前期第 II 相試験の M[redacted]-998 試験では，HCV ジェノタイプ 1（1a 又は 1b），2，又は 3 に感染した肝硬変の認められない未治療例に，RBV（体重換算量）併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル（200 mg 以下 /100 mg）及びオムビタスビル（25 mg）を併用投与し，抗ウイルス活性，安全性，及び薬物動態を評価した（表 2.7.3-2）。M[redacted]-998 試験では，SVR12 を副次的評価項目に設定した。本概要では，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 非併用下でパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを 12 週間投与したデータを主に示した。

本概要における有効性データ

本概要では，国内試験で HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に RBV 非併用下で DAA 2 剤（パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）を 12 週間投与したデータを評価資料とした。また，国内の HCV ジェノタイプ 1 感染患者に DAA 2 剤を投与したときの有効性を裏付けるため，海外試験で HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に RBV 非併用下で DAA 2 剤（パリタプレビル 200 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）を 12 週間投与したデータを参考資料とした。上記の臨床試験の要約を表 2.7.3-1 及び表 2.7.3-2 に，治験総括報告書（以下「CSR」）を 5.3 項に示す。

その他の試験の有効性データ

ベースライン時の NS3 及び NS5A 領域のアミノ酸変異の発現頻度の国内試験（M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験）及び海外試験（M[redacted]-652 試験，M[redacted]-393 試験，M[redacted]-998 試験，M[redacted]-646 試験，M[redacted]-098 試験，M[redacted]-099 試験，M[redacted]-961 試験及び M[redacted]-389 試験）の比較，M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験における治療結果に対するベースライン時の耐性変異の及ぼす影響の統合解析及びウイルス学的治療不成功の被験者における耐性関連変異の解析，臨床試験で検出された HCV ジェノタイプ 1b 変異に対するパリタプレビル及びオムビタスビルの *in vitro* 抗ウイルス活性について検討した（2.7.3.5.3 項）。用法・用量の設定には国内及び海外試験データを利用し，これらは 2.7.3.4 項及び 2.7.2 項に示した。

いずれの臨床試験も，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH），医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），及びヘルシンキ宣言の倫理的概念に準拠した。規制当局のガイダン

ス及び科学的助言（1.13 項）を開発計画に反映し，申請時に必要なデータが得られることを確実にした。

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 III 相試験								
M13-004 試験 (5.3.5.1-1 項) / 54 施設/ 国内/ 12 週間/ 継続中	2013 年 12 月 25 日 登録完了 2014 年 10 月 30 日及び 2015 年 2 月 2 日 [b] 363 例 / 312 例	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照 (サブ試験 1) 非盲検 (サブ試験 2)	サブ試験 1 (GT1b，肝硬変なし)： 投与群 A： パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 B： パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルのプラセボを 12 週間投与後，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 サブ試験 2 (GT1b，代償性肝硬変)： 投与群 C： パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。	HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない日本人患者の未治療例のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す患者を対象として，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの 12 週間投与終了後の SVR12 達成率を，テラプレビルと pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて，臨床的に適切な閾値と比較する。 また，HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない日本人患者に，DAA を 12 週間併用投与したときの安全性もプラセボと比較検討する。	DB 治療期 投与群 A： 215 例 / 209 例 投与群 B： 106 例 / 106 例 OL 治療期 投与群 C： 42 例 / 41 例	投与群 A： 80 例 / 135 例 62.0 (29 – 76) 投与群 B： 47 例 / 59 例 63.5 (27 – 75) 投与群 C： 20 例 / 22 例 64.5 (38 – 76)	HCV GT1b に感染した 18–75 歳の日本人成人患者の IFN 製剤による未治療例及び既治療例 (代償性肝硬変患者を含む) 。	SVR12： 投与群 A の IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量 (100000 IU/mL 以上) を示す肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，63%を上回った場合，優越性が示されたこととする。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 II 相試験								
M[redacted]-536 試験 (5.3.5.1-2 項) / 19 施設/ 国内/ 12 週間又は 24 週間/ 終了	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 110 例 / 96 例	無作為化， 非盲検，並行群間	コホート 1 (GT1b)： 投与群 1：パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 2：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 3：パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 投与群 4：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 コホート 2 (GT2)： 投与群 5：パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 6：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。	HCV GT1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 又はパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を GT1b では 12 週間又は 24 週間，GT2 では 12 週間併用したときの，安全性及び抗ウイルス活性 (SVR24) を評価する。	投与群 1： 18 例 / 18 例 投与群 2： 18 例 / 17 例 投与群 3： 19 例 / 18 例 投与群 4： 18 例 / 18 例 投与群 5： 19 例 / 12 例 投与群 6： 18 例/ 17 例	投与群 1： 10 例 / 8 例 59.5 (24 – 70) 投与群 2： 11 例 / 7 例 58.5 (33 – 72) 投与群 3： 7 例 / 12 例 63.0 (46 – 72) 投与群 4： 8 例 / 10 例 59.0 (31 – 69) 投与群 5： 7 例 / 12 例 65.0 (46 – 74) 投与群 6： 8 例 / 10 例 65.5 (49 – 71)	HCV GT1b (既治療例の無反応例又は部分反応例) 及び GT2 (既治療例の無反応例，部分反応例又は再燃例) に感染した肝硬変の認められない日本人成人患者で pegIFN/RBV による既治療例。	治験薬を投与した全被験者での SVR24 達成率。

DAA：パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビル，DB：二重盲検，GT：ジェノタイプ，HCV：C型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），OL：非盲検，pegIFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，SVR24：治験薬の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. 本概要では，データベースロック時点の状況を示した。

b. 中間解析（承認申請及び承認申請後の追加報告）のデータベースロックを行った日付を示した。

表 2.7.3-2. 臨床的有効性試験の要約（参考資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-998 試験 (5.3.5.2-1 項) / 15 施設/ 米国/ 12 週間/ 終了	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 61 例 / 60 例	非盲検，2 群逐次	投与群 1： パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与 + RBV 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与。 コホート I：GT1 コホート II：GT2 コホート III：GT3 投与群 2： パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与。 コホート IV：GT1 コホート V：GT2 コホート VI：GT3	HCV GT1，2 又は 3 に感染した成人患者の未治療例を対象として，非絶食下かつ RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを 12 週間併用投与したときの安全性及び抗ウイルス活性 (投与 4 週時かつ投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満の被験者の割合) を検討する。	投与群 1 コホート I：10 例 / 10 例 II：10 例 / 10 例 III：10 例 / 8 例 投与群 2 コホート IV：10 例 / 10 例 V：10 例 / 8 例 VI：11 例 / 3 例	投与群 1 コホート I：2 例 / 8 例 50.0 (22 – 58) II：8 例 / 2 例 51.5 (37 – 64) III：7 例 / 3 例 35.5 (23 – 61) 投与群 2 コホート IV：3 例 / 7 例 45.0 (36 – 56) V：7 例 / 3 例 58.0 (27 – 65) VI：7 例 / 4 例 54.0 (36 – 58)	HCV GT1，2 又は 3 に感染した 18–65 歳の成人患者 (男女) の未治療例。	治験薬を投与された全被験者のうち，投与 4 週時及び投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合。

GT：ジェノタイプ，HCV：C 型肝炎ウイルス，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RBV：リバビリン，RNA：リボ核酸

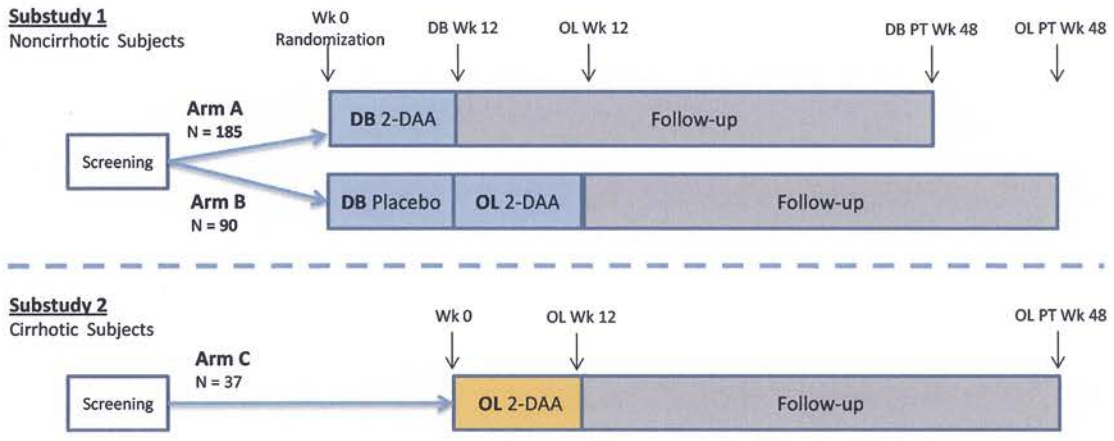
2.7.3.1.2 個々の試験のデザイン及び対照群

2.7.3.1.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験の試験デザインの要約を表 2.7.3-1 に示す。本試験は，代償性肝硬変の認められる被験者を含め，HCV サブジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者の未治療例及び既治療例を対象としてパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（150/100/25 mg）の 1 日 1 回 12 週間投与を評価する第 III 相多施設共同試験であり，現在も継続中である。本試験では，IFN（α，β又はペグインターフェロン［以下「pegIFN」］）の単独療法，又は RBV との併用療法（以下「IFN 製剤による前治療（又は治療）」）で，治療不成功となった患者を既治療例とした。本試験は，図 2.7.3-1 に示すように 2 つのサブ試験で構成した。サブ試験 1 は，肝硬変の認められない患者を組入れ，無作為化二重盲検プラセボ対照の試験デザインで実施した。サブ試験 1 では，DAA 2 剤を投与する投与群 A 又はプラセボを投与する投与群 B に 2：1 の比率で被験者の無作為化割付けを行い，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回 12 週間投与した。投与群 B では，プラセボの 12 週間投与に引き続き，実薬の 12 週間投与を行った。サブ試験 2 は，代償性肝硬変の認められる患者を組入れ，非盲検単一投与群（投与群 C）の試験デザインで実施した。

サブ試験 1 では，前治療の有無（未治療例又は既治療例）を層別因子とした割付を行った。未治療例では，ウイルス量（低ウイルス量，高ウイルス量）も層別因子とした。低ウイルス量及び高ウイルス量については，それぞれ HCV リボ核酸（以下「RNA」）量が 100000 IU/mL 未満及び 100000 IU/mL 以上と定義した。高ウイルス量の被験者では，更に IFN 製剤による治療の適格性（適格例，不適格例）も層別因子とした。既治療例では，IFN 製剤による前治療時の効果（IFN 製剤による前治療での無効例，再燃例又は不耐容例）を層別因子とした割付を行った。

図 2.7.3-1. 試験デザイン及び目標被験者数（M13-004 試験）



Arm：投与群，DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DB：二重盲検（治療期），OL：非盲検（治療期），PT：後観察期，Wk：週

注：2-DAA（DAA 2 剤）の表示箇所では，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回投与した。

投与群 A，B 及び C は並行して組入れた。

主要評価項目の解析は，本試験の組入れ時に実薬を割付けた（サブ試験 1 での二重盲検下の投与，又はサブ試験 2 での非盲検下の投与）すべての被験者が，治験薬の投与終了後 12 週時の来院を完了した，又は試験参加を中止した後で行い，その結果を本概要に示した。また，投与群 A 及び C のすべての被験者が，治験薬の投与終了後 24 週時の来院を完了，又は試験参加を中止すると共に，投与群 B のすべての被験者が，治験薬の投与終了後 12 週時の来院を完了，又は試験参加を中止した後で追加解析を行った。追加解析では，投与群 A の肝硬変の認められない被験者（二重盲検下で実薬を投与），及び投与群 C の代償性肝硬変の認められる被験者（非盲検下で実薬を投与）の SVR24 データ，並びに投与群 B の代償性肝硬変の認められない被験者（二重盲検下でプラセボを投与した後，非盲検下で実薬を投与）の SVR12 データを要約した。本試験に組入れたすべての被験者に投与終了後 48 週間の後観察を行い，安全性，HCV RNA，ウイルス耐性変異の発現及び / 又は持続，並びに患者報告アウトカムを評価した（一部の被験者で継続中）。

主要評価項目は次のとおり設定した。

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

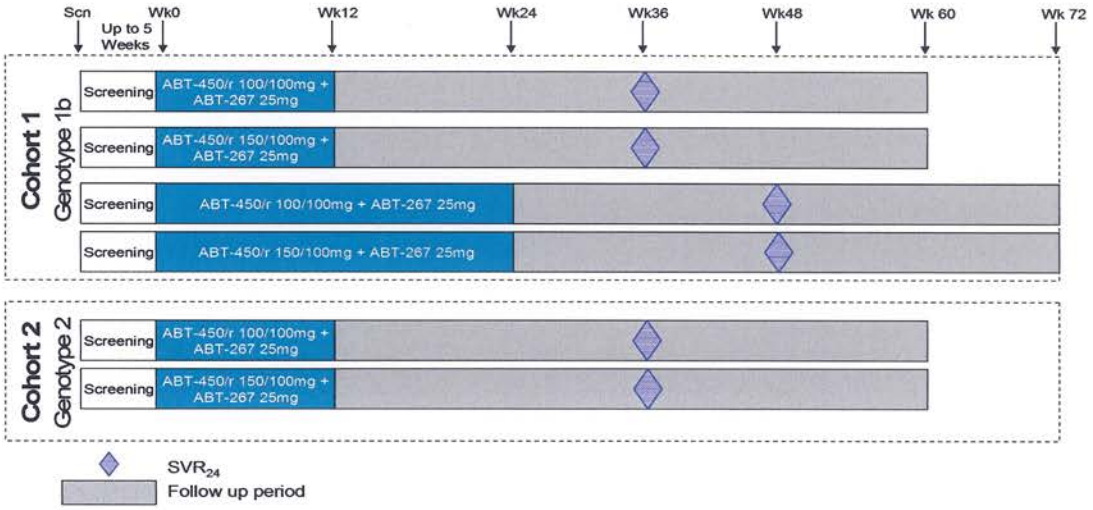
2.7.3.1.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験の試験デザインの要約を表 2.7.3-1 に示す。

本試験では，ジェノタイプ別に 2 コホートを設定し，両コホートとも非盲検下で治験薬を投与した。コホート 1 には HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を，コホート 2 には HCV ジェノタイプ 2 感染患者を組入れた。コホート 1 では 4 投与群を設定し，各投与群に pegIFN/RBV による前治療の部分反応例及び無反応例（5 例以上）を組入れ，コホート 2 では 2 投与群を設定し，pegIFN/RBV による前治療の無反応例，部分反応例及び再燃例を組入れた（表 2.7.3-3）。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者（コホート 1）は，前治療時の効果（無反応例及び部分反応例）に基づいて層別化の上，1：1：1：1 の比率で投与群 1，2，3 又は 4 のいずれかに無作為化割付けを行った。本試験に組入れたすべての被験者に 48 週間の後観察を行い，HCV RNA，ウイルス耐

性変異の発現及び / 又は持続を評価した。本概要では，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者（コホート 1）の有効性データを主に評価する。本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示す。

図 2.7.3-2. 試験デザイン（M[redacted]-536 試験）



ABT-267：オムビタスビル，ABT-450/r：パリタプレビル/リトナビル，HCV：C 型肝炎ウイルス，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，Scr：スクリーニング，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR24：治験薬の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，Wk：週

表 2.7.3-3. M[redacted]-536 試験の投与群（コホートごと）

コホート	被験者集団	投与群	ジェノタイプ	目標被験者数	投与量及び投与期間
1	無反応例 部分反応例	1	1b	16 例以上	パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与
		2	1b	16 例以上	パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与
		3	1b	16 例以上	パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 24 週間投与
		4	1b	16 例以上	パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 24 週間投与
2[a]	無反応例 部分反応例 再燃例	5	2	16 例以上	パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与
		6	2	16 例以上	パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与

pegIFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン

a. 本概要では，コホート 2 のデータを示していない。

注：pegIFN/RBV 既治療例のみを対象とした。

本試験の有効性の主要評価項目は，治験薬を投与した被験者に対する SVR24（治験薬の投与終了後 24 週時点の HCV RNA 量の定量下限［以下「LLOQ」］未満への低下）が認められた被験者の割合（百分率）とした。

2.7.3.1.2.3 海外前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験

M[redacted]-998 試験の試験デザインの要約を表 2.7.3-2 に示す。本試験では HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染患者を 2 投与群（投与群 1 及び 2）に逐次組入れ（表 2.7.3-4），すべての被験者にパリタプレビル/リトナビル（200 mg 以下 /100 mg）及びオムビタスビル（25 mg）を 1 日 1 回投与した。投与群 1 は RBV 併用下で，投与群 2 は RBV 非併用下で，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを 12 週間投与した。本概要では，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 非併用下で DAA 2 剤を 12 週間投与した投与群 2 のコホート IV の有効性データのみを示す。本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-4. M[redacted]-998 試験の投与群（コホートごと）

投与群	コホート	ジェノタイプ	被験者数	投与量及び投与期間
1	I	1	10	パリタプレビル/リトナビル 200 mg 以下 /100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，並びに RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg の 1 日 2 回経口投与
	II	2	10	パリタプレビル/リトナビル 200 mg 以下 /100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，並びに RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg の 1 日 2 回経口投与
	III	3	10	パリタプレビル/リトナビル 200 mg 以下 /100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，並びに RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg の 1 日 2 回経口投与
2	IV	1	10	パリタプレビル/リトナビル 200 mg 以下 /100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与
	V	2	10	パリタプレビル/リトナビル 200 mg 以下 /100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与
	VI	3	10	パリタプレビル/リトナビル 200 mg 以下 /100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与

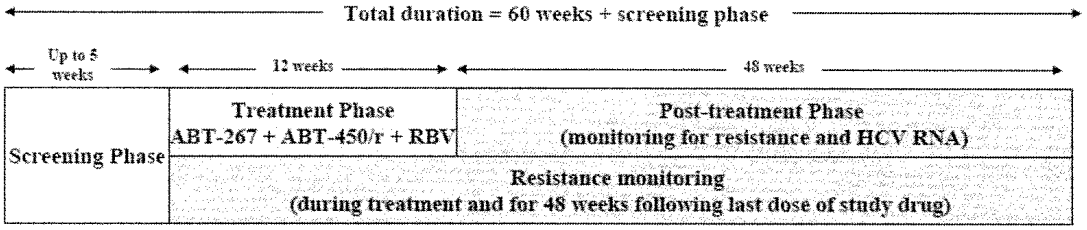
RBV：リバビリン

a. RBV の 1 日量は 1000 mg（体重 75 kg 未満の場合）又は 1200 mg（体重 75 kg 以上の場合）で，1 日 2 回経口投与した。

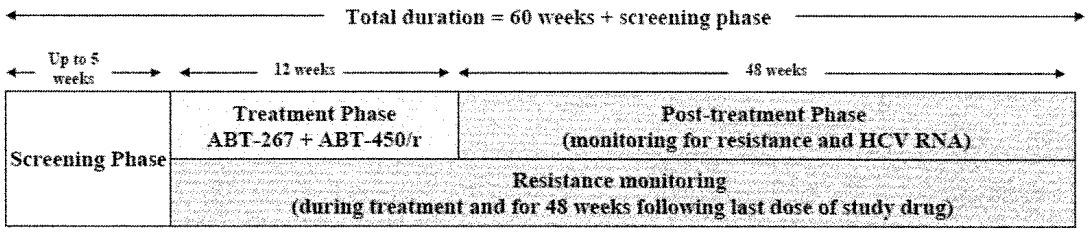
注：パリタプレビルの用量は，評価時点で利用できる安全性データに基づいて，150 mg 又は 100 mg へ減量する可能性があったが，すべての被験者への用量は 200 mg となった。

図 2.7.3-3.　　試験デザイン（M[redacted]-998 試験）

投与群 1



投与群 2



ABT-267：オムビタスビル，ABT-450/r：パリタプレビル/リトナビル，HCV：C 型肝炎ウイルス，RNA：リボ核酸

有効性の主要評価項目は，HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下が投与 4 週から 12 週時まで持続（持続性急速ウイルス学的反応［eRVR］）した被験者の割合（百分率）とし，副次的評価項目として SVR12 を評価した。本概要では，SVR12 に重点を置いて有効性の結果を検討する。

2.7.3.1.2.4　全試験を通しての試験デザインの比較

本概要で検討する試験のうち，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者の投与群を設定した臨床試験のデザインの要約を表 2.7.3-5 に示す。日本人患者を対象とした第 III 相試験である M13-004 試験のサブ試験 1（対象：肝硬変の認められない患者）は，二重盲検でプラセボを対照とし，サブ試験 2（対象：代償性肝硬変の認められる患者）は，非盲検で対照群を設定しなかった。M13-004 試験には未治療例と既治療例の両方を組入れ，治験薬の投与期間はすべての被験者で 12 週間とした。日本人患者を対象とした第 II 相試験の M[redacted]-536 試験は，非盲検で対照群を設定しなかった。M[redacted]-536 試験には既治療例のみを組入れ，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者での治験薬の投与期間は，12 週間又は 24 週間とした。

両試験共に，前治療時の効果を既治療例の無作為化割付け時の層別因子とした。また，M13-004 試験では，ベースラインのウイルス量及び IFN 製剤による治療の適格性も無作為化割付け時の層別因子とした。

表 2.7.3-5. 評価資料とした試験の試験デザインの比較：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群）

	評価資料	
試験デザインの設定項目	M13-004	M[redacted]-536
主要評価項目の対象集団	日本人	日本人
主要評価項目	SVR12	SVR24
用法・用量	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg，1 日 1 回	パリタプレビル 100 mg 又は 150 mg，共にリトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg と併用，1 日 1 回
治験薬の製剤	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの配合剤（錠剤）。1 錠にパリタプレビル 75 mg，リトナビル 50 mg 及びオムビタスビル 25 mg を含有する。	パリタプレビル 50 mg を含有する錠剤 リトナビル 100 mg を含有するカプセル剤 オムビタスビル 25 mg を含有する錠剤
治療期間	12 週間	コホート 1，投与群 1 及び 2：12 週間 コホート 1，投与群 3 及び 4：24 週間
有効性評価の対照群	主要評価項目の解析対象集団における，ヒストリカルコントロールのデータ（テラプレビル及び pegIFN/RBV の併用療法の SVR 達成率に基づく臨床的な閾値）との比較	対照群の設定なし
無作為化割付け	肝硬変なし：2：1 の比率で実薬又はプラセボに無作為化割付け 肝硬変あり：規定なし	コホート 1： 1：1：1：1 の比率で投与群 1，2，3 又は 4 に無作為化割付け
層別割付の層別因子	肝硬変なし： - HCV 感染に対する前治療の有無（未治療例，既治療例） - 既治療例では，IFN 製剤による前治療時の効果（無効例，再燃例，不耐容例） - 未治療例では，ウイルス量[a]（高ウイルス量，低ウイルス量）及び IFN 製剤による治療の適格性（適格例，不適格例） 肝硬変あり： 該当せず	前治療時の効果（ジェノタイプ 1b では無反応例又は部分反応例）
盲検化	肝硬変なし：組入れ後 12 週間は二重盲検 肝硬変あり：規定なし	規定なし

HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），pegIFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，SVR24：治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. 高ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と，低ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満と定義した。

評価試験とした第 II 相試験である M[redacted]-536 試験，及び第 III 相試験である M13-004 試験には類似した患者集団（HCV ジェノタイプ 1b に感染した 18 歳から 75 歳まで被験者）を組入れた。M[redacted]-536 試験には肝硬変の認められない既治療例のみを組入れたが，M13-004 試験には代償性肝硬変の認められる患者も含めて未治療例と既治療例を組入れた（表 2.7.3-6）。除外基準は，被験者へのリスクを少なくすること，並びに有効性及び安全性のデータの解釈の複雑化を避けることを目的に，表 2.7.3-7 の項目を設定した。

表 2.7.3-6. 評価資料とした試験の主な選択基準：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群 / コホート）

	評価資料		
	M13-004		M[redacted]-536
選択基準	投与群 A 及び B	投与群 C	コホート 1
肝硬変の認められない患者	X	--	X
代償性肝硬変の認められる患者	--	X	--
18 歳以上 75 歳以下	X	X	X
未治療例及び既治療例	X[a]	X[a]	--
既治療例のみ	--	--	X[b]

IFN：インターフェロン，pegIFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン

a. M13-004 試験では，IFN 製剤による前治療（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独療法，又は RBV との併用療法）での無効例，再燃例及び不耐容例を既治療例とした。

b. M[redacted]-536 試験では，pegIFN/RBV による前治療の無反応例及び部分反応例を既治療例とした。

表 2.7.3-7. 評価資料とした試験の主な除外基準：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群 / コホート）

	評価資料		
	M13-004		M[redacted]-536
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 C	コホート 1
妊娠中又は妊娠を計画する，あるいは授乳中の女性	X	X	X
スクリーニング時の HBsAg 又は抗 HIV 抗体の検査結果が陽性の患者	X	X	X
CYP3A を強力に誘導することが知られる物質を摂取し，その物質の摂取から本試験における治験薬の投与開始まで 2 週間が経過していない患者	X	X	--
CYP3A 又は OATP1B1 を強力に誘導又は阻害することが知られる物質を摂取し，その物質の摂取から本試験における治験薬の投与開始まで一定の期間が経過していない患者	X	X	X
ホルモン避妊薬の使用	X	X	X
肝庇護薬の使用	--	--	X
HCV への感染以外に肝疾患の原因がある患者	X	X	X
HCV 感染以外に臨床的に重大な異常がある患者	X	X	X
固形臓器の移植歴	X	X	--
肝硬変の認められない患者での基準			
- 肝硬変を示す何らかの臨床的所見又は既往歴がある患者	X	NA	X
- 臨床的に重大な心電図異常が認められた患者，又は心拍数補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec を上回った患者	X	NA	X
- 血小板数が 90000/mm^3 未満	X	NA	X
- METAVIR スコアが 3 未満，又は Ishak スコアが 4 未満である場合は，血小板数が LLN 未満 METAVIR スコア [a] が 3 又は Ishak スコアが 4 の場合は，血小板数が 120000/mm^3 未満	NA	--	X
- 血小板数が 120000/mm^3 未満	NA	--	--
代償性肝硬変の認められる患者での基準			
- 臨床的に重大な心電図異常が認められた患者，又は心拍数補正 QT 間隔（QTcF）が 470 msec を上回った患者	NA	X	NA
- 本試験の組入れ以前に，Child-Pugh 分類で B 又は C に該当する所見が認められている患者。腹水，静脈瘤出血又は肝性脳症などの肝代償不全の臨床上の既往がある患者	NA	X	NA
- 画像検査で肝細胞癌が認められた患者	NA	X	NA
- 血小板数が 60000/mm^3 未満，アルブミンが 2.8 g/dL 未満，及び / 又は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上	NA	X	NA

	評価資料		
	M13-004		M[redacted]-536
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 C	コホート 1
日本人向けに調整した MDRD 式で算出した eGFR が 50 mL/ 分 /1.73 m^2 未満	X	X	--
CL_{cr} が 50 mL/min 未満	--	--	X

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス，CYP：チトクロム P450，eGFR：推算糸球体濾過量，HBsAg：B 型肝炎ウイルス表面抗原，HCV：C 型肝炎ウイルス，HIV：ヒト免疫不全ウイルス，LLN：基準値下限，MDRD：Modification of Diet in Renal Disease（糸球体濾過量を算出するための推定式），NA：該当せず，OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド，QTcF：Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔

a. M12-536 試験では METAVIR 又は新犬山分類の肝線維化のスコアでの基準を設定した。

解析方法：

本概要には，評価資料とした国内試験 2 試験で，DAA 2 剤（RBV 非併用下でのパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与）を投与した HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者の有効性データを示した（表 2.7.3-8）。2.7.3.1.1 項に記載したとおり，データは各臨床試験ごとに示した。用法・用量の妥当性，及びウイルス耐性の項には，国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験で，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に上記の投与群以外（パリタプレビルの用量が 100 mg の投与群や 24 週間投与群）で DAA 2 剤を投与したデータも示した。

有効性の評価項目は，無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団（intent-to-treat 集団，以下「ITT 集団」）を解析対象とした。評価資料とした M13-004 試験では，多くの評価項目で ITT 集団の部分集団での解析を行った。部分集団は，割付け時の層別因子に基づいて設定した。主要評価項目の解析対象集団は，ITT 集団のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す肝硬変の認められない未治療例とした。副次的評価項目の解析では，DAA 2 剤を投与した ITT 集団のうち，以下の部分集団の要約統計量も算出した。

- 肝硬変の認められない未治療例－低ウイルス量
- 肝硬変の認められない未治療例－IFN 製剤による治療の不適格例
- 肝硬変の認められない既治療例－IFN 製剤による前治療での再燃例
- 肝硬変の認められない既治療例－IFN 製剤による前治療での無効例
- 肝硬変の認められない既治療例－IFN 製剤による前治療での不耐容例
- 代償性肝硬変の認められる被験者

M13-004 試験で投与群 B の被験者に二重盲検下でプラセボを投与した結果は，有効性の評価において，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値の正常化の解析時に，比較対照群として使用した。また，投与群 B で非盲検治療期（以下「OL 治療期」）に DAA 2 剤を非

盲検下で投与した被験者（サブ試験 1 の投与群 B の非盲検集団［以下「OL 集団」］）の SVR12 達成率を算出した（全体，未治療例及び既治療例）。

表 2.7.3-8. 有効性の解析を行った投与群：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b の投与群）

試験の相	試験番号	解析対象集団	有効性を検討した投与群
評価資料			
第 III 相	M13-004	HCV ジェノタイプ 1b 感染患者の未治療例及び既治療例（代償性肝硬変の認められる被験者を含む）	サブ試験 1（肝硬変の認められない被験者） 投与群 A：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与 投与群 B：プラセボの 12 週間投与後，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与[a] サブ試験 2（代償性肝硬変の認められる被験者） 投与群 C：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与
第 II 相	M[redacted]-536	HCV ジェノタイプ 1b 感染患者の肝硬変の認められない既治療例	投与群 2：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，HCV：C 型肝炎ウイルス

a. 投与群 B の被験者に二重盲検下でプラセボを投与した結果は ALT 値の正常化の解析時に比較対照群として使用した。投与群 B の被験者に DAA 2 剤を非盲検下で投与した後の SVR12 達成率を算出した。

各試験では，中央検査機関でロシュ社のコバス TaqMan®リアルタイム逆転写 PCR（RT-PCR）アッセイ v2.0 を用いて血漿中 HCV RNA 量を測定した。この測定方法の検出下限（以下「LLOD」）は 15 IU/mL で，LLOQ は 25 IU/mL である。HCV RNA が検出されたが定量不能であった場合は「< 25 IU/mL HCV RNA detected（25 IU/mL 未満の HCV RNA を検出）」，検出不能であった場合は「HCV RNA not detected（HCV RNA を検出せず）」として，データベースに記録した。

HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満の場合は「HCV RNA < LLOQ（HCV RNA が LLOQ 未満）」と示した。これは，「HCV RNA not detected（HCV RNA を検出せず）」及び「< 25 IU/mL HCV RNA detected（25 IU/mL 未満の HCV RNA を検出）」を含む。25 IU/mL 以上の定量可能な値の場合は「HCV RNA ≥ LLOQ（HCV RNA が LLOQ 以上）」と示した。

各試験の主要評価項目は以下のとおり設定した。

- M13-004 試験：SVR12
- M[redacted]-536 試験：SVR24

M[redacted]-536 試験では SVR12 を副次的評価項目として設定した。
主要評価項目及び関連するウイルス学的評価項目の定義は以下のとおりとした。

- SVR12：治験薬の最終投与から SVR12 の評価時（治験薬［実薬］の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点）まで HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下が持続すること。
- 治療中のウイルス学的治療不成功：HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中の任意の時点で HCV RNA 量が LLOQ 以上となった（HCV RNA 量が 2 回連続で LLOQ 以上を示した場合と定義）ことが確認されること。HCV RNA 量の最低値からの増加（HCV RNA 量が 2 回連続で最低値と比べ 1 $\log_{10}$ IU/mL を上回る高値が認められた場合と定義）が確認されること。投与 6 週（投与 36 日以降）の時点で，治験薬の投与中にもかかわらず HCV RNA 量が LLOQ 未満にならないこと。
- 投与終了後 12 週までの再燃：治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬（実薬）の実際の投与終了から投与終了後 12 週まで（SVR12 の評価時を含む）に測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となること。特に指定しない限り，投与終了後 12 週までの再燃を示す。
- SVR24：治験薬の最終投与から SVR24 の評価時（治験薬［実薬］の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点）まで HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下が持続すること。
- 急速ウイルス学的反応（以下「RVR」）：投与 4 週の評価時に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下すること。
- 投与終了時の反応（以下「EOTR」）：投与終了時に HCV RNA 量が LLOQ 未満であること。
- SVR4：治験薬の最終投与から SVR4 の評価時（治験薬［実薬］の実際の最終投与から 4 週間が経過した時点）まで HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下が持続すること。

M13-004 試験では，有効性の主要評価項目を SVR12 達成率とした。主要評価項目である SVR 達成率の解析では，二項分布の正規近似を用いて両側 95%信頼区間下限を算出し，臨床的に適切なヒストリカルコントロールの閾値である 63%と比較した。閾値は，以下に示すとおり，熊田らの文献データに基づいて設定した（Kumada 2012）。

- 肝硬変の認められない未治療例のうち，高ウイルス量を示す被験者に，テラプレビル，pegIFN 及び RBV（以下「pegIFN/RBV」）を投与した結果，SVR 達成率は 73%（92/126 例）であった。
- IFN 非併用下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与することで，安全性及び忍容性の面での有益性も期待できるため，臨床的に適切な閾値として，テラプレビル及び pegIFN/RBV の投与で認められたヒストリカルコントロールより 10%低い SVR 達成率を設定することが妥当と考えられた。

SVR 達成率及び二項分布の正確な対応する両側 95%信頼区間は，M[redacted]-536 試験でも算出したが，ヒストリカルコントロールとの比較は行わなかった。
各試験での解析方法の詳細は，各試験の CSR に含まれる統計解析計画書に示す。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

評価資料とした試験結果の要約を表 2.7.3-33 に示す。

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの安全性及び有効性評価を目的とした国内第 III 相試験には，HCV ジェノタイプ 1b に持続感染した日本人成人患者の未治療例又は既治療例のうち，肝硬変の認められない患者 321 例を組入れ，無作為化割付けを行い，二重盲検治療期（以下「DB 治療期」）に実薬又はプラセボを投与した。また，代償性肝硬変の認められる患者 42 例を組入れ，非盲検下で治験薬を投与した。

本試験の承認申請後の追加報告書（R&D/15/0151，以下「M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）」）は，20[redacted]年[redacted]月にアッヴィ合同会社と医薬品医療機器総合機構との間で開催された[redacted]相談において，[redacted]に基づいて作成した。報告書には本試験の主要な耐性データも含めた。M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）の作成を目的としたデータベースロックは，投与群 A 及び C の被験者が，治験薬の投与終了後 24 週時の来院を完了，又は試験参加を中止すると共に，投与群 B の被験者が，非盲検下で DAA 2 剤を投与され，治験薬の投与終了後 12 週時の来院を完了，又は試験参加を中止した後で行った。

被験者の内訳

治験薬の投与中止理由で，多く認められた特定のものはなかった。肝硬変の認められない被験者では，DAA 2 剤を投与した被験者の 6/215 例（2.8%）が DB 治療期中に治験薬の投与を中止したが，プラセボを投与した被験者では 0/106 例であった（表 2.7.3-19）。中止理由の内訳は，有害事象の発現が 2 例，ウイルス学的治療不成功が 1 例，治験薬の投与に関する同意の撤回が 2 例（1 例は試験参加を継続），治験薬の投与の 8 日以上の中断（中止理由「その他」の分類，治験実施計画書の規定に基づく治験薬の投与中止）が 1 例であった。治験薬の投与を中止した 5/6 例は試験参加を継続し，後観察期間中である。代償性肝硬変の認められる被験者では，1 例が有害事象の発現により非盲検下での治験薬の投与を中止した。別の 1 例は治験薬の投与を終了したが，後観察期中に有害事象の発現により試験参加を中止した。

DB 治療期にプラセボを投与した投与群 B の全被験者 106 例が，OL 治療期の DAA 2 剤の投与を終了した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性に関しては，肝硬変の認められない被験者（サブ試験 1）の年齢の平均値は61.2 歳（DB 治療期に DAA 2 剤を投与した被験者で 61.1 歳，プラセボを投与した被験者で 61.5 歳）であり（表 2.7.3-20），65 歳以上の被験者は DAA 2 剤を投与した被験者で 40%，プラセボを投与した被験者で 44%であった。代償性肝硬変の認められる被験者（サブ試験 2）の年齢の平均値は 61.8 歳であり，65 歳以上の被験者は 50%であった。

各サブ試験で女性被験者が多く，サブ試験 1 に組入れた女性被験者の割合は 60.4%（DB 治療期に DAA 2 剤を投与した被験者で 62.8%，プラセボを投与した被験者で 55.7%）で，サブ試験 2 では 52.4%であった。

ベースラインの疾患特性に関しては，肝硬変の認められない被験者の多くが，ベースラインで高ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上，97.8%），インターロイキン 28B（以下「IL28B」）遺伝子型が non-CC 型（45.8%）などの，IFN 製剤による治療後の SVR 達成率の低下につながる特性を有していた。また，IFN 製剤による前治療で SVR を達成しなかった被験者は 35.5%（うち既治療例中の無効例は 36.8%）で，未治療例で IFN 製剤による治療に不適格の被験者は 15.9%であった（表 2.7.3-21）。

サブ試験 2 の代償性肝硬変の認められる被験者は，いずれもベースラインの Child-Pugh スコアが 5 以上であり，ベースラインのアルブミン値が 33 g/L 以上の被験者は 92.9%，ベースラインの血小板数が 90×10^9/L 以上の被験者は 71.4%であった。代償性肝硬変の認められる被験者も多くが，ベースラインで高ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上，97.6%），IL28B 遺伝子型が non-CC 型（35.7%）などの，IFN 製剤による治療後の SVR 達成率の低下につながる特性を有していた。また，IFN 製剤による前治療で SVR を達成しなかった被験者は 78.6%（うち無効例は 57.6%）であった（表 2.7.3-21）。

有効性

SVR12

主要評価項目の解析対象集団では，高い SVR12 達成率（94.6%，95%信頼区間：90.5%–98.8%）が認められた（表 2.7.3-9）。SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限は優越性の閾値として設定した 63%を上回っていた。このことから，主要評価項目を達成し，同様の集団へのテラプレビル及び pegIFN/RBV の投与で認められたヒストリカル SVR 達成率に基づいて治験実施計画書で定義した閾値と比べ，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの優越性が示された。

更に，主要評価項目の解析対象集団で，治療中のウイルス学的治療不成功以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者，及び SVR12 評価の後観察データが欠測の被験者を除外した場合の SVR12 達成率は 97.2%となり，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルが強い抗ウイルス作用を有することが示された。

主要評価項目の解析対象集団で，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者はいなかったが，6/112 例（5.4%）は SVR12 を達成しなかった。SVR12 を達成しなかった被験者の 3 例

（2.7%）は，治験薬の投与中止により SVR12 を達成せず，他の 3 例（2.8%，109 例中）は，投与終了後 12 週までに再燃が認められた。したがって，治療期及び後観察期を通じてウイルス学的治療不成功となった被験者は実質的に，主要評価項目の解析対象集団の 2.7%（3/112 例）であった。

SVR24

主要評価項目の解析対象集団の SVR24 達成率は 93.8%（105/112 例）であった（表 2.7.3-9）。この集団では，SVR24 の評価期間中に再燃が認められた 1 例（症例番号 13809）を除き，SVR12 を達成した被験者は，いずれも SVR24 を達成した。症例番号 13809 の被験者から採取したサンプルのウイルス耐性の解析結果は 2.7.3.5.3.3.3 項に示す。

主要評価項目の解析対象集団で，SVR12 の評価期間又はそれ以前にウイルス学的治療不成功となった 6/112 例以外で，ウイルス学的治療不成功となった被験者は上記のみであった。

表 2.7.3-9. M13-004 試験での SVR12/SVR24 達成率及び SVR12/SVR24 を達成しなかった理由（主要評価項目の解析対象集団）

	サブ試験 1（肝硬変なし） 有効性の主要評価項目の解析対象集団[a] DB 治療期の DAA 2 剤投与例 N = 112	
ウイルス学上の所見	SVR12	SVR24
SVR12，n/N（%）	106/112（94.6）	105/112（93.8）
95%信頼区間[b]	88.8–97.5	87.7-96.9
SVR12 を達成しなかった理由の区分		
治療中のウイルス学的治療不成功	0/112	0/112
ウイルス学的リバウンド	0/112	0/112
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成	0/112	0/112
投与終了後 12 週までの再燃[c]	3/109（2.8）	3/109（2.8）
SVR24 評価期間中の再燃[d]	NA	1/106（0.9）
治験薬の投与中止	3/112（2.7）	3/112（2.7）
SVR12/SVR24 データの欠測	0/112	0/112
その他	0/112	0/112

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与，DB：二重盲検，HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，pegIFN：ペグインターフェロン，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），NA：該当せず，RBV：リバビリン，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 又は SVR24：治験薬の実際の最終投与から 12 週間又は 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. サブ試験 1（肝硬変なし）の投与群 A（DB 治療期に DAA 2 剤を投与）における ITT 集団のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す未治療例を主要評価項目の解析対象集団とした。高ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と定義した。

b. Wilson スコア法で 95%信頼区間を算出した。
c. 投与終了後 12 週までの再燃は，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬（実薬）の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。
d. SVR24 評価期間中の再燃は，SVR12 を達成したが SVR24 の評価期間に測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。

注：DAA 2 剤は 12 週間投与した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2__1.1 及び Table 14.2__1.2，R&D/15/0416 Table 3__2.2.1 及び Table 3__2.3.1

部分集団での有効性

DAA 2 剤を投与した被験者の部分集団で SVR12 達成率は 90.5%から 100%であった（表 2.7.3-10）。未治療例全体での SVR12 達成率は 94.2%，既治療例全体では 96.1%であった。IFN 製剤による治療の不適格例，IFN 製剤による前治療での不耐容例，及び無効例を含む IFN 製剤による前治療で SVR を達成しなかった被験者などの，未治療例及び既治療例で IFN 製剤による治療の治療不能又は難治療例と考えられる集団でも高い SVR 達成率が認められた。

代償性肝硬変の認められる被験者（サブ試験 2）での SVR12 達成率は 90.5%であった。

投与群 A（肝硬変の認められない被験者）の ITT 集団の SVR24 達成率は 94.4%（203/215 例）であった（表 2.7.3-10）。投与群 A の ITT 集団では，主要評価項目の解析対象集団で SVR24 の評価期間中に再燃が認められた 1 例（症例番号 13809，2.7.3.5.3.3.3 項）を除き，SVR12 を達成した被験者（94.9% [204/215 例] ）は，いずれも SVR24 を達成した。

投与群 C（代償性肝硬変の認められる被験者）の ITT 集団で SVR12 を達成した被験者（90.5%，38/42 例）は，いずれも SVR24 を達成した。

表 2.7.3-10. M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した被験者の SVR12 及び SVR24（部分集団ごと，サブ試験 1 及び 2 の ITT 集団）

	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a]			
	SVR12		SVR24	
部分集団 [b]	n/N（%）	95%信頼区間 [c]	n/N（%）	95%信頼区間 [c]
肝硬変なし（サブ試験 1）	204/215（94.9）	91.1–97.1	203/215（94.4）	90.5–96.8
未治療例	131/139（94.2）	89.1–97.1	130/139（93.5）	88.2–96.6
主要評価項目の解析対象集団（IFN 製剤による治療の適格例－高ウイルス量 [d]）	106/112（94.6）	88.8–97.5	105/112（93.8）	87.7–96.9
低ウイルス量 [d]	6/6（100）	61.0–100	--	--
IFN 製剤による治療の不適格例	21/23（91.3）	73.2–97.6	--	--
IFN 製剤による既治療例	73/76（96.1）	89.0–98.6	73/76（96.1）	89.0–98.6
再燃例	21/22（95.5）	78.2–99.2	--	--
無効例	28/28（100）	87.9–100	--	--
不耐容例	24/26（92.3）	75.9–97.9	--	--
肝硬変あり（サブ試験 2）	38/42（90.5）	77.9–96.2	38/42（90.5）	77.9–96.2

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. 投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり）

b. 集計条件によって複数の部分集団（例：低ウイルス量と IFN 製剤による治療の不適格例）に被験者データを計上した。その結果，未治療例の部分集団ごとの被験者数の総和は，未治療例の被験者の全体数を上回っている。

c. Wilson スコア法で 95%信頼区間を算出した。

d. 高ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と，低ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満と定義した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 21，Table 14.2　1.1，Table 14.2　2.3.1，Table 14.2　2.3.2 及び Table 14.2　4.1，R&D/15/0416 Table 3　2.2.1，Table 3　2.2.2，Table 3　2.2.3

SVR12 を達成しなかった理由

DB 治療期に DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない被験者全体で，SVR12 を達成しなかった被験者は 5.1%（11/215 例）で，未治療例では 5.8%（8/139 例），既治療例では 3.9%（3/76 例）であった（表 2.7.3-11）。

代償性肝硬変の認められる被験者では，SVR12 を達成しなかった被験者は 10%未満（9.5%［4/42 例］）であり，いずれも既治療例であった。これらのうち，1 例は IFN 製剤による前治療

での再燃例として本試験に組入れ，DAA 2 剤の投与でも再燃となった。3 例は IFN 製剤による前治療での無効例として本試験に組入れ，SVR12 を達成しなかった（再燃となった被験者が 1 例，ウイルス学的治療不成功となった被験者が 1 例，治験薬の投与終了後 8 週時の HCV RNA 量が検出限界未満であったが SVR12 を評価するためのデータが欠測であった被験者が 1 例）。

表 2.7.3-11. M13-004 試験で SVR12 を達成しなかった理由（サブ試験 1 及び 2 の ITT 集団）

理由の区分，n/N（%）	肝硬変なし，DAA 2 剤の 12 週間投与[a]（サブ試験 1） 未治療例	既治療例	全被験者	肝硬変あり，DAA 2 剤の 12 週間投与[b]（サブ試験 2）
SVR12 を達成しなかった被験者	8/139（5.8）	3/76（3.9）	11/215（5.1）	4[c]/42（9.5）
治療中のウイルス学的治療不成功[d]	0/139	1/76（1.3）	1/215（0.5）	1/42（2.4）
投与終了後 12 週までの再燃	4/135（3.0）	1/74（1.4）	5/209（2.4）	2/40（5.0）
治験薬の投与中止	4/139（2.9）	1/76（1.3）	5/215（2.3）	0/42
SVR12 データの欠測	0/139	0/76	0/215	1/42（2.4）
その他	0/139	0/76	0/215	0/42

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. 投与群 A
b. 投与群 C
c. サブ試験 2 では，SVR12 を達成しなかった被験者はいずれも既治療例であった。
d. 治療中のウイルス学的治療不成功は，ウイルス学的リバウンド（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが認められた，又は治療中の任意の時点で HCV RNA 量の最低値からの増加［最低値と比べ 1 $\log_{10}$ IU/mL を上回る高値］が認められた）となった場合，又は治療を 6 週間以上行ったが HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成（治療中の HCV RNA 量がいずれも LLOQ 以上）となった場合と定義した。
e. 投与終了後 12 週までの再燃は，DB 治療期の治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬（実薬）の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2 2.1.1，Table 14.2 2.2.1，Table 14.2 2.2.2，Table 14.2 2.4.1，Table 14.2 2.4.2，Table 14.2 2.5.2 及び Table 14.2 4.4

治験薬の投与終了後 12 週時までの再燃

DAA 2 剤を投与した各部分集団で 0%から 5%の範囲の低い再燃率を示し，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルが強い抗ウイルス作用を有することが示された（表 2.7.3-12）。

治験薬の投与終了後 12 週時から 24 週時までのウイルス学的治療不成功（12 週時を含まず）

SVR12 を達成した主要評価項目の解析対象集団のうち，1 例が再燃となり SVR24 を達成しなかったが，他の被験者はいずれも SVR24 を達成した。

表 2.7.3-12. M13-004 試験での投与終了後 12 週までの再燃（部分集団ごと，サブ試験 1 及び 2 の ITT 集団）

	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a]	
	投与終了後 12 週までの再燃 [b]	
部分集団 [c]	n/N（%）	95%信頼区間
肝硬変なし（サブ試験 1）	5/209（2.4）	1.0–5.5
未治療例		
主要評価項目の解析対象集団（IFN 製剤による治療の適格例－高ウイルス量）	3/109（2.8）	0.9–7.8
低ウイルス量	0/6	0–39.0
IFN 製剤による治療の不適格例	1/22（4.5）	0.8–21.8
IFN 製剤による既治療例		
再燃例	0/21	0–15.5
無効例	0/28	0–12.1
不耐容例	1/25（4.0）	0.7–19.5
肝硬変なし（サブ試験 2）	2/40（5.0）	1.4–16.5

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与，DB：二重盲検，HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. 投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり）

b. 投与終了後 12 週までの再燃は，DB 治療期の治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬（実薬）の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。

c. 被験者数例が複数の部分集団に該当した（例：低ウイルス量の未治療例の部分集団の被験者が，IFN 製剤による前治療での不耐容例でもある場合）。その結果，肝硬変の認められない被験者では，部分集団ごとの被験者数の総和が被験者の全体数を上回っている。

注：高ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と，低ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満と定義した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2 2.2.1 及び Table 14.2 2.2.2

ALT の正常化

DB 治療期に DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない被験者のうち，ベースラインの ALT 値が高かった被験者の多くが，治験薬の投与終了時の ALT 値が基準値内であり（94.3% [116/123 例]，表 2.7.3-13），その割合はプラセボを投与した被験者と比べ，統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3-13. M13-004 試験で DB 治療期中に ALT 値の正常化が認められた被験者（サブ試験 1，ITT 集団）

	肝硬変の認められない被験者[a]-12 週間の DB 治療期	
評価項目	DAA 2 剤 N = 215	プラセボ N = 106
ALT 値の正常化が認められた被験者，n/N（%）	116/123（94.3）[b]	10/53（18.9）

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与，DB：二重盲検，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団

a. 投与群 A 及び B

b. プラセボ投与群との比較で有意差あり（Fisher の直接確率計算法，有意水準 $P = 0.001$）

注：ALT の正常化は，治療期の最終測定時に ALT が基準値上限以下の場合と定義した。ベースラインで基準値上限を上回っていた被験者のみで評価した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2 3.9

部分集団解析

第 III 相試験の M13-004 試験で DB 治療期に DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない未治療例及び既治療例では，部分集団の層別因子にかかわらず，一貫して SVR12 達成率が高かった（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14. M13-004 試験で DB 治療期に DAA 2 剤を投与した被験者の SVR12 達成率の部分集団解析（投与群 A，サブ試験 1 の ITT 集団）

	肝硬変なし DAA 2 剤の 12 週間投与		
評価項目	未治療例 n/N（%） N = 139	既治療例 n/N（%） N = 76	全体 n/N（%） N = 215
IL28B 遺伝子型			
CC 型	79/87（90.8）	32/33（97.0）	111/120（92.5）
non-CC 型	52/52（100）	41/43（95.3）	93/95（97.9）
CT 型	50/50（100）	40/42（95.2）	90/92（97.8）
TT 型	2/2（100）	1/1（100）	3/3（100）
IFN 製剤による治療の適格性（未治療例）			
適格例	110/116（94.8）	NA[a]	NA[b]
不適格例	21/23（91.3）	NA[a]	NA[b]
ベースラインの HCV RNA 量（IU/mL）[c]			
100000 未満	4/4（100）	0	4/4（100）
100000 以上	127/135（94.1）	73/76（96.1）	200/211（94.8）
800000 未満	14/14（100）	5/5（100）	19/19（100）
800000 以上	117/125（93.6）	68/71（95.8）	185/196（94.4）
ベースラインの IP-10（pg/mL）			
600 未満	110/117（94.0）	50/53（94.3）	160/170（94.1）
600 以上	21/22（95.5）	23/23（100）	44/45（97.8）
ベースラインの HOMA-IR（mU × mmol/L^2）			
3 未満	106/110（96.4）	59/61（96.7）	165/171（96.5）
3 以上	13/13（100）	10/10（100）	23/23（100）
欠測	12/16（75.0）	4/5（80.0）	16/21（76.2）
性別			
男性	41/46（89.1）	32/34（94.1）	73/80（91.3）
女性	90/93（96.8）	41/42（97.6）	131/135（97.0）
年齢[d]			
55 歳未満	36/39（92.3）	9/10（90.0）	45/49（91.8）
55 歳以上	95/100（95.0）	64/66（97.0）	159/166（95.8）
65 歳未満	87/91（95.6）	36/38（94.7）	123/129（95.3）
65 歳以上	44/48（91.7）	37/38（97.4）	81/86（94.2）

	肝硬変なし DAA 2 剤の 12 週間投与		
評価項目	未治療例 n/N (%) N = 139	既治療例 n/N (%) N = 76	全体 n/N (%) N = 215
BMI (kg/m^2)			
25 未満	106/111 (95.5)	58/59 (98.3)	164/170 (96.5)
25 以上	25/28 (89.3)	15/17 (88.2)	40/45 (88.9)
ベースラインの肝線維化ステージ (Metavir 分類の該当区分：F0–F1, F2, F3 又は F4)			
F0–F1	33/35 (94.3)	14/14 (100)	47/49 (95.9)
F2	14/14 (100)	3/3 (100)	17/17 (100)
F3	4/5 (80.0)	11/11 (100)	15/16 (93.8)
欠測	80/85 (94.1)	45/48 (93.8)	125/133 (94.0)
糖尿病の病歴			
あり	6/7 (85.7)	6/7 (85.7)	12/14 (85.7)
なし	125/132 (94.7)	67/69 (97.1)	192/201 (95.5)
出血性疾患の病歴			
あり	2/2 (100)	0	2/2 (100)
なし	129/137 (94.2)	73/76 (96.1)	202/213 (94.8)
うつ病又は双極性障害の病歴			
あり	10/11 (90.9)	5/6 (83.3)	15/17 (88.2)
なし	121/128 (94.5)	68/70 (97.1)	189/198 (95.5)
注射薬物中毒の病歴			
あり	0/1	0	0/1
なし	131/138 (94.9)	73/76 (96.1)	204/214 (95.3)
ベースラインの肝脂肪変性の有無			
あり	9/9 (100)	5/5 (100)	14/14 (100)
なし	18/19 (94.7)	3/3 (100)	21/22 (95.5)
欠測	104/111 (93.7)	65/68 (95.6)	169/179 (94.4)
ベースラインの肝庇護薬の使用			
あり	69/76 (90.8)	44/47 (93.6)	113/123 (91.9)
なし	62/63 (98.4)	29/29 (100)	91/92 (98.9)
ベースラインの血小板数 ($/mm^3$)			
90000 未満	1/1 (100)	0	1/1 (100)
90000 以上 120000 未満	8/8 (100)	3/3 (100)	11/11 (100)
120000 以上 150000 未満	11/12 (91.7)	16/16 (100)	27/28 (96.4)
150000 未満	20/21 (95.2)	19/19 (100)	39/40 (97.5)
150000 以上	111/118 (94.1)	54/57 (94.7)	165/175 (94.3)

評価項目	未治療例 n/N（%） N = 139	肝硬変なし DAA 2 剤の 12 週間投与 既治療例 n/N（%） N = 76	全体 n/N（%） N = 215
ベースラインの肝線維化ステージ，及び血小板数			
ベースラインの肝線維化ステージが F2 以上，又はベースラインの血小板数 150000/mm^3 未満	31/33（93.9）	30/30（100）	61/63（96.8）
その他すべて	100/106（94.3）	43/46（93.5）	143/152（94.1）

BMI：体容量指数，DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，HOMA-IR：インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル，IFN：インターフェロン，IL28B：インターロイキン 28B，IP-10：インターフェロンγ誘導たん白 10，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），NA：該当せず，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者

a. 既治療例では IFN 製剤による治療の適格性に関する情報を記録していない。選択基準に設定したとおり，既治療例は IFN 製剤による前治療で不成功となった被験者である。

b. 既治療例での区分が該当しないため，全被験者での集計は行っていない。

c. ベースラインの HCV RNA 量について 2 種類の集計を行い，うち 1 つではカテゴリー分類で集計を行った。

d. 年齢について 2 種類の集計を行い，うち 1 つではカテゴリー分類で集計を行った。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2 4.1

SVR12 及び無効の理由（サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団）

サブ試験 1 で DB 治療期にプラセボを投与した後，OL 治療期に実薬を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 B の OL 集団）での SVR12 達成率は 98.1%（104/106 例）であった（表 2.7.3-15）。これらの被験者のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す未治療例（有効性の主要評価項目の解析対象集団に相当）での SVR 達成率は 100%（56/56 例）であった。

投与群 B の OL 集団では，未治療例の 1.5%（68 例中 1 例：症例番号 10507）及び既治療例の 2.6%（38 例中 1 例：症例番号 10404）は SVR12 を達成しなかった。症例番号 10507 は IFN 製剤による治療の不適格例として組入れ，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬の投与終了後 12 週までに再燃となった。症例番号 10404 は IFN 製剤による前治療での再燃例として組入れ，治療中のウイルス学的治療不成功（ウイルス学的リバウンド）となった。

表 2.7.3-15. M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した被験者でのウイルス学的反応（SVR12，部分集団ごと，サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団）

部分集団	サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B の OL 集団 OL 治療期の DAA 2 剤投与例 N = 106	
	n/N（%）[a]	95%信頼区間[b]
全被験者	104/106（98.1）	93.4–99.5
未治療例	67/68（98.5）	92.1–99.7
IFN 製剤による治療の適格例－高ウイルス量	56/56（100）	93.6–100
低ウイルス量	2/2（100）	34.2–100
IFN 製剤による治療の不適格例	9/10（90.0）	59.6–98.2
IFN 製剤による既治療例	37/38（97.4）	86.5–99.5
再燃例	10/11（90.9）	62.3–98.4
無効例	14/14（100）	78.5–100
不耐容例	13/13（100）	77.2–100

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），OL 集団：非盲検集団，OL 治療期：非盲検治療期，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者

a. 集計条件によって複数の部分集団に被験者データを計上する可能性があった（例：IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで低ウイルス量を示す未治療例は，未治療例–低ウイルス量と未治療例–IFN 製剤による治療の適格例の両方に該当する）。しかし，投与群 B では複数の部分集団の選択基準に該当する被験者はいなかった。

b. Wilson スコア法で 95%信頼区間を算出した。

注：高ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上と，低ウイルス量は HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満と定義した。DAA 2 剤は 12 週間投与した。

相互参照：R&D/15/0416 Table 3__2.5.1

投与群 B の OL 集団の SVR12 達成率（98.1%［104/106 例］）は，投与群 A の ITT 集団での達成率（94.9%［204/215 例］）より数値的に高く，DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 B の OL 集団と投与群 A の ITT 集団）を統合した集団の SVR12 達成率は 96.0%（308/321 例）であった（表 2.7.3-16）。

表 2.7.3-16. M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない被験者でのウイルス学的反応（SVR12，サブ試験 1 の投与群 A の ITT 集団及び投与群 B の OL 集団）

	サブ試験 1（肝硬変なし）	
集団	n/N（%）	95%信頼区間 [a]
投与群 A の ITT 集団（DB 治療期の DAA 2 剤投与）	204/215（94.9）	91.1–97.1
投与群 B の OL 集団（OL 治療期の DAA 2 剤投与）	104/106（98.1）	93.4–99.5
投与群 A の ITT 集団と投与群 B の OL 集団の合計値	308/321（96.0）	93.2–97.6

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回投与，DB 治療期：二重盲検治療期，HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），OL 集団：非盲検集団，OL 治療期：非盲検治療期，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者

a. Wilson スコア法で 95%信頼区間を算出した。

注：DAA 2 剤は 12 週間投与した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 21，R&D/15/0416 Table 3__2.1 及び Table 3__2.5.1

2.7.3.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

被験者の内訳

HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者の 18 例をパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与群に割付け，治験薬を投与した。有害事象の発現により被験者 1 例が治験薬の投与を中止したが，すべての被験者が試験を完了した（表 2.7.3-19）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性に関しては，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 18 例のうち，女性は 7 例（38.9%），65 歳未満の被験者は 77.8%で，年齢の平均値は 54.8 歳であった（表 2.7.3-20）。ベースラインの疾患特性に関しては，被験者の多くが pegIFN/RBV による前治療に無反応（66.7%），ベースラインの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上（100%），IL28B 遺伝子型が non-CC 型（100%）であり，IFN 製剤による治療の難治療例と考えられた（表 2.7.3-21）。

有効性

パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者での SVR24 達成率は 88.9%であった（表 2.7.3-17）。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者の 1 例が，治験薬の投与終了後に再燃が認められたため SVR24 を達成しなかった。また，1 例が重篤な有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。SVR24 を達

成した被験者のいずれにおいても，48 週間の後観察期に再燃は認められなかった。SVR12 は副次的評価項目として設定したが，SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。

表 2.7.3-17. M[redacted]-536 試験での SVR12，SVR24 及び SVR24 を達成しなかった理由（ITT 集団）

	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a]
SVR12（副次的評価項目）	
n/N（%）	16/18（88.9）
95%信頼区間	65.29–98.62
SVR24（主要評価項目）	
n/N（%）	16/18（88.9）
95%信頼区間	65.29–98.62
SVR24 を達成しなかった理由の区分，n/N（%）	
SVR24 を達成しなかった被験者	2/18（11.1）
治療中のウイルス学的治療不成功	0
ウイルス学的リバウンド	0
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成	0
投与終了後 24 週までの再燃	1/17（5.9）
治験薬の投与中止	1/18（5.6）
SVR24 データの欠測	0
その他	0

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，SVR24：治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. 投与群 2

注：SVR12 と SVR24 の一致率は 100%であった。そのため，SVR12 を達成しなかった理由は，SVR24 を達成しなかった理由と同じである。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2__1.1.1，Table 14.2__1.3.1 及び Table 14.2__2.2.1.1

2.7.3.2.3 海外前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験

被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

HCV ジェノタイプ 1 感染被験者（コホート IV）の 10 例に治験薬（パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）を投与し，治験薬の投与中止例はなかった。被験者 10 例のうち，HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者は 8 例，女性は 7 例で，50 歳以上は 3 例，年齢の平均値は 45.9 歳であった。また，IL28B 遺伝子型が non-CC 型の被験者は 6 例で，ベースラインの HCV RNA 量が 800000 IU/mL を上回っていた被験者は 8 例であった。

有効性

SVR12 達成率は HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者で 62.5%（5/8 例），HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で 50.0%（1/2 例）であった（表 2.7.3-18）。SVR12 を達成しなかった被験者の内訳は，治療中のウイルス学的治療不成功が 1 例（HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者），投与終了後 12 週までの再燃が 2 例（共に HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者）で，1 例（HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者）は後観察期中に追跡不能となった。SVR12 を達成した被験者はいずれも SVR24 も達成した。

表 2.7.3-18. M[redacted]-998 試験の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者での SVR12 及び SVR24（ITT 集団）

	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a]	
評価項目	n/N（%）	95%信頼区間 [b,c]
SVR12	6/10（60.0）	26.24–87.84
HCV ジェノタイプ 1a	5/8（62.5）	--
HCV ジェノタイプ 1b	1/2（50.0）	--
SVR24	6/10（60.0）	26.24–87.84

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，SVR24：治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. 投与群 2 のコホート IV

b. 二項確率の正確な分布を用いて 95%信頼区間を算出した。

c. SVR12 のサブジェノタイプごとの信頼区間は算出しなかった。

相互参照：M[redacted]-998 試験 CSR Table 14.2　2.5 及び Table 14.2　4.2.1

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 被験者の内訳（評価資料）

DAA 2 剤（パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与）の 12 週間投与群では，治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった（第 III 相試験である M13-004 試験の肝硬変の認められない被験者及び代償性肝硬変の認められる被験者で共に 3%未満，第 II 相試験である M[redacted]-536 試験で 1/18 例［5.6%］，表 2.7.3-19）。ウイルス学的治療不成功による治験薬の投与中止は 1 例のみであった。全被験者を通じて，治験薬の投与中止の主な理由は有害事象の発現であった。

表 2.7.3-19. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の被験者の内訳（評価資料，無作為化割付け例又は組入れ例）

	M13-004 試験			M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし		肝硬変あり	肝硬変なし
被験者の内訳	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 215	プラセボの 12 週間投与 [b] N = 106	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 42	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 18
無作為化割付け例又は組入れ例	215	106	42	18
治験薬の投与例	215	106	42	18
治験薬の投与状況，n（%）				
DB 治療期の治験薬投与終了例	209（97.2）	106（100）	NA	NA
OL 治療期の治験薬投与終了例	NA	NA[c]	41（97.6）	17（94.4）
治験薬の投与中止例	6（2.8）	0	1（2.4）	1（5.6）
試験の継続状況，n（%）				
試験参加の中止例	1（0.5）	0	1（2.4）	0
参加継続例	214（99.5）	106（100）	41（97.6）	NA
主な治験薬の投与中止理由，n（%）				
有害事象の発現	2（0.9）	0	1（2.4）	1（5.6）
同意の撤回	2（0.9）	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	1（0.5）	0	0	0
治験実施計画書不遵守	0	0	0	0
その他	1（0.5）	0	0	0

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，DB：二重盲検，NA：OL 治療期の治験薬を投与しなかった（投与群 A），OL 治療期の結果が未集計（投与群 B）などの理由で該当せず，OL：非盲検，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. M13-004 試験の投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり），並びに M[redacted]-536 試験の投与群 2

b. M13-004 試験の投与群 B

c. 試験終了時の CSR にデータを示す。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__1.1.1，Table 14.1__1.1.2，Table 14.1__1.2.2.1 及び Table 14.1__1.2.2.2，M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__1.1 及び Appendix 16.2__1

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性

第 III 相試験である M13-004 試験の被験者，及び第 II 相試験である M[redacted]-536 試験の投与群 2 において DAA 2 剤（パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）を 1 日 1 回 12 週間投与した被験者は，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者であった。M13-004 試験の被験者の多くは女性であったが，M[redacted]-536 試験では女性は約 40%であった（表 2.7.3-20）。M13-004 試験での年齢の平均値（約 61 歳）は，M12-536 試験より約 6 歳高く，65 歳以上の被験者の割合も M13-004 試験で高かった。これらの人口統計学的特性は，国内の HCV 感染患者の多くが含まれる 56 歳以上の集団の特性と同様であった（Chung 2010）。上記 2 試験の投与群を通じて，体容量指数（BMI）の中央値及び平均値は約 22 kg/m^2 であった。

表 2.7.3-20. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の人口統計学的特性（評価資料，HCV ジェノタイプ 1b，安全性解析対象集団）

項目	M13-004 試験			M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし，サブ試験 1		肝硬変あり，サブ試験 2	肝硬変なし
	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 215	プラセボの 12 週間投与 [b] N = 106	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 42	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 18
性別，n（%）				
女性	135（62.8）	59（55.7）	22（52.4）	7（38.9）
男性	80（37.2）	47（44.3）	20（47.6）	11（61.1）
年齢分布，n（%）				
65 歳未満	129（60.0）	59（55.7）	21（50.0）	14（77.8）
65 歳以上	86（40.0）	47（44.3）	21（50.0）	4（22.2）
年齢（歳）				
平均値 ± SD	61.1 ± 9.61	61.5 ± 9.33	61.8 ± 8.33	54.8 ± 11.96
中央値	62.0	63.5	64.5	58.5
最小値–最大値	29.0–76.0	27.0–75.0	38.0–76.0	33.0–72.0
体重（kg）				
平均値 ± SD	57.7 ± 10.68	57.8 ± 10.38	60.4 ± 13.60	60.4 ± 9.58
中央値	56.4	57.0	59.6	60.3
最小値–最大値	34.3–92.9	35.6–88.0	36.5–101.2	43.3–77.3
BMI 区分，n（%）				
25 kg/m^2 未満	170（79.1）	92（86.8）	29（69.0）	NA [c]
25 kg/m^2 以上	45（20.9）	14（13.2）	13（31.0）	NA
BMI（kg/m^2）				
平均値 ± SD	22.4 ± 3.10	22.3 ± 2.71	23.6 ± 3.61	22.4 ± 2.83
中央値	22.0	22.3	23.3	22.8
最小値–最大値	15.7–31.1	15.4–31.3	14.9–34.5	16.6–29.2

BMI：体容量指数，DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，NA：該当せず，SD：標準偏差，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. M13-004 試験の投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり），並びに M[redacted]-536 試験の投与群 2

b. M13-004 試験の投与群 B

c. M[redacted]-536 試験では，BMI の区分での要約統計量を算出しなかった。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__2.1.1，Table 14.1__2.1.2，Table 14.1__2.2.1 及び Table 14.1__2.2.2，M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__2.1.1 及び Table 14.1__2.2.1

ベースラインの疾患特性

第 III 相試験である M13-004 試験の投与群 2 の被験者の約 3 分の 1 から半数，及び第 II 相試験である M[redacted]-536 試験においてパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の DAA 2 剤を 1 日 1 回 12 週間投与したすべての被験者が，IL28B 遺伝子型が non-CC 型であった（表 2.7.3-21）。ベースラインの HCV RNA 量は，これらの投与群を通じて，平均値が約 6.7 $\log_{10}$ IU/mL で，800000 IU/mL 以上の被験者が 85%を上回り，100000 IU/mL 未満の被験者は 8 例であった。IFN 製剤による前治療無効例の占める割合は，投与群を通じて既治療例の 3 分の 1 以上で，M13-004 試験の代償性肝硬変の認められる被験者では約 58%，M[redacted]-536 試験の肝硬変の認められない被験者では約 67%であった。

M13-004 試験の代償性肝硬変の認められる被験者では，IFN 製剤による前治療無効例が 75%で，ベースラインの肝線維化ステージの Metavir 分類は，1 例を除くすべての被験者が F4 であった（表 2.7.3-21）。ベースラインの Child-Pugh スコアはすべての被験者が 5 以上であった。

表 2.7.3-21. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験のベースラインの疾患特性（評価資料，安全性解析対象集団）

項目	M13-004 試験			M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし		肝硬変あり	肝硬変なし
	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 215	プラセボの 12 週間投与 [b] N = 106	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 42	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 18
IL28B 遺伝子型，n（%）				
CC 型	120（55.8）	54（50.9）	27（64.3）	0
non-CC 型	95（44.2）	52（49.1）	15（35.7）	18（100）
CT 型	92（42.8）	48（45.3）	14（33.3）	17（94.4）
TT 型	3（1.4）	4（3.8）	1（2.4）	1（5.6）
ベースラインでの HCV RNA 量（log_{10} IU/mL）				
平均値 ± SD	6.74 ± 0.58	6.68 ± 0.61	6.64 ± 0.71	6.71 ± 0.35
中央値	6.88	6.80	6.89	6.69
最小値–最大値	4.61–7.72	4.27–8.01	4.48–7.72	6.16–7.32
ベースラインの HCV RNA 量（IU/mL）[c]，n（%）				
100000 未満	4（1.9）	3（2.8）	1（2.4）	0
100000 以上	211（98.1）	103（97.2）	41（97.6）	18（100）
800000 未満	19（8.8）	9（8.5）	6（14.3）	0
800000 以上	196（91.2）	97（91.5）	36（85.7）	18（100）
前治療の有無（IFN 製剤による治療），n（%）				
未治療例	139（64.7）	68（64.2）	9（21.4）	0
既治療例	76（35.3）	38（35.8）	33（78.6）	18
IFN 製剤による前治療の効果（既治療例），n/N（%）				n（%）
無効例 / 無反応例 [d]	28/76（36.8）	14/38（36.8）	19/33（57.6）	12（66.7）
部分反応例	NA[e]	NA[e]	NA[e]	6（33.3）
再燃例	22/76（28.9）	11/38（28.9）	8/33（24.2）	NA[e]
不耐容例	26/76（34.2）	13/38（34.2）	5/33（15.2）	NA[e]
不明又は欠測	0		1/33（3.0）	0
IFN 製剤による治療の適格性（未治療例），n/N（%）				
適格例	116/139（83.5）	58/68（85.3）	--	NA
不適格例	23/139（16.5）	10/68（14.7）	--	NA
ベースラインの IP-10（ng/L）				
平均値 ± SD	434.8 ± 271.54	415.2 ± 249.84	661.4 ± 285.01，n = 41	494.2 ± 170.95
中央値	364.0	357.5	634.3	529.9
最小値–最大値	97.2–1515.1	116.3–1554.9	258.9–1711.3	227.4–774.3

項目	M13-004 試験			M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし		肝硬変あり	肝硬変なし
	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 215	プラセボの 12 週間投与 [b] N = 106	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 42	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 18
ベースラインの IP-10 [f]，n（%）			n/N（%）	
600 ng/L 未満	170（79.1）	88（83.0）	19/41（46.3）	13（72.2）
600 ng/L 以上	45（20.9）	18（17.0）	22/41（53.7）	5（27.8）
欠測	0	0	1	0
ベースラインの HOMA-IR（mU × mmol/L^2），n/N（%） [f]				n（%）
3 未満	171/194（88.1）	89/98（90.8）	18/31（58.1）	17（94.4）
3 以上	23/194（11.9）	9/98（9.2）	13/31（41.9）	1（5.6）
欠測	21	8	11	0
注射薬物中毒の病歴，n（%）				
あり	1（0.5）	2（1.9）	0	--
なし	214（99.5）	104（98.1）	42（100）	--
ベースラインの肝線維化ステージ [f,g]，n/N（%）			n（%）	
F0–F1	49/82（59.8）	23/31（74.2）	0	3/8（37.5）
F2	17/82（20.7）	1/31（3.2）	0	3/8（37.5）
F3	16/82（19.5）	7/31（22.6）	1（2.4）	2/8（25.0） [e]
F4	0	0	41（97.6）	--
欠測	133	75	0	10
ベースラインの肝脂肪変性 [f]，n/N（%）			n（%）	
あり	22/36（61.1）	6/13（46.2）	6（50.0）	--
軽度	13/36（36.1）	6/13（46.2）	6（50.0）	--
中等度	1/36（2.8）	1/13（7.7）	0	--
高度	0	0	0	--
欠測	179	93	30	--
ベースラインの血小板数（× 10^9/L） [h]，n（%）				
90 未満	1（0.5）	2（1.9）	--	--
90 以上 120 未満	11（5.1）	6（5.7）	--	--
120 以上 150 未満	28（13.0）	23（21.7）	--	--
150 以上	175（81.4）	75（70.8）	--	--

項目	M13-004 試験			M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし		肝硬変あり	肝硬変なし
	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 215	プラセボの 12 週間投与 [b] N = 106	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 42	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a] N = 18
ベースラインの血小板数（× 10^9/L）[h]，n（%）				
60 未満	--	--	0	--
60 以上 90 未満	--	--	12（28.6）	--
90 以上 120 未満	--	--	19（45.2）	--
120 以上	--	--	11（26.2）	--
ベースラインの肝庇護薬の使用，n（%）				
あり	123（57.2）	61（57.5）	38（90.5）	--
なし	92（42.8）	45（42.5）	4（9.5）	--

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，HOMA-IR：インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル，IFN：インターフェロン，IL28B：インターロイキン 28B，IP-10：インターフェロンγ誘導たん白 10，LLOD：検出下限，NA：当該試験又はグループで該当せず，pegIFN：ペグインターフェロン，RBV：リバビリン，RNA：リボ核酸，SD：標準偏差，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. M13-004 試験の投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり），並びに M[redacted]-536 試験の投与群 2
b. M13-004 試験の投与群 B
c. ベースラインの HCV RNA 量の区分では度数を算出した。
d. M13-004 試験では，HCV に対して IFN 製剤による治療を 12 週間以上行ったが，投与終了時点で HCV RNA 量が LLOD 未満とならなかった患者を無効例と定義した。M[redacted]-536 試験では，HCV の治療を目的に pegIFN/RBV を 10 週間以上投与したが，投与開始から 12 週間（評価範囲：10–16 週間）が経過した時点で HCV RNA 量の 2 $\log_{10}$ IU/mL の減少が認められなかった患者を無反応例と定義した。
e. M13-004 試験では，既治療例として IFN 製剤による前治療の無効例，再燃例及び不耐容例を組入れた。M[redacted]-536 試験では，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者の既治療例として無反応例及び部分反応例を組入れた。
f. 欠測値を補完したうえで百分率を算出した。
g. M[redacted]-536 試験では，ベースラインの肝線維化ステージを F0–F1，F2 又は F3 以上で分類した。
h. M13-004 試験では，肝硬変の認められない被験者と代償性肝硬変の認められる被験者で異なる血小板数の区分を設定した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__3.1.1，Table 14.1__3.1.2，Table 14.1__3.2.1 及び Table 14.1__3.2.2，M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__2.1.1 及び Table 14.1__2.2.1

2.7.3.3.2 全試験を通しての結果の比較検討

第 II 相試験の M[redacted]-536 試験では，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち，pegIFN/RBV による前治療が無反応又は部分反応の難治療例の小規模のグループで，パリタプレビルの 2 用量（150 mg 又は 100 mg），及び 2 投与期間（12 週間又は 24 週間）を検討した。第 III 相試験の M13-004 試験では，M[redacted]-536 試験の解析結果から妥当と考えられたパリタプ

レビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与を検討した。パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した被験者での SVR12 の比較に重点をおいて，本項で比較検討する。

2.7.3.3.2.1 SVR12

第 III 相試験の M13-004 試験でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したところ，肝硬変の認められない未治療例及び既治療例の SVR12 達成率は 94%を上回り，代償性肝硬変の認められる被験者では 90%を上回った（表 2.7.3-22）。第 II 相試験の M[redacted]-536 試験で肝硬変の認められない既治療例にパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したところ，SVR 達成率は 88.9%であった。

サブ試験 1 で，二重盲検下でのプラセボの投与後に非盲検下で DAA 2 剤を投与する群（投与群 B）に，無作為化割付けを行った肝硬変の認められない被験者の SVR12 達成率は，未治療例で 98.5%（67/68 例），既治療例で 97.4%（37/38 例）であった（表 2.7.3-22）。

表 2.7.3-22. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の SVR12 及び無効の理由（ITT 集団）

	M13-004 試験					M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし				肝硬変あり	肝硬変なし
	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a]					
項目	未治療例 N = 139 n/N（%）	既治療例 N = 76 n/N（%）	非盲検投与未治療例 N = 68 n/N（%）	非盲検投与既治療例 N = 38 n/N（%）	未治療例及び既治療例 N = 42 n/N（%）	既治療例 N = 18 n/N（%）
SVR12						
n/N（%）	131/139（94.2）	73/76（96.1）	67/68（98.5）	37/38（97.4）	38/42（90.5）	16/18（88.9）
95%信頼区間 [b]	89.1–97.1	89.0–98.6	92.1–99.7	86.5–99.5	77.9–96.2	65.29–98.62
SVR12 を達成しなかった理由の区分						
SVR12 を達成しなかった被験者	8/139（5.8）	3/76（3.9）	1/68（1.5）	1/38（2.6）	4/42（9.5）	2/18（11.1）
治療中のウイルス学的治療不成功	0	1/76（1.3）	0	1/38（2.6）	1/42（2.4）	0
ウイルス学的リバウンド	0	1/76（1.3）	0	1/38（2.6）	1/42（2.4）	0
HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成	0	0	0	0	0	0
投与終了後 12 週までの再燃	4/135（3.0）	1/74（1.4）	1/68（1.5）	0	2/40（5.0）	1/17（5.9）
治験薬の投与中止	4/139（2.9）	1/76（1.3）	0	0	0	1/18（5.6）
SVR12 データの欠測	0	0	0	0	1/42（2.4）	0
その他	0	0	0	0	0	0

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団：無作為化割付けを行い治験薬を投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. M13-004 試験の投与群 A（肝硬変なし），B（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり），並びに M[redacted]-536 試験の投与群 2

b. 信頼区間について，M13-004 試験では Wilson スコア法で算出し，M[redacted]-536 試験では二項分布の正確な値を示した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2　2.3.2，Table 14.2　2.4.1，Table 14.2　2.4.2 及び Table 14.2　4.1，M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2　1.3.1，Table 14.2　2.2.1.1，Table 14.2　3.5，Table 14.2　3.10 及び Table 14.2　3.14，R&D/15/0416 Table 3　2.5.1 及び Table 3　2.5.2

2.7.3.3.2.2 SVR24

第 II 相試験の M[redacted]-536 試験では，DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg）を 1 日 1 回 12 週間投与した被験者の 88.9%が SVR24 を達成した（表 2.7.3-17）。SVR24 を達成した被験者はいずれも SVR12 も達成していた。

第 III 相試験の M13-004 試験では，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与を行った肝硬変の認められない未治療例の 93.5%，既治療例の 96.1%，代償性肝硬変の認められる被験者の 90.5%が SVR24 を達成した（表 2.7.3-10）。SVR24 の評価期間中に再燃が認められた 1 例（症例番号 13809［未治療例］）を除き，SVR12 を達成した被験者はいずれも SVR24 も達成した。

2.7.3.3.2.3 治療中のウイルス学的治療不成功

第 III 相試験の M13-004 試験で DB 治療期に DAA 2 剤の投与（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回投与）を行った肝硬変の認められない被験者の 1/215 例，OL 治療期に DAA 2 剤の投与を行った肝硬変の認められない被験者の 1/106 例，及び代償性肝硬変の認められる被験者の 1/42 例が治療中のウイルス学的治療不成功となった（表 2.7.3-22）。第 II 相試験の M[redacted]-536 試験でパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した被験者では，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者はいなかった。

2.7.3.3.2.4 再燃

第 III 相試験の M13-004 試験における投与終了後 12 週までの再燃率は，DB 治療期に DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない被験者のうち未治療例では 3%（4/135 例），既治療例では 1.4%（1/74 例）で，代償性肝硬変の認められる被験者では 5.0%（2/40 例）であった（表 2.7.3-22）。肝硬変の認められない未治療例の SVR12 を達成した被験者のうち 1 例（症例番号 13809）で SVR24 の評価期間中に再燃が認められた（全体として 0.5%［1/204 例］，未治療例として 0.8%［1/131 例］，既治療例として 0%［0/73 例］）。代償性肝硬変の認められる被験者のうち，SVR12 を達成した被験者はいずれも SVR24 も達成した。投与群 B の OL 集団では，未治療例の 1.5%（68 例中 1 例：症例番号 10507）及び既治療例の 2.6%（38 例中 1 例：症例番号 10404）に治験薬の投与終了後 12 週時までの再燃が認められた。第 II 相試験の M[redacted]-536 試験では，1 例が DAA 2 剤の 12 週間投与後に再燃となったが，SVR12 の達成後，試験終了（投与終了後 48 週）時までに再燃となった被験者はいなかった。

2.7.3.3.2.5 その他の評価項目

第 III 相試験である M13-004 試験の肝硬変の認められない被験者における治験薬の投与中及び投与終了時の反応（RVR 及び EOTR），並びに投与終了後早期の反応（治験薬の投与終了後 4

週時点の持続性ウイルス学的著効［以下「SVR4」］）の達成率は，いずれも 95%以上であった（表 2.7.3-23）。また，代償性肝硬変の認められる被験者では，RVR の達成率は 92.9%，EOTR の達成率は 97.6%，SVR4 の達成率は 95.2%であった。第 II 相試験の M[redacted]-536 試験で DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg 1 日 1 回投与）を 12 週間投与した被験者では，RVR 及び EOTR の達成率は共に 100%で，SVR4 の達成率は 88.9%であった。

表 2.7.3-23. M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の RVR，EOTR 及び SVR4（評価資料，ITT 集団）

	M13-004 試験			M[redacted]-536 試験
	肝硬変なし		肝硬変あり	肝硬変なし
	DAA 2 剤の 12 週間投与 [a]			
評価項目	未治療例 N = 139	既治療例 N = 76	未治療例及び既治療例 N = 42	既治療例 N = 18
RVR				
n（%）	134（96.4）	74（97.4）	39（92.9）	18（100）
95%信頼区間	91.9–98.5	90.9–99.3	81.0–97.5	81.47–100.00
EOTR				
n（%）	134（96.4）	74（97.4）	41（97.6）	18（100）
95%信頼区間 [b]	91.9–98.5	90.9–99.3	87.7–99.6	81.47–100.00
SVR4				
n（%）	132（95.0）	73（96.1）	40（95.2）	16（88.9）
95%信頼区間 [b]	90.0–97.5	89.0–98.6	84.2–98.7	65.29–98.62

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤：パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回投与，EOTR：投与終了時の反応（投与終了時に HCV RNA 量が LLOQ 未満であること），HCV：C 型肝炎ウイルス，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），RNA：リボ核酸，RVR：急速ウイルス学的反応（投与 4 週の評価時に HCV RNA 量が LLOQ 未満に低下すること），SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR4：治験薬の実際の最終投与から 4 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，肝硬変なし：肝硬変の認められない被験者，肝硬変あり：代償性肝硬変の認められる被験者

a. M13-004 試験の投与群 A（肝硬変なし）及び C（肝硬変あり），並びに M[redacted]-536 試験の投与群 2

b. 信頼区間について，M13-004 試験では Wilson スコア法で算出し，M[redacted]-536 試験では二項分布の正確な値を示した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.2_3.1.1，Table 14.2_3.1.2，Table 14.2_3.2.1，Table 14.2_3.2.2，Table 14.2_3.6.1 及び Table 14.2_3.6.2，M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2_2.3.1.1，Table 14.2_3.1.1.1 及び Table 14.2_3.6.1.1

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

第 III 相試験である M13-004 試験の肝硬変の認められない未治療例及び既治療例では，評価したすべての部分集団で 90%を上回る SVR12 達成率が認められた（表 2.7.3-10）。また，M13-004 試験の肝硬変の認められない被験者の層別因子に基づく部分集団の多くで 90%を上回る SVR12 達成率が認められた（表 2.7.3-14）。

M13-004 試験の代償性肝硬変の認められる被験者では，未治療例の 100%（9/9 例）及び，既治療例の 87.9%（29/33 例）が SVR12 を達成した。

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

in vitro レプリコン試験の結果は，推奨用法・用量の設定を裏付けるものであった。
非臨床データは，2.6 項に要約した。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定，及び予想される効果

2.7.3.4.2.1 第 III 相試験での用法・用量の設定，及び投与期間の妥当性

用法の選択

以下に要約するデータに基づいて，用法を選択した。詳細は 2.7.2.3.1 項に示す。

- パリタプレビル及びオムビタスビルを含む DAA の併用が各々の DAA 単剤投与と比べて，耐性に対して高い効果を示す仮説が *In vitro* データから裏付けられている。
- パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルの 2 日から 3 日間の単剤投与では耐性変異が発現し，単剤投与では SVR12 を達成する可能性が低いことが示唆された。

用量の選択

HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるパリタプレビル/リトナビルの用量 150/100 mg 及びオムビタスビルの用量 25 mg を以下に基づいて選択した。

パリタプレビル

- M[redacted]-536 試験において HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル 100 mg 又は 150 mg をリトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg と併用投与したところ，高い SVR24 達成率を示した。ウイルス学的治療不成功は 12 週間投与群の 1/35 例でみられたのみであった。
- 海外試験の M[redacted]-393 試験で，HCV ジェノタイプ 1b に感染した既治療例にパリタプレビル 150 mg をリトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg と 12 週間併用投与したところ，4/40 例がウイルス学的治療不成功となった。M[redacted]-393 試験で外国人被験者にパリタプレビル 150 mg 投与した曝露量は，日本人被験者に 100 mg 投与した

曝露量と 150 mg 投与した曝露量のあいだの値を示した。したがって，日本人患者に 100 mg 投与したときの曝露量ではウイルス学的治療不成功となる可能性がある。

- M[redacted]-393 試験でウイルス学的治療不成功となった 4 例（既治療例，12 週間投与）のうち，3 例はウイルス学的治療不成功となった時点で D168V の変異を，1 例は Y56H 及び D168A の変異を有していた。D168V の変異は野生型のジェノタイプ 1b レプリコンと比べてパリタプレビルの活性が 1/159 に低下するが，HCV ジェノタイプ 1a R155K の変異に比べて *in vitro* の 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）は 1/3 である。HCV ジェノタイプ 1a に感染した外国人被験者では，R155K 変異はパリタプレビル 200 mg の 3 日間単剤投与で抑制された（M[redacted]-602 試験）。この結果から，パリタプレビルの曝露量が高いほど D168V 変異株の抑制効果が高く，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者でもウイルス学的治療不成功となる割合が低下することを示唆している。したがってパリタプレビルの用量は 100 mg より 150 mg が望ましい。
- M[redacted]-536 試験ではパリタプレビルの[redacted]（以下「[redacted]」）錠を用いたが，第 III 相試験及び市販予定製剤はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（150/100/25 mg）の配合錠である。配合錠では 150 mg 投与時の濃度–時間曲線下面積（以下「AUC」）の平均値が [redacted] 錠と比べて 53%高かった。第 III 相試験の M13-004 試験で，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合が低く，良好な安全性プロファイルを示した（有害事象の発現による中止は DAA 2 剤を投与した被験者の 3/363 例のみ）ことから，配合錠の高い曝露量で，安全性プロファイルに悪影響を及ぼすことなく，D168V 変異株に対する抗ウイルス活性も期待できる。

オムビタスビル

- HCV ジェノタイプ 1 に感染した外国人被験者に，2 日から 3 日間，オムビタスビルを単剤投与したところ，25 mg の用量の曝露量でウイルス量が最も低下した（M[redacted]-116 試験及び M[redacted]-386 試験）。25 mg の 8 倍の用量（200 mg 投与）及びその曝露量まで検討したが，抗ウイルス活性の更なる増強は認められなかった。一方，より低い用量の 5 mg では投与期間中にウイルス量のリバウンドが認められた。M[redacted]-116 及び M[redacted]-386 試験での単剤投与で検出された NS5A 領域の耐性変異のほとんど（M28T，Q30R 又は Y93C/H）はオムビタスビルに対して 800 倍を上回る耐性を示した。したがって，25 mg を上回る用量及びその曝露量ではこれらの変異を十分に抑制することは期待できない。単剤投与時のデータは主に HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者から得られたものであるが，サブジェノミックレプリコン系の *in vitro* データでは，HCV ジェノタイプ 1a と HCV ジェノタイプ 1b との間の EC_{50} の値の差異は比較的小さい（HCV ジェノタイプ 1a で 14 pmol/L，HCV ジェノタイプ 1b で 5 pmol/L）ことから，オムビタスビル 25 mg は HCV ジェノタイプ 1b に対しても HCV ジェノタイプ 1a に対しても至適用量である。
- 海外試験の M[redacted]-114 試験でオムビタスビルのより低い用量である 5 mg と pegIFN 及び RBV を併用投与したところ，HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者の 2/6 例，及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者の 1/3 例で，投与終了時のウイルス量は LLOQ 未満であったが，投与終了後に再燃が認められた。オムビタスビルの 25，50 又は 200 mg を投与した場合には再燃が認められなかったことから，5 mg は至適用量より低く，

HCV ジェノタイプ 1a 又は HCV ジェノタイプ 1b の感染患者で十分な効果を得るためには，より高い用量が必要である。

- M[redacted]-187 試験でオムビタスビルを 25 mg 投与したところ，パリタプレビルの曝露量への影響はごくわずかであったが，オムビタスビルを 200 mg 投与した場合には，パリタプレビルの曝露量が約 80%低下し，オムビタスビルの用量の増加に伴うパリタプレビルの曝露量の低下が認められた。また，M[redacted]-221 試験で日本人被験者にオムビタスビルを 25 mg 投与したところ，パリタプレビルの曝露量が 50%低下した。これらの結果から，オムビタスビルのより高い用量の投与は，パリタプレビルの曝露量を更に低下させ，有益性の向上が期待できないことから，望ましくない。
- HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に RBV 併用及び非併用下でオムビタスビル 25 mg をパリタプレビルと併用投与すると，高い SVR 率を示した（M[redacted]-536 試験，M[redacted]-393 試験，M[redacted]-652 試験及び M[redacted]-998 試験）。

国内第 II 相試験及び第 III 相試験では HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者を評価していないが，海外第 III 相試験では HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に DAA 3 剤の併用療法を行い，パリタプレビル及びオムビタスビルの上記の用量を評価した。このため，HCV ジェノタイプ 1a に感染した日本人患者に DAA 2 剤を投与する場合には上記の用量を推奨する。本項で既に考察したように，オムビタスビルはジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 1a の両方に同程度の効力を示す（4.2.1.1 項［R&D/10/430］）。また，パリタプレビルは 150 mg 投与時の曝露量で，野生型ウイルスのみではなく，一般的に認められるジェノタイプ 1a R155K 変異株に対しても抗ウイルス活性が十分に期待できると考えられる（M[redacted]-602 試験，M[redacted]-746 試験及び M[redacted]-652 試験）。

以上より，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者でウイルス学的治療不成功となった被験者の割合が低いこと，及び安全性プロファイルが良好であることから，配合製剤化に際しパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を選択し，HCV ジェノタイプ 1 に感染した日本人患者に対する申請用量として上記の用量を検討した。

投与期間の妥当性

国内試験の M[redacted]-536 試験でパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの DAA 2 剤併用療法を 12 週間及び 24 週間行った後の再燃データの比較，並びに参考資料とした海外第 II 相試験の M[redacted]-652 試験のデータに基づいて，至適投与期間を選択した。

国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験で，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に 12 週間投与したときの SVR24 達成率は，パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 投与群で 88.9%（16/18 例），パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg 投与群で 100%（18/18 例）で，24 週間投与したときの SVR12 達成率は各投与群で 100%であった。重要な知見として，12 週間投与群の 1 例が治験薬との因果関係のない有害事象の発現により治験薬の投与を中止したため，SVR を達成せず，治験薬の投与を完了した 35 例のうち再燃となった被験者は 1 例のみであった。このことから，投与期間は 12 週間で十分で，これより長期間投与しても，臨床的に意味のある有益性は期待できないことが示された。

M[redacted]-652 試験は複数の投与群を設定した非盲検無作為化試験で，RBV 併用又は非併用下での DAA 2 剤及び 3 剤の 8，12 又は 24 週間投与群を設定した。この試験では，RBV 併用下で DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir*）を投与し，12 週間より短期間の 8 週間投与を検討した。パリタプレビル，オムビタスビルに加え，dasabuvir* 及び RBV を投与したにもかかわらず，10/80 例（HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 1/24 例を含む）で再燃が認められた。そのため，M[redacted]-652 試験で検討した 4 剤中 2 剤の投与では，12 週間より短い投与期間は至適投与期間として不十分と考えられた。

以上より，HCV ジェノタイプ 1 に感染した日本人患者に対する至適投与期間として 12 週間を選択した。

2.7.3.4.2.2 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者での推奨用法

申請する用法は，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル（150/100/25 mg）の配合錠の 1 日 1 回食後投与である。この用法は，第 III 相試験の M13-004 試験で検討し，有効性の主要評価項目の解析対象集団（表 2.7.3-9）及びその他の部分集団（表 2.7.3-10），並びに人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団のいずれにおいても高い SVR12 達成率が得られている（表 2.7.3-14）。推奨用法・用量の妥当性の多角的な分析，及び食後投与の妥当性については，2.7.2 項に示す。

2.7.3.4.3 薬物–薬物相互作用

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量に対する薬物相互作用は，多くの薬物で軽微であった。この薬物相互作用に基づく DAA の用量調節は不要である（2.7.2 項）。チトクロム P450（以下「CYP」）3A 誘導作用のあるカルバマゼピンとの併用で，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量が有意に減少するため，ウイルス学的治療不成功となることがある。したがって，CYP3A を強力に誘導する物質との併用は禁忌とする。

詳細は 2.7.2 項に示した。

2.7.3.4.4 薬物–疾患相互作用

HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人患者を対象とした M[redacted]-536 試験でリトナビル 100 mg の併用下でパリタプレビル 100 mg 又は 150 mg を投与したところ，用量比例関係を上回るパリタプレビルの曝露量の増加がみられ，健康被験者で認められた結果と同様であった。第 III 相試験である M13-004 試験のデータの母集団薬物動態解析を行ったところ，M[redacted]-505 試験，M[redacted]-771 試験又は M[redacted]-247 試験に参加した健康被験者と比べ，パリタプレビルの曝露量が HCV 感染被験者で低いことが示された（R&D/14/0672）。また，第 II 相試験の M[redacted]-536 試験で使用した製剤の曝露量と比べ，第 III 相試験の M13-004 試験で使用した製剤の曝露量が低いことも示された。海外の第 III 相試験（DAA 3 剤併用療法）でも HCV 感染被験者の曝露量は相対的に低く，第 III

相試験の製剤の曝露量は第 II 相試験の製剤と比べて低かったが，その理由は明らかになっていない。

海外の肝機能障害を伴う患者を対象とした DAA 3 剤（パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir*）の薬物動態試験の結果に基づいて，肝機能障害の Child Pugh 分類が A 又は B の場合，DAA の用量調節は不要である。肝機能障害の Child Pugh 分類が C の場合，パリタプレビルの曝露量が高まるため DAA 併用療法は禁忌である。

Child Pugh 分類が A の肝機能障害のある HCV に感染した外国人被験者（海外試験の M[redacted]-099 試験）にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* を投与したときのパリタプレビルの曝露量は，肝硬変の認められない被験者に投与したときと比べて高かった。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* を投与したときのオムビタスビル及びリトナビルの曝露量はこれらの被験者間で同程度であった。代償性肝硬変の認められる HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち，Child Pugh 分類が A の肝機能障害のある被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間投与した後の SVR12 達成率は 98.5%から 100%であった。

日本人を対象とした第 III 相試験である M13-004 試験の母集団薬物動態解析の結果，代償性肝硬変の認められる被験者（Child Pugh 分類が A の肝機能障害）では，パリタプレビル及びリトナビルの曝露量（最高血漿中濃度［C_{max}］，濃度–時間曲線下面積［AUC］及び最低血漿中濃度［C_{min}］）が，肝硬変の認められない被験者と比べてそれぞれ約 95%から 145%，及び 58%から 68%高かった。一方，オムビタスビルの曝露量は，代償性肝硬変の認められる被験者では肝硬変の認められない被験者と比べて 19%から 24%低かった。M13-004 試験の代償性肝硬変の認められる被験者の投与群でのパリタプレビルの曝露量は高かったが，全般的に安全であり，良好な忍容性を示した。これらの結果は，海外で代償性肝硬変の認められる患者を対象に実施した M[redacted]-099 試験の結果と同様であった。

海外の腎機能障害を伴う患者を対象とした臨床試験での DAA 2 剤の併用時の薬物動態の特性は，HCV に感染していない被験者と同様であった。全般的に，軽度，中等度又は重度の腎機能障害被験者での DAA 2 剤の曝露量の変化は，臨床的に重大とは考えられず，軽度，中等度又は重度の腎機能障害の認められる HCV 感染患者でのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの用量調節は不要である。

詳細は 2.7.2 項に示す。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1 薬物動態データ

母集団薬物動態解析及び曝露量–有効性解析の結果を 2.7.2 項に示す。第 III 相試験の M13-004 試験で DAA 2 剤を投与した投与群 A 及び C では SVR 達成率が高く，ウイルス学的治療不成功はほとんど認められなかった（9/257 例）。これらの投与群でウイルス学的治療不成功となった被験者のパリタプレビルの曝露量の平均値は，SVR12 を達成した被験者（N = 242）やウイルス

学的治療不成功以外の理由で SVR12 を達成しなかった被験者（N＝6）と比べて低かった（N＝6）。

ウイルス学的治療不成功となった被験者（N＝9）の定常状態における曝露量の幾何平均値は，ウイルス学的治療不成功とならなかった被験者（N＝248，SVR12 を達成した 242 例，及びウイルス学的治療不成功以外の理由で SVR を達成しなかった被験者 6 例）と比べ，パリタプレビルでは約 40%低く，オムビタスビルでは同程度（17%未満低い値）であった。

以上のことから，選択した用量の曝露量で高い SVR 達成率が期待できるが，より低い用量ではウイルス学的治療不成功となる被験者の割合が高まることが示唆された。

2.7.3.5.2 治験薬の投与終了後の治療不成功

SVR12 を達成した被験者の少数で，治験薬の投与終了後 24 週までに再燃が認められた。M13-004 試験で DB 治療期に DAA 2 剤を投与した肝硬変の認められない未治療例（主要評価項目の解析対象集団に含む）の SVR12 を達成した被験者のうち 1 例で SVR24 の評価期間中に再燃が認められた。M13-004 試験に組入れた代償性肝硬変の認められる被験者のうち，SVR12 を達成した被験者はいずれも SVR24 も達成した。投与群 B の OL 集団の 1 例は治験薬の投与終了後 12 週時までに再燃が認められた。投与群 B の OL 集団では SVR12 達成後の再燃データの入手は完了していない。

M[redacted]-536 試験では，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 1 例が投与終了後 12 週までに再燃となった（表 2.7.3-17）。M[redacted]-536 試験で治験薬の投与終了又は中止後に SVR12 を達成した被験者では，試験終了（後観察期の 48 週）までの再燃は認められなかった。

2.7.3.5.3 臨床ウイルス学的評価

2.7.3.5.3.1 耐性解析に用いた臨床試験

パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルを投与した第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）及びパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した第 III 相試験（M13-004 試験）において，各被験者より得られた HCV ジェノタイプ 1b の配列について，耐性解析を実施した。M[redacted]-536 試験においては，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のみ要約した。

実薬を投与された被験者で，SVR24 未達成（M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験［サブ試験 1 投与群 A 及びサブ試験 2 投与群 C］）又は SVR12 未達成（M13-004 試験，サブ試験 1 投与群 B）の被験者について，（1）投薬中のリバウンド（2）投与終了後に再燃した被験者で，12 週間投与群に組入れられ，77 日以上の投薬を受けている場合，又は 24 週間投与群に組入れられ 154 日以上の投薬を受けている場合（3）少なくとも 6 週の投薬を受けたが 6 週までに効果不十分（例：ウイルス学的治療中止基準を満たした患者）のいずれかの基準を満たした患者について，耐性解析に含めた。これらの基準のうちひとつでも満たした患者をプライマリーウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）とした。SVR 未達成で PVF の基準を満たさなかった患者及び投与

終了後の観察期間にデータが得られなかった患者を非プライマリーウイルス学的治療不成功（以下「non-PVF」）とした。

M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験で得られた解析可能なすべてのベースライン時の配列を耐性解析に含めた。PVF の被験者については，ウイルス学的治療不成功と判定された後，最も近い時点の配列を解析した結果と対応するベースライン時の耐性変異の解析結果を用いた。耐性関連変異の発現率の評価には，第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）の投与終了後 24 週及び 48 週の PVF 及び non-PVF の症例の配列を解析した結果を用いた。海外の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者より得たベースライン時の配列についても一部の解析に含めた（5.3.5.4-3 項）。

耐性解析の対象とした試験，PVF 及び non-PVF の症例のうち配列を解析した被験者数及び各試験で配列を解析した SVR 達成の被験者数を表 2.7.3-24 に示す。

表 2.7.3-24. 耐性解析の対象とした試験の一覧

相	試験番号; レジメン	試験デザイン	統合解析に含めた被験者数[a]		SVR 未達成であったその他の被験者数 (non-PVF[a])
			PVF	SVR12 又は SVR24[b]	
II	M[redacted]-536; 2-DAA 12 週又は 24 週	HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 2 に感染した pegIFN/RBV 治療歴のある日本人成人被験者を対象としたパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの無作為化，非盲検試験 投与群 1：パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 12 週間投与 投与群 2：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 12 週間投与 投与群 3：パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 24 週間投与 投与群 4：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 24 週間投与	1	72	1
III	M13-004; 2-DAA 12 週	未治療及び既治療（代償性肝硬変を含む）の日本人 C 型慢性肝炎患者（サブジェノタイプ 1b 型）を対象としたパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル投与の有効性及び安全性を評価するための無作為化二重盲検プラセボ対照試験 サブ試験 1 投与群 A：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg，1 日 1 回 12 週間投与 サブ試験 2 投与群 C：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与	10[c]	240	6
		サブ試験 1 投与群 B：パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg のプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与し，引き続きパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間投与	2	104	0

DAA：直接作用型抗ウイルス薬，PVF：プライマリーウイルス学的治療不成功，SVR：持続性ウイルス学的著効

a. 被験者数は各試験の配列解析を実施した数ではなく，解析に含めた解析可能な配列が得られた被験者数を示す。

b. SVR24 達成: M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験の投与群 A 及び投与群 C，SVR12: M13-004 試験の投与群 B のデータ。

c. 投与群 A で 1 例の被験者が SVR24 評価期間中に再燃した。

注: non-PVF：SVR 未達成で，（1）投薬中のリバウンド（2）投与終了後に再燃した患者で，12 週間投与群に組入れられ，77 日以上の投薬を受けている場合，又は 24 週間投与群に組入れられ 154 日以上の投薬を受けている場合（3）少なくとも 6 週の投薬を受けたが 6 週までに効果不十分（例：ウイルス学的治療中止基準を満たした患者）のいずれかの基準を満たした患者。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Section 11.5，M13-004 試験 CSR Section 11.5，M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）

国内第 II 相試験及び第 III 試験に加え，海外試験として HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした臨床試験（M[redacted]-652 試験，M[redacted]-393 試験，M[redacted]-998 試験，M[redacted]-646 試験，M[redacted]-098 試験，M[redacted]-099 試験，M[redacted]-961 試験及び M[redacted]-389 試験）を解析対象とした。

2.7.3.5.3.2 臨床耐性株の解析方法

HCV RNA は，米国アッヴィ社の Clinical Virology 部門において，Abbott Molecular m2000sp 及び Abbott mSample システムを用いて，血漿又は血清サンプルより分離精製した。HCV RNA の解析対象の配列は，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下「RT-PCR」）により増幅し，HCV ジェノタイプ 1b の NS3/4A プロテアーゼ及び NS5A 領域を含む適切なプライマーを用いて nested ポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）により得た。サンプルの偏りを避けるため，1000 IU/mL 以上の HCV RNA の検体のみを増幅させた。50000 IU/mL 以下の HCV RNA の検体については，RT-PCR を 3 回実施し，生成物を nested PCR の鋳型として保存した。解析の詳細は，5.3.5.4-1 項及び 5.3.5.4-2 項に記載した。

ポピュレーションシークエンス：PVF 及び non-PVF の症例について，すべての採取ポイントの検体の NS3/4A 又は NS5A をコードする全配列を解析した。また，M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験において SVR 達成の被験者より得たベースライン検体について，NS3 領域（アミノ酸 1-181 番目）及び NS5A 領域（アミノ酸 1-215 番目）の配列を解析した。

クローンシークエンス：M[redacted]-536 試験におけるウイルス学的治療不成功時点及び後観察期の検体の一部についてクローンシークエンスを実施した。NS3 領域（アミノ酸 1-181 番目）及び NS5A 領域（アミノ酸 1-215 番目）の配列を解析した。第 III 相試験（M13-004 試験）のクローンシークエンスの結果は本資料には含めていない。

それぞれの DNA 配列は，米国アッヴィ社でこの解析のために作成した専用のソフトウェアにより対応するアミノ酸配列に翻訳した。M[redacted]-536 試験は，SAS® Version 9.2（SAS Institute, Inc., Cary, NC）を，M13-004 試験は，UNIX システムの SAS® Version 9.3 を用いて，米国アッヴィ社の臨床統計解析部門により耐性解析が実施された。

2.7.3.5.3.3 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした各臨床試験の耐性解析

第 II 相試験（M[redacted]-536 試験，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者のみ）及び第 III 相試験（M13-004 試験，サブ試験 1 投与群 A 及びサブ試験 2 投与群 C）において，PVF であった 11 例と SVR24 達成の 312 例を耐性解析の対象とした（表 2.7.3-24）。PVF 集団の 2 例の被験者及びサブ試験 1 投与群 B で SVR12 達成の 104 例の被験者についても耐性解析の対象とした。配列の解析結果が得られた被験者について，以下の 4 項目について耐性解析を実施した。

- ベースライン時の NS3 及び NS5A 阻害剤の活性低下に関与する NS3 及び NS5A 領域のアミノ酸変異の発現頻度と国内及び海外試験の比較
- 治療結果に対するベースライン時の耐性変異の及ぼす影響
- ウイルス学的治療不成功の被験者における耐性関連変異
- 臨床試験で検出された HCV ジェノタイプ 1b 変異に対するパリタプレビル及びオムビタスビルの *in vitro* 抗ウイルス活性

2.7.3.5.3.3.1 国内試験及び海外試験におけるベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異の発現率

NS3 領域のアミノ酸 54，55，56，80，122，155，156 及び 168 位，並びに NS5A 領域のアミノ酸 28，29，30，31，54，58，62，92 及び 93 位における変異について解析した。ベースラインにおける各耐性関連変異のアミノ酸位置ごとの被験者数及び発現率のまとめを表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26 に示す。国内試験として，M[redacted]-536 試験（HCV ジェノタイプ 1b 感染患者のみ）及び M13-004 試験（サブ試験 1 投与群 A 及びサブ試験 2 投与群 C）を，海外試験として HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象とした試験を解析対象とした。解析の詳細については，5.3.5.4-3 項に記載した。パリタプレビル及びオムビタスビルに対する耐性を示す NS3 及び NS5A 耐性変異は，2.6.2.2 項に記載した。

表 2.7.3-25. HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるベースライン時の NS3 耐性変異の発現率と国内試験及び海外試験の比較

ベースライン変異	発現率 n, (%)[a]	
NS3	国内試験 N = 424	海外試験 N = 371
T54S	14, (3.3)	6, (1.6)
V55A/I	1, (0.2)	4, (1.0)
Y56F	153, (36.1)	124, (33.4)
Q80H/I/K/L/M/R	51, (12.0)	20, (5.4)
S122?/A/C/G/I/N/T/V/Y[b]	156, (36.8)	58, (15.6)
A156T/V	0	2, (0.5)
D168E	5, (1.2)	1, (0.3)

NS3：非構造たん白質 3

a. n：各ベースライン変異の被験者数，N：シークエンスが得られた被験者全数，%：各アミノ酸変異を持つ被験者数の割合

b. ?：技術的問題によりアミノ酸が未確定

相互参照：5.3.5.4-3 項

国内試験において，NS3 プロテアーゼ阻害剤の活性低下に関連するアミノ酸変異を持つ変異は，62%（263/424 例）でみられ，一方，海外試験では，48.8%（181/371 例）であった。国内及び海外試験でみられた主要な変異は，アミノ酸 56，80 及び 122 位であった。Y56F 変異の発現率は，国内及び海外試験で同様であったが，国内試験におけるアミノ酸 80 位及び 122 位の変異の発現率は，海外試験の約 2 倍であった。アミノ酸 80 位の主要な変異は，Q80L で，国内試験では 45/424 例，海外試験では 19/371 例でみられた。S122G は，国内試験では 111/424 例，海外試験では 19/371 例でみられたが，一方，S122N 及び S122T の発現率は，国内及び海外試験でほぼ同程度であった。アミノ酸 54，55，156 及び 168 位の変異の発現率は，国内及び海外試験ともに 4%未満であった。パリタプレビルに対する耐性を示す変異はほとんどみられず，海外試験において A156T/V が 2 例，D168E は国内及び海外試験で，それぞれ，5 例及び 1 例のみであった。これらの変異によりパリタプレビルに対する耐性は，4-7 倍程度であった。

表 2.7.3-26. HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるベースライン時の NS5A 耐性変異の発現率と国内試験及び海外試験の比較

ベースライン変異	発現率 n, (%)[a]	
NS5A	国内試験 N = 431	海外試験 N = 391
L28I/M/V	40, (9.3)	5, (1.3)
R30G/H/L/Q	57, (13.2)	29, (7.4)
L31F/I/M	12, (2.8)	20, (5.1)
Q54*/A/C/D/E/H/K/L/N/P/R/S/V/Y[b]	189, (43.9)	177, (45.3)
P58A/L/Q/R/S/T	32, (7.4)	29, (7.4)
Q62A/C/D/E/H/K/L/M/N/P/R/S/Y	42, (9.7)	39, (10)
A92E/K/M/S/T/V	32, (7.4)	19, (4.9)
Y93C/H/S	54, (12.5)	30, (7.7)

NS5A：非構造たん白質 5A

a. n：各ベースライン変異の被験者数，N：シークエンスが得られた被験者全数，%：各アミノ酸変異を持つ被験者数の割合

b. *：終止コドン

相互参照：5.3.5.4-3 項

国内試験において，NS5A 阻害剤の活性低下と関連するアミノ酸変異を持つ変異は，67.1%（289/431 例）でみられ，一方，海外試験では，60.9%（238/391 例）であった。国内試験において，28 及び 30 位のアミノ酸変異の発現率が高く，一方，31，54，58，62 及び 92 位のアミノ酸変異の発現率は，国内及び海外試験でほぼ同程度であった。アミノ酸 28 位の主要な変異は L28M であり，国内及び海外試験における例数は，それぞれ，38/431 例（8.8%）及び 5/391 例

（1.3%）であった。アミノ酸 30 位の主要な変異は R30Q であり，国内及び海外試験における例数は，それぞれ，55/431 例（12.8%）及び 28/391 例（7.2%）であった。Q54H，P58S，Q62E 及び A92T は，国内及び海外試験ともに各アミノ酸部位の主要な変異であった。オムビタスビルに対して 10 倍の耐性を示す L31F は，国内試験で 2 例みられ，海外試験ではみられなかった。オムビタスビルに対して 77 倍の耐性を示す Y93H は，国内及び海外試験で，それぞれ，53/431 例（12.3%）及び 29/391 例（7.4%）みられた。

2.7.3.5.3.3.2 ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異の治療効果に及ぼす影響

ベースライン変異の治療効果に及ぼす影響を検討するため，ベースライン時に各アミノ酸変異を持つ被験者の SVR 達成率と各変異に対応した野生型のアミノ酸配列を持つ被験者の SVR 達成率を比較した。解析には，（1）M[redacted]-536 試験（表 2.7.3-27），（2）M13-004 試験のサブ試験 1 投与群 A 及び投与群 B 及びサブ試験 2 の投与群 C（表 2.7.3-28）の被験者より得たシークエンスデータを含めた。解析結果の詳細は，5.3.5.4-3 項及び M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）に記載した。

表 2.7.3-27. ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異と対応する野生型における SVR 達成率の比較（M[redacted]-536 試験）

ベースライン変異	SVR24 達成率（投与群 1，2，3，4）[a]	
	変異	野生型
	% (n/N) [b]	
NS3		
Y56F	96.0% (24/25)	97.9% (47/48)
D168E	100% (1/1)	97.2% (70/72)
NS5A		
L28M	80.0% (4/5)	98.5% (68/69)
R30Q	77.8% (7/9)	100% (65/65)
L31M	100% (3/3)	97.2% (69/71)
P58A	100% (1/1)	97.3% (71/73)
P58L	100% (1/1)	97.3% (71/73)
P58Q	100% (1/1)	97.3% (71/73)
P58S	100% (3/3)	97.2% (69/71)
P58T	100% (2/2)	97.2% (70/72)
Y93H	100% (4/4)	97.1% (68/70)

NS3：非構造たん白質 3，NS5A：非構造たん白質 5A，SVR：持続性ウイルス学的著効

a. PVF 及び非 PVF の被験者を含む。
各投与群は，
投与群 1: HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 12 週間 1 日 1 回経口投与
投与群 2: HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 12 週間 1 日 1 回経口投与
投与群 3: HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 24 週間 1 日 1 回経口投与
投与群 4: HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 24 週間 1 日 1 回経口投与
投与群 5 及び 6 において各 1 例の被験者が HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者であったため，ジェノタイプ 1b の解析に含めた。
投与群 5: HCV ジェノタイプ 2 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 12 週間 1 日 1 回経口投与
投与群 6 : HCV ジェノタイプ 2 感染被験者にパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 12 週間 1 日 1 回経口投与

b. SVR 達成率（%）：SVR を達成した被験者（n）とベースライン変異を持つ又は持たない被験者（N）の比率

表 2.7.3-28. ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異と対応する野生型における SVR 達成率の比較（M13-004 試験）

	SVR12 達成率 サブ試験 1 投与群 A （肝硬変の認められない被験者） 盲検，2DAA 投与[a]			SVR12 達成率 サブ試験，投与群 B （肝硬変の認められない被験者） 非盲検，2DAA 投与[a]			SVR12 達成率 サブ試験 2，投与群 C （代償性肝硬変の被験者） 非盲検，2DAA 投与[a]		
	変異	野生型	*P* 値	変異	野生型	*P* 値	変異	野生型	*P* 値
ベースライン変異	%, (n/N)[b]			%, (n/N)[b]			%, (n/N)[b]		
NS3									
T54S	100% (12/12)	96.9% (188/194)	1.0	100% (1/1)	98.0% (100/102)	1.0	100% (1/1)	91.7% (33/36)	1.0
V55I	100% (1/1)	97.1% (199/205)	1.0	-	-		-	-	
Y56F	97.4% (76/78)	96.9% (124/128)	1.0	97.4% (37/38)	98.5% (64/65)	1.0	90.9% (10/11)	92.3% (24/26)	1.0
Q80H/K/L/R	96.3% (26/27)	97.2% (174/179)	0.574	91.7% (11/12)	98.9% (90/91)	0.22	100% (4/4)	90.9% (30/33)	1.0
S122?/A/C/G/I/N/T/V/Yc	96.2% (76/79)	97.6% (124/127)	0.677	97.3% (36/37)	98.5% (65/66)	1.0	83.3% (15/18)	100% (19/19)	0.105
D168E	100% (3/3)	97.0% (197/203)	1.0	-	-		100% (1/1)	91.7% (33/36)	1.0
NS5A									
L28I/M/V	100% (18/18)	96.8% (183/189)	1.0	92.3% (12/13)	98.9% (90/91)	0.235	100% (4/4)	91.7% (33/36)	1.0
R30G/L/Q	100% (25/25)	96.7% (176/182)	1.0	94.7% (18/19)	98.8% (84/85)	0.333	100% (4/4)	91.7% (33/36)	1.0
L31F/I/M	100% (5/5)	97.0% (196/202)	1.0	100% (2/2)	98.0% (100/102)	1.0	50.0% (1/2)	94.7% (36/38)	0.146
Q54*/A/C/D/E/H/K/L/N/P/R/S/V/Yc	98.8% (81/82)	96.0% (120/125)	0.406	97.8% (45/46)	98.3% (57/58)	1.0	95.2% (20/21)	89.5% (17/19)	0.596
P58A/L/Q/R/S/T	100% (14/14)	96.9% (187/193)	1.0	100% (9/9)	97.9% (93/95)	1.0	100% (2/2)	92.1% (35/38)	1.0
Q62A/C/D/E/H/L/M/N/P/R/S/Y	96.3% (26/27)	97.2% (175/180)	0.572	100% (6/6)	98.0% (96/98)	1.0	100% (2/2)	92.1% (35/38)	1.0

表 2.7.3-28. ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異と対応する野生型における SVR 達成率の比較（M13-004 試験）（続き）

	SVR12 達成率 サブ試験 1 投与群 A （肝硬変の認められない被験者） 盲検，2DAA 投与[a]			SVR12 達成率 サブ試験，投与群 B （肝硬変の認められない被験者） 非盲検，2DAA 投与[a]			SVR12 達成率 サブ試験 2，投与群 C （代償性肝硬変の被験者） 非盲検，2DAA 投与[a]		
	変異	野生型	*P* 値	変異	野生型	*P* 値	変異	野生型	*P* 値
ベースライン変異	%, (n/N)[b]			%, (n/N)[b]			%, (n/N)[b]		
A92E/M/S/T/V	100% (14/14)	96.9% (187/193)	1.0	100% (7/7)	97.9% (95/97)	1.0	80.0% (4/5)	94.3% (33/35)	0.338
Y93H/S	86.7% (26/30)	98.9% (175/177)	0.004 **	80.0% (8/10)	100% (94/94)	0.008 **	71.4% (5/7)	97.0% (32/33)	0.074

2DAA = パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 1 日 1 回投与，LLOQ = 定量限界下限（HCV RNA が 25 IU/mL 又は 1.39794 log10 IU/mL），PVF = プライマリーウイルス学的治療不成功（投薬中のウイルス学的リバウンドとなった，少なくとも 6 週間の投薬を受けたが HCV RNA 量抑制を達成しなかった，又は 77 日以上の投薬を受けたが投与終了後に再燃した場合），SVR = 持続性ウイルス学的著効（投薬前又は投薬中に LLOQ 以上の HCV RNA 量が認められ，定義された期間中の HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 = 治験薬の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. Non-PVF の被験者は，解析から除外した。

b. SVR12 達成率（%）：SVR12 を達成した被験者（n）とベースライン変異を持つ又は持たない被験者（N）の比率

c. ?：技術的な問題からアミノ酸配列が同定されず，*：終止コドン

**：変異及び野生型の SVR12 達成率にフィッシャー直接検定により統計学的有意差あり（$P < 0.01$）

相互参照：R&D/15/0416 Table 3 2.6.5.1，Table 3 2.6.5.2 及び Table 3 2.6.5.3

M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験において，ベースライン時の NS3 領域の 54，55，56，80，122 又は 168 位のアミノ酸変異を持つ被験者の SVR 達成率は，各アミノ酸変異に対応した野生型の配列を持つ被験者の SVR 達成率とほぼ同程度であった。ベースラインに耐性関連変異である D168E を持つ 5 例の被験者は，いずれも SVR を達成した。

ベースライン時に，NS5A 領域の 28，30，54，58，62 又は 92 位のアミノ酸変異を持つ被験者の SVR 達成率は，各アミノ酸変異に対応する野生型の配列を持つ被験者の SVR 達成率とほぼ同程度であった。ベースライン時に L31F/I/M の変異をもつ M[redacted]-536 試験の全被験者及び M13-004 試験の 8/9 例（88.9%）の被験者は，いずれも SVR を達成し，SVR を達成しなかった被験者には，Y93H 及び L31M の変異がみられた。M[redacted]-536 試験において，ベースライン時に NS5A 領域の Y93H 変異を持つ 4 例すべての被験者が，SVR を達成した。M13-004 試験におけるベースライン時に NS5A 領域の Y93H/S 変異を持つ被験者は，14.0%（50/357 例）であった。M13-004 試験において，ベースラインにおける Y93H/S 変異を持つ被験者の SVR 達成率は，数値的に低かったが，全体のウイルス学的治療不成功率は 3.3%（12/363）と低く，肝硬変の認められない被験者（サブ試験 1 投与群 A），肝硬変の認められない被験者（サブ試験 1 投与群 B）及び代償性肝硬変の被験者（サブ試験 2 投与群 C）における SVR12 達成率は 95.3%（346/363 例）と全体的に高かった。したがって，M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験において，Y93 変異は，ウイルス学的治療不成功例の予測因子ではなかった。

ベースラインにおける単独変異が治療効果に及ぼす影響に加えて，NS5A Y93H/S 変異と他の複合変異が治療効果に及ぼす影響について検討した。M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験において，ベースラインに NS5A Y93H/S 単独変異又は他のアミノ酸位置 28，30，54，58，62 又は 92 との複合変異を持つ被験者数及び各変異に対する治療効果を表 2.7.3-29 に示す。

表 2.7.3-29. ベースライン時に Y93H/S の単独変異又は他の変異との多重変異を持つ被験者数と SVR 達成率

変異 [a]	M[redacted]-536 試験	M13-004 試験		
	全投与群	投与群 A	投与群 B	投与群 C
	各変異を有する被験者の SVR 達成率 % (n/N) [b]			
Y93H	100 (4/4)	62.5 (5/8)	100 (4/4)	80 (4/5)
R30Q, Y93H	-	100 (1/1)	-	-
L31M, Y93H	-	-	-	(0/1)
Q54C/H/L/R/Y, Y93H	-	100 (7/7)	75 (3/4)	100 (1/1)
P58L/S, Y93H	-	100 (2/2)	-	-
Q62D/H, Y93H	-	100 (2/2)	-	-
A92V, Y93H	-	100 (1/1)	-	-
L28M, R30Q, Y93H	-	-	(0/1)	-
R30Q, Q54H/Y, Y93H	-	100 (1/1)	-	
Q54H, P58Q, Y93H	-	100 (1/1)	-	-
Q54H/Y, Q62A/E/L, Y93H	-	67 (2/3)	-	-
Q54H, Q62E, Y93S	-	100 (1/1)	-	-
Q54H/Y, A92E/M/T/V, Y93H	-	100 (2/2)	-	-
L28M, R30Q, P58S, Q62H, Y93H	-	100 (1/1)	-	-
L28M, R30L, Q54H, P58L, A92V, Y93H	-	-	100 (1/1)	-
Total	100 (4/4)	87 (26/30)	80 (8/10)	71 (5/7)

a. 被験者におけるベースライン時に検出された変異を含む。各変異の関連性はないと思われる。

b. n = 変異を持つ SVR 達成した被験者の数，N = 変異を持つ被験数の合計，% = SVR24（M[redacted]-536 試験）及び SVR12（M13-004 試験）を達成し，各変異を持つ被験者の百分率。決められた投薬期間を完了しなかった等，非ウイルス学的理由により SVR 未達成であった被験者及び SVR 評価時のデータが得られなかった被験者のデータは解析から除外した。

相互参照: R&D/15/0416 Table 3 2.6.2, M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2 5.2

ベースラインの NS5A Y93H/S 変異との複合変異は，治療効果に更なる影響を及ぼさなかった（表 2.7.3-29）。

2.7.3.5.3.3.3 ウイルス学的治療不成功の被験者における耐性関連変異

第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）において，投与期間終了後のウイルス学的治療不成功により，1 例の被験者が SVR24 未達成であった。第 III 相試験（M13-004 試験）において，投与期間中又は投与終了後のウイルス学的治療不成功により，6 例の被験者（サブ試験 1 投与群 A），2 例の被験者（サブ試験 1 投与群 B）及び 3 例の被験者（サブ試験 2 投与群 C）が SVR12 未達成であっ

た。さらに，投与群 A の 1 例の被験者が投与後 24 週に再燃し，PVF と考えられた。これら 13 例について，ベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性関連変異を表 2.7.3-30 に示す。

表 2.7.3-30. PVF の被験者における NS3 及び NS5A 耐性関連変異

				NS3		NS5A	
試験	投与群[a]	被験者		ベースライン	VF 時の発現変異[b]	ベースライン	VF 時の発現変異[b]
M[redacted]-536	2	9111	投与後 2 週に再燃	None[c]	D168V	L28M + R30Q	L28M + R30Q + Y93H
M13-004	A	11104	6 週にリバウンド	None	Y56H+D168V	None	Y93H
	A	11504	投与後 2 週に再燃	None	Y56H+D168V	Y93H/Y	Y93H
	A	13506	投与後 4 週に再燃	None	D168V	None	Y93H
	A	14006	投与後 2 週に再燃	None	D168D/V	Y93H	Y93H
	A	15209	投与後 12 週に再燃	None	D168V	Y93H/Y	P58S+Y93H
	A	15401	投与後 8 週に再燃	None	None	Y93H/Y	R30Q+Y93H
	A	13809	投与後 24 週に再燃	None	D168V	Y93H/Y	Y93H
	B	10404	12 週にリバウンド	None	Y56H, D168V	Y93H	P58S, Y93H
	B	10507	投与後 2 週に再燃	None	Y56H, D168A	L28M, R30Q, Y93H/Y	L28M, R30Q, Y93H
	C	10208	投与後 8 週に再燃	None	D168D/V	L31M, Y93H/Y	L31M+Y93H
	C	11206	10 週にリバウンド	None	Y56H/Y, D168A	Y93H	L31V+Y93H
	C	12701	投与後 8 週に再燃	None	D168V	None	L31F

NS3：非構造たん白質 3，NS5A：非構造たん白質 5A，PVF：プライマリーウイルス学的治療不成功，VF：ウイルス学的治療不成功

a. M[redacted]-536 試験 投与群 2（無反応例及び部分反応例）：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，1 日 1 回 12 週間投与
M13-004 サブ試験 1 投与群 A 及び投与群 B（肝硬変の認められない患者）：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，1 日 1 回 12 週間投与
M13-004 サブ試験 2 投与群 C（代償性肝硬変の認められる患者）：パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，1 日 1 回 12 週間投与

b. VF が確認された時点から最も近い HCV RNA 量 1000 IU/mL 以上となった時点のデータ

c. None：耐性関連アミノ酸位置に耐性が検出されなかった。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Section 11.5，M13-004 試験 CSR Section 11.5，R&D/15/0416 Table 3 2.6.2 及び Table 3 2.6.4

PVF であった 13 例の被験者において，ベースライン時にパリタプレビルに対する耐性を示す NS3 耐性変異は，みられなかった。ウイルス学的治療不成功が確認された時点で，Y56H + D168V 二重変異（3 例），Y56H 及び D168A 変異（2 例），D168V 変異（7 例）がみられ，残りの 1 例は，ウイルス学的治療不成功が確認された時点で，耐性関連変異が検出されなかった。

PVF であった 13 例の被験者において，ベースライン時の NS5A 耐性変異は，L28M + R30Q 二重変異（1 例），Y93H（7 例），L31M 又は L28M + R30Q 及び Y93H（2 例）であった。ウイルス学的治療不成功が確認された時点で，L31F（1 例），Y93H（5 例），L28M + R30Q + Y93H（2 例），P58S + Y93H（2 例），R30Q + Y93H（1 例），L31M + Y93H（1 例），及び L31V + Y93H（1 例）がみられた。

M[redacted]-536 試験で SVR24 未達成の被験者について，薬剤投与による発現変異の持続を評価するため，投与後 48 週まで評価した。M[redacted]-536 試験においてウイルス学的治療不成功の例数が少ないため，耐性関連変異の持続の傾向は評価できなかった。SVR24 未達成であった 2 例（1 例は PVF，1 例は投薬中断による SVR24 未達成）において，NS3 耐性変異である D168V は，投与終了後 24 週まで持続しなかったが，NS5A 耐性変異は，すべて投与終了後 24 週及び / 又は 48 週まで持続した（M[redacted]-536 試験）。M13-004 試験における SVR12 未達成の被験者について，投与後 48 週まで評価する予定である。

2.7.3.5.3.3.4 臨床試験で検出されたパリタプレビル及びオムビタスビルに対する HCV ジェノタイプ 1b 耐性変異と各耐性変異に対するパリタプレビル及びオムビタスビルの抗ウイルス活性

M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験で検出されたパリタプレビル及びオムビタスビル投与による発現変異及び NS3 及び NS5A 発現変異に対するパリタプレビル及びオムビタスビルの抗ウイルス活性をそれぞれ，表 2.7.3-31 及び表 2.7.3-32 に示す。

表 2.7.3-31. HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における NS3 耐性変異に対するパリタプレビルの抗ウイルス活性

ジェノタイプ 1b NS3 アミノ酸変異	例数	EC_{50} (nmol/L ± SD)	Fold Change in EC_{50}
野生型(Con 1)	12	0.11 ± 0.05	-
Y56H	6	NA[a]	-
D168A	6	3.0 ± 0.2	27
D168V	4	17 ± 2	159
Y56H + D168A	6	77 ± 1.4	700
Y56H + D168V	6	272 ± 48	2472

a. NA：レプリコン細胞が十分は複製能を有しなかったため，EC_{50} を算出することができなかった。
相互参照：4.2.1.1-6 項

表 2.7.3-32. HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞における NS5A 耐性変異に対するオムビタスビルの抗ウイルス活性

ジェノタイプ 1b NS5A アミノ酸変異	例数	EC_{50} (pmol/L ± SD)	Fold Change in EC_{50}
野生型(Con 1)	12	0.79 ± 0.25	-
L28M	3	1.3 ± 0.1	2
R30Q	4	0.31 ± 0.23	0.4
L31F	3	7.6 ± 3.8	10
L31M	3	0.7 ± 0.3	0.9
L31V	4	6.6 ± 1.2	8
P58S	3	0.66 ± 0.2	0.8
Y93H	9	60 ± 22	77
L28M + Y93H	3	328 ± 231	415
R30Q + Y93H	4	224 ± 51	284
L31M + Y93H	3	112 ± 16	142
L31V + Y93H	4	9739 ± 1122	12328
P58S + Y93H	3	1107 ± 210	1401

相互参照：4.2.1.1-6 項

HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞において，NS3 耐性変異である D168A 及び D168V のパリタプレビルに対する耐性は，それぞれ，27 倍及び 159 倍であった。Y56H + D168A 及び

Y56H + D168V の二重変異のパリタプレビルに対する耐性は，それぞれ，700 倍及び 2472 倍であった。

HCV ジェノタイプ 1b レプリコン細胞において，NS5A 耐性変異である L31F 及び Y93H のオムビタスビルに対する耐性は，それぞれ，10 倍及び 77 倍であった。L28M，R30Q，L31M/V 又は P58S と Y93H との二重変異のオムビタスビルに対する耐性は，142 倍から 12328 倍であった。

2.7.3.5.3.4　臨床ウイルス学的評価のまとめ

パリタプレビルは，HCV をコードする複合たん白質より成熟型の NS3，NS4A，NS5A，非構造たん白質 5B（以下「NS5B」）たん白質に酵素切断する上で必須な HCV NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。精製 NS3 プロテアーゼを用いた酵素阻害試験において，パリタプレビルは，ジェノタイプ 1a 及び 1b 由来の精製プロテアーゼをナノモル未満の濃度で阻害し，IC_{50} 値は，それぞれ，0.18 nmol/L 及び 0.43 nmol/L であった。パリタプレビルは，細胞試験において HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及びジェノタイプ 1b-Con1 レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，1.0 nmol/L 及び 0.21 nmol/L であった。オムビタスビルは，ウイルス複製に必須な HCV NS5A たん白質の阻害剤である。細胞試験において，HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，ジェノタイプ 1a-H77 及びジェノタイプ 1b-Con1 レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，14.1 pmol/L 及び 5.0 pmol/L であった。これら 2 剤は，耐性プロファイルも重複せず，また，異なる作用機序を持つ（2.6.2.2 項）。

臨床試験において，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者がパリタプレビルに対する耐性を示す NS3 領域の既存変異を持つ確率は低かった。パリタプレビルに対して 4 倍の耐性を示す NS3 耐性変異である D168E は，国内試験で 5 例（1.2%）及び海外試験で 1 例（0.3%）みられた。NS3 領域の 50，80 及び 122 位の変異は，共通してみられた。NS3 領域のアミノ酸 54，55，56，80，122 又は 168 位のベースライン変異を持つ被験者の SVR 達成率は，各野生型の配列を持つ被験者の SVR 達成率と同等であった。

ベースライン時に，NS5A 領域の 28，30，54，58，62 又は 92 位のアミノ酸変異を持つ被験者の SVR 達成率は，各アミノ酸変異に対応した野生型の配列を持つ被験者の SVR 達成率とほぼ同等であった。ベースライン時にオムビタスビルに対する耐性を示す NS5A 耐性変異は，L31F 及び Y93H のみであった。L31F 変異は，国内試験で 2 例（0.5%）みられた。Y93H 変異の発現率は，海外試験（7.4%）と比べ国内試験（12.3%）で高かった。第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）において，NS5A の Y93H 変異の発現率は 5.6%で，投与群に関わらずウイルス学的治療不成功率は 1.4%（1/73 例）と低く，高い SVR24 達成率がみられた。第 III 相試験（M13-004 試験）において，ベースライン時の NS5A の Y93H 変異の発現率は，14%であったのに対し，ウイルス学的治療不成功率は 3.3%と低く，肝硬変の認められない被験者（投与群 A 及び投与群 B）及び代償性肝硬変の被験者（投与群 C）全体的に高い SVR12 達成率 95.3%（346/363 例）がみられた。したがって，ベースライン時の Y93 変異は，治療不成功例の予測因子ではなかった。

HCV ジェノタイプ 1b 感染患者におけるパリタプレビル投与による発現変異は，NS3 領域のアミノ酸 56 位及び 168 位にみられた。13 例のウイルス学的治療不成功であった被験者のうち，

D168V 単独変異又は Y56H との二重変異は，77%（10/13 例）でみられ，NS3 の D168A + Y56H 二重変異は 2 例であった。オムビタスビル投与による発現変異は，NS5A 領域のアミノ酸 30 位，31 位，58 位又は 93 位であった。Y93H 単独又は R30Q，L31M/V 又は P58S との二重変異は，92%（12/13 例）でみられ，L31F 変異は 1 例であった。パリタプレビル及びオムビタスビルを投与した臨床試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者は，NS3 及び NS5A 領域の両方に耐性変異が検出された。

第 II 相試験において，ウイルス学的不成功の HCV ジェノタイプ 1b 感染患者の例数が少ないため，HCV ジェノタイプ 1b における耐性の持続の傾向は確認できなかった。

2.7.3.6 有効性評価の全般的概要

国内第 III 相試験の M13-004 試験で，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人被験者（代償性肝硬変の認められる患者を含む）にパリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の配合錠（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル）を 1 日 1 回 12 週間経口投与したところ，高い SVR12 達成率を示した。主要評価項目の評価対象集団とした IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上）を示す肝硬変の認められない未治療例のうち，DB 治療期に DAA 2 剤を投与した被験者での SVR12 達成率は 94.6%（95%信頼区間：90.5%–98.8%）であった。SVR12 達成率の信頼区間下限が，同様の集団へのテラプレビル及び pegIFN/RBV の投与で認められたヒストリカル SVR 達成率に基づいて治験実施計画書で定義した優越性の閾値である 63%を上回り，第 III 相試験の主要評価項目を達成した。

更に，主要評価項目の解析対象集団で，治療中のウイルス学的治療不成功以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者，及び SVR12 評価の後観察データが欠測の被験者を除外した場合には，SVR12 達成率は 97.2%であり，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルが強い抗ウイルス作用を有することが示された。

SVR12 達成率は部分集団のいずれにおいても一貫して高く，未治療例全体（IFN 製剤による治療の不適格例を含む）で 94.2%，既治療例全体（IFN 製剤による前治療での不耐容例及び無効例などの，IFN 製剤による前治療で SVR を達成しなかった被験者を含む）で 96.1%であった。代償性肝硬変の認められる被験者での SVR12 達成率は 90.5%であった。

HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人被験者に二重盲検下で DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg，1 日 1 回）を 12 週間投与した結果，SVR12 を達成した被験者は，1 例を除き，いずれも SVR24 を達成したことから，投与終了後 12 週時から 24 週時までウイルス学的反応が持続したことが確認された。肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率は，非盲検下で DAA 2 剤を投与した被験者（98.1%）の方が，二重盲検下で投与した被験者（94.9%）より数値的に高かった。非盲検下で投与したときに SVR12 達成率が高かった主な理由として，OL 治療期に治験薬の投与中止に至った被験者がいなかったことが考えられた。全体として，肝硬変の認められない被験者に対する DAA 2 剤の 12 週間投与では，非盲検下と二重盲検下の両方で高い SVR12 達成率が認められた。

ベースラインの特性に基づいて，IL28B 遺伝子型が non-CC 型，年齢が 65 歳以上，HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上，Metavir 分類の F2 以上，血小板数 150000/mm^3 未満などで SVR12 達成率の部分集団解析を行った結果，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した被験者ではいずれも 90%を上回る高い SVR12 達成率を示した。

DB 治療期にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した肝硬変の認められない被験者のうち，ベースラインの ALT 値が基準値より高かった被験者の多く（94.3%，116/123 例）で，治験薬の投与終了時の ALT 値が基準値以下で，その割合はプラセボ投与群と比べ，統計学的に有意に高かった（$P = 0.001$）。

ウイルス学的治療不成功により SVR12 を達成しなかった被験者は少数例であった。治療中のウイルス学的治療不成功は，肝硬変の認められない被験者の 0.5%（未治療例で該当例なし，既治療例で 1.3%），代償性肝硬変の認められる被験者の 2.4%にみられた。再燃は，肝硬変の認められない未治療例の 3%，肝硬変の認められない既治療例の 1.4%，代償性肝硬変の認められる被験者の 5%にみられた。

国内臨床試験において，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者がパリタプレビルに対する耐性を示す NS3 領域の既存変異を持つ確率は低かった。ベースライン時にオムビタスビルに対する耐性を示す NS5A 耐性変異は，L31F 及び Y93H のみであった。L31F 及び Y93H 変異の発現率は，それぞれ，0.5%及び 12.3%であった。ベースラインにおける NS5A の Y93H 変異は，被験者の 10%超でみられたが，ウイルス学的治療不成功となった被験者の割合は M[redacted]-536 試験（1.4%）と M13-004 試験（3.3%）の両方で低かった。第 III 相試験（M13-004 試験）では 95.3%（346/363 例）の高い SVR12 達成率が認められた（肝硬変の認められない被験者［投与群 A：二重盲検下での DAA 2 剤投与，及び投与群 B：非盲検下での DAA 2 剤投与］認められる被験者の合計値）。以上のことから，ベースライン時の Y93H 変異が SVR 達成率の低下に数値的に関与しているものの，治療不成功例の予測因子ではないものと考えられた。パリタプレビル及びオムビタスビルを投与した臨床試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者は，NS3 及び NS5A 領域の両方に耐性変異が検出された。

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-33. 評価資料とした臨床試験の有効性の結果：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験

試験番号	対象	投与群	登録例数 / 完了例数	SVR12 n/N（%） 95%信頼区間	主要評価項目	副次的評価項目
M13-004	HCV GT1b 感染患者の肝硬変の認められない未治療例及び既治療例	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 A）	215/209（DB 治療期の完了例）	主要評価項目の解析対象集団：106/112（94.6） 90.5–98.8（二項分布の正規近似で算出した信頼区間） 投与群 A 全体：204/215（94.9） 91.1–97.1（Wilson スコア法で算出した信頼区間）	臨床的に適切な閾値に対する優越性（95%信頼区間下限が 63%を上回ること）の検証（評価対象：IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量（HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上）を示す肝硬変の認められない未治療例）。	未治療例での治療中のウイルス学的治療不成功：0%（0/139） 未治療例での投与終了後 12 週までの再燃：3.0%（4/135） 既治療例での治療中のウイルス学的治療不成功：1.3%（1/76） 既治療例での投与終了後 12 週までの再燃：1.4%（1/74） 未治療例－低ウイルス量の被験者での SVR12：100%（6/6） 未治療例－IFN 製剤による治療の不適格例の SVR12：91.3%（21/23） 既治療例－IFN 製剤による前治療での再燃例の SVR12：95.5%（21/22） 既治療例－IFN 製剤による前治療での無効例の SVR12：100%（28/28） 既治療例－IFN 製剤による前治療での不耐容例の SVR12：92.3%（24/26）
		プラセボの 12 週間投与後，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 B）	106/106（DB 治療期の完了例）	104/106（98.1） 93.4–99.5	--	--
	HCV GT1b 感染患者の代償性肝硬変の認められる未治療例及び既治療例	パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 C）	42/41（OL 治療期の完了例）	38/42（90.5）（77.9–96.2）	--	治療中のウイルス学的治療不成功：2.4%（1/42） 投与終了後 12 週までの再燃：5.0%（2/40）

試験番号	対象	投与群	登録例数 / 完了例数	SVR12 n/N（%） 95%信頼区間	主要評価項目	副次的評価項目
M[redacted]-536	HCV GT1b 感染患者の肝硬変の認められない既治療例（無反応例及び部部反応例）	パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 1）	18/18	18/18（100）（81.47–100.00）	SVR24：100%（18/18）	EOTR（12 週間投与終了時点）：100%（18/18）
		パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 2）	18/18	16/18（88.9）（65.29–98.62）	SVR24：88.9%（16/18）	EOTR（12 週間投与終了時点）：100%（18/18）
		パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 24 週間投与（投与群 3）	19/19	19/19（100）（82.35–100.00）	SVR24：100%（19/19）	EOTR（24 週間投与終了時点）：100%（19/19）
		パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg の 1 日 1 回 24 週間投与（投与群 4）	18/18	18/18（100）（81.47–100.00）	SVR24：100%（18/18）	EOTR（24 週間投与終了時点）：100%（18/18）

EOTR：投与終了時の反応，DB：二重盲検，GT：ジェノタイプ，HCV：C 型肝炎ウイルス，IFN：インターフェロン，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），OL：非盲検，RNA：リボ核酸，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，SVR24：治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

M13-004 試験 CSR Table 14.1 1.1.1, Table 14.1 1.1.2, Table 14.2 1.1, Table 14.2 2.3.1, Table 14.2 2.3.2, Table 14.2 2.4.1, Table 14.2 2.4.2, M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2 1.1.1, Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 2.2.1.1, R&D/15/0416 Table 3 2.5.1

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 11
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 11
2.7.4.1.1.1 国内での臨床開発プログラム 11
2.7.4.1.1.2 試験デザイン 41
2.7.4.1.1.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 41
2.7.4.1.1.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 42
2.7.4.1.1.2.3 日本人を対象とした第 I 相試験 43
2.7.4.1.1.2.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 48
2.7.4.1.1.3 評価方法 51
2.7.4.1.1.3.1 第 II 相及び第 III 相試験の主な選択及び除外基準 51
2.7.4.1.1.3.2 有害事象の評価方法 56
2.7.4.1.1.3.3 臨床検査値測定用検体の測定 58
2.7.4.1.1.4 統計解析 58
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 60
2.7.4.1.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 61
2.7.4.1.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 64
2.7.4.1.2.3 日本人を対象とした第 I 相試験 66
2.7.4.1.2.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 67
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 68
2.7.4.1.3.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 68
2.7.4.1.3.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 70
2.7.4.1.3.3 日本人を対象とした第 I 相試験 72
2.7.4.1.3.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 72
2.7.4.2 有害事象 72
2.7.4.2.1 有害事象の解析 72
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 79
2.7.4.2.1.1.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 79
2.7.4.2.1.1.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 86
2.7.4.2.1.1.3 国内第 III 相試験の M13-004 試験及び第 II 相試験の M[redacted]-536 試験の統合解析 88
2.7.4.2.1.1.4 日本人を対象とした第 I 相試験 91
2.7.4.2.1.1.5 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 92

2.7.4.2.1.2 死亡 93
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 98
2.7.4.2.1.3.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 98
2.7.4.2.1.3.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 102
2.7.4.2.1.3.3 日本人を対象とした第 I 相試験 104
2.7.4.2.1.3.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 104
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 104
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 104
2.7.4.2.1.4.2 投与中断に至った有害事象 109
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 111
2.7.4.2.1.5.1 肝毒性関連事象 111
2.7.4.2.1.5.2 肝臓由来の胆汁うっ滞及び黄疸並びにビリルビン関連事象 112
2.7.4.2.1.5.3 発疹関連事象 113
2.7.4.2.1.5.4 光線過敏症関連事象 114
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 114
2.7.4.3 臨床検査値の評価 115
2.7.4.3.1 血液学的検査 115
2.7.4.3.1.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 115
2.7.4.3.1.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 116
2.7.4.3.1.3 日本人を対象とした第 I 相試験 116
2.7.4.3.1.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 116
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 116
2.7.4.3.2.1 肝機能検査値の評価 117
2.7.4.3.2.1.1 ALT 及び AST のベースラインからの平均変化及び個々のグレード 3 以上の上昇 117
2.7.4.3.2.1.2 重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH） 119
2.7.4.3.2.1.3 エストロゲン含有製剤の使用による肝機能検査値の評価 124
2.7.4.3.2.2 ビリルビンの評価 125
2.7.4.3.2.2.1 総ビリルビンのベースラインからの平均変化 126
2.7.4.3.2.2.2 総ビリルビンの個々の被験者における変化 128
2.7.4.3.2.3 その他の血液生化学的検査 132
2.7.4.3.2.3.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 132
2.7.4.3.2.3.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 133
2.7.4.3.2.3.3 日本人を対象とした第 I 相試験 134
2.7.4.3.2.3.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 134

2.7.4.3.3 尿検査 135
2.7.4.3.3.1 国内第 III 相及び第 II 相試験：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験 135
2.7.4.3.3.2 日本人を対象とした第 I 相試験 135
2.7.4.3.3.3 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 135
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 135
2.7.4.4.1 バイタルサイン / 心電図 135
2.7.4.4.1.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験 135
2.7.4.4.1.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験 136
2.7.4.4.1.3 日本人を対象とした第 I 相試験 136
2.7.4.4.1.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験 137
2.7.4.4.2 外国人の健康成人を対象にパリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* を併用投与したときの QTc 間隔延長の可能性を検討した第 I 相試験（M[redacted]-680 試験） 137
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 140
2.7.4.5.1 内因性要因 140
2.7.4.5.1.1 国内第 III 相試験の M13-004 試験の部分集団解析 140
2.7.4.5.1.2 海外第 II 相試験の M[redacted]-393 試験の部分集団解析 141
2.7.4.5.1.3 腎機能障害患者での安全性（M[redacted]-193 試験） 141
2.7.4.5.1.4 肝機能障害患者での安全性（M[redacted]-215 試験） 142
2.7.4.5.2 外因性要因 142
2.7.4.5.2.1 国内第 III 相試験の M13-004 試験の部分集団解析 142
2.7.4.5.2.2 食事の影響（M[redacted]-771 試験） 145
2.7.4.5.3 薬物相互作用 146
2.7.4.5.3.1 禁忌 146
2.7.4.5.3.2 投与量の調節が必要な併用薬 147
2.7.4.5.3.3 投与量の調節が必要ない併用薬 150
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 150
2.7.4.5.4.1 妊婦の使用 150
2.7.4.5.4.1.1 臨床開発中の妊娠情報 150
2.7.4.5.4.2 授乳時の使用 151
2.7.4.5.5 過量投与 152
2.7.4.5.6 薬物乱用 156
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 156
2.7.4.5.8 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 156
2.7.4.5.9 DAA 3 剤併用療法の安全性の要約（海外 ISS） 156
2.7.4.5.9.1 DAA 3 剤併用療法の海外 ISS 156

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.5.9.2 肝移植患者を対象とした第 II 相試験の M[redacted]-999 試験及び HIV との重複感染患者を対象とした第 III 相試験の M[redacted]-004 試験 163
2.7.4.5.10 安全性評価の全般的概要 163
2.7.4.6 市販後データ 165
2.7.4.7 付録 166

表一覧

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料） 15
表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（参考資料） 25
表 2.7.4-3. M[redacted]-536 試験の計画時のコホートごとの投与群 43
表 2.7.4-4. 日本人を対象とした第 I 相試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験） 45
表 2.7.4-5. 海外第 II 相試験において RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験） 49
表 2.7.4-6. M[redacted]-998 試験の計画時のコホートごとの投与レジメン 51
表 2.7.4-7. DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験の主な選択基準 52
表 2.7.4-8. DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験の主な除外基準 53
表 2.7.4-9. 国内第 III 相試験の M13-004 試験での有害事象の重症度グレードの定義 56
表 2.7.4-10. 国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験，第 I 相試験並びに海外第 II 相試験の M[redacted]-998 試験及び M[redacted]-393 試験での有害事象の重症度の定義 57
表 2.7.4-11. 国内第 II 相及び第 III 相試験の M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験，第 I 相試験の M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-505 試験及び M[redacted]-680 試験での有害事象と治験薬との因果関係の定義 57
表 2.7.4-12. 第 I 相試験の M[redacted]-384 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験及び M[redacted]-688 試験並びに海外第 II 相試験の M[redacted]-998 試験及び M[redacted]-393 試験での有害事象と治験薬との因果関係の定義 58
表 2.7.4-13. 特に注目すべき有害事象 59
表 2.7.4-14. 臨床検査値の評価に用いた CTCAE グレードの定義 60
表 2.7.4-15. 評価資料及び参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験において，申請用量以上で DAA 2 剤併用療法に曝露された総被験者数 61
表 2.7.4-16. 治験薬投与の中止理由（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2 の安全性解析対象集団及びサブ試験 1 の投与群 B の OL 集団） 63
表 2.7.4-17. 治験薬の曝露期間（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 64

表 2.7.4-18. 申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者における治験薬投与の中止理由（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 65
表 2.7.4-19. 申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者の曝露期間（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 66
表 2.7.4-20. 申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した被験者の曝露期間（日本人を対象とした第 I 相試験，安全性解析対象集団） 67
表 2.7.4-21. 人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 69
表 2.7.4-22. 申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者の人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 71
表 2.7.4-23. 有害事象の概要（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2 の安全性解析対象集団及びサブ試験 1 の投与群 B の OL 集団） 74
表 2.7.4-24. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者の有害事象の概要（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団) 75
表 2.7.4-25. 有害事象の概要（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性解析対象集団の統合解析） 76
表 2.7.4-26. 申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者の有害事象の概要（日本人を対象とした第 I 相試験，安全性解析対象集団） 77
表 2.7.4-27. RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者の有害事象の概要（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 79
表 2.7.4-28. いずれかの投与群で 2%以上又は 2 例以上の被験者に発現した有害事象（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，　安全性解析対象集団） 81
表 2.7.4-29. 2%以上に発現した有害事象（サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団） 83
表 2.7.4-30. いずれかの投与群で 2%以上又は 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（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 84
表 2.7.4-31. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者で 2 例以上に発現した有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 87
表 2.7.4-32. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 88
表 2.7.4-33. 肝硬変の認められる被験者又は認められない被験者のいずれかで 2%以上又は 2 例以上に発現した有害事象（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性解析対象集団の統合解析） 89

表 2.7.4-34. 評価資料とした臨床試験で発現した死亡例（M13-004 試験，M[redacted]-536 試験，M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験，安全性解析対象集団） 95
表 2.7.4-35. 参考資料とした海外試験で発現した死亡例（DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用療法の臨床試験，安全性解析対象集団） 96
表 2.7.4-36. 重篤な有害事象（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2 の安全性解析対象集団，サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団） 99
表 2.7.4-37. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者に発現した重篤な有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 103
表 2.7.4-38. 投与中止に至った有害事象（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 106
表 2.7.4-39. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者に発現した投与中止に至った有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 108
表 2.7.4-40. 潜在的な肝毒性の基準に該当した被験者数及びその割合（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 120
表 2.7.4-41. 外部肝機能評価委員会で評価及び分類された被験者（M13-004 試験，安全性解析対象集団） 121
表 2.7.4-42. 潜在的な肝毒性の基準に該当した被験者数及びその割合（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性解析対象集団の統合解析） 123
表 2.7.4-43. 治療期中の総ビリルビン値の最高グレードが 1，2，3 又は 4 であった被験者数及びその割合（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団：サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団） 129
表 2.7.4-44. 総ビリルビン値の最高グレードが 1，2，3 又は 4 であった被験者数及びその割合（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 130
表 2.7.4-45. 総ビリルビン値の最高グレードが 1，2，3 又は 4 であった被験者数及びその割合（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性解析対象集団の統合解析） 131
表 2.7.4-46. 浮腫関連事象発現と Ca 拮抗薬の投与量との関係（肝硬変なし：M13-004 試験） 144
表 2.7.4-47. DAA 2 剤併用療法と薬物相互作用を引き起こす可能性がある薬剤 148
表 2.7.4-48. パリタプレビル，パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及びパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* の最高用量を評価した第 I 相試験の主な安全性の結果 153
表 2.7.4-49. DAA 3 剤併用療法の海外 ISS の解析対象集団 158
表 2.7.4-50. 有害事象の概要（DAA 3 剤併用療法の海外 ISS） 159
表 2.7.4-51. 各群で発現率が 10%以上であった有害事象及びベースライン後の主な臨床検査値異常の割合（DAA 3 剤併用療法の海外 ISS） 161

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-52. 人口統計学的特性（M[redacted]-393 試験，HCV ジェノタイプ 4 に感染した被験者，安全性解析対象集団） 166
表 2.7.4-53. 人口統計学的特性（M[redacted]-393 試験，HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者，安全性解析対象集団） 168
表 2.7.4-54. ベースラインの疾患特性（M[redacted]-393 試験，HCV ジェノタイプ 4 に感染した被験者，安全性解析対象集団） 170
表 2.7.4-55. HCV ジェノタイプ 4 に感染した被験者における系統発生解析によるウイルスのサブタイプ（M[redacted]-393 試験，安全性解析対象集団） 172
表 2.7.4-56. ベースラインの疾患特性（M[redacted]-393 試験，HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者，安全性解析対象集団） 173
表 2.7.4-57. 人口統計学的特性（M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 175
表 2.7.4-58. ベースラインの疾患特性（M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 177
表 2.7.4-59. RBV 非併用下で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者で 2%以上及び 2 例以上に発現した有害事象（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 179
表 2.7.4-60. RBV 非併用下で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者で 2%以上又は 2 例以上に発現した治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上の有害事象（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 183
表 2.7.4-61. 重篤な有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 185
表 2.7.4-62. RBV 非併用群で発現した重篤な有害事象（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 186
表 2.7.4-63. 重篤な有害事象（DAA 3 剤併用療法の海外 ISS［ISS R&D/13/442］，All Treated Analysis Set） 189
表 2.7.4-64. RBV 非併用群で発現した投与中止に至った有害事象（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 199
表 2.7.4-65. 血液学的検査のベースラインから治療期最終来院時までの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 201
表 2.7.4-66. 血液生化学的検査のベースラインから治療期最終来院時までの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 203
表 2.7.4-67. 肝機能検査値のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 205
表 2.7.4-68. 肝機能検査値のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団） 207

表 2.7.4-69. RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者のうち，外部肝機能評価委員会で評価及び分類された被験者（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団） 209
表 2.7.4-70. 有害事象の性別による部分集団解析（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 212
表 2.7.4-71. 有害事象の年齢による部分集団解析（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団） 213
表 2.7.4-72. 血液学的検査の PCS 基準 214
表 2.7.4-73. 血液生化学的検査の PCS 基準 215

図一覧

図 2.7.4-1. M13-004 試験の試験デザインの概要 41
図 2.7.4-2. M[redacted]-536 試験の試験デザインの概要 42
図 2.7.4-3. M[redacted]-393 試験の試験デザインの概要 50
図 2.7.4-4. DB 治療期における総ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1，安全性解析対象集団，単位：μmol/L） 127
図 2.7.4-5. DB 治療期における直接及び間接ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1，安全性解析対象集団，単位：μmol/L） 127
図 2.7.4-6. 時間をマッチさせたベースライン及びプラセボ調整 QTcF（ΔΔQTcF）の点推定値及び 95%信頼区間上限値の時間プロファイル（M[redacted]-680 試験，レジメン別） 139

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	－
BL	Baseline	ベースライン
BMI	Body Mass Index	体容量指数
C-G	Cockcroft-Gault	－
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough Plasma Concentration	トラフ濃度
CL_{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CMQ	Company MedDRA Queries	－
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP3A	Cytochrome P450 3A	チトクロム P450 3A
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス剤
DB 治療期	Double-Blind Treatment Period	二重盲検治療期
DILIN	Drug-Induced Liver Injury Network	薬剤性肝障害ネットワーク
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
GT	Genotype	ジェノタイプ
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBs	Hepatitis B Surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
INR	International Normalization Ratio	国際標準化比

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ISS	Integrated Summary of Safety	－
LLN	Lower Limit of Normal	基準値下限
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
NA	Not Applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NS	Nonstructural Protein	非構造たん白質
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OL 治療期	Open-Label Treatment Period	非盲検治療期
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
QTc	QT Interval Corrected for Heart Rate	心拍数補正 QT
QTcF	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Correction Formula	Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔
RBV	Ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RTV / r	Ritonavir	リトナビル
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SD	Standard Deviation	標準偏差
SVR	Sustained Virologic Response	持続性ウイルス学的著効
SVR12	12-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効
SVR24	24-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効
UGT	Uridine 5'-Diphospho-Glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
確定 PCS 値	Confirmed PCS Values	PCS 基準に該当する検査値が 2 回連続で認められる

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 国内での臨床開発プログラム

C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の持続感染の治療に併用投与する直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）として，非構造たん白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビル（薬物動態学的エンハンサーとして低用量リトナビルと併用［以下「パリタプレビル/リトナビル」］），オムビタスビル（NS5A 阻害剤）及び dasabuvir*（非ヌクレオシド型 NS5B ポリメラーゼ阻害剤）を開発した。本邦での臨床開発プログラムでは，HCV ジェノタイプ 1b に感染した成人患者を対象に，インターフェロン（以下「IFN」）及びリバビリン（以下「RBV」）を併用せずにパリタプレビル/リトナビル 150/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与する DAA 2 剤併用療法を検討した。本邦では，HCV ジェノタイプ 1 に感染した患者のうち，サブタイプ 1b の感染患者が 97%を超えているため（Chung 2010），本邦での開発には DAA 2 剤併用療法を選択した。一方，海外では HCV サブタイプ 1a の感染患者が多いため，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に感染した成人患者に最適である RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び dasabuvir* を投与する DAA 3 剤併用療法を開発中である。欧州及び米国では，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b 感染を適応として DAA 3 剤併用療法が承認された。また，HCV ジェノタイプ 4 感染患者を対象として RBV 併用下での DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル：150/100/25 mg）が検討されている。国内での DAA 2 剤併用療法及び海外での DAA 3 剤併用療法では，パリタプレビル 150 mg，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を含有した配合錠（以下「パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル」）を投与する。

日本人での DAA 2 剤併用療法の安全性は，主に HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者（代償性肝硬変患者を含む）を対象とした，プラセボ対照二重盲検デザインのサブ試験 1 を含む第 III 相試験（M13-004 試験の治験総括報告書［以下「CSR」］及び承認申請後の追加報告書［以下「M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）」］の結果に基づいて評価した。また，HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 に感染した日本人成人患者を対象として，用量及び投与期間を検討した非盲検の第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）でも評価した。更に，国内又は米国に居住している日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 7 試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験）並びに米国で外国人の健康被験者を対象にパリタプレビル，リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* を投与し，心拍数補正 QT（以下「QTc」）間隔の延長について検討した第 I 相試験（M[redacted]680 試験）についても，日本人成人被験者でのパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの安全性を評価するために用いた。これらを評価資料とし，表 2.7.4-1 に詳細を記載した。

国内第 III 相試験の M13-004 試験と国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験では，試験デザイン（M13-004 試験：二重盲検プラセボ対照，M[redacted]-536 試験：非盲検），投与量，投与期間及び使用した製剤が異なるため，本概要の評価資料の安全性データは試験ごとに記載した。国内第 II 相

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験の [redacted]-536 試験では，パリタプレビルの申請用量である 150 mg と 100 mg で DAA 2 剤併用療法を評価したが，安全性の評価ではこれらの用量間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では，12 週間及び 24 週間の投与期間を検討したが，これらについても各投与期間の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。これより，評価資料及び参考資料である臨床試験の安全性データを慎重に評価するため，個々の試験の結果は，RBV 非併用下で申請用量（パリタプレビル/リトナビル：150/100 mg + オムビタスビル：25 mg，1 日 1 回投与）又はそれ以上の用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者のデータのみを示した。

DAA 2 剤併用療法を行った日本人被験者についての全般的な結果を示すため，評価資料である国内第 II 相及び第 III 相試験の 2 試験で DAA 2 剤併用療法を行った日本人被験者全例（投与量及び投与期間を問わない）を対象に統合解析を行った。統合解析は，有害事象の概要，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類及び基本語別の集計，肝機能検査値に関する米国国立がん研究所（以下「NCI」）の有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）のグレード別集計，及び潜在的な肝毒性の基準に該当した被験者数及びその割合についてのみ行った。この統合解析は，M13-004 試験の主要な解析（肝硬変の認められないすべての被験者に二重盲検下で DAA 2 剤を投与した結果［投与群 A］及び肝硬変の認められるすべての被験者に非盲検下で DAA 2 剤を投与した結果［投与群 C］の結果），更に M[redacted]-536 試験の最終の解析（投与群 1 から投与群 6 のすべての被験者に DAA 2 剤を投与した結果）を対象とした。統合解析には，M13-004 Post-Submission Update（R&D/15/0151）と同じデータベースロック日の M13-004 試験（投与群 B）の非盲検で DAA 2 剤療法を行った肝硬変の被験者のデータ（R&D/15/0416）を追加した。

投与レジメンの安全性を評価する上で，無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較試験は最も厳密かつ偏りなく評価できる試験デザインである。特に，投与レジメンと有害事象（特に，試験の対象患者集団でよく見られる有害事象）の因果関係の評価においては，比較対照があるため有用である。これより，肝硬変の認められない被験者を対象に，無作為化，二重盲検，プラセボ対照デザインで実施した M13-004 試験のサブ試験 1 の安全性データを，日本人被験者を対象に DAA 2 剤併用療法を評価する主要な安全性データベースと考えた。M13-004 試験のサブ試験 1 の OL 治療期（投与群 B）のデータは統合解析には含めず，DB 治療期の補助的なデータとした。

日本人を対象とした DAA 2 剤併用療法の安全性評価を補足する参考資料として，表 2.7.4-2 及び以下に記載した海外試験の結果も示した。

- DAA 2 剤併用療法の参考資料：HCV ジェノタイプ 1，2，3 又は 4 に感染した患者を対象に RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤を併用投与した第 II 相試験：2 試験（第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験）
- 特別な患者集団の参考資料：特別な患者集団を対象とした第 I 相試験：2 試験
  - M[redacted]-193 試験：腎機能正常者又は腎機能障害患者を対象に DAA 2 剤及び DAA 3 剤を併用投与（詳細は 2.7.4.5.1.3 項を参照）

- M[redacted]-215 試験：肝機能正常者又は肝機能障害患者を対象に DAA 3 剤を併用投与（詳細は 2.7.4.5.1.4 項を参照）

- 特別な患者集団の参考資料：特別な患者集団を対象とした第 II 相及び第 II/III 相試験：2 試験
  - M[redacted]-999 試験：肝移植患者を対象に DAA 3 剤を併用投与（詳細は 2.7.4.5.9.2 項を参照）
  - M[redacted]-004 試験：ヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」）1 型との重複感染患者を対象に DAA 3 剤を併用投与（詳細は 2.7.4.5.9.2 項を参照）
- DAA 3 剤併用療法の参考資料：国内及び海外で実施した個々の試験に加え，海外の関連データとして，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に感染した患者を対象に RBV 併用又は非併用下で DAA 3 剤を併用投与した第 III 相試験 6 試験（M[redacted]-646 試験，M[redacted]-098 試験，M[redacted]-099 試験，M[redacted]-389 試験，M[redacted]-961 試験及び M[redacted]-002 試験）及び第 II 相試験 2 試験（M[redacted]-652 試験及び M1[redacted]103 試験）のデータを含む海外の Integrated Summary of Safety（以下「ISS」）：1 報（ISS R&D/13/442）
  本 ISS のデータは，以下の理由から日本人被験者での DAA 2 剤併用療法の安全性評価を補足するものとして本概要に含めることとした（詳細は 2.7.4.5.9.1 項を参照）。
  - 国内及び海外の第 III 相試験で使用した配合錠は，国内で市販予定の製剤と同一である。
  - DAA 3 剤併用療法で特定された潜在的な 2 つのリスク（アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］上昇及び薬物相互作用）は，いずれもパリタプレビル/リトナビルによるものであり，DAA 2 剤併用療法及び DAA 3 剤併用療法で共通していた。
  - DAA 3 剤併用療法の安全性プロファイルに対する dasabuvir* の寄与を検討した結果，dasabuvir* 併用又は非併用下で投与したときの安全性プロファイルは同様であった。
  - 海外の ISS には，DAA 3 剤併用療法に曝露された被験者のデータが非常に多く含まれている（RBV 併用又は非併用下で DAA 3 剤併用療法を受けた被験者は 2632 例である）。

本概要に示した安全性データ

本概要には，DAA 2 剤併用療法を評価した第 II 相及び第 III 相試験の 4 試験の結果を示した。このうち，2 試験（国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験及び海外第 II 相試験の M[redacted]-998 試験）は完了しており，他の 2 試験（国内第 III 相試験の M[redacted]-004 試験及び海外第 II 相試験の M[redacted]393 試験）は実施中である。

国内第 III 相試験の M13-004 試験では，サブ試験 1 の無作為化した二重盲検治療期（以下「DB 治療期」，肝硬変の認められない被験者を対象に DAA 2 剤併用療法［投与群 A］及びプラセボ［投与群 B］を投与）及びサブ試験 2 の非盲検治療期（以下「OL 治療期」，肝硬変の認められる被験者を対象に DAA 2 剤併用療法［投与群 C］を投与）の投与群ごとに結果を示した。本概要では以下に記載したデータを除き主要解析の結果を記載した。主要解析は，最初に実薬

*新薬承認情報提供時に置き換え

を割付けた被験者（サブ試験 1 の DB 治療期又はサブ試験 2 の OL 治療期で DAA 2 剤併用療法を行った被験者）が投与終了後 12 週時を完了又は本試験を中止した後に実施した。

M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）で報告した安全性データも本概要に記載した。このデータは，20[redacted] 年 [redacted] 月にアッヴィ合同会社と医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）との間で開催された[redacted]相談において，[redacted]。更に，このデータには投与群 B の OL 治療期に得られた臨床ウイルス学的評価及び安全性に関する主な結果を含まれている。これらのデータのデータベースロックは，投与群 A 及び C では投与終了後 24 週時を完了又は本試験を中止した後に，投与群 B では投与終了後 12 週時を完了又は本試験を中止した後に実施した。

海外第 II 相試験の M[redacted]-393 試験での主要解析のためのデータベースロックは，投与終了後 12 週時を完了又は本試験を中止した後に実施し，その結果も本概要に記載した。また，第 II 相試験のデータは，投与期間（12 週間，24 週間）ごとに示した。HCV のジェノタイプは安全性プロファイルに影響を及ぼさないと予測されること，また，異なるジェノタイプ（ジェノタイプ 1，2 又は 3）の HCV に感染した被験者を対象に実施した臨床試験では，安全性上の特有の問題は特定されなかったことから，本概要ではデータをジェノタイプ別に分類しないこととした。

DAA 3 剤併用療法を評価した海外 ISS の安全性統合解析の結果については，日本人被験者に関連するデータを示した。海外 ISS の結果は，ISS の統合解析対象集団の基準に従い，RBV 併用又は非併用下で，海外の申請用量（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル：150/100/25 mg 1 日 1 回投与 + dasabuvir*：[redacted]mg 1 日 2 回投与）又はそれ以上の用量（パリタプレビルのみ）で DAA 3 剤併用療法を行った被験者のデータを示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 III 相試験								
M13-004[c] 試験 (5.3.5.1-1 項) / 54 施設/ 国内/ 12 週間/ 継続中	2013 年 12 月 ■日 登録完了 主要解析 2014 年 10 月 ■日 承認申請後の追加報告書の作成を目的とした解析 201■年 ■月 ■日 363 例 / 312 例	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照 (サブ試験 1) 非盲検 (サブ試験 2)	サブ試験 1 (GT1b，肝硬変なし)： 投与群 A： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を二重盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 B： パリタプレビル/r/オムビタスビルのプラセボを二重盲検下で 12 週間投与後，パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を非盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。 サブ試験 2 (GT1b，代償性肝硬変)： 投与群 C： パリタプレビル/r/オムビタ	HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない日本人患者の未治療例のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す患者を対象として，パリタプレビル/r/オムビタスビルの 12 週間投与終了後の SVR12 達成率を，テラプレビルと pegIFN/ RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて，臨床的に適切な閾値と比較する。 また，HCV GT1b に感染した肝硬変の認	DB 治療期 投与群 A： 215 例 / 209 例 投与群 B： 106 例 / 106 例 OL 治療期 投与群 B： 106 例 / 106 例 投与群 C： 42 例 / 41 例	投与群 A： 80 例 / 135 例 62.0 (29 – 76) 投与群 B： 47 例 / 59 例 63.5 (27 – 75) 投与群 C： 20 例 / 22 例 64.5 (38 – 76)	HCV GT1b に感染した 18–75 歳の日本人成人患者の IFN 製剤による未治療例及び既治療例 (代償性肝硬変患者を含む) 。	SVR12： 投与群 A の IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量 (100000 IU/mL 以上) を示す肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。 投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			スビル 150/100/25 mg を非盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。	められない日本人患者に，DAA を 12 週間併用投与したときの安全性もプラセボと比較検討する。				間下限が，63%を上回った場合，優越性が示されたこととする。
第 II 相試験								
M[redacted]-536 試験 (5.3.5.1-2 項) / 19 施設/ 国内/ 12 週間又は 24 週間/ 終了	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 110 例 / 96 例	無作為化， 非盲検，並行群間	コホート 1 (GT1b)： 投与群 1：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 2：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 3：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 投与群 4：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。	HCV GT1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 又はパリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を GT1b では 12 週間又は 24 週間，GT2 では 12 週間併用したときの，安全性及び抗ウイルス活性 (SVR24) を評価する。	投与群 1： 18 例 / 18 例 投与群 2： 18 例 / 17 例 投与群 3： 19 例 / 18 例 投与群 4： 18 例 / 18 例 投与群 5： 19 例 / 12 例 投与群 6： 18 例/ 17 例	投与群 1： 10 例 / 8 例 59.5 (24 – 70) 投与群 2： 11 例 / 7 例 58.5 (33 – 72) 投与群 3： 7 例 / 12 例 63.0 (46 – 72) 投与群 4： 8 例 / 10 例 59.0 (31 – 69) 投与群 5： 7 例 / 12 例 65.0 (46 – 74)	HCV GT1b (既治療例の無反応例又は部分反応例) 及び GT2 (既治療例の無反応例，部分反応例又は再燃例) に感染した肝硬変の認められない日本人成人患者で pegIFN/RBV による既治療例。	治験薬を投与した全被験者での SVR24 達成率。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			コホート 2 (GT2)： 投与群 5：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 6：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。			投与群 6： 8 例 / 10 例 65.5 (49 – 71)		
第 I 相試験								
M[redacted]-384 試験 (5.3.3.3-2 項) / 1 施設/ 国内/ パート 1： 単回投与 パート 2： 14 日間/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 54 例 / 54 例	無作為化， 盲検，プラセボ対照	パート 1 (単回投与)： グループ 1：パリタプレビル 50 mg + RTV 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。 グループ 2：パリタプレビル 100 mg + RTV 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。 グループ 3：パリタプレビル 200 mg + RTV 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。	日本人健康成人男性を対象にパリタプレビル/r を非絶食下で投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。	パート 1： 30 例 / 30 例 パート 2： 24 例 / 24 例	パート 1： 30 例 / 0 例 26.5 (20 – 43) パート 2： 24 例 / 0 例 25.5 (20 – 37)	20–50 歳の日本人健康成人男性。	薬物動態及び安全性

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			パート 2 (反復投与：14 日間)： グループ 4：パリタプレビル 50 mg + RTV 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。 グループ 5： パリタプレビル 200 mg + RTV 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与。					
M[redacted]-771 試験 (5.3.1.1-1 項) / 1 施設/ 国内/ 期間 1： 単回投与 期間 2： 単回投与/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 20 例 / 20 例	単回投与， 無作為化， 非盲検，2 期 クロスオーバー	レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠を空腹時に 1 日 1 回経口投与。 レジメン B：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠を高脂肪食の朝食摂取後，非絶食下で 1 日 1 回経口投与。	日本人健康成人でパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を用いてパリタプレビル，RTV 及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する。	20 例 / 20 例	20 例 / 0 例 28 (20 – 45)	20–55 歳の日本人健康成人男女。	薬物動態及び安全性

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-247 試験 (5.3.3.4-1 項) / 1 施設/ 国内/ 投与群 1： 18 日間 投与群 2： 25 日間/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 24 例 / 24 例	反復投与, 非盲検	投与群 1：1–2 日目：ウルソデオキシコール酸 50 mg を 1 日 3 回経口投与。3–16 日目：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与。17–18 日目：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与及びウルソデオキシコール酸 50 mg を 1 日 3 回経口投与。 投与群 2：1–2 日目：グリチルリチン酸 80 mg を 1 日 1 回静脈内投与。3–9 日目：ウォッシュアウト。10–23 日目：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与。24–25 日目：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与及びグリチルリチン酸 80 mg を 1 日 1 回静脈内投与。	日本人健康成人において，定常状態のパリタプレビル/r/オムビタスビルが，定常状態のウルソデオキシコール酸あるいはグリチルリチン酸の薬物動態，安全性及び忍容性に与える影響を検討する。 日本人健康成人において，定常状態のウルソデオキシコール酸あるいはグリチルリチン酸が，定常状態のパリタプレビル/r/オムビタスビルの薬物動態，安全性及び忍容性に与える影響を検討する。	投与群 1： 12 例 / 12 例 投与群 2： 12 例 / 12 例	投与群 1： 12 例 / 0 例 27.5 (22 – 41) 投与群 2： 12 例/ 0 例 26.0 (21 – 37)	20–55 歳の日本人健康成人男女。	薬物動態及び安全性

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-181 試験 (5.3.3.3-3 項) / 1 施設/ 米国/ 7 日間/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 合計： 48 例 / 48 例 日本人： 16 例 / 16 例	無作為化， 盲検，プラセボ対照	グループ 1： オムビタスビル 25 mg (25 mg 錠 1 錠) 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与。 グループ 2： オムビタスビル 200 mg (25 mg 錠 4 錠) 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与。	中国人 (漢民族)，日本人及び白人の健康成人に非絶食下でオムビタスビルを投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。	日本人 オムビタスビル/ 25 mg/kg： 6 例 / 6 例 オムビタスビル/ 200 mg/kg： 6 例 / 6 例 プラセボ： 4 例 / 4 例	日本人 オムビタスビル/ 25 mg/kg： 5 例 / 1 例 35.0 (27 – 53) オムビタスビル/ 200 mg/kg： 5 例 / 1 例 44.5 (22 – 55) プラセボ： 3 例 / 1 例 36.0 (24 – 41)	20–55 歳の中国人 (漢民族)，日本人又は白人の健康成人男女。	薬物動態及び安全性

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-221 試験 (5.3.3.3-5 項) / 1 施設/ 米国/ 21 日間/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 90 例 / 90 例	反復投与, 非盲検	コホート 1：1–7 日目：オムビタスビル，8–21 日目：パリタプレビル/r + オムビタスビル コホート 2：1–14 日目：パリタプレビル/r，15–21 日目：パリタプレビル/r + オムビタスビル 投与群 1 コホート 1 及び 2：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 ([redacted] 錠) + パリタプレビル/r 250/100 mg を 1 日 1 回経口投与。 投与群 2 コホート 1 及び 2：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 ([redacted] 錠) + パリタプレビル/r 200/100 mg を 1 日 1 回経口投与。 投与群 3：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 ([redacted] 錠) + パリタプレビル/r 150/100 mg を 1 日 1 回経口投与 + dasabuvir* [redacted] mg を 1 日 2 回 21 日間経口投与。	中国人 (漢民族), 日本人及び白人の健康成人に非絶食下でオムビタスビル，パリタプレビル/r 及び dasabuvir* を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。	日本人 投与群 1 コホート 1： 6 例 / 6 例 コホート 2： 6 例 / 6 例 投与群 2 コホート 1： 6 例 / 6 例 コホート 2： 6 例 / 6 例 投与群 3 6 例 / 6 例	投与群 1 コホート 1： 6 例 / 0 例 27.0 (27 – 42) コホート 2： 6 例 / 0 例 25.0 (22 – 38) 投与群 2 コホート 1： 5 例 / 1 例 35.0 (21 – 55) コホート 2： 6 例 / 0 例 30.5 (23 – 50) 投与群 3 5 例 / 1 例 37.0 (23 – 53)	20–55 歳で一般的に健康状態の良い中国人 (漢民族)，日本人及び白人の男女。	薬物動態及び安全性

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-688 試験 (5.3.3.3-1 項) / 1 施設/ 米国/ 単回投与/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 30 例 / 30 例	単回投与, 非盲検	グループ 1：中国人 (漢民族) グループ 2：日本人 グループ 3：白人 注：全グループともパリタプレビル 250 mg (錠剤) + RTV 100 mg ([redacted]カプセル) を投与。	中国人 (漢民族), 日本人及び白人の健康成人に非絶食下でパリタプレビル/r を単回投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を比較する。	グループ 2 (日本人)： 10 例 / 10 例	グループ 2 (日本人)： 2 例 / 8 例 39.0 (24 – 51)	20–55 歳の中国人 (漢民族), 日本人又は白人の健康成人男女。	薬物動態及び安全性
M[redacted]-505 試験 (5.3.3.3-4 項) / 1 施設/ 米国/ 単回投与/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 48 例 / 48 例	単回投与, 無作為化, 非盲検	レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 50/50/12.5 mg 配合錠 2 錠 レジメン B：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠 レジメン C：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + RTV 100 mg [redacted]カプセル 1 カプセル + オムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠 レジメン D：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + RTV 100 mg [redacted]カプセル 1 カプセル + オムビタ	中国人 (漢民族) 及び日本人の健康成人に非絶食下でパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を単回投与したときの薬物動態を検討する。 日本人健康成人に非絶食下でパリタプレビル/r/オムビタスビル配合錠を単回投与したときとパリタプレビル [redacted] 錠, RTV カプセル及びオムビタスビル [redacted]	投与群 1 (日本人)： 24 例 / 22 例	投与群 1 (日本人)： 15 例 / 9 例 36.0 (27 – 53)	20–55 歳の中国人 (漢民族) 及び日本人の健康成人男女。	薬物動態及び安全性

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			スビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠 投与群 1：日本人 投与群 2：中国人 (漢民族)	錠を非絶食下で併用投与したときの薬物動態を比較する。				
M[redacted]-680 試験 (5.3.4.1-1 項) / 1 施設/ 米国/ 4 回投与/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 60 例 / 60 例	無作為化，二重盲検，4 期，プラセボ及び実薬対照，クロスオーバー	レジメン X：プラセボ レジメン Y：オムビタスビル 25 mg + パリタプレビル 200 mg + RTV 150 mg + dasabuvir* [redacted] mg，経口投与。 レジメン Z：オムビタスビル 50 mg + パリタプレビル 350 mg + RTV 150 mg + dasabuvir* [redacted] mg，経口投与。 レジメン D：モキシフロキサシン 400 mg 1 錠，経口投与。	健康成人を対象にパリタプレビル，RTV，オムビタスビル及び dasabuvir* を併用投与したときの QTc 間隔延長の可能性を検討する。	60 例 / 57 例	28 例 / 32 例 33.0 (19 – 55)	18–55 歳の健康男女。	薬物動態，薬力学及び安全性

DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス；[redacted] = [redacted]；IFN = インターフェロン；OL 治療期 = 非盲検治療期；QTc =心拍数補正 QT 間隔；pegIFN = ペグインターフェロン；r = リトナビル；RBV = リバビリン；RNA = リボ核酸；RTV = リトナビル；[redacted] = [redacted]；SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が定量下限未満）；SVR12 = 治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効；SVR24 = 治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効

a. 本概要に示したデータ集計のためのデータベースロック日時点での状況を記載した。

b. 継続中の試験については，中間解析のデータベースロック日を記載した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

c. サブ試験 1 の DB 治療期とサブ試験 2 の OL 治療期の結果を M13-004 試験の CSR に，サブ試験 1 の OL 治療期の結果の一部を M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）及び R&D/15/0416 Table 3　1.1－Table 3　4.8 に記載した。

表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（参考資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
DAA 2 剤併用療法 / 第 II 相試験								
M[redacted]-393 試験 (5.3.5.1-3 項) / 47 施設/ フランス，ハンガリー，イタリア，ポーランド，プエルトリコ，ルーマニア，スペイン，トルコ，米国/ 12 週間又は 24 週間/ 継続中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 316 例 / 320 例	無作為化，非盲検	肝硬変なし： グループ 1 (GT4，未治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 グループ 2 (GT1b，未治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 グループ 3 (GT1b，既治療で無反応)：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 グループ 4 (GT4，未治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与 + RBV 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投	HCV GT4 に感染した患者の未治療例及び既治療例を対象として，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビルを投与したときの安全性及び有効性 (治験薬の投与終了後 12 週時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満へ低下した被験者 [SVR12] の割合) を検討する。 HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない患者の未治療例及び既治療の無効例，並びに HCV GT1b に感染した代	グループ 1： 44 例 / 42 例 グループ 2： 42 例 / 40 例 グループ 3： 40 例 / 39 例 グループ 4： 42 例 / 42 例 グループ 5： 登録なし グループ 6： 49 例 / 49 例 グループ 7： 47 例 / 43 例 グループ 8： 52 例 / 52 例	グループ 1： 24 例 / 20 例 50.5 (22 – 66) グループ 2： 25 例 / 17 例 58.5 (35 – 64) グループ 3： 15 例 / 25 例 56.0 (29 – 69) グループ 4： 28 例 / 14 例 48.5 (20 – 65) グループ 5： 登録なし グループ 6： 36 例 / 13 例 52.0 (19 – 70) グループ 7： 23 例 / 24 例	HCV GT1b 及び GT4 に感染した肝硬変の認められない (グループ 1–6) 又は代償性肝硬変の認められる (グループ 7 及び 8) 成人患者男女 (18–70 歳) の未治療例及び既治療例。	各群で 12 週間の治療期間後に SVR12 が認められた被験者の割合。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			与。 グループ 5 (GT4，既治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与 (登録なし) グループ 6 (GT4，既治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与 + RBV 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて 12 週間経口投与。 代償性肝硬変： グループ 7 (GT1b，未治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 グループ 8 (GT1b，既治療)：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。	償性肝硬変の認められる患者の未治療例及び既治療例における安全性及び有効性 (SVR12 達成率) を検討する。		60.0 (40 – 70) グループ 8： 33 例 / 19 例 56.0 (44 – 70)		

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
DAA 2 剤併用療法 / 前期第 II 相試験								
M[redacted]-998 試験 (5.3.5.2-1 項) / 15 施設/ 米国/ 12 週間/ 終了	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 61 例 / 60 例	非盲検，2 群 逐次	投与群 1： パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与 + RBV 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与。 コホート I：GT1 コホート II：GT2 コホート III：GT3 投与群 2： パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与。 コホート IV：GT1 コホート V：GT2 コホート VI：GT3	HCV GT1，2 又は 3 に感染した成人患者の未治療例を対象として，非絶食下かつ RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r 及びオムビタスビルを 12 週間併用投与したときの安全性及び抗ウイルス活性 (投与 4 週時かつ投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満の被験者の割合) を検討する。	投与群 1 コホート I：10 例 / 10 例 II：10 例 / 10 例 III：10 例 / 8 例 投与群 2 コホート IV：10 例 / 10 例 V：10 例 / 8 例 VI：11 例 / 3 例	投与群 1 コホート I：2 例 / 8 例 50.0 (22 – 58) II：8 例 / 2 例 51.5 (37 – 64) III：7 例 / 3 例 35.5 (23 – 61) 投与群 2 コホート IV：3 例 / 7 例 45.0 (36 – 56) V：7 例 / 3 例 58.0 (27 – 65) VI：7 例 / 4 例 54.0 (36 – 58)	HCV GT1，2 又は 3 に感染した 18–65 歳の成人患者 (男女) の未治療例。	治験薬を投与された全被験者のうち，投与 4 週時及び投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
DAA 3 剤併用療法 / 第 III 相試験 (海外 ISS に含まれている試験)								
M[redacted]-646 試験 (5.3.5.1-7 項) / 79 施設/ オーストリア，オーストラリア，カナダ，スイス，ドイツ，スペイン，フランス，イギリス，ハンガリー，イタリア，ニュージーランド，スウェーデン，米国/ 12 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 636 例 / 600 例	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	投与群 A： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 +RBV を 12 週間経口投与。 投与群 B： プラセボを 12 週間投与後，パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 +RBV を 12 週間経口投与。	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの SVR12 達成率をテラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証する。また，RBV 併用下で DAA 3 剤を 12 週間併用投与したときの安全性をプラセボ併用時と比較する。	DB 治療期 投与群 A： 473 例 / 464 例 投与群 B： 158 例 / 157 例 OL 治療期 投与群 B： 157 例 / 150 例	DB 治療期 投与群 A： 271 例 / 202 例 52.0 (18 – 70) 投与群 B： 73 例 / 85 例 52.0 (21 – 70) OL 治療期 投与群 B： 72 例 / 85 例 52.0 (21 – 70)	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者 (18–70 歳) の未治療例。	逐次： 1) SVR12：投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12：投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-098 試験 (5.3.5.1-6 項) / 76 施設/ オーストラリア，カナダ，チェコ，ドイツ，デンマーク，スペイン，フランス，イギリス，アイルランド，イタリア，メキシコ，オランダ，プエルトリコ，ポルトガル，ロシア，米国/ 12 週間/ 実施中	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 登録完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 395 例 / 400 例	無作為化，二重盲検，プラセボ対照	投与群 A： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。 投与群 B： プラセボを 12 週間投与後，パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者の pegIFN / RBV 既治療例を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの SVR12 達成率を，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較する。また，RBV 併用下で DAA 3 剤を 12 週間併用投与したときの安全性をプラセボ併用時と比較する。	DB 治療期 投与群 A： 297 例 / 292 例 投与群 B： 97 例 / 96 例 OL 治療期 投与群 B： 96 例 / 94 例	DB 治療期 投与群 A： 167 例 / 130 例 54.0 (19 – 71) 投与群 B： 60 例 / 37 例 56.0 (30 – 69) OL 治療期 投与群 B： 59 例 / 37 例 56.0 (30 – 69)	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者 (18–70 歳) の既治療例。	逐次： 1) SVR12： 投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12： 投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-099 試験 (5.3.5.2-2 項) / 78 施設/ ベルギー，カナダ，ドイツ，スペイン，フランス，イギリス，イタリア，プエルトリコ，米国/ 12 週間又は 24 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 381 例 / 380 例	無作為化，非盲検	投与群 A： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。 投与群 B： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 24 週間経口投与。	HCV GT1 に感染した代償性肝硬変の認められる成人患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間投与したときの安全性を評価し，SVR12 達成率をテラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較する。	投与群 A： 208 例 / 204 例 投与群 B： 172 例 / 163 例	投与群 A： 146 例 / 62 例 58.0 (25 – 71) 投与群 B： 121 例 / 51 例 58.0 (21 – 71)	HCV GT1 に感染した代償性肝硬変の認められる成人患者 (18–70 歳) の未治療例又は既治療例。	逐次： 1) コ・プライマリー1： SVR12： 投与群 A 及び投与群 B のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) コ・プライマリー2： SVR12： 投与群 A 及び投与群 B のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-389 試験 (5.3.5.1-5 項) / 43 施設/ オーストリア，ベルギー，スイス，イタリア，オランダ，プエルトリコ，ポルトガル，スウェーデン，トルコ，米国/ 12 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 187 例 / 210 例	無作為化，非盲検	投与群 1： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 +RBV を 12 週間経口投与。 投与群 2： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回+ dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回を 12 週間経口投与。	パリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を RBV 併用又は非併用下で 12 週間投与したときの安全性を検討する。また，両群の SVR12 達成率をテラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証する。	投与群 1： 91 例 / 89 例 投与群 2： 95 例 / 95 例	投与群 1： 45 例 / 46 例 57.0 (26 – 68) 投与群 2： 57 例 / 38 例 56.0 (28 – 70)	HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない患者 (18–70 歳) の既治療例。	逐次： 1) SVR12：投与群 2 のテラプレビル + pegIFN / RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12：投与群 1 のテラプレビル + pegIFN / RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-961 試験 (5.3.5.1-8 項) / 50 施設/ オーストリア，ベルギー，スペイン，ハンガリー，ポーランド，イスラエル，イタリア，ポルトガル，ロシア，ルーマニア，米国/ 12 週間/ 実施中	201[redacted]年[redacted]月[redacted]日 登録完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 419 例 / 400 例	無作為化，二重盲検，比較試験	投与群 1： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。 投与群 2： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回を 12 週間経口投与。	HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例を対象として，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの安全性を比較する。また，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの SVR12 達成率をテラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証する。	投与群 1： 210 例 / 209 例 投与群 2： 209 例 / 208 例	投与群 1： 106 例 / 104 例 49.0 (19 – 70) 投与群 2： 86 例 / 123 例 51.0 (22 – 70)	HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない患者 (18–70 歳) の未治療例。	逐次： 1) SVR12： 投与群 2 のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12： 投与群 1 のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-002 試験 (5.3.5.1-9 項) / 53 施設/ カナダ，イギリス，米国/ 12 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 305 例 / 300 例	無作為化，二重盲検，比較試験	投与群 A： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。 投与群 B： パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV のプラセボを 12 週間経口投与。	HCV GT1a に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例を対象として，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの安全性を比較する。また，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を投与したときの SVR12 達成率をテラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証する。	投与群 A： 100 例 / 100 例 投与群 B： 205 例 / 194 例	投与群 A： 70 例 / 30 例 54.0 (19 – 69) 投与群 B： 129 例 / 76 例 54.0 (21 – 70)	HCV GT1a に感染した肝硬変の認められない成人患者 (18–70 歳) の未治療例。	逐次： 1) SVR12： 投与群 B のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12： 投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
DAA 3 剤併用療法 / 第 II 相試験 (海外 ISS に含まれている試験)								
M[redacted]-652 試験 (5.3.5.1-4 項) / 92 施設/ オーストラリア，カナダ，ドイツ，スペイン，フランス，イギリス，ニュージーランド，プエルトリコ，米国/ 8 週間，12 週間又は 24 週間/ 終了	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 580 例 / 560 例	非盲検，無作為化	いずれのグループもパリタプレビル/r + オムビタスビル 1 日 1 回 + dasabuvir* 1 日 2 回 ± RBV を以下の用量 (mg) で経口投与： コホート 1 (未治療例)： A：150/100 + 25 + 400 + RBV，8 週間 B：150/100 + 0 + 400 + RBV，12 週間 C：100/100 + 25 + 0 + RBV，12 週間 D：200/100 + 25 + 0 + RBV，12 週間 E：150/100 + 25 + 400，12 週間 F：100/100 + 25 + 400 + RBV，12 週間 G：150/100 + 25 + 400 + RBV，12 週間 H：100/100 + 25 + 400 + RBV，24 週間	全投与群の安全性を検討する。 また，HCV GT1 に感染した患者の未治療例を対象として，RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法 (パリタプレビル/r：150/100 mg) を 8 週間投与後と RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法 (パリタプレビル/r：150/100 mg) を 12 週間投与後の SVR24 達成率を比較する (グループ A 対グループ G の比較) 。	グループ： A：80 例 / 79 例 B：41 例 / 38 例 C：39 例 / 39 例 D：40 例 / 38 例 E：79 例 / 77 例 F：39 例 / 37 例 G：40 例 / 37 例 H：40 例 / 35 例 I：40 例 / 33 例 J：45 例 / 44 例 K：23 例 / 21 例 L：22 例 / 22 例 M：23 例 / 21 例 N：20 例 / 20 例	コホート 1： 232 例 / 206 例 52.0 (21 – 70) コホート 2： 82 例 / 51 例 53.0 (19 – 70)	HCV GT1 に感染した 18–70 歳の患者の未治療例又は既治療例 (無反応例)。	未治療例を対象として，RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法を 8 週間又は 12 週間投与後の SVR24 達成率を比較する (グループ A 対グループ G の比較) 。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			I：150/100 + 25 + 400 + RBV，24 週間 コホート 2 (既治療例－無反応例)： J：200/100 + 25 + 0 + RBV，12 週間 K：100/100 + 25 + 400 + RBV，12 週間 L：150/100 + 25 + 400 + RBV，12 週間 M：100/100 + 25 + 400 + RBV，12 週間 N：150/100 + 25 + 400 + RBV，24 週間					

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-103 試験 (5.3.5.2-3 項) / 8 施設/ 米国/ 12 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 登録完了 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 38 例 / 40 例	非盲検	パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。	一定のオピオイド置換療法 (メサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソン) を受けている HCV GT1 に感染した成人患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。	38 例 / 37 例	25 例 / 13 例 51 (26 – 64)	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者 (18–70 歳) の pegIFN/RBV 未治療例又は既治療例で，スクリーニング時の 6 ヵ月以上前から一定のオピオイド置換療法 (メサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソン) を受けている。	SVR12 を達成した被験者の割合。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
DAA 3 剤併用療法 / 特別な患者集団を対象とした第 II / III 相試験								
M[redacted]-004 試験 (5.3.5.2-5 項) / 17 施設/ プエルトリコ， 米国/ 12 週間又は 24 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 [redacted] 63 例 / 300 例	非盲検，無作為化	DAA 3 剤併用療法 (パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted]mg，経口投与) + RBV，12 週間 (パート 1a 投与群 A，パート 1b 投与群 C 及び D，パート 2 投与群 A) 又は 24 週間 (パート 1a 投与群 B，パート 2 投与群 B)	HCV GT1 及び HIV-1 に重複感染した患者を対象として，RBV 併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を 12 週間及び 24 週間投与したときの安全性を検討する。また，pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する 12 週間投与群及び 24 週間投与群の SVR12 達成率を評価する。	パート 1a 投与群 A： 31 例 / 30 例 投与群 B： 32 例 / 31 例 パート 1b 投与群 C： 0 例 / 0 例 投与群 D： 0 例 / 0 例 パート 2 投与群 A： 0 例 / 0 例 投与群 B： 0 例 / 0 例	パート 1a 58 例 / 5 例 (31 – 69)	HCV GT1 及び HIV-1 に重複感染し，一定の抗レトロウイルス療法を受けている代償性肝硬変の認められる又は認められない患者 (18–65 歳) の pegIFN/ RBV 未治療例又は既治療例。	SVR12 を達成した被験者の割合； pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する 12 週間投与群及び 24 週間投与群の優越性。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-999 試験 (5.3.5.2-6 項) / 10 施設/ オーストラリア，フランス，ドイツ，スペイン，イギリス及び米国/ 12 週間又は 24 週間/ 実施中	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日 [redacted] 34 例 / 175 例	非盲検	DAA 3 剤併用療法 (パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg + dasabuvir* [redacted]mg，経口投与) + RBV，12 週間又は 24 週間	HCV GT1 に感染した成人の肝移植患者を対象として，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/r/オムビタスビル及び dasabuvir* を投与したときの安全性及び有効性 (SVR12 を達成した被験者の割合) を検討する。	投与群 A： 34 例 / 33 例	27 例 / 7 例 60.0 (30 – 71)	HCV GT1 に感染した免疫抑制療法を受けている肝移植患者 (18 歳以上) の未治療例又は既治療例。	SVR12 を達成した被験者の割合。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況 [a]	開始日/ 登録状況/ 終了日 [b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
DAA 2 剤併用療法又は DAA 3 剤併用療法 / 特別な患者集団を対象とした第 I 相試験								
M[redacted]-193 試験 (5.3.3.3-7 項) / 2 施設/ 米国/ 単回投与/ 終了	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 登録完了 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 24 例 / 24 例	単回投与，非盲検，2 期	期間 1： DAA 3 剤併用療法 (パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg + dasabuvir* [redacted]mg，経口投与) 期間 2： DAA 2 剤併用療法 (パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，経口投与)	腎機能正常者並びに軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者 (Cockcroft-Gault [C-G] 式で算出したクレアチニンクリアランス [CL_{cr}] により評価) を対象として，非絶食下で DAA 2 剤 (パリタプレビル/r + オムビタスビル) 及び DAA 3 剤 (パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*) を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。	腎機能障害 正常： 6 例 / 6 例 軽度： 6 例 / 6 例 中等度： 6 例 / 6 例 重度： 6 例 / 6 例	腎機能障害 正常： 6 例 / 0 例 58.5 (47 – 69) 軽度： 3 例 / 3 例 69.0 (62 – 71) 中等度： 6 例 / 0 例 62.5 (56 – 68) 重度： 6 例 / 0 例 64.5 (47 – 71)	腎機能正常者並びに軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者 (成人，18–70 歳) 。 被験者は，CL_{cr} (C-G 式) に基づく腎機能障害の程度により分類した。	薬物動態及び安全性

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 状況[a]	開始日/ 登録状況/ 終了日[b]/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数 / 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢： 中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M[redacted]-215 試験 (5.3.3.3-6 項) / 3 施設/ 米国/ 単回投与/ 終了	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 登録完了 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 24 例 / 24 例	単回投与，非盲検，2 期	オムビタスビル 25 mg 錠 + dasabuvir* [redacted]mg 錠 + パリタプレビル 200 mg (50 mg 錠を 4 錠) + RTV 100 mg [redacted]カプセルを経口投与。	肝機能正常者並びに軽度，中等度及び重度の病状が安定した慢性肝機能障害患者 (Child-Pugh スコアにより評価) を対象として，非絶食下でオムビタスビル，dasabuvir* 及びパリタプレビル/r を単回併用投与したときの薬物動態及び安全性を検討する。	肝機能障害 正常： 7 例 / 7 例 軽度： 6 例 / 6 例 中等度： 6 例 / 6 例 重度： 5 例 / 5 例	肝機能障害 正常： 4 例 / 3 例 52.0 (47 – 57) 軽度： 3 例 / 3 例 51.5 (49 – 64) 中等度： 6 例 / 0 例 56.0 (46 – 60) 重度： 5 例 / 0 例 48.0 (40 – 62)	肝機能正常者並びに軽度，中等度及び重度の病状が安定したアジア人以外の慢性肝機能障害患者 (成人，18–65 歳) 。	薬物動態及び安全性

DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；C-G = Cockcroft-Gault；CL_{cr} = クレアチニンクリアランス；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；LLOQ = 定量下限；OL 治療期 = 非盲検治療期；pegIFN = ペグインターフェロン；r = リトナビル；RBV = リバビリン；RNA = リボ核酸；RTV = リトナビル；SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が定量下限未満）；SVR12 = 治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効；SVR24 = 治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効

a. 本概要に示したデータ集計のためのデータベースロック日時点での状況を記載した。

b. 継続中の試験については，中間解析のデータベースロック日を記載した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.1.1.2 試験デザイン

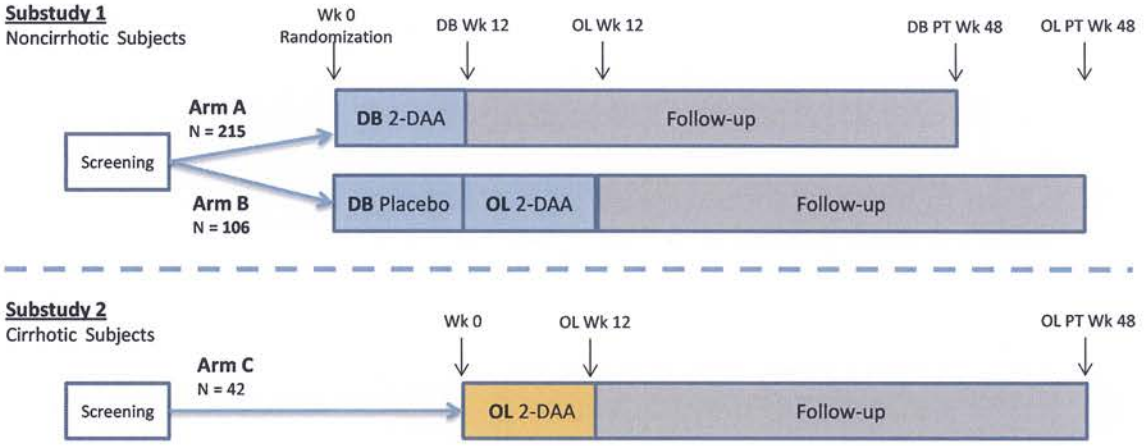
2.7.4.1.1.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験は，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者（代償性肝硬変患者を含む）の未治療例及び既治療例（前治療として IFN［IFN-α，IFN-β 又はペグインターフェロン（以下「pegIFN」）］の単独療法，又は RBV との併用療法を受けた患者）を対象として，DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回投与）を評価する第 III 相多施設共同試験であり，現在も実施中である。本試験は，以下の異なる試験デザインの二つのサブ試験で構成した。

- サブ試験 1：肝硬変の認められない患者の未治療例及び既治療例を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照比較デザインのサブ試験。その後，DB 治療期でプラセボを投与した被験者に DAA 2 剤を併用投与する OL 治療期を設けた。
- サブ試験 2：代償性肝硬変の認められる患者の未治療例及び既治療例を対象とした非盲検，単一治療群デザインのサブ試験。

DAA 2 剤併用療法に割付けた両サブ試験の被験者に DAA 2 剤を 12 週間併用投与し，安全性，HCV リボ核酸（以下「RNA」），ウイルスの耐性変異の出現及び / 又は持続，並びに患者報告アウトカムの評価をモニタリングする 48 週間の後観察を実施することとした。サブ試験 1 の被験者については，12 週間の投与を完了後に盲検を解除した。DB 治療期にプラセボを投与した被験者には，OL 治療期に非盲検下で DAA 2 剤を 12 週間併用投与し，その後，48 週間の後観察を実施することとした。M13-004 試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-1 に示す。

図 2.7.4-1. M13-004 試験の試験デザインの概要



DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB = 二重盲検治療期；OL = 非盲検治療期；PT = 投与終了後；Wk = 週

注：DAA 2 剤併用療法は，パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与。上記に記載した各投与群の被験者数は，計画時の登録目標例数である。投与群 A，B 及び C は同時並行で登録した。

サブ試験 1 での無作為化

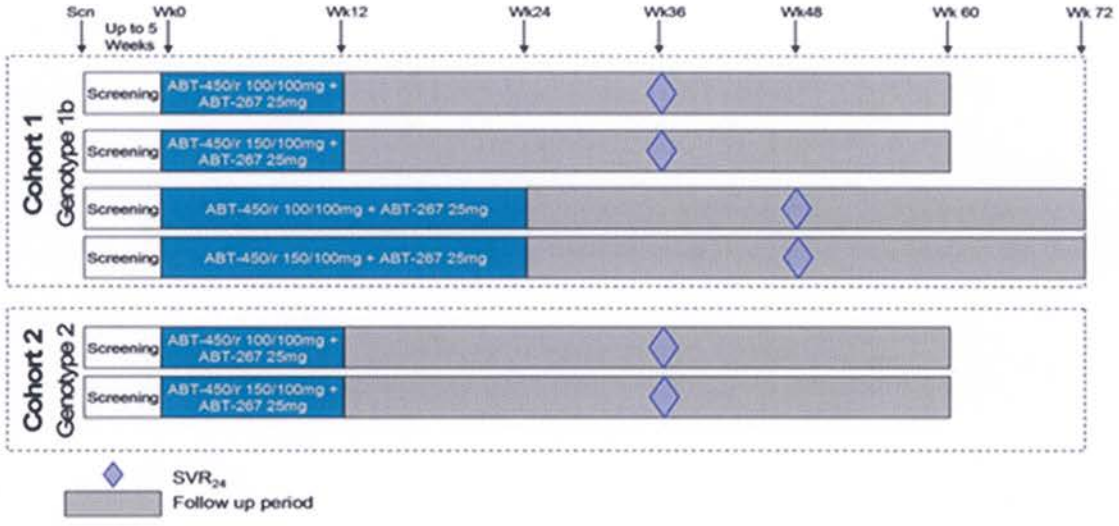
サブ試験 1 では，12 週間の DB 治療期の投与 1 日目に被験者を DAA 2 剤併用療法（投与群 A）又はプラセボ（投与群 B）に 2：1 の比率で割付けた。過去の治療経験（IFN 製剤による未治療例又は既治療例）を層別因子とした層別割付を行った。未治療例では，ウイルス量（高ウイルス量，低ウイルス量）も層別因子とし，高ウイルス量の被験者では，更に IFN 製剤による治療の適格性（適格例，不適格例）も層別因子とした。低ウイルス量及び高ウイルス量については，それぞれ HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満及び 100000 IU/mL 以上と定義した。既治療例では，IFN 製剤による前治療の効果（IFN 製剤による治療の無効例，再燃例，不耐容例）も層別因子とした。

2.7.4.1.1.2.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験は，HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した肝硬変の認められない日本人成人患者の pegIFN/RBV 治療無効例を対象に，パリタプレビル 2 用量（100 mg 及び 150 mg：1 日 1 回），リトナビル 100 mg（1 日 1 回）及びオムビタスビル 25 mg（1 日 1 回）を，ジェノタイプ 1b では 12 週間又は 24 週間，ジェノタイプ 2 では 12 週間併用投与したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を検討する前期第 II 相，非盲検，無作為化，多施設共同，並行群間，用量及び投与期間探索試験であった。すべての被験者について，治験薬の最終投与から 48 週間，後観察を行った。

M[redacted]-536 試験の試験デザインを図 2.7.4-2 に示す。本試験は，治療期間及び後観察期間の 2 つの期間で構成した。

図 2.7.4-2. M[redacted]-536 試験の試験デザインの概要



ABT-450 = パリタプレビル ; ABT-267 = オムビタスビル ; r = リトナビル ; Scn = スクリーニング ; SVR24 = 治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効 ; Wk = 週

本試験は 2 つのコホートで構成し，コホート 1 及び 2 は並行して組入れた。HCV ジェノタイプ 1b に感染した患者を組入れたコホート 1 では，4 つの投与群を設けて無反応例（各投与群 5 例以上）及び部分反応例を組入れ，パリタプレビル 100 mg 又は 150 mg を 12 週間又は 24 週間投与し，DAA 2 剤併用療法を評価した。HCV ジェノタイプ 2 に感染した患者を組入れたコホート 2 では，2 つの投与群を設けて無反応例，部分反応例及び再燃例を組入れ，パリタプレビル 100 mg 又は 150 mg を 12 週間投与し，DAA 2 剤併用療法を評価した。コホート，母集団及び投与群の概要を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3. M[redacted]-536 試験の計画時のコホートごとの投与群

コホート	患者集団[a]	投与群	ジェノタイプ	N	投与レジメン
1	無反応例及び部分反応例	1	1b	16 例以上	パリタプレビル/r 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与
		2	1b	16 例以上	パリタプレビル/r 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与
		3	1b	16 例以上	パリタプレビル/r 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 24 週間投与
		4	1b	16 例以上	パリタプレビル/r 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 24 週間投与
2	無反応例，部分反応例及び再燃例	5	2	16 例以上	パリタプレビル/r 100/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与
		6	2	16 例以上	パリタプレビル/r 150/100 mg とオムビタスビル 25 mg の 12 週間投与

r = リトナビル

a. 前治療で実施した pegIFN/RBV の効果。

各コホートでの無作為化は，過去の治療効果（HCV ジェノタイプ 1b では無反応例又は部分反応例，HCV ジェノタイプ 2 では無反応例，部分反応例又は再燃例）により層別化した。

2.7.4.1.1.2.3 日本人を対象とした第 I 相試験

評価資料である日本人被験者を対象とした第 I 相試験 7 試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験）について，日本人被験者の症例数及びその投与方法を表 2.7.4-4 に示す。M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験は海外で実施した試験であり，日本人だけでなく他の民族の被験者も組入れた。表 2.7.4-4 には，本概要に示した日本人被験者のみの情報を記載しており，他

の民族の被験者のデータは記載していない。これらの第 I 相試験 7 試験の概要は，表 2.7.4-4 の後に示す。

表 2.7.4-4. 日本人を対象とした第 I 相試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験）

	日本人を対象とした第 I 相試験 (評価資料)						
	M[redacted]-384 試験 (パリタプレビル/r の薬物動態の検討)	M[redacted]-771 試験 (パリタプレビル/r/オムビタスビルの食事の影響の検討)	M[redacted]-247 試験 (薬物相互作用の検討)	M[redacted]-181 試験 [a] (オムビタスビルの薬物動態の検討)	M[redacted]-221 試験 [a] (オムビタスビル，パリタプレビル/r 及び dasabuvir* の薬物動態の検討)	M[redacted]-688 試験 [a] (パリタプレビル/r の薬物動態の検討)	M[redacted]-505 試験 [a] (配合錠及び非配合錠の薬物動態の検討)
日本人の症例数	N = 54 パート 1：30 例 パート 2：24 例	N = 20 レジメン A：20 例 レジメン B：20 例	N = 24 投与群 1：12 例 投与群 2：12 例	N = 16 オムビタスビル 25 mg/kg：6 例 200 mg/kg：6 例 プラセボ：4 例	N = 30 投与群 1：12 例 投与群 2：12 例 投与群 3：6 例	N = 10	N = 24 レジメン A：22 例 レジメン B：24 例 レジメン C：24 例 レジメン D：24 例
実施国	日本	日本	日本	米国	米国	米国	米国
対象集団	健康成人	健康成人	健康成人	健康成人	健康成人	健康成人	健康成人
治療期間	パート 1：単回投与 パート 2：14 日間	単回投与 (2 回)	投与群 1：18 日間 投与群 2：25 日間	7 日間	21 日間	単回投与	単回投与
レジメン	パート 1 (単回投与) グループ 1：パリタプレビル 50 mg 及び RTV 100 mg 又はプラセボ グループ 2：パリタプレビル 100 mg 及び RTV 100 mg 又は	レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠 (総投与量：150/100/25 mg) を空腹時に投与。 レジメン B：パリタ	投与群 1：1–2 日目にウルソデオキシコール酸 50 mg を 1 日 3 回経口投与，3–16 日目にパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与，17–18 日	グループ 1：オムビタスビル 25 mg (25 mg 錠 1 錠) 又はプラセボ，1 日 1 回 グループ 2：オムビタスビル 200 mg (25 mg 錠 4 錠)	コホート 1：1–7 日目：オムビタスビル，8–21 日目：パリタプレビル/r + オムビタスビル コホート 2：1–14 日目：パリタプレビル/r，15–21 日目：パ	パリタプレビル 250 mg (錠剤) + RTV 100 mg (カプセル)	レジメン A：パリタプレビル/r/オムビタスビル 50/50/12.5 mg 配合錠 2 錠 レジメン B：パリタプレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠

*新薬承認情報提供時に置き換え

	日本人を対象とした第 I 相試験 (評価資料)						
	M[redacted]-384 試験	M[redacted]-771 試験	M[redacted]-247 試験	M[redacted]-181 試験 [a]	M[redacted]-221 試験 [a]	M[redacted]-688 試験 [a]	M[redacted]-505 試験 [a]
	プラセボ グループ 3：パリタプレビル 200 mg 及び RTV 100 mg 又はプラセボ パート 2 (反復投与) グループ 4：パリタプレビル 50 mg 及び RTV 100 mg 又はプラセボ，1 日 1 回 グループ 5：パリタプレビル 200 mg 及び RTV 100 mg 又はプラセボ，1 日 1 回	プレビル/r/オムビタスビル 75/50/12.5 mg 配合錠 2 錠 (総投与量 150/100/25 mg) を高脂肪食の朝食摂取後，非絶食下で投与。	目にパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/ 25 mg を 1 日 1 回経口投与及びウルソデオキシコール酸 50 mg を 1 日 3 回経口投与。 投与群 2：1–2 日目にグリチルリチン酸 80 mg を 1 日 1 回静脈内投与，3–9 日目はウォッシュアウト，10–23 日目にパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/ 25 mg を 1 日 1 回経口投与，24–25 日目にパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与及びグリチルリチン酸 80 mg を 1 日 1 回静脈内投与。	又はプラセボ，1 日 1 回	リタプレビル/r + オムビタスビル 投与群 1 コホート 1 及び 2：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 ([redacted] 錠) + パリタプレビル/r 250/100 mg1 日 1 回 投与群 2 コホート 1 及び 2：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 ([redacted] 錠) + パリタプレビル/r 200/100 mg 1 日 1 回 投与群 3：オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回([redacted] 錠) + パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回		レジメン C：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 2 錠 + RTV 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及びオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠 レジメン D：パリタプレビル 50 mg [redacted] 錠 3 錠 + RTV 100 mg [redacted] カプセル 1 カプセル及びオムビタスビル 25 mg [redacted] 錠 1 錠

[redacted] = [redacted]；r = リトナビル；RTV = リトナビル；[redacted] = [redacted]

a. 本試験では，日本人以外の民族も組入れたが，本表では日本人被験者のみの概要を示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価資料である日本人被験者を対象とした第I相試験7試験の概要を以下に示す。

- M[redacted]-384 試験は，パリタプレビル/リトナビルを用量漸増法で単回及び反復経口投与する第I相，単施設，盲検試験であった。M[redacted]-384 試験の目的は，日本人健康成人男性を対象にパリタプレビル/リトナビルを非絶食下で投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討することであった。M[redacted]-384 試験は 2 つのパートで構成した。パート 1 では 3 つの用量群を設定し，低用量群から順にパリタプレビル/リトナビルを単回投与するデザインとした。各群 10 例をパリタプレビル/リトナビル群又はプラセボ群に 4：1 の比率で無作為に割付けた。パート 2 では 2 つの用量群を設定し，低用量群から順にパリタプレビル/リトナビルを反復投与するデザインとした。各群 12 例をパリタプレビル/リトナビル群又はプラセボ群に 2：1 の比率で無作為に割付けた。いずれのパートでも，増量前に各投与群の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。
- M[redacted]-771 試験は，高脂肪食がパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を検討する第I相，単施設，無作為化，非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー試験であった。組入れ基準に従って，健康状態が良好な日本人成人男女（N = 20）を本試験の参加適格例として組入れた。
- M[redacted]-247 試験は，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠とウルソデオキシコール酸若しくはグリチルリチン酸を単独又は併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第 I 相，単施設，非盲検，反復投与試験であった。M[redacted]-247 試験では，独立した 2 つの投与群（投与群 1 及び投与群 2）を設定した。組入れ基準に従って，健康状態が良好な成人男女（N = 24）を本試験の参加適格例として組入れた。
- M[redacted]-181 試験は，中国人（漢民族），日本人及び白人の健康成人を対象にオムビタスビルを非絶食下で投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する第I相，単施設，盲検，反復漸増用量試験であった。2 つの用量群を設定し，低用量群から順にオムビタスビルを反復投与した。本試験では，治験薬を投与したすべての被験者（N = 48）のデータを安全性解析の対象としたが，本概要では，日本人被験者 16 例について評価した。
- M[redacted]-221 試験は，オムビタスビル，パリタプレビル/リトナビル及び dasabuvir* を非絶食下で併用投与したときの薬物動態及び安全性を検討する第I相，単施設，非盲検，反復投与試験であった。M[redacted]-221 試験では，3 つの投与群を設定した。投与群 1 及び投与群 2 には，各群 36 例（中国人［漢民族］12 例，日本人 12 例及び白人 12 例）を組入れた。更に，各投与群内で，それぞれの民族の被験者をコホート 1 又はコホート 2 に 1：1 の比率で無作為に割付けた（各コホート 18 例）。したがって，投与群 1 及び投与群 2 の各コホートは，中国人（漢民族）6 例，日本人 6 例及び白人 6 例で構成された。投与群 3 には，18 例（中国人［漢民族］6 例，日本人 6 例及び白人 6 例）を組入れた。健康状態が良好な成人男女 90 例が本試験に参加した。本試験では，治験薬を投与したすべての被験者（N = 90）のデータを安全性解析の対象としたが，本概要では，日本人被験者 30 例について評価した。
- M[redacted]-688 試験は，中国人（漢民族），日本人及び白人の健康成人を対象にパリタプレビル/リトナビルを非絶食下で投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第I相，単施設，非盲検，非絶食下での単回投与試験であった。組入れ基準に従って，健康状態が良好な成人男女（N = 30）を本試験の参加適格例として組入れた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

本試験では，治験薬を投与したすべての被験者（N = 30）のデータを安全性解析の対象としたが，本概要では，日本人被験者 10 例について評価した。

- M[redacted]-505 試験は，中国人（漢民族）及び日本人被験者を対象にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を非絶食下で投与したときの薬物動態を検討する第 I 相，単施設，無作為化，非盲検，単回投与試験であった。また，日本人被験者を対象に，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠の薬物動態を，パリタプレビルの[redacted]（以下「[redacted]」）錠，リトナビルカプセル及びオムビタスビルの[redacted]（以下「[redacted]」）錠を併用投与したときの薬物動態と比較した。本試験は 4 期に分けて実施した。組入れ基準に従って，健康状態が良好な中国人（漢民族）及び日本人の成人男女（N = 48）を本試験の参加適格例として組入れた。組入れ基準を満たした被験者を，民族に基づいて 6 つのコホートのいずれかに無作為に割付けた。投与群 1 の日本人被験者は，コホート 1，2，3 又は 4 に 1 : 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割付けた（各コホート 6 例）。投与群 2 の中国人（漢民族）被験者は，コホート 5 又は 6 に 1 : 1 の比率で無作為に割付けた（各コホート 12 例）。本試験では，治験薬を投与したすべての被験者（N = 48）のデータを安全性解析の対象（投与群 1 : N = 24，投与群 2 : N = 24）としたが，本概要では，投与群 1 の日本人被験者 24 例について評価した。

2.7.4.1.1.2.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験

海外で実施した第 II 相試験である M[redacted]-393 試験及び前期第 II 相試験である M[redacted]-998 試験では，RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤を併用投与した。本概要では，申請用法・用量である RBV 非併用下での DAA 2 剤併用療法に重点を置き，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者の概要を表 2.7.4-5 に示す。試験デザインの概要は，表 2.7.4-5 の後に示す。

表 2.7.4-5. 海外第 II 相試験において RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験）

	第 II 相試験：M[redacted]-393 試験	前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験
RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者数	N = 225 グループ 1：44 例　グループ 7：47 例 グループ 2：42 例　グループ 8：52 例 グループ 3：40 例	N = 31 投与群 2 コホート IV：10 例 コホート V：10 例 コホート VI：11 例
患者集団	HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない成人患者：未治療例 (グループ 2) 及び既治療の無反応例 (グループ 3) HCV GT4 に感染した肝硬変の認められない成人患者：未治療例 (グループ 1) HCV GT1b に感染した代償性肝硬変の認められる成人患者：未治療例 (グループ 7) 及びすべての既治療例 (グループ 8)	HCV GT1，2 又は 3 (それぞれ，コホート IV，V 及び VI) に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例
治療期間	肝硬変の認められない患者 (グループ 1，2 及び 3)：12 週間 代償性肝硬変の認められる患者 (グループ 7 及び 8)：24 週間	12 週間
レジメン	DAA 2 剤 (パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg，1 日 1 回)	DAA 2 剤 (パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg，1 日 1 回)

DAA 2 剤 = パリタプレビル/r + オムビタスビル；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス；r = リトナビル；RBV = リバビリン；すべての既治療例 = pegIFN/RBV での治療歴があるすべての患者；既治療の無反応例 = pegIFN/RBV での治療歴があり，無反応であった患者

第 II 相試験：M[redacted]-393 試験

M[redacted]-393 試験は，RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤（パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビル）を併用投与したときの薬物動態，安全性及び有効性を検討する第 II 相，非盲検試験であり，現在も実施中である。

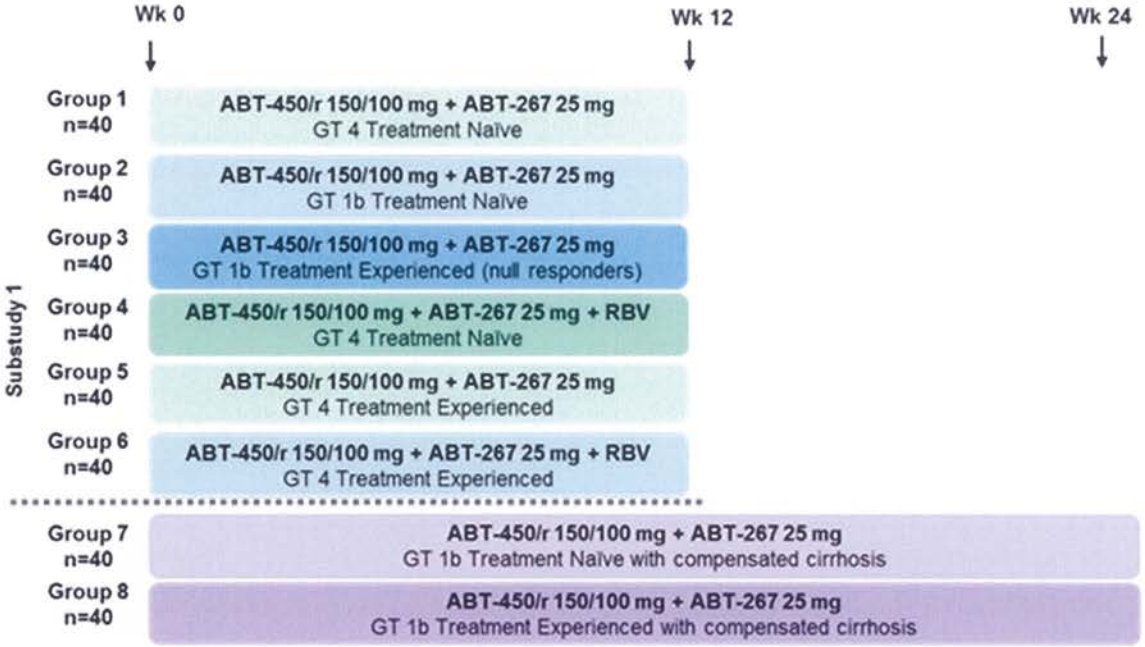
- HCV ジェノタイプ 4 に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例を対象に，RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤を 12 週間併用投与した。被験者は，グループ 1（RBV 非併用）又はグループ 4（RBV 併用）のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割付けた。
- HCV ジェノタイプ 4 に感染した肝硬変の認められない成人患者の pegIFN/RBV 既治療例（部分反応例，無反応例及び再燃例）を対象に，RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤を 12 週間併用投与した。被験者は，グループ 5（RBV 非併用）又はグループ 6（RBV 併用）のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割付けた。しかし，未治療例のグループ 1 及びグループ 4 の投与中の結果について治験実施計画書で規定した中間評価を行ったところ，HCV ジェノタイプ 4 に感染した患者では RBV 併用下で DAA 2

剤を併用投与した方が RBV 非併用下より持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が定量下限未満，以下「SVR」）達成率が高かったことから，登録はグループ 6 にのみ行い，グループ 5 への登録は行わなかった。

- HCV ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例（グループ 2）及び pegIFN/RBV 既治療例の無反応例（グループ 3）を対象に，DAA 2 剤を 12 週間併用投与した。
- HCV ジェノタイプ 1b に感染した肝硬変の認められる成人患者の未治療例（グループ 7）及び pegIFN/RBV 既治療例（部分反応例，無反応例及び再燃例；グループ 8）を対象に，DAA 2 剤を 24 週間併用投与した。

HCV RNA 量並びにウイルスの耐性変異の出現及び持続についてモニタリングするため，48 週間の後観察を実施することとした。M[redacted]-393 試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-3 に示す。

図 2.7.4-3. M[redacted]-393 試験の試験デザインの概要



ABT-450 = パリタプレビル；ABT-267 = オムビタスビル；GT = ジェノタイプ；r = リトナビル；RBV = リバビリン；Wk = 週

注：上記に記載した各投与群の被験者数は，計画時の登録目標例数である。グループ 4 及びグループ 6 では，RBV 1000 mg（体重が 75 kg 未満の場合）又は 1200 mg（体重が 75 kg 以上の場合）を 1 日 2 回に分けて経口投与した。グループ 5 には被験者を登録しなかった。

前期第 II 相試験：M[redacted]-998 試験

M[redacted]-998 試験は，HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 に感染した患者を対象に，RBV 併用又は非併用下でパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回，最長 12 週間投与したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を探索する前期第 II 相，多施設共同，非盲検，2 群逐次，併用投与試験であった。投与群 1 と投与群 2 は順次登録を行い，各投与群には 3 つのコホートを設定した。入手した安全性データに基づいて，パリタプレビル/リトナビルの用量を 200/100 mg から 150/100 mg 及び / 又は 100/100 mg に減量することも可能であったが，用量を制限する安全性上の問題は認められず，投与量の減量は必要なかったため，すべての投与例にパリタプレビル/リトナビル 200/100 mg を投与した。M[redacted]-998 試験の計画時の投与レジメンの概要を表 2.7.4-6 に示す。

表 2.7.4-6. M[redacted]-998 試験の計画時のコホートごとの投与レジメン

投与群	コホート	ジェノタイプ	N	投与レジメン
1	I	1	10	パリタプレビル/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] を投与。
	II	2	10	パリタプレビル/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] を投与。
	III	3	10	パリタプレビル/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] を投与。
2	IV	1	10	パリタプレビル/r ≤ 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回投与。
	V	2	10	パリタプレビル/r ≤ 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回投与。
	VI	3	10	パリタプレビル/r ≤ 200/100 mg 及びオムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回投与。

r = リトナビル ; RBV = リバビリン

a. RBV は，1000 mg（体重が 75 kg 未満の場合）又は 1200 mg（体重が 75 kg 以上の場合）を 1 日 2 回に分けて経口投与した。

2.7.4.1.1.3 評価方法

2.7.4.1.1.3.1 第 II 相及び第 III 相試験の主な選択及び除外基準

評価資料及び参考資料である DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験での主な選択・除外基準を表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示す。選択基準に関する試験間の違いは，主に IFN 製剤による HCV 感染の治療歴，HCV ジェノタイプ及び肝硬変の有無に関連するものであった。

表 2.7.4-7. DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験の主な選択基準

	評価資料				参考資料													
	M13-004 試験		M[redacted]-536 試験		M[redacted]-393 試験								M[redacted]-998 試験					
	投与群		コホート		グループ								コホート					
選択基準	A 及び B	C	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	I	II	III	IV	V	VI
肝硬変なし	X		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X
代償性肝硬変		X									X	X						
HCV GT1a 又は GT1b 感染													X			X		
HCV GT1b 感染	X	X	X			X	X				X	X						
HCV GT2 感染				X										X			X	
HCV GT3 感染															X			X
HCV GT4 感染					X			X	X	X								
18–75 歳	X	X	X	X														
18–70 歳					X	X	X	X	X	X	X	X						
18–65 歳													X	X	X	X	X	X
未治療例及び既治療例 [a]	X	X																
未治療例					X	X		X			X		X	X	X	X	X	X
既治療例 [a]			X	X					X	X		X						
既治療例 [a]—無反応例のみ							X											

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビル；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス

a. 既治療とは，M13-004 試験では IFN 製剤（IFN-α，IFN-β 又は pegIFN）による治療，M[redacted]-536 試験及び M[redacted]-393 試験では pegIFN/RBV による治療を指す。

表 2.7.4-8. DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験の主な除外基準

	評価資料			参考資料		
	M13-004 試験		M[redacted]-536 試験	M[redacted]-393 試験		M[redacted]-998 試験
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 C	全コホート	グループ 1–6	グループ 7 及び 8	全コホート
妊娠中又は妊娠を計画中，若しくは授乳中の女性。	X	X	X	X	X	X
スクリーニング時の HBs 抗原又は抗 HIV 抗体の検査結果が陽性の患者。	X	X	X	X	X	X
CYP3A を強力に誘導することが知られている物質を治験薬の投与開始前 2 週間以内に摂取した患者。	X	X				
CYP3A 及び OATP1B1 を強力に阻害又は誘導することが知られている物質を治験薬の投与開始前 4 週間以内に摂取した患者。			X			X
CYP3A を強力に阻害又は誘導することが知られている物質を治験薬の投与開始前 2 週間又は 10 半減期以内 (いずれか長い方) に摂取した患者。				X	X	
ホルモン避妊薬を使用した患者。	X	X	X	X	X	
経口避妊薬又はエチニルエストラジオールを含有する避妊薬を使用した患者。						X[a]
肝庇護剤を使用した患者。			X			
HCV 感染以外の肝疾患の原因がある患者。	X	X	X	X	X	X
HCV 感染以外に臨床的に重要な異常がある患者。	X	X	X	X	X	X
固形臓器移植の病歴がある患者。	X	X		X	X	

	評価資料			参考資料		
	M13-004 試験		M[redacted]-536 試験	M[redacted]-393 試験		M[redacted]-998 試験
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 C	全コホート	グループ 1–6	グループ 7 及び 8	全コホート
肝硬変の認められない患者に対するその他の基準：						
• 肝硬変を示す何らかの所見又は既往歴がある患者。	X	NA	X	X	NA	X
• 心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者又は QTcF が 450 ms を超える患者。	X	NA	X	X	NA	X
• 血小板が 90000 個/mm^3 未満の患者。	X	NA			NA	
• Metavir 線維化スコアが 3 未満又は Ishak 線維化スコアが 4 未満の場合，血小板数が基準値下限未満の患者；及び Metavir 線維化スコア[b]が 3 又は Ishak 線維化スコアが 4 の場合，血小板数が 120000 個/mm^3 未満の患者。	NA		X	X	NA	
• 血小板数が 120000 個/mm^3 未満の患者。	NA				NA	X
肝硬変の認められる患者に対するその他の基準：						
• 心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者又は QTcF が 470 ms を超える患者。	NA	X	NA	NA	X	NA
• 組入れ時点又は過去に，Child-Pugh 分類で B 又は C に該当する所見が認められた患者，又は肝代償不全 (腹水，静脈瘤出血又は肝性脳症など) の臨床的既往歴がある患者。	NA	X	NA	NA	X	NA
• 画像検査で肝細胞癌が認められた患者。	NA	X	NA	NA	X	NA
• 血小板数が 60000 個/mm^3 未満，アルブミンが 2.8 g/dL 未満及び/又は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者。	NA	X	NA	NA	X	NA

	評価資料			参考資料		
	M13-004 試験		M[redacted]-536 試験	M[redacted]-393 試験		M[redacted]-998 試験
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 C	全コホート	グループ 1–6	グループ 7 及び 8	全コホート
eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 未満 (日本人向けに調整した MDRD 法により算出) の患者。	X	X				
CL_{cr} が 60 mL/min 未満の患者。				X	X	
CL_{cr} が 50 mL/min 未満の患者。			X			X

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビル ; CL_{cr} = クレアチニンクリアランス ; CYP3A = チトクロム P450 3A ; eGFR = 推算糸球体濾過量 ; HBs = B 型肝炎ウイルス表面 ; HCV = C 型肝炎ウイルス ; HIV = ヒト免疫不全ウイルス ; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease ; NA = 該当なし ; OATP =有機アニオン輸送ポリペプチド ; QTcF = Fridericia の補正式でで算出した心拍数補正 QT 間隔

a. 使用可及び不可の避妊薬の種類を特定した選択基準 2 番により除外した。

b. M[redacted]-536 試験の Metavir 又は新犬山分類の線維化スコア。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象の評価方法

評価資料である第 I 相，第 II 相及び第 III 相試験，並びに参考資料である DAA 2 剤併用療法を検討した海外第 II 相試験での有害事象の重症度及び治験薬との因果関係の評価について，試験間で異なる点を以下に示す。臨床開発プログラムの過程で，有害事象の評価方法を変更した。重症度は，当初は軽度，中等度及び高度で評価したが，NCI CTCAE を用いた評価に変更した。治験薬との因果関係は，当初は 4 段階（多分関連あり，関連あるかもしれない，多分関連なし，関連なし）で評価したが，2 段階（関連あり，関連なし）での評価に変更した。

有害事象の重症度

国内第 III 相試験の M13-004 試験（評価資料）では，治験責任医師が NCI CTCAE（Version 4.0）の臨床的な毒性基準の表に従って有害事象の重症度を評価した（表 2.7.4-9）（NCI CTCAE）。評価資料である国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験及び第 I 相試験，並びに参考資料である海外第 II 相試験の M[redacted]-393 試験及び M[redacted]2-998 試験では，治験責任医師が表 2.7.4-10 に示した定義に従って有害事象の重症度を評価した。

表 2.7.4-9. 国内第 III 相試験の M13-004 試験での有害事象の重症度グレードの定義

グレード	定義[a]
グレード 1	軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
グレード 2	中等症；最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限[b]
グレード 3	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院また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。

表 2.7.4-10. 国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験，第 I 相試験並びに海外第 II 相試験の M[redacted]-998 試験及び M[redacted]-393 試験での有害事象の重症度の定義

重症度	定義
軽度	一時的でたやすく忍容できるもの
中等度	被験者に不安や苦痛を与え，日常生活に支障をきたすもの
高度	日常生活に重大な支障を来たし，機能障害，あるいは生命を脅かす可能性のあるもの

治験薬との因果関係

評価資料である国内第 II 相及び第 III 相試験（M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験）並びに第 I 相試験（M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-505 試験及び M[redacted]-680 試験）では，治験責任医師は表 2.7.4-11 に定義した「関連あり」及び「関連なし」のいずれかで有害事象の治験薬との因果関係を評価した。評価資料である第 I 相試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験及び M[redacted]-688 試験）並びに参考資料である海外第 II 相試験（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験）では，治験責任医師は表 2.7.4-12 に定義した「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」及び「関連なし」のいずれかで有害事象の治験薬との因果関係を評価した。「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」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，「多分関連なし」又は「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取り扱った。

表 2.7.4-11. 国内第 II 相及び第 III 相試験の M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験，第 I 相試験の M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-505 試験及び M[redacted]-680 試験での有害事象と治験薬との因果関係の定義

治験薬との因果関係	定義
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

表 2.7.4-12. 第 I 相試験の M[redacted]-384 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験及び M[redacted]-688 試験並びに海外第 II 相試験の M[redacted]-998 試験及び M[redacted]-393 試験での有害事象と治験薬との因果関係の定義

治験薬との関連性	定義
多分関連あり	治験薬投与との時間的関係が強いもの，あるいは再投与で再発したもので，他の要因が考えられないもの
関連あるかもしれない	治験薬投与との時間的関係が強く，考えられる他の要因との関係が治験薬との関連性に比べ，同程度かあるいはそれ以下のもの
多分関連なし	治験薬投与との時間的関係がほとんどないもの，及び / あるいは他の要因の影響が大きいと考えられるもの
関連なし	合併症や他の薬剤によるもので，治験薬との関連性がないもの（例えば，治験薬投与との時間的関係がない，あるいは他の要因が強く考えられるもの）

2.7.4.1.1.3.3 臨床検査値測定用検体の測定

評価資料及び参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験で採取した血液学的検査及び血液生化学的検査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。評価資料とした第 I 相試験で採取した検体は，各治験実施医療機関で測定した。

2.7.4.1.1.4 統計解析

安全性データは，評価資料及び参考資料とした試験ごとに，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 CSR に添付した統計解析計画書に記載した。いずれの試験も，治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。本概要では，個々の試験の結果は，RBV 非併用下で申請用量（パリタプレビル/リトナビル：150/100 mg + オムビタスビル：25 mg，1 日 1 回投与）又はそれ以上の用量で DAA 2 剤を併用投与した投与群のデータのみを示した。また，国内第 III 相試験の M13-004 試験（二重盲検の投与群 A，非盲検での投与群 B 及び投与群 C）及び国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験（投与群 1–6）で，DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与量は問わない）を対象に，主要な有害事象及び肝機能検査の結果について統合解析を行った。統合解析には，M13-004 Post-Submission Update（R&D/15/0151）と同じデータベースロック日の M13-004 試験（投与群 B）の非盲検で DAA 2 剤療法を行った肝硬変の被験者のデータ（R&D/15/0416）を追加した。また，機構の照会事項に関連する浮腫関連事象を要約する 2 つの表を追加した（R&D/15/0416 Tables 4__3.3 及び 4__3.4）。

有害事象は，MedDRA の Version 17.0（M13-004 試験），16.1（M[redacted]-536 試験），16.0（M[redacted]-393 試験）及び 15.0（M[redacted]-998 試験）を用いてコード化した。統合解析では，M[redacted]-536 試験の有害事象データは MedDRA Version 17.0 にマッピングした。治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したあらゆる事象を評価期間中の有害事象（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。プラセボ群の有害事象については，後続の OL 治療期で DAA 2 剤併用療法を開始するまでの期間を集計対象とした。各投与群について，有害

事象の発現例数及びその割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に集計した。M13-004 試験では，サブ試験 1 の DB 治療期について，Fisher の直接確率法を用いて DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群との比較を行った。同一被験者で MedDRA の同一基本語が 2 件以上報告された場合は，重症度評価では最も重症度が高く，因果関係評価では最も関連性が高い事象を採用し，1 回のみ計数した。同一被験者で，同じ器官別大分類の有害事象が 2 件以上報告された場合は，その器官別大分類で 1 回のみ計数した。

DAA 2 剤併用療法に関する特に注目すべき有害事象として，肝毒性関連事象，ビリルビン関連事象，発疹関連事象を評価した。これらの事象は，DAA 2 剤併用療法に関する安全性の問題又は他の HCV 治療薬で特定されている安全性の問題を考慮した上で選択した。これに加え，胆嚢関連事象及び光線過敏症関連事象も評価した。胆嚢関連事象は，非臨床試験の結果に基づき評価対象とした。また，光線過敏症関連事象は，他のプロテアーゼ阻害剤（シメプレビル等）で光線過敏症反応が認められていることから評価対象とした。特に注目すべき有害事象，胆嚢関連事象及び光線過敏症関連事象について，事前に規定した MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）及び / 又は company MedDRA queries（以下「CMQ」）を用いて評価したほか，適宜，関連する臨床検査項目を解析した。特に注目すべき有害事象の検索基準の概要を表 2.7.4-13 に示す。事前に定義しなかった胆嚢関連事象及び光線過敏症関連事象については，SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索及び CMQ「光線過敏症関連事象（photosensitivity-related）」を用いて検索した。

表 2.7.4-13.　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象	検索基準
肝毒性関連事象	SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索
ビリルビン関連事象	SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索
発疹関連事象	CMQ「薬剤性発疹（drug-induced rash）」（解析時に使用した MedDRA のバージョンに基づき，その時点で最新バージョンの CMQ を用いた）

CMQ = company MedDRA query；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SMQ = MedDRA 標準検索式

臨床検査値及びバイタルサインは，ベースラインからの平均変化量，及び事前に定めた臨床的に意義があると判断する（以下「PCS」）基準に該当した被験者数及びその割合により評価した（表 2.7.4-72 及び表 2.7.4-73 参照）。更に，総ビリルビン，ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）及びアルカリホスファターゼ（以下「Al-P」）について，CTCAE の最高グレードがグレード 1，2，3 又は 4（表 2.7.4-14）であった被験者数及びその割合を算出した。ベースライン値は，治験薬投与開始前の最終測定値と定義した。M13-004 試験の DB 治療期に実薬を割付けた被験者（投与群 A）の DB 治療期の最終測定値は，DB 治療期の投与 1 日目以降，投与終了後 2 日目までの最終測定値と定義した。また，プラセボを割付けた被験者（投与群 B）の DB 治療期の最終測定値は，DB 治療期の投与 1 日目以降，プラセボ投与終了後 2 日目まで，かつ OL 治療期の投与 1 日目まで（該当する場合）の最終測定値と定義した。M13-004 試験の投与群 B 及び投与群 C の OL 治療期の最終測定値は，OL 治療期の投与 1 日目以

降，実薬の投与終了後 2 日目までの最終測定値と定義した。M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期では，ベースラインからの平均変化量における DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群との差について，治療群を因子として一元配置分散分析を用いて比較した。また，PCS 基準に該当した被験者数及びその割合における DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群との差について，Fisher の直接確率法を用いて比較した。

表 2.7.4-14. 臨床検査値の評価に用いた CTCAE グレードの定義

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
ALT	> ULN – 3 × ULN	> 3 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
AST	> ULN – 3 × ULN	> 3 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
Al-P	> ULN – 2.5 × ULN	> 2.5 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
総ビリルビン	> ULN – 1.5 × ULN	> 1.5 – 3 × ULN	> 3 – 10 × ULN	> 10 × ULN
ヘモグロビン (低値)	< LLN – 100 g/L	< 100 – 80 g/L	< 80 – 65 g/L	< 65 g/L

Al-P = アルカリホスファターゼ ; ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ; CTCAE = 有害事象共通用語規準（Version 3.0） ; LLN = 基準値下限 ; ULN = 基準値上限

治療期中に以下の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群ごとに算出した。重篤な薬物肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットの区分（quadrant）に相当する基準を以下に示す。

- ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（Hy's law quadrant）
- ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満（Temple's corollary quadrant）
- ALT が基準値上限の 5 倍超（グレード 3 以上に相当）かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満
- ALT が基準値上限の 3 倍未満かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（Gilbert's cholestasis quadrant）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

評価資料又は参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験において，RBV 非併用下で DAA 2 剤を申請用量以上で併用投与した被験者数を表 2.7.4-15 に示す。

国内第 II 相及び第 III 相試験（M[redacted]-536 試験及び M13-004 試験）では，417 例が申請用量で DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回）を受けた。他の 56 例は，パリタプレビル/リトナビル 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回の用量で DAA 2 剤併用療法を受けたため，表 2.7.4-15 には含めなかった。国内第 II 相及び第 III 相試験で RBV を併用した被験者はいなかった。

参考資料とした海外第 II 相試験（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験）では，256 例が RBV 非併用下で申請用量以上での DAA 2 剤併用療法を受けた。申請用量以上で DAA 2 剤併用療法を受けた他の 245 例（M[redacted]-393 試験［グループ 4 及び 6］の 91 例，M[redacted]-998 試験［投与群 1］の 30 例，及び M[redacted]-652 試験［グループ C，D 及び J］の 124 例）は RBV を併用したため，表 2.7.4-15 には含めなかった。

RBV 併用又は非併用下で，申請用量以上での DAA 3 剤併用療法を受けた外国人被験者は 2632 例であり，これらの被験者の安全性データ（All Treated Analysis Set）を DAA 3 剤併用療法の海外 ISS の基本データとした。

評価資料とした第 I 相試験での曝露状況を 2.7.4.1.2.3 項に示す。

表 2.7.4-15. 評価資料及び参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験において，申請用量以上で DAA 2 剤併用療法に曝露された総被験者数

試験	DAA 2 剤併用療法に曝露された総被験者数 [a] (RBV 非併用) 申請用量 (パリタプレビル 150 mg + リトナビル 100 mg + オムビタスビル 25 mg, 1 日 1 回)	申請用量以上 (パリタプレビル 200 mg + リトナビル 100 mg + オムビタスビル 25 mg, 1 日 1 回)	合計
評価資料とした国内試験			
第 III 相 M13-004 試験 [b]	363	0	363
第 II 相 M[redacted]-536 試験	54	0	54
評価資料合計	417	0	417
参考資料とした海外試験			
第 II 相 M[redacted]-393 試験	225	0	225
前期第 II 相 M[redacted]-998 試験	0	31	31
参考資料合計	225	31	256
合計	642	31	673

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビルの 1 日 1 回経口投与；RBV = リバビリン

a. 被験者は，12 週間投与群（申請する最短治療期間）又は 24 週間投与群のいずれかに割付けられた。

b. M13-004 試験 投与群 A，投与群 B 及び投与群 C の統合

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__1.1.1，Table 14.1__1.1.2；M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__1.1；M[redacted]-393 試験 CSR Table 14.1__1.1；M[redacted]-998 試験 CSR Table 14.1__1.1；R&D/15/0416 Table 3__1.1

2.7.4.1.2.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験の主要解析のデータカットオフ日時点において，サブ試験 1 の DB 治療期で DAA 2 剤併用療法に無作為に割付けた肝硬変の認められない被験者（投与群 A）215 例中 214 例

が投与終了後 12 週時の評価を完了して後観察期を継続中であり，1 例が本試験を中止した。また，DB 治療期でプラセボに無作為に割付けた肝硬変の認められない被験者（投与群 B）106 例全例が 12 週間の DB 治療期を完了し，OL 治療期に移行した。しかし，データベースロック時点で OL 治療期での DAA 2 剤併用療法のデータ収集が完了していなかったサブ試験 2 では，肝硬変の認められる被験者（投与群 C）42 例中 41 例が投与終了後 12 週時の評価を完了して後観察期を継続中であり，1 例は本試験を中止した。投与群 B の肝硬変の認められない被験者 106 例全例が OL 治療期及び治験薬の投与終了後 12 週時の来院を完了した後で，M13-004 試験 Post-Submission Update（R&D/15/0151）の作成を目的としたデータベースロックを行った。投与群 B の OL 治療期の主な安全性データも本概要に記載した。

M13-004 試験での治験薬投与の中止理由を表 2.7.4-16 に示す。サブ試験 1 の DB 治療期では，合計 6 例（2.8%）が DAA 2 剤併用療法の投与を中止し，プラセボの投与を中止した被験者はいなかった。中止理由は，有害事象が 2 例（2.7.4.2.1.4.1 項参照）であった。サブ試験 2 では，1 例が有害事象により非盲検下での DAA 2 剤併用療法の投与を中止した。サブ試験 1 の OL 治療期において，投与群 B の被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

サブ試験 1 では，投与群 A の 1 例及び投与群 B の 1 例が DB 治療期中に治験薬の投与を中断した。中断理由は，いずれの被験者も有害事象であった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。サブ試験 2（投与群 C）では，OL 治療期中に DAA 2 剤併用療法の投与を中断した被験者はいなかった。

表 2.7.4-16. 治験薬投与の中止理由（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2 の安全性解析対象集団及びサブ試験 1 の投与群 B の OL 集団）

	サブ試験 1 GT1b，肝硬変なし				サブ試験 2 GT1b，肝硬変なし
	DB 治療期 12 週間			OL 治療期 12 週間	OL 治療期 12 週間
	投与群 A 2-DAA[a] N = 215	投与群 B[b] プラセボ N = 106	合計 N = 321	投与群 B[b] 2-DAA[a] N = 106	投与群 C 2-DAA[a] N = 42
治験薬投与の中止	6 (2.8)	0	6 (1.9)	0	1 (2.4)
治験薬投与の全中止理由[c]					
有害事象	2 (0.9)[d]	0	2 (0.6)	0	1 (2.4)[e]
同意撤回	2 (0.9)[f]	0	2 (0.6)	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0
HCV のウイルス学的治療不成功	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0
治験実施計画書の不遵守	0	0	0	0	0
その他	1 (0.5)[g]	0	1 (0.3)	0	0
治験薬投与の主な中止理由					
有害事象	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0	1 (2.4)
同意撤回	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0
HCV のウイルス学的治療不成功	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0
治験実施計画書の不遵守	0	0	0	0	0
その他	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；GT = ジェノタイプ；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；HCV = C 型肝炎ウイルス；OL 治療期 = 非盲検治療期

c. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

d. 投与群 B の被験者には DB 治療期にプラセボを投与した後，OL 治療期に DAA 2 剤を投与した。

e. 複数の理由により中止した被験者については，それぞれの理由について計数した。

f. 投与群 A で発現した投与中止に至った有害事象は，症例番号 10609 の無尿及び症例番号 10213 の低血圧であった。

g. 投与群 C で発現した投与中止に至った有害事象は，症例番号 13902 の肺水腫であった。

h. 症例番号 13101 及び症例番号 12705 は，同意撤回（主な中止理由）により中止した。

i. 症例番号 12409 は，「その他」の理由（主な中止理由：治験薬の投与を 8 日以上中断した場合は，中止するという治験実施計画書の規定による）により中止した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__1.2.1.1，Table 14.1__1.2.1.2，Table 14.1__1.2.2.1，Table 14.1__1.2.2.2，Table 14.3__2.4.1，Table 14.3__2.4.2，Appendix 16.2__1.1：R&D/15/0416 Table 3__1.1

M13-004 試験のサブ試験 1 において二重盲検下で DAA 2 剤（投与群 A）又はプラセボ（投与群 B）を投与した被験者，及びサブ試験 2 において非盲検で DAA 2 剤を投与した被験者（投与群 C）での治験薬の曝露期間を表 2.7.4-17 に示す。サブ試験 1 では，DB 治療期中の治験薬の平均曝露期間は，DAA 2 剤併用療法群（82.0 日）及びプラセボ群（84.0 日）で同様であり，両群の大部分の被験者（97%超）で曝露期間が 75 日を超えていた。サブ試験 2 では，非盲検下での DAA 2 剤併用療法の平均曝露期間は 83.0 日であり，97.6%の被験者で曝露期間が 75 日を超えていた。サブ試験 1 の投与群 B のすべての被験者（106 例）が非盲検での DAA 2 剤の投与を完了した。

表 2.7.4-17.　治験薬の曝露期間（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団）

	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし			サブ試験 2 OL 治療期 GT1b，肝硬変あり
治験薬の曝露	投与群 A 2-DAA[a] 12 週間 N = 215	投与群 B プラセボ 12 週間 N = 106	合計 N = 321	投与群 C 2-DAA[a] 12 週間 N = 42
期間，n (%)				
1 – 15 日	5 (2.3)	0	5 (1.6)	0
16 – 30 日	0	0	0	1 (2.4)
31 – 45 日	0	0	0	0
46 – 60 日	0	0	0	0
61 – 75 日	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
> 75 日	209 (97.2)	106 (100)	315 (98.1)	41 (97.6)
平均値 (SD)	82.0 (12.24)	84.0 (0.87)	82.7 (10.07)	83.0 (8.75)
中央値	84	84	84	84
最小値 – 最大値	1 – 87	81 – 87	1 – 87	28 – 87

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；GT = ジェノタイプ；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；OL 治療期 = 非盲検治療期；SD = 標準偏差

a. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1　6.1，Table 14.1　6.2

2.7.4.1.2.2　国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験での治験薬投与の中止理由を表 2.7.4-18 に示す。M[redacted]-536 試験では，申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与する群に割付けた 54 例全例が本試験を完了した。12 週間投与群に割付けた 36 例中 2 例（5.6%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は，ウイルス学的治療不成功が 1 例（HCV ジェノタイプ 2 感染被験者），有害事象が 1 例（2.7.4.2.1.4.1 項参照）であった。24 週間投与群で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。また，1 例（症例番

号 9112，24 週間投与群）は，有害事象により治験薬の投与を 1 日中断したのみであった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

表 2.7.4-18. 申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者における治験薬投与の中止理由（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

	例数 (%)	
被験者の内訳	投与群 2 + 6[a] 2-DAA[b] 12 週間 N = 36	投与群 4[a] 2-DAA[b] 24 週間 N = 18
治験薬投与の中止	2 (5.6)	0
治験薬投与の全中止理由		
有害事象	1 (2.8)[c]	0
同意撤回	0	0
追跡不能	0	0
HCV ウイルス学的治療不成功	1 (2.8)[d]	0
治験実施計画書の不遵守	0	0
その他	0	0
治験薬投与の主な中止理由		
有害事象	1 (2.8)	0
同意撤回	0	0
追跡不能	0	0
HCV ウイルス学的治療不成功	1 (2.8)	0
治験実施計画書の不遵守	0	0
その他	0	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；HCV = C 型肝炎ウイルス

a. 投与群 2 及び投与群 4：肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例（無反応例及び部分反応例のみ）。
投与群 6：肝硬変なし，ジェノタイプ 2，既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）。

b. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。

c. 症例番号 9028 が重篤な有害事象（体液貯留）により治験薬の投与を中止した。

d. 投与群 6 の症例番号 9065（HCV ジェノタイプ 2 感染被験者）

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__1.2.1, Table 14.1__1.2.2, Appendix 16.2__1

M[redacted]-536 試験の申請用量での DAA 2 剤併用療法の曝露期間を表 2.7.4-19 に示す。12 週間投与群の平均曝露期間は 82.0 日であり，予測されたとおり，24 週間投与群の 167.8 日の約半分であった。12 週間投与群では，97.2%の被験者が DAA 2 剤併用療法を 76 日以上受けており，24 週間投与群では全例（100%）が 150 日を超えていた。

表 2.7.4-19. 申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者の曝露期間（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

DAA 2 剤併用療法の曝露	投与群 2 + 6[a] 2-DAA[b] 12 週間 N = 36	投与群 4[a] 2-DAA[b] 24 週間 N = 18
期間，n (%)		
1 – 15 日	1 (2.8)	0
16 – 30 日	0	0
31 – 45 日	0	0
46 – 60 日	0	0
61 – 75 日	0	0
76 – 90 日	35 (97.2)	0
91 – 105 日	NA	0
106 – 120 日	NA	0
121 –135 日	NA	0
136 – 150 日	NA	0
> 150 日	NA	18 (100)
平均値 (SD)	82.0 (12.62)	167.8 (0.55)
中央値	84	168
最小値 – 最大値	9 – 88	166 – 168

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；NA = 該当なし；SD = 標準偏差

a. 投与群 2 及び投与群 4：肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例（無反応例及び部分反応例のみ）。
投与群 6：肝硬変なし，ジェノタイプ 2，既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）。

b. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__3.3.1，Table 14.1__3.3.2

2.7.4.1.2.3 日本人を対象とした第 I 相試験

日本人を対象とした第 I 相試験 7 試験中 4 試験で，DAA 2 剤併用療法を申請用量以上で投与する群を設定した。この 4 試験（M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-221 試験及び M[redacted]-505 試験）での DAA 2 剤併用療法の曝露期間を表 2.7.4-20 に示す。この 4 試験では，日本人被験者 92 例，中国人（漢民族）及び白人被験者 71 例が申請用量以上での DAA 2 剤併用療法に最大 21 日間曝露された。第 I 相試験の残りの 3 試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-181 試験及び M[redacted]-688 試験）では，DAA 2 剤併用療法を申請用量未満で投与したか，有効成分を 1 剤以上併用しないレジメンを設定していた。

表 2.7.4-20. 申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した被験者の曝露期間（日本人を対象とした第 I 相試験，安全性解析対象集団）

	例数				
		M[redacted]-247 試験			
DAA 2 剤併用療法の曝露	M[redacted]-771 試験 [a] N = 20	投与群 1[b] N = 12	投与群 2[c] N = 12	M[redacted]-221 試験 [d] N = 24	M[redacted]-505 試験 [e] N = 24
日本人被験者					
1 – 7 日	20	0	0	12	24
8 – 14 日	0	0	0	12	0
15 – 21 日	0	12	12	0	0
中国人 (漢民族) 又は白人被験者					
1 – 7 日	0	0	0	24[f]	23[g]
8 – 14 日	0	0	0	24[f]	0

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビル ; DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. M[redacted]-771 試験：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を空腹時及び非絶食下で単回経口投与。

b. M[redacted]-247 試験 投与群 1：1–2 日目にウルソデオキシコール酸（50 mg 1 日 3 回，経口）を投与，3–16 日目に DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回，経口）を投与，17–18 日目に DAA 2 剤併用療法及びウルソデオキシコール酸を投与。

c. M[redacted]-247 試験 投与群 2：1–2 日目にグリチルリチン酸（80 mg 1 日 1 回，静脈内）を投与，3–9 日目はウォッシュアウト，10–23 日目に DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回，経口）を投与，24–25 日目に DAA 2 剤併用療法及びグリチルリチン酸を投与。

d. M[redacted]-221 試験（海外）：投与群 1（パリタプレビル/r 250/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間経口投与）+ 投与群 2（パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間経口投与）。

e. M[redacted]-505 試験（海外）：投与群 1 レジメン B（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回単回経口投与）+ レジメン D（パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回単回経口投与）。

f. 中国人（漢民族）12 例，白人 12 例。

g. 中国人（漢民族）。

相互参照：M[redacted]-771 試験 CSR Appendix 16.2 5.1，M[redacted]-247 試験 CSR Appendix 16.2 5.1.1，M[redacted]-221 試験 CSR 12.1 項，M[redacted]-505 試験 CSR 12.1 項

2.7.4.1.2.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験

M[redacted]-393 試験では，12 週間投与群の肝硬変の認められない被験者 126 例（グループ 1 + 2 + 3）が RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回）を受けた。このうち，5 例は治験薬の投与を中止した。中止理由は，追跡不能が 2 例，ウイルス学的治療不成功が 2 例（HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 1 例，HCV ジェノタイプ 4 感染被験者 1 例），その他の理由が 1 例であった。また，有害事象により 2 例が治験薬の投与を中断した（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。肝硬変の認められない被験者 126 例での治験薬の平均曝露期間は，83.3 日（中央値：84 日，範囲：30–89 日）であった。

M[redacted]-393 試験では，24 週間投与群の肝硬変の認められる被験者 99 例（グループ 7 + 8）が RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回）を受けた。このうち，4 例が治験薬の投与を中止した。中止理由は，有害事象が 3 例，その他の理由が 1 例であった。有害事象により治験薬の投与を中断した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。治験薬の平均曝露期間は，164.9 日（中央値：168 日，範囲：24–175 日）であった。

M[redacted]-998 試験では，12 週間投与群の肝硬変の認められない被験者 31 例（投与群 2）が RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/リトナビル 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回）を受けた。このうち，10 例が治験薬の投与を中止した。中止理由は，有害事象が 1 例，ウイルス学的治療不成功が 7 例（HCV ジェノタイプ 2 感染被験者 1 例，HCV ジェノタイプ 3 感染被験者 6 例），同意撤回が 1 例及び追跡不能が 1 例であった。有害事象により治験薬の投与を中断した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。治験薬の平均曝露期間は 72.4 日（中央値：84 日，範囲：16–90 日）であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.4-21 に示す。M13-004 試験では，363 例全例が日本人であり，HCV ジェノタイプ 1b に感染していた。また，サブ試験 1 の 321 例全例が肝硬変の認められない被験者であり，非盲検のサブ試験 2 の 42 例全例が代償性肝硬変の認められる被験者であった。

サブ試験 1 では，分類変数の体容量指数（以下「BMI」，$< 25\ kg/m^2$ 又は $\geq 25\ kg/m^2$）以外のベースラインの人口統計学的特性で，投与群 A 及び投与群 B の間に統計学的有意差は認められなかった。ベースラインの BMI が $25\ kg/m^2$ 未満の被験者の割合は，投与群 B（86.8%）と比べて投与群 A（79.1%）で低かった。サブ試験 1 全体では，60.4%の被験者が女性で，年齢の中央値は 62.0 歳で 41.4%が 65 歳以上であり，BMI の中央値は $22.1\ kg/m^2$ であった。

サブ試験 2 全体では，52.4%の被験者が女性で，年齢の中央値は 64.5 歳で 50.0%が 65 歳以上であり，BMI の中央値は $23.3\ kg/m^2$ であった。

表 2.7.4-21. 人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団）

項目	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし 投与群 A DB 治療期 2-DAA[a] 12 週間 N = 215	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし 投与群 B DB 治療期 プラセボ 12 週間 [b] N = 106	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし 合計 N = 321	サブ試験 2 OL 治療期 GT1b，肝硬変あり 投与群 C OL 治療期 2-DAA[a] 12 週間 N = 42
性別，n (%)				
女性	135 (62.8)	59 (55.7)	194 (60.4)	22 (52.4)
男性	80 (37.2)	47 (44.3)	127 (39.6)	20 (47.6)
年齢，n (%)				
< 65 歳	129 (60.0)	59 (55.7)	188 (58.6)	21 (50.0)
≥ 65 歳	86 (40.0)	47 (44.3)	133 (41.4)	21 (50.0)
年齢，歳				
平均値 (SD)	61.1 (9.61)	61.5 (9.33)	61.2 (9.51)	61.8 (8.33)
中央値	62.0	63.5	62.0	64.5
最小値 – 最大値	29.0 – 76.0	27.0 – 75.0	27.0 – 76.0	38.0 – 76.0
体重，kg				
平均値 (SD)	57.7 (10.68)	57.8 (10.38)	57.7 (10.57)	60.4 (13.60)
中央値	56.4	57.0	56.8	59.6
最小値 – 最大値	34.3 – 92.9	35.6 – 88.0	34.3 – 92.9	36.5 – 101.2
BMI，n (%) *				
< 25 kg/m^2	170 (79.1)	92 (86.8)	262 (81.6)	29 (69.0)
≥ 25 kg/m^2	45 (20.9)	14 (13.2)	59 (18.4)	13 (31.0)
BMI，kg/m^2				
平均値 (SD)	22.4 (3.10)	22.3 (2.71)	22.4 (2.97)	23.6 (3.61)
中央値	22.0	22.3	22.1	23.3
最小値 – 最大値	15.7 – 31.1	15.4 – 31.3	15.4 – 31.3	14.9 – 34.5
IFN 製剤による前治療，n (%)				
未治療例	139 (64.7)	68 (64.2)	207 (64.5)	9 (21.4)
既治療例	76 (35.3)	38 (35.8)	114 (35.5)	33 (78.6)

項目	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし 投与群 A DB 治療期 2-DAA[a] 12 週間 N = 215	 投与群 B DB 治療期 プラセボ 12 週間 [b] N = 106	 合計 N = 321	サブ試験 2 OL 治療期 GT1b，肝硬変あり 投与群 C OL 治療期 2-DAA[a] 12 週間 N = 42
IFN 製剤による前治療の効果，n (%)				
無効例	28 (36.8)	14 (36.8)	42 (36.8)	19 (57.6)
再燃例	22 (28.9)	11 (28.9)	33 (28.9)	8 (24.2)
IFN 不耐容例	26 (34.2)	13 (34.2)	39 (34.2)	5 (15.2)
不明	0	0	0	1 (3.0)
HCV ジェノタイプ (LiPA 2.0)，n (%)				
GT1b	215 (100)	106 (100)	321 (100)	42 (100)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；BMI = 体容量指数；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス；IFN = インターフェロン；OL 治療期 = 非盲検治療期；SD = 標準偏差

a. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

b. サブ試験 1 の投与群 B の被験者には，DB 治療期終了後に非盲検で DAA 2 剤を 12 週間投与した。

* 統計学的有意差（$P = 0.05$，投与群 A 対投与群 B，χ^2 検定）

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.1__2.1.1，Table 14.1__2.1.2，Table 14.1__2.2.1，Table 14.1__2.2.2，Table 14.1__3.1.1，Table 14.1__3.2.1，Appendix 16.2__2.4

2.7.4.1.3.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験では，被験者全例が肝硬変の認められない日本人患者であり，pegIFN/RBV での治療歴があった。申請用量で DAA 2 剤を併用投与した 54 例の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.4-22 に示す。本試験では，男性被験者と女性被験者の被験者数は同じであった（n = 27）。HCV ジェノタイプは，12 週間投与群（投与群 2 + 6）ではジェノタイプ 1b が 18 例，ジェノタイプ 2 が 18 例であり，24 週間投与群（投与群 4）ではジェノタイプ 1b が 18 例であった。平均年齢は，12 週間投与群で 58.8 歳（中央値：62 歳，範囲：33–72 歳），24 週間投与群で 57.5 歳（中央値：59 歳，範囲：31–69 歳）であった。65 歳以上の被験者の割合は，12 週間投与群で 44.4%（16/36 例），24 週間投与群で 27.8%（5/18 例）であった。

表 2.7.4-22. 申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者の人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

項目	投与群 2 + 6[a] 2-DAA[b] 12 週間 N = 36	投与群 4[a] 2-DAA[b] 24 週間 N = 18
性別，n (%)		
女性	17 (47.2)	10 (55.6)
男性	19 (52.8)	8 (44.4)
年齢，n (%)		
< 65 歳	20 (55.6)	13 (72.2)
≥ 65 歳	16 (44.4)	5 (27.8)
年齢，歳		
平均値 (SD)	58.8 (10.79)	57.5 (10.15)
中央値	62.0	59.0
最小値 – 最大値	33.0 – 72.0	31.0 – 69.0
体重，kg		
平均値 (SD)	61.9 (12.61)	59.8 (10.27)
中央値	60.3	58.8
最小値 – 最大値	43.3 – 111.0	47.7 – 82.5
BMI，kg/m^2		
平均値 (SD)	23.3 (3.65)	23.7 (3.02)
中央値	22.9	22.4
最小値 – 最大値	16.6 – 38.7	19.5 – 28.6
IFN 製剤による前治療の効果，n (%)		
無反応例	12 (33.3)	13 (72.2)
部分反応例	7 (19.4)	5 (27.8)
再燃例	17 (47.2)	0
HCV ジェノタイプ (LiPA 2.0)，n (%)		
1b	18 (50.0)	18 (100)
2	18 (50.0)	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル；BMI = 体容量指数；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；HCV = C 型肝炎ウイルス；IFN = インターフェロン；SD = 標準偏差

a. 投与群 2 及び投与群 4：肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例（無反応例及び部分反応例のみ）。
投与群 6：肝硬変なし，ジェノタイプ 2，既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）。

b. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__2.1.3，Table 14.1__2.2.3

2.7.4.1.3.3 日本人を対象とした第 I 相試験

日本人を対象とした第 I 相試験の人口統計学的データは，各試験の CSR に示した。

日本人を対象とした第 I 相試験に組入れられたすべての被験者は，健康状態が良好であると判断された。申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者の年齢は，第 I 相試験全体で 20 歳から 55 歳の範囲であり，平均年齢は第 I 相試験全体で 28.3 歳から 38.6 歳の範囲であった。日本人被験者での男性の割合は，M[redacted]-771 試験で 100%（20/20 例），M[redacted]-247 試験で 100%（24/24 例），M[redacted]-221 試験で 93.3%（28/30 例），M[redacted]-505 試験で 62.5%（15/24 例）であった。

2.7.4.1.3.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験

M[redacted]-393 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者（グループ 1 + 2 + 3）の約半数（64/126 例）が男性であり，肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）では半数以上（56/99 例）が男性であった。大部分の被験者は白人（肝硬変なし：103/126 例，肝硬変あり：96/99 例）で，65 歳未満（肝硬変なし：120/126 例，肝硬変あり：82/99 例）であり，BMI が 30 kg/m^2 未満（肝硬変なし：101/126 例，肝硬変あり：80/99 例）であった。年齢の範囲は，肝硬変の認められない被験者で 22–69 歳，肝硬変の認められる被験者で 40–70 歳であった。M[redacted]-393 試験の人口統計学的特性は，表 2.7.4-52 及び表 2.7.4-53 に示す。その他のベースラインの疾患特性は，表 2.7.4-54，表 2.7.4-55 及び表 2.7.4-56 に示す。

M[redacted]-998 試験では，すべての被験者が肝硬変の認められない被験者の未治療例であった。RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した 31 例中 30 例（96.8%，投与群 2）は白人であり，残りの 1 例（3.2%）はハワイ先住民又は太平洋諸島民であった。被験者の約半数（17/31 例［54.8%］）は男性であり，半数以上の被験者（18 例［58.1%］）が 50 歳超であった。平均年齢は 49.8 歳（中央値：52.0 歳，範囲：27–65 歳）であった。M[redacted]-998 試験の人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性は，表 2.7.4-57 及び表 2.7.4-58 に示す。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内第 II 相及び第 III 相試験において，多くの有害事象はグレード 1 又は 2 若しくは軽度又は中等度であり，グレード 3 以上又は高度の有害事象はわずかであった。重篤な有害事象は発現率が低く，多くは管理可能であり，治験責任医師により治験薬との関連性はないと判断された。有害事象により治験薬の投与を中止又は中断した被験者は少なかったことから，本治験薬は忍容性が良好であり，有害事象は管理可能であることが示唆された。日本人被験者では，評価期間中に死亡に至った有害事象は認められなかったが，治験薬の最終投与後 30 日を経過後の評価期間以降に発現した有害事象により，被験者 2 例が死亡したが（癌性リンパ管症，肝細胞癌），いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期では，肝硬変の認められない被験者において末梢性浮腫の発現率がプラセボ群（投与群 B，0%）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A，5.1%）で

高かった。更にサブ試験 1 の OL 治療期（投与群 B）では，肝硬変の認められない被験者における末梢性浮腫の発現率は 3.8%であった。末梢性浮腫を発現した全例が DAA 2 剤併用療法及び Ca 拮抗薬を併用投与していた。しかし，末梢性浮腫の発現率とパリタプレビル，オムビタスビル又はリトナビルの曝露との間に明らかな関連性は認められなかった。これより，M13-004 試験で認められた末梢性浮腫は，DAA の曝露量の増加と関連性はないことが示唆されたが，リトナビルのチトクロム P450 3A（以下「CYP3A」）阻害作用により，Ca 拮抗薬の曝露量が増加したことと関連する可能性が考えられた。Ca 拮抗薬のように主に CYP3A で代謝される薬剤と DAA 2 剤を併用することにより，Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇し，治療効果及び有害事象（浮腫関連事象の発現リスクなど）の増大や延長をもたらす可能性がある（ノルバスク添付文書，ノービア添付文書）。

M13-004 試験に参加していた治験責任医師は，サブ試験 1 の DB 治療期中（投与群 B の OL 治療期開始前）に被験者が Ca 拮抗薬を併用する場合に，Ca 拮抗薬の投与量を 50%まで減量することを推奨する説明書を提供された。Ca 拮抗薬併用時の浮腫の発現に関しては 2.7.4.5.2.1 項に示す。

海外試験での DAA 2 剤併用療法の有害事象プロファイルは，日本人被験者のものとおおむね同様であった。海外試験では，DAA 3 剤 + RBV 群とプラセボ群で末梢性浮腫の発現率の統計学的に有意な差は認められなかった。

国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-23 に示す。サブ試験 1 の DB 治療期では，プラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群の被験者で，有害事象の発現率（投与群 A：68.8%，投与群 B：56.6%）及び治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現率（投与群 A：30.7%，投与群 B：14.2%）が統計学的に有意に高かった。大部分の有害事象はグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率はサブ試験 1 の DAA 2 剤併用療法群で 5.6%であった。グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 項参照）。重篤な有害事象（投与群 A：3.3%，投与群 B：1.9%）又は投与中止に至った有害事象（投与群 A：0.9%，投与群 B：0%）の発現率は低かった。評価期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

サブ試験 1 の OL 治療期における有害事象の発現率は 64.2%，治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象の発現率は 20.8%，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は 3%未満であった。治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象は認められず，死亡例の報告もなかった。

サブ試験 2 では，有害事象の発現率は 73.8%であった。ほとんどの有害事象はグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 以上の有害事象の発現率は 4.8%であった。グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 項参照）。重篤な有害事象（4.8%）又は投与中止に至った有害事象（2.4%）の発現率は低かった。評価期間中に死亡に至った有害事象は認められなかったが，治験薬の最終投与後 30 日を経過後の評価期間以降に発現した有害事象により，被験者 2 例が死亡したが，いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（症例番号

13404，癌性リンパ管症，有害事象である骨転移［原発不明がんからの転移］と関連があると判断された；症例番号 11502，肝細胞癌，治験薬投与終了後に発現したと判断された）。

表 2.7.4-23. 有害事象の概要（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2 の安全性解析対象集団及びサブ試験 1 の投与群 B の OL 集団）

	サブ試験 1 GT1b，肝硬変なし			サブ試験 2 GT1b 肝硬変あり
	DB 治療期 12 週間		OL 治療期 12 週間	OL 治療期 12 週間
有害事象の種類	投与群 A 2-DAA[a] N = 215	投与群 B プラセボ N = 106	投与群 B 2-DAA[a] N = 106	投与群 C 2-DAA[a] N = 42
有害事象	148 (68.8)*	60 (56.6)	68 (64.2)	31 (73.8)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象[b]	66 (30.7)**	15 (14.2)	22 (20.8)	17 (40.5)
グレード 3，4 又は 5 の有害事象	12 (5.6)	2 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
重篤な有害事象	7 (3.3)	2 (1.9)	3 (2.8)	2 (4.8)
以下に至った有害事象				
投与中止	2 (0.9)	0	0	1 (2.4)
投与中断	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0
死亡	0	0	0	0
死亡[c]	0	0	0	2 (4.8)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期

a. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

b. 治験責任医師の評価による。

c. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

* 統計学的有意差（$P = 0.05$，対プラセボ群）。

** 統計学的有意差（$P = 0.01$，対プラセボ群）。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3 1.1.1，Table 14.3 1.1.2；R&D/15/0416 Table 3 3.1

国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験の 12 週間投与群及び 24 週間投与群で，申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者に認められた有害事象の概要を表 2.7.4-24 に示す。本試験では，被験者の多くに有害事象が認められた（12 週間投与群：86.1%，24 週間投与群：83.3%）。ほとんどの有害事象は，治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。高度の有害事象が 1 例に発現した。重篤な有害事

象又は投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（重篤な有害事象：2 例，投与中止に至った有害事象：1 例）。死亡例は認められなかった。

表 2.7.4-24. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者の有害事象の概要（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

	例数 (%)	
有害事象の種類	投与群 2 + 6[a] 2-DAA[b] 12 週間 N = 36	投与群 4[a] 2-DAA[b] 24 週間 N = 18
有害事象	31 (86.1)	15 (83.3)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象[c]	15 (41.7)	8 (44.4)
高度の有害事象	1 (2.8)	0
重篤な有害事象	2 (5.6)	0
以下に至った有害事象		
投与中止	1 (2.8)	0
投与中断	0	1 (5.6)
死亡	0	0
死亡[d]	0	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. 投与群 2 及び投与群 4：肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例（無反応例及び部分反応例のみ）。
投与群 6：肝硬変なし，ジェノタイプ 2，既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）。

b. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。

c. 治験責任医師の評価による。

d. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.3 1.1.3

国内第 III 相試験の M13-004 試験及び第 II 相試験の M[redacted]-536 試験の統合解析

国内第 II 相及び第 III 相試験（M13-004 試験の投与群 A，投与群 B 及び投与群 C 並びに M[redacted]-536 試験の投与群 1-6）で DAA 2 剤併用療法（投与量を問わない）を行った日本人被験者 473 例について統合解析を行った。統合解析での有害事象の概要を表 2.7.4-25 に示す。

DAA 2 剤を併用投与した被験者全体では，有害事象の発現率は 71.5%であった。大部分の被験者（95%超）では，有害事象の重症度（最高グレード）はグレード 1 又は 2（M13-004 試験），若しくは軽度又は中等度（M[redacted]-536 試験）であった。グレード 3 以上又は高度と判断された有害事象の発現率は 3.6%であった。重篤な有害事象（3.6%）及び投与中止に至った有害事象（0.8%）の発現率は低かった。評価期間中に死亡に至った有害事象は発現しなかった。M13-004 試験の項に記載したとおり，治験薬の最終投与後 30 日を経過後の評価期間以降に発現した有害事象によ

り，2 例が死亡した。本有害事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-25. 有害事象の概要（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性解析対象集団の統合解析）

	例数 [a] (%)		
有害事象の種類	肝硬変なし 2-DAA[b] N = 431	肝硬変あり 2-DAA[c] N = 42	合計 N = 473
有害事象	307 (71.2)	31 (73.8)	338 (71.5)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [d]	132 (30.6)	17 (40.5)	149 (31.5)
高度若しくはグレード 3，4 又は 5 の有害事象 [e]	15 (3.5)	2 (4.8)	17 (3.6)
重篤な有害事象	15 (3.5)	2 (4.8)	17 (3.6)
以下に至った有害事象			
投与中止	3 (0.7)	1 (2.4)	4 (0.8)
投与中断	2 (0.5)	0	2 (0.4)
死亡	0	0	0
死亡 [f]	0	2 (4.8)	2 (0.4)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビル；
DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. 国内第 II 相及び第 III 相試験（M13-004 試験の投与群 A，投与群 B 及び投与群 C 並びに M[redacted]-536 試験の投与群 1–6）で DAA 2 剤併用療法（投与量を問わない）を行った被験者 473 例での統合解析。

b. 肝硬変の認められない被験者での DAA 2 剤併用療法は以下のとおりである。
M13-004 試験 投与群 A（二重盲検，N = 215）及び投与群 B（非盲検，N = 106）：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 2 及び投与群 6（N = 36）：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 4（N = 18）：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 1 及び投与群 5（N = 37）：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 3（N = 19）：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与。

c. 肝硬変の認められる被験者での DAA 2 剤併用療法は以下のとおりである。
M13-004 試験 投与群 C（N = 42）：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。

d. 治験責任医師の評価による。

e. 有害事象の重症度は，M13-004 試験では CTCAE グレード，M[redacted]-536 試験では軽度，中等度又は高度で評価した。

f. 評価期間以降に発現した死亡も含む。
相互参照：R&D/15/0416 Table 3　1.1, Table 4　1.1.1

日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験において，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者に認められた有害事象の概要を表 2.7.4-26 に示す。有害事象の発現率は，試験全体で 15%から 50%であった。死亡，その他の重篤な有害事象，高度の有害事象又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-26. 申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者の有害事象の概要（日本人を対象とした第 I 相試験，安全性解析対象集団）

	例数 (%)				
		M[redacted]-247 試験			
有害事象の種類	M[redacted]-771 試験 [a] N = 20	投与群 1 [b] N = 12	投与群 2 [c] N = 12	M[redacted]-221 試験 [d] N = 24	M[redacted]-505 試験 [e] N = 24
有害事象	3 (15.0)	3 (25.0)	6 (50.0)	5 (20.8)	6 (25.0)
以下との関連性ありの有害事象 [f]					
治験薬	0	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (12.5)	2 (8.3)
ウルソデオキシコール酸又はグリチルリチン酸	NA	2 (16.7)	2 (16.7)	NA	NA
高度の有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
以下に至った有害事象					
投与中止	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
死亡 [g]	0	0	0	0	0

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビル ; DAA = 直接作用型抗ウイルス剤 ; NA = 該当なし

a. M[redacted]-771 試験：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を空腹時又は非絶食下で単回経口投与。
b. M[redacted]-247 試験 投与群 1：1–2 日目にウルソデオキシコール酸（50 mg 1 日 3 回，経口）を投与，3–16 日目に DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回，経口）を投与，17–18 日目に DAA 2 剤併用療法及びウルソデオキシコール酸を投与。
c. M[redacted]-247 試験 投与群 2：1–2 日目にグリチルリチン酸（80 mg 1 日 1 回，静脈内）を投与，3–9 日目はウォッシュアウト，10–23 日目に DAA 2 剤併用療法（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回，経口）を投与，24–25 日目に DAA 2 剤併用療法及びグリチルリチン酸を投与。
d. M[redacted]-221 試験（海外）：投与群 1（パリタプレビル/r 250/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間経口投与）+ 投与群 2（パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間経口投与）。

e. M[redacted]-505 試験（海外）：投与群 1 レジメン B（パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回単回経口投与）＋ レジメン D（パリタプレビル/r 150/100 mg ＋ オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回単回経口投与）。
f. 治験責任医師による治験薬との因果関係の判定；関連性あり ＝ 治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」（M[redacted]-221 試験），又は治験薬との因果関係「関連あり」（M[redacted]-505 試験及び M[redacted]-771 試験）と判断された事象。
g. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M[redacted]-771 試験 CSR Table 14.3__1.1，M[redacted]-247 試験 CSR Table 14.3__1.1.1，Table 14.3__1.1.2，M[redacted]-221 試験 CSR Table 14.3__1.1.2.2，M[redacted]-505 試験 CSR Table 14.3__1.1.1

海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験

[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験で，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者に認められた有害事象の概要を表 2.7.4-27 に示す。M[redacted]-393 試験（肝硬変なし / 12 週間投与群：77.0%，肝硬変あり / 24 週間投与群：77.8%）及び M[redacted]-998 試験（90.3%）では，多くの被験者で有害事象が認められた。このうち，ほとんどの有害事象は治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。高度の有害事象の発現率は，肝硬変の認められない被験者（12 週間投与）で 4%未満，肝硬変の認められる被験者（24 週間投与）で 5.1%であった。重篤な有害事象の発現率は，M[redacted]-393 試験（肝硬変なし / 12 週間投与群：2.4%，肝硬変あり / 24 週間投与群：5.1%）及び M[redacted]-998 試験（6.5%）とも低く，投与中止に至った有害事象の発現率も低かった（M[redacted]-393 試験：肝硬変なし / 12 週間投与群：0%，肝硬変あり / 24 週間投与群：3.0%，M[redacted]-998 試験：3.2%）。M[redacted]-998 試験で死亡に至った有害事象が 1 件（動脈硬化症）認められた。また，M[redacted]-393 試験で，治験薬の最終投与後 30 日を経過後の評価期間以降に，死亡に至った有害事象が 1 件（症例番号 30353，胃腸出血）認められた。

表 2.7.4-27. RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者の有害事象の概要（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験，安全性解析対象集団）

	例数 (%)		
	M[redacted]-393 試験		M[redacted]-998 試験
有害事象の種類	グループ 1 + 2 + 3[a] 肝硬変なし 2-DAA[b] 12 週間 N = 126	グループ 7 + 8[a] 肝硬変あり 2-DAA[b] 24 週間 N = 99	投与群 2[a] 肝硬変なし 2-DAA[b] 12 週間 N = 31
有害事象	97 (77.0)	77 (77.8)	28 (90.3)
治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上の有害事象[c]	60 (47.6)	49 (49.5)	18 (58.1)
高度の有害事象	3 (2.4)	5 (5.1)	1 (3.2)
重篤な有害事象	3 (2.4)	5 (5.1)	2 (6.5)
以下に至った有害事象			
投与中止	0	3 (3.0)	1 (3.2)
投与中断	2 (1.6)	0	0
死亡	0	0	1 (3.2)
死亡[d]	0	1 (1.0)	1 (3.2)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. グループ 1 + 2 + 3：ジェノタイプ 4，未治療例（N = 44）+ ジェノタイプ 1b，未治療例（N = 42）+ ジェノタイプ 1b，既治療例－無反応例（N = 40）。
グループ 7 + 8：ジェノタイプ 1b，未治療例（N = 47）+ ジェノタイプ 1b，既治療例（N = 52）。
投与群 2：ジェノタイプ 1（N = 10）+ ジェノタイプ 2（N = 10）+ ジェノタイプ 3（N = 11）；未治療例。

b. M[redacted]-393 試験の DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。
M[redacted]-998 試験の DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。

c. 治験責任医師の評価による。治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上の有害事象とは，「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を示す。

d. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M[redacted]-393 試験 CSR Table 14.3__1.1.4；M[redacted]-998 試験 CSR Table 14.3__1.1.4，Appendix 16.2__7.1

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期及びサブ試験 2 の OL 治療期において，いずれかの投与群で発現率が 2%以上（サブ試験 1）又は 2 例以上（サブ試験 2）であった有害事象を表 2.7.4-28 に示す。更に，投与群 B の OL 治療期において発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-29 に示す。

サブ試験 1 では，DAA 2 剤併用療法又はプラセボを投与した被験者のいずれかで DB 治療期中の発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎（DAA 2 剤群：16.7%，プラセボ群：13.2%）のみであった。また，DAA 2 剤併用療法群及びプラセボ群の間で統計学的有意差が認められた有害事象（基本語）は，末梢性浮腫のみであった（DAA 2 剤群：5.1%［11/215 例］，プラセボ群：0%［0/106 例］）。浮腫関連事象（末梢性浮腫，浮腫，顔面浮腫，体液貯留又は肺水腫など）が，DAA 2 剤を併用投与した被験者の 7.0%（15/215 例）に認められ，プラセボを投与した被験者では認められなかった。サブ試験 1 で発現した浮腫関連事象は，いずれもグレード 1 又は 2 であり，重篤なものはなかった。

投与群 B の OL 治療期において，発現率が 5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎（7.5%）及び頭痛（6.6%）のみであった。末梢性浮腫の発現率は 3.8%（4/106 例）であり，浮腫関連事象の発現率は 4.7%（5/106 例）であった。

サブ試験 2 では，非盲検下で DAA 2 剤を併用投与した被験者で発現率が 10%以上であった有害事象は鼻咽頭炎（14.3%）のみであった。末梢性浮腫が 3 例（7.1%）に認められたが，いずれもグレード 1 又は 2 であり，非重篤であった。また，浮腫関連事象が 4 例に認められた。このうち 1 件（症例番号 13902，投与群 C）は肺水腫であり，グレード 3 で重篤と判断されたが，治験薬の投与中止から約 3 ヵ月後に消失した（2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

末梢性浮腫は，一般的に Ca 拮抗薬と関連性がある有害事象として知られており，本試験で末梢性浮腫を発現した 18 例全例が Ca 拮抗薬を併用していた。しかし，末梢性浮腫の発現率とパリタプレビル，オムビタスビル又はリトナビルの曝露との間に明らかな関連性は認められなかった（AbbVie R&D/14/0673）。これより，M13-004 試験で認められた末梢性浮腫は，DAA の曝露量の増加と関連性はないことが示唆されたが，リトナビルの CYP3A 阻害作用により，Ca 拮抗薬の曝露量が増加したことと関連する可能性が考えられた。Ca 拮抗薬は，CYP3A 阻害剤であるリトナビル（パリタプレビルの薬物動態学的エンハンサーとして併用）との薬物相互作用が知られている（ノルバスク添付文書，ノービア添付文書）。このため，Ca 拮抗薬のように主に CYP3A で代謝される薬剤と DAA 2 剤を併用することにより，Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇し，治療効果及び有害事象（浮腫関連事象の発現リスクなど）の増大や延長をもたらす可能性がある（ノルバスク添付文書，ノービア添付文書）。Ca 拮抗薬を併用時の浮腫の発現については，2.7.4.5.2.1 項で詳細に検討した。

表 2.7.4-28. いずれかの投与群で 2%以上又は 2 例以上の被験者に発現した有害事象
（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団）

	例数 (%)		
	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし		サブ試験 2 OL 治療期 GT1b，肝硬変あり
器官別大分類 基本語 (MedDRA v17.0)	投与群 A 2-DAA[a] 12 週間 N = 215	投与群 B プラセボ 12 週間 N = 106	投与群 C 2-DAA[a] 12 週間 N = 42
合計	148 (68.8)*	60 (56.6)	31 (73.8)
胃腸障害	37 (17.2)	19 (17.9)	13 (31.0)
上腹部痛	3 (1.4)	0	2 (4.8)
便秘	2 (0.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
下痢	8 (3.7)	3 (2.8)	1 (2.4)
悪心	9 (4.2)	4 (3.8)	3 (7.1)
口内炎	5 (2.3)	3 (2.8)	0
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (15.8)*,[b]	6 (5.7)	9 (21.4)
疲労	6 (2.8)	1 (0.9)	1 (2.4)
倦怠感	9 (4.2)	3 (2.8)	2 (4.8)
末梢性浮腫	11 (5.1)*	0	3 (7.1)
発熱	4 (1.9)	1 (0.9)	4 (9.5)
感染症および寄生虫症	50 (23.3)	24 (22.6)	9 (21.4)
膀胱炎	2 (0.9)	4 (3.8)	1 (2.4)
鼻咽頭炎	36 (16.7)	14 (13.2)	6 (14.3)
臨床検査	26 (12.1)*,[b]	4 (3.8)	7 (16.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (4.8)
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	2 (4.8)
血小板数減少	0	0	3 (7.1)
代謝および栄養障害	10 (4.7)	3 (2.8)	3 (7.1)
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	27 (12.6)	10 (9.4)	3 (7.1)
関節痛	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (4.8)
背部痛	7 (3.3)	2 (1.9)	0
筋骨格硬直	6 (2.8)	1 (0.9)	0

	例数 (%)		
	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし		サブ試験 2 OL 治療期 GT1b，肝硬変あり
器官別大分類 基本語 (MedDRA v17.0)	投与群 A 2-DAA[a] 12 週間 N = 215	投与群 B プラセボ 12 週間 N = 106	投与群 C 2-DAA[a] 12 週間 N = 42
神経系障害	36 (16.7)	14 (13.2)	5 (11.9)
浮動性めまい	6 (2.8)	2 (1.9)	2 (4.8)
頭痛	19 (8.8)	10 (9.4)	3 (7.1)
精神障害	6 (2.8)	3 (2.8)	2 (4.8)
不眠症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13 (6.0)	6 (5.7)	4 (9.5)
上気道の炎症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	26 (12.1)	8 (7.5)	8 (19.0)
湿疹	3 (1.4)	0	2 (4.8)
そう痒症	10 (4.7)	4 (3.8)	0
全身性そう痒症	0	0	2 (4.8)
発疹	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
血管障害	7 (3.3)	3 (2.8)	3 (7.1)
低血圧	2 (0.9)	0	2 (4.8)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期

a. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

b. 本表に記載していない基本語は各投与群で発現率が 2.0%未満であったものであり，各基本語の間で明らかな傾向は認められなかった。

* 統計学的有意差（$P = 0.05$，対投与群 B，Fisher の直接確率法）。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1，Table 14.3__1.2.2

表 2.7.4-29. 2%以上に発現した有害事象（サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団）

器官別大分類 基本語，n（%）	サブ試験 1（肝硬変なし） 投与群 B OL 治療期，DAA 2 剤 N = 106
合計	68 (64.2)
胃腸障害	22 (20.8)
腹部不快感	3 (2.8)
下痢	5 (4.7)
口内炎	3 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (8.5)
末梢性浮腫	4 (3.8)
感染症および寄生虫症	20 (18.9)
鼻咽頭炎	8 (7.5)
咽頭炎	3 (2.8)
尿路感染	3 (2.8)
傷害，中毒および処置合併症	8 (7.5)
挫傷	3 (2.8)
神経系障害	9 (8.5)
頭痛	7 (6.6)
皮膚および皮下組織障害	16 (15.1)
湿疹	3 (2.8)
そう痒症	4 (3.8)
発疹	4 (3.8)

DAA 2 剤 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回投与；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；OL = 非盲検：r = リトナビル

注：DAA 2 剤は 12 週間投与した。

相互参照：R&D/15/0416 Table 3　3.2

因果関係の否定できない有害事象

M13-004 試験で，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，いずれかの投与群で発現率が 2%以上（サブ試験 1）又は 2 例以上（サブ試験 2）であった有害事象を表 2.7.4-30 に示す。サブ試験 1 の DB 治療期で，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象は，末梢性浮腫（DAA 2 剤群：4.7%，プラセボ群：0%），頭痛（DAA 2 剤群：4.2%，プラセボ群：2.8%），悪心（DAA 2 剤群：3.3%，プラセボ群：0.9%）及び倦怠感（DAA 2 剤群：2.3%，プラセボ群：

2.8%）であった。末梢性浮腫については，DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。

サブ試験 2 で，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，発現例数が 2 例以上であった有害事象は，悪心，倦怠感，末梢性浮腫，ヘモグロビン減少，血小板数減少，発疹及び低血圧（各 2 例［4.8%］）であった。

表 2.7.4-30. いずれかの投与群で 2%以上又は 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（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2，安全性解析対象集団）

	例数 (%)		
	サブ試験 1 DB 治療期 GT1b，肝硬変なし		サブ試験 2 OL 治療期 GT1b，肝硬変あり
器官別大分類 基本語 (MedDRA v17.0)	投与群 A 2-DAA[a] 12 週間 N = 215	投与群 B プラセボ 12 週間 N = 106	投与群 C 2-DAA[a] 12 週間 N = 42
合計	66 (30.7)**	15 (14.2)	17 (40.5)
胃腸障害	22 (10.2)	4 (3.8)	3 (7.1)
悪心	7 (3.3)	1 (0.9)	2 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (9.3)	4 (3.8)	3 (7.1)
倦怠感	5 (2.3)	3 (2.8)	2 (4.8)
末梢性浮腫	10 (4.7)*	0	2 (4.8)
臨床検査	20 (9.3)*,[b]	2 (1.9)	6 (14.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	2 (4.8)
血小板数減少	0	0	2 (4.8)
神経系障害	13 (6.0)	4 (3.8)	2 (4.8)
頭痛	9 (4.2)	3 (2.8)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	13 (6.0)	2 (1.9)	3 (7.1)
発疹	3 (1.4)	0	2 (4.8)
血管障害	6 (2.8)	2 (1.9)	2 (4.8)
低血圧	2 (0.9)	0	2 (4.8)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期

a. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回経口投与。

b. 本表に記載していない基本語は各投与群で発現率が 2.0%未満であったものであり，各基本語の間で明らかな傾向は認められなかった。

* 統計学的有意差（$P = 0.05$，対投与群 B，Fisher の直接確率法）。

** 統計学的有意差（$P = 0.01$，対投与群 B，Fisher の直接確率法）。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3 1.3.1 及び Table 14.3 1.3.2

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

治験責任医師によりグレード 3 以上と判断された有害事象が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でもわずかであり，DB 治療期（肝硬変なし）では DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で 5.6%（12/215 例），プラセボ群（投与群 B）で 1.9%（2/106 例），OL 治療期では肝硬変の認められない被験者（投与群 B）で 1.9%（2/106 例），肝硬変の認められる被験者（投与群 C）で 4.8%（2/42 例）であった。これらの有害事象はすべてグレード 3 であり，グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。

以下に示すとおり，投与群 A で報告されたグレード 3 の有害事象のうち，5 例は非重篤，7 例は重篤と判断された。

- 投与群 A のグレード 3 の非重篤な有害事象（5 例）：
  - 症例番号 12409：悪心，嘔吐及び頭痛は，治験薬の投与中断により消失した。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
  - 症例番号 13802：高血圧は，処置薬で治療された（データベースロック時点で継続中）。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。
  - 症例番号 14601：尿道炎は，処置薬の投与により消失した。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。
  - 症例番号 13101：腎機能障害（治験薬投与中止後に腎機能障害と診断された）は，処置薬の投与により発現から 16 日後に消失した。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
  - 症例番号 14704：失神寸前の状態は，処置なしで同日中に消失した。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。
- 投与群 A のグレード 3 の重篤な有害事象（7 例）：グレード 3 の重篤な有害事象については，詳細を 2.7.4.2.1.3.1 項に記載する。
  - 症例番号 10601：肝細胞癌
  - 症例番号 10609：無尿
  - 症例番号 15401：腱断裂
  - 症例番号 12202：脊髄炎
  - 症例番号 10213：低血圧
  - 症例番号 11504：肛門膿瘍
  - 症例番号 13604：胃癌

投与群 B で DB 治療期のプラセボ投与後に発現したグレード 3 の有害事象は，症例番号 15211 の直腸 S 状結腸癌（重篤）及び術後の縫合部離開（非重篤），並びに症例番号 10602 の大腸腺腫（重篤）であった。

投与群 B での OL 治療期に発現したグレード 3 の有害事象は，症例番号 13302 の乳癌（重篤）及び症例番号 13803 の壊死性網膜炎（重篤）であった。これらの事象については，2.7.4.2.1.3.1 項に詳細を記載する。

投与群 C のグレード 3 の有害事象は，症例番号 13902 の肺水腫（重篤）及び症例番号 13404 の骨転移（重篤）であった。これらの事象については，2.7.4.2.1.3.1 項に詳細を記載する。

2.7.4.2.1.1.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験で，申請用量で DAA 2 剤を併用投与した 12 週間投与群（投与群 2 + 6）又は 24 週間投与群（投与群 4）において，2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-31 に示す。12 週間投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎（36.1%）及び頭痛（16.7%）であった。24 週間投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭痛（50.0%），発疹（16.7%），胃腸炎（11.1%），インフルエンザ（11.1%）及び背部痛（11.1%）であった。なお，発現率が 10%以上であった有害事象は M13-004 試験と比べて本試験の方が多かったが，これは本試験の被験者数が比較的少なかったためと考えられた。

表 2.7.4-31. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者で 2 例以上に発現した有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

	例数 (%)	
器官別大分類 基本語 (MedDRA v16.1)	投与群 2 + 6[a] 2-DAA[b] 12 週間 N = 36	投与群 4[a] 2-DAA[b] 24 週間 N = 18
合計	31 (86.1)	15 (83.3)
胃腸障害	5 (13.9)	4 (22.2)
消化不良	2 (5.6)	0
感染症および寄生虫症	16 (44.4)	13 (72.2)
胃腸炎	0	2 (11.1)
インフルエンザ	1 (2.8)	2 (11.1)
鼻咽頭炎	13 (36.1)	9 (50.0)
傷害，中毒および処置合併症	4 (11.1)	0
動物咬傷	2 (5.6)	0
臨床検査	7 (19.4)	4 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (11.1)	4 (22.2)
背部痛	1 (2.8)	2 (11.1)
神経系障害	9 (25.0)	1 (5.6)
頭痛	6 (16.7)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	7 (19.4)	5 (27.8)
そう痒症	2 (5.6)	1 (5.6)
発疹	1 (2.8)	3 (16.7)
血管障害	4 (11.1)	1 (5.6)
高血圧	3 (8.3)	1 (5.6)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. 投与群 2 及び投与群 4：肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例（無反応例及び部分反応例のみ）。
投与群 6：肝硬変なし，ジェノタイプ 2，既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）。

b. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.3__1.2.3

因果関係の否定できない有害事象

M[redacted]-536 試験で，申請用量で DAA 2 剤を併用投与した 12 週間投与群（投与群 2 + 6）又は 24 週間投与群（投与群 4）において，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-32 に示す。12 週間投与群で発現率が 5%以上であった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象は，頭痛（8.3%）及びそう痒症（5.6%）で

あった。24 週間投与群では，治験薬との因果関係「関連あり」の発疹が 2 例（11.1%）に認められたが，これ以外に 2 例以上に認められた治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象はなかった。

表 2.7.4-32. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

	例数 (%)	
器官別大分類 基本語 (MedDRA v16.1)	投与群 2 + 6[a] 2-DAA[b] 12 週間 N = 36	投与群 4[a] 2-DAA[b] 24 週間 N = 18
合計	15 (41.7)	8 (44.4)
神経系障害	4 (11.1)	1 (5.6)
頭痛	3 (8.3)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (11.1)	3 (16.7)
そう痒症	2 (5.6)	0
発疹	1 (2.8)	2 (11.1)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル ; DAA = 直接作用型抗ウイルス剤
a. 投与群 2 及び投与群 4 : 肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例（無反応例及び部分反応例のみ）。
投与群 6 : 肝硬変なし，ジェノタイプ 2，既治療例（無反応例，部分反応例及び再燃例）。
b. DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回経口投与。
相互参照： M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.3 1.3.3

高度の有害事象

M[redacted]-536 試験では，治験責任医師により高度と判断された有害事象が申請用量で DAA 2 剤を併用投与した 1 例（投与群 2 の症例番号 9028）に認められた。本事象は体液貯留であり，本被験者は Ca 拮抗薬を併用していた。また，直近にグリチルリチン酸の投与を中止しており，慢性気管支炎の病歴があった。本事象は重篤であり，本事象により治験薬の投与を中止した。本件については，2.7.4.2.1.3.2 項に詳細を記載した。その他の有害事象は，いずれも治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。

2.7.4.2.1.1.3 国内第 III 相試験の M13-004 試験及び第 II 相試験の M[redacted]-536 試験の統合解析

国内第 II 相及び第 III 相試験で DAA 2 剤併用療法を行った被験者の統合解析集団で，肝硬変の認められる被験者又は認められない被験者のいずれかで 2%以上（肝硬変なし）又は 2 例以上（肝硬変あり）に発現した有害事象を表 2.7.4-33 に示す。DAA 2 剤併用療法を行った統合解析集団で発現率が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎（17.3%）であった。

表 2.7.4-33. 肝硬変の認められる被験者又は認められない被験者のいずれかで 2%以上又は 2 例以上に発現した有害事象（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験の安全性解析対象集団の統合解析）

	例数 (%) [a]		
器官別大分類 基本語 (MedDRA v17.0)	肝硬変なし 2-DAA [b] N = 431	肝硬変あり 2-DAA [c] N = 42	合計 N = 473
合計	307 (71.2)	31 (73.8)	338 (71.5)
血液およびリンパ系障害			
貧血	4 (0.9)	1 (2.4)	5 (1.1)
胃腸障害	90 (20.9)	13 (31.0)	103 (21.8)
腹部不快感	9 (2.1)	1 (2.4)	10 (2.1)
上腹部痛	7 (1.6)	2 (4.8)	9 (1.9)
便秘	6 (1.4)	2 (4.8)	8 (1.7)
下痢	18 (4.2)	1 (2.4)	19 (4.0)
舌痛	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.4)
悪心	15 (3.5)	3 (7.1)	18 (3.8)
口内炎	11 (2.6)	0	11 (2.3)
嘔吐	6 (1.4)	2 (4.8)	8 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (13.5)	9 (21.4)	67 (14.2)
顔面浮腫	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.6)
疲労	9 (2.1)	1 (2.4)	10 (2.1)
倦怠感	14 (3.2)	2 (4.8)	16 (3.4)
末梢性浮腫	19 (4.4)	3 (7.1)	22 (4.7)
発熱	9 (2.1)	4 (9.5)	13 (2.7)
感染症および寄生虫症	101 (31.1)	9 (21.4)	110 (30.0)
膀胱炎	5 (1.2)	1 (2.4)	6 (1.3)
胃腸炎	8 (1.9)	0	8 (1.7)
鼻咽頭炎	76 (17.6)	6 (14.3)	82 (17.3)
咽頭炎	4 (0.9)	1 (2.4)	5 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	22 (5.1)	3 (7.1)	25 (5.3)
節足動物咬傷	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.6)
挫傷	7 (1.6)	1 (2.4)	8 (1.7)
靭帯捻挫	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.4)

器官別大分類 基本語 (MedDRA v17.0)	例数 (%) [a] 肝硬変なし 2-DAA [b] N = 431	 肝硬変あり 2-DAA [c] N = 42	 合計 N = 473
臨床検査	52 (12.1)	7 (16.7)	59 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	1 (2.4)	6 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	1 (2.4)	6 (1.3)
血中ビリルビン増加	4 (0.9)	1 (2.4)	5 (1.1)
血圧上昇	4 (0.9)	1 (2.4)	5 (1.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	2 (4.8)	3 (0.6)
ヘマトクリット減少	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.4)
ヘモグロビン減少	4 (0.9)	2 (4.8)	6 (1.3)
血小板数減少	0	3 (7.1)	3 (0.6)
赤血球数減少	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.6)
白血球数減少	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.6)
代謝および栄養障害	20 (4.6)	3 (7.1)	23 (4.9)
食欲減退	5 (1.5)	2 (4.8)	7 (1.9)
糖尿病	4 (0.9)	1 (2.4)	5 (1.1)
低カリウム血症	3 (0.7)	1 (2.4)	4 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	52 (12.1)	3 (7.1)	55 (11.6)
関節痛	6 (1.4)	2 (4.8)	8 (1.7)
背部痛	16 (3.7)	0	16 (3.4)
筋痙縮	3 (0.7)	1 (2.4)	4 (0.8)
関節周囲炎	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.4)
神経系障害	66 (15.3)	5 (11.9)	71 (15.0)
浮動性めまい	8 (1.9)	2 (4.8)	10 (2.1)
頭痛	41 (9.5)	3 (7.1)	44 (9.3)
傾眠	6 (1.4)	1 (2.4)	7 (1.5)
精神障害	11 (2.6)	2 (4.8)	13 (2.7)
不眠症	7 (1.6)	2 (4.8)	9 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (5.1)	4 (9.5)	26 (5.5)
上気道の炎症	6 (1.4)	2 (4.8)	8 (1.7)

器官別大分類 基本語 (MedDRA v17.0)	例数 (%) [a] 肝硬変なし 2-DAA [b] N = 431	 肝硬変あり 2-DAA [c] N = 42	 合計 N = 473
皮膚および皮下組織障害	64 (14.8)	9 (21.4)	73 (15.4)
湿疹	10 (2.3)	3 (7.1)	13 (2.7)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.6)
そう痒症	20 (4.6)	0	20 (4.2)
全身性そう痒症	0	2 (4.8)	2 (0.4)
発疹	14 (3.2)	2 (4.8)	16 (3.4)
血管障害	18 (4.2)	3 (7.1)	21 (4.4)
高血圧	11 (2.6)	1 (2.4)	12 (2.5)
低血圧	2 (0.5)	2 (4.8)	4 (0.8)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル又はパリタプレビル/r + オムビタスビル；
DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. 国内第 II 相及び第 III 相試験（M13-004 試験の投与群 A，投与群 B 及び投与群 C 並びに M[redacted]-536 試験の投与群 1–6）で DAA 2 剤併用療法（投与量を問わない）を行った被験者 473 例での統合解析。

b. 肝硬変の認められない被験者での DAA 2 剤併用療法は以下のとおりである。
M13-004 試験 投与群 A（二重盲検，N = 215）及び投与群 B（非盲検，N = 106）：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 2 及び投与群 6（N = 36）：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 4（N = 18）：パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 1 及び投与群 5（N = 37）：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。
M[redacted]-536 試験 投与群 3（N = 19）：パリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与。

c. 肝硬変の認められる被験者での DAA 2 剤併用療法は以下のとおりである。
M13-004 試験 投与群 C（N = 42）：パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与。

相互参照：R&D/15/0416 Table 4 1.2.1

2.7.4.2.1.1.4 日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験において，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者に認められた有害事象は，いずれも治験責任医師により軽度又は中等度と判断された（表 2.7.4-26）。いずれの試験でも，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した被験者で 3 例以上に認められた有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.1.5 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験

M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験で，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した 12 週間投与群又は 24 週間投与群において，被験者の 2%以上（M[redacted]-393 試験）又は 2 例以上（M[redacted]-998 試験）に認められた有害事象を表 2.7.4-59 に示す。

M[redacted]-393 試験では，肝硬変の認められない被験者（グループ 1 + 2 + 3）で 10%以上に認められた有害事象は，頭痛（29.4%）及び無力症（12.7%）であった。一方，肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）で 10%以上に認められた有害事象は，頭痛（18.2%），無力症（17.2%），そう痒症（16.2%），下痢（14.1%），悪心（10.1%），疲労（10.1%）及び背部痛（10.1%）であった。

M[redacted]-998 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 2）で 10%以上に認められた有害事象は，疲労（25.8%），下痢（16.1%），悪心（16.1%）及び頭痛（12.9%）であった。

因果関係の否定できない有害事象

M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験で，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した 12 週間投与群又は 24 週間投与群において，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断され，被験者の 2%以上（M[redacted]-393 試験）又は 2 例以上（M[redacted]-998 試験）に認められた有害事象を表 2.7.4-60 に示す。

M[redacted]-393 試験で，10%以上に認められた治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上の有害事象は，肝硬変の認められない被験者（グループ 1 + 2 + 3）では頭痛（20.6%）及び無力症（11.9%），肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）ではそう痒症（16.2%）であった。

M[redacted]-998 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 2）で 10%以上に認められた治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上の有害事象は，疲労（19.4%），悪心（12.9%）及び頭痛（12.9%）であった。

高度の有害事象

M[redacted]-393 試験では，有害事象の多くは治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。高度の有害事象は，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者（グループ 1 + 2 + 3）では 3 例（2.4%）に認められ（挫傷及び交通事故 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例，腎結石症 1 例），肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）では 5 例（5.1%）に認められた（食道静脈瘤出血及びトランスアミナーゼ上昇 1 例，上腕骨骨折 1 例，血中トリグリセリド増加 1 例，不安 1 例，そう痒症 1 例）。高度の有害事象のうち，挫傷，交通事故及び食道静脈瘤出血は重篤であった。これらの事象については，詳細を 2.7.4.2.1.3.4 項に示す。

M[redacted]-998 試験では，高度の有害事象として動脈硬化症 1 件（症例番号 3048）が報告され，本被験者は本事象により死亡した（2.7.4.2.1.2 項参照）。本事象は，治験責任医師により治験薬と

の因果関係「関連なし」と判断された。RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 2）で認められたその他の有害事象は，いずれも治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。

2.7.4.2.1.2 死亡

評価資料とした M13-004 試験，M[redacted]-536 試験及び日本人被験者を含む第 I 相試験（M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験）で発現した死亡例を表 2.7.4-34 に示す。いずれの試験でも，評価期間中に発現した有害事象による死亡例は認められなかった。

M13-004 試験で，評価期間以降に発現した有害事象（治験薬の最終投与後 30 日を経過後に発現）による死亡が 2 件報告された。本被験者の概要を以下に示す（表 2.7.4-34 参照）。

- 症例番号 13404（7[redacted]歳，女性，肝硬変あり，投与群 C）は 12 週間の治療期を完了し，後観察期中の投与終了後 76 日目（評価期間以降）に癌性リンパ管症により死亡した。この癌性リンパ管症は，投与 150 日目（DAA 2 剤併用療法の投与終了後 65 日目）に発現し，その 11 日後に本被験者は死亡した。本事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，有害事象の骨転移（原発不明がんからの転移）によるものと考えられた。本被験者の病歴は，HCV 感染（21 年間），肝硬変（4 年間），腰痛症，慢性膀胱炎及びアレルギー性皮膚炎であった。スクリーニング時及び投与終了後 1 日目に実施した超音波検査では，肝細胞癌は検出されなかった。本被験者は IFN 製剤による HCV 感染の治療が無効であり，本試験で DAA 2 剤併用療法を受け，OL 治療期 11 日目及び投与終了後 29 日目に HCV RNA 量が定量下限未満となった。
- 症例番号 11502（6[redacted] 歳，女性，肝硬変あり，投与群 C）は，12 週間の治療期を完了し，後観察期中の投与終了後 253 日目（評価期間以降）に肝細胞癌により死亡した。本被験者は 2009 年から C 型肝炎及び肝硬変，2013 年から胸水の病歴があった。スクリーニング時及び後観察期 1 日目に超音波検査を実施したが，肝細胞癌は陰性であった。α-フェトプロテイン（以下「AFP」，基準値：0-9 ng/mL）はスクリーニング時に 13.0 ng/mL，投与 85 日目（後観察期 1 日目）に 102.6 ng/mL し，その後継続して上昇した（後観察期 147 日目に 18052 ng/mL など）。本被験者では，評価期間以降に発現したグレード 3 の重篤な有害事象として，後観察期 84 日目に実施した超音波検査及びコンピューター断層撮影（CT）スキャンで診断された肝細胞癌が報告された。肝細胞癌は後観察期中に進行し，後観察 253 日目に肝細胞癌により死亡した。治験責任医師は，肝細胞癌は治験薬投与完了後に発現したと判断した。症例番号 11502 におけるグレード 3 の重篤な有害事象である肝細胞癌及び死亡に至った肝細胞癌は，いずれも治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。本被験者は IFN 製剤による前治療での再燃例として本治験に組入れ，本治験での HCV RNA 量は，OL 治療期の投与 28 日目から後観察期 84 日目までの測定時点でいずれも LLOQ 未満であった。

参考資料とした海外試験で発現した死亡例を表 2.7.4-35 に示す。海外での DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用療法の開発プログラム全体で，パリタプレビル，オムビタスビル及び / 又は dasabuvir* を投与した被験者に認められた死亡に至った有害事象は，評価期間中に 2 件，評価期間以降に 5 件発現した。評価期間中に発現した死亡に至った有害事象のうち，1 件は参考資料とした DAA 2 剤併用療法の M[redacted]-998 試験，もう 1 件は参考資料とした DAA 3 剤併用療法の海外 ISS に含まれる M[redacted]-646 試験で認められた。これらの死亡に至った有害事象は，以下に示すとおり，いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

- M[redacted]-998 試験：症例番号 3048（5[redacted] 歳，男性，投与群 2 コホート IV，DAA 2 剤併用療法）は，27 年間の静脈内薬物乱用歴があり，元喫煙者（1 箱 / 日，20 年間）であった。治験薬最終投与後 8 日目に，死亡に至った有害事象の動脈硬化症が認められた。治験責任医師は，本事象を治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，動脈硬化性心血管疾患によるものと報告した。
- M[redacted]-646 試験：症例番号 112201（5[redacted] 歳，女性，投与群 A，DAA 3 剤併用療法 + RBV）は，喫煙歴（1 箱 / 日，20 年間）があり，治験薬最終投与後 15 日目に発現した非小細胞肺癌及び縦隔腫瘤により，治験薬最終投与後 221 日目に死亡した。治験責任医師は，これらの事象を DAA 又は RBV との因果関係「関連なし」と判断し，喫煙 / タバコ使用によるものと報告した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-34. 評価資料とした臨床試験で発現した死亡例（M13-004 試験，M[redacted]-536 試験，M[redacted]-384 試験，M[redacted]-771 試験，M[redacted]-247 試験，M[redacted]-181 試験，M[redacted]-221 試験，M[redacted]-688 試験及び M[redacted]-505 試験，安全性解析対象集団）

症例番号 年齢/性別/人種	試験番号/投与群	発現日/ 死亡日 [a]	基本語	治験薬との 因果関係 [b]	その他の原因 [b]/ 重要な病歴
評価期間以降に発現した死亡に至った有害事象					
13404 7[redacted] / 女性 / 日本人	M13-004 / 投与群 C (パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25mg 1 日 1 回)	161 (76)/ 161 (76)	癌性リンパ管症	関連なし	癌性リンパ管症は，治験薬投与開始以前から発生していたと考えられる原発不明がんによるものと考えられた/ HCV，肝硬変，腰痛症，慢性膀胱炎
11502 6[redacted] / 女性 / 日本人	M13-004 / 投与群 C (パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25mg 1 日 1 回)	168 (84)/ 337 (253)	肝細胞癌	関連なし	肝細胞癌は治験薬投与終了後に発現したと考えられた/ HCV，肝硬変，胸水

HCV = C 型肝炎ウイルス；r = リトナビル

a. 治験薬最終投与日からの日数を括弧内に示した（該当する場合のみ）。

b. 治験責任医師の評価による。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3 2.1.2, Appendix 16.2 7.1, Appendix 16.2 7.2, 14.3 3 項；R&D/15/0416 Table 3 3.7.2

表 2.7.4-35. 参考資料とした海外試験で発現した死亡例（DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用療法の臨床試験，安全性解析対象集団）

症例番号 年齢/性別/人種	試験番号/投与群	発現日/ 死亡日 [a]	基本語	治験薬との 因果関係 [b]	その他の原因 [b]/ 重要な病歴
評価期間中に発現した死亡に至った有害事象 (DAA 2 剤併用療法の海外試験)					
3048 5[redacted] / 男性 / ハワイ先住民又は太平洋諸島民	M[redacted]-998 / 投与群 2 コホート IV (パリタプレビル/r 200/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回)	92 (8)/ 92 (8)	動脈硬化症	関連なし [d]	動脈硬化性心血管疾患/ 重要な病歴なし
評価期間中に発現した死亡に至った有害事象 (DAA 3 剤併用療法の海外試験)					
112201 5[redacted] / 女性 / 白人	M[redacted]-646 / 投与群 A (パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* + RBV)	99 (15)/ 305 (221)	縦隔腫瘤， 非小細胞肺癌	関連なし	喫煙，タバコ使用/ 喫煙，タバコ使用
評価期間以降に発現した死亡に至った有害事象 (DAA 2 剤併用療法の海外試験)					
30353 6[redacted] / 男性 / 白人	M[redacted]-393 / グループ 7 (パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回)	107 (83)/ 118 (94)	胃腸出血	関連なし	代償性肝硬変，治験開始前から認められた食道静脈瘤，胃腸出血の既往/ 食道静脈瘤
評価期間以降に発現した死亡に至った有害事象 (DAA 3 剤併用療法の海外試験)					
382123 6[redacted] / 女性 / 白人	M[redacted]-099 / 投与群 A (パリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* + RBV)	54 (45)/ 93 (84)	ステノトロフォモナス感染	関連なし	肝移植後/ 肝硬変，高血圧，糖尿病
		74 (65)/ 93 (84)	カンジダ性敗血症， 大腸菌性敗血症	関連なし	
		77 (68)/ 93 (84)	アスペルギルス症	関連なし	

*新薬承認情報提供時に置き換え

症例番号 年齢/性別/人種	試験番号/投与群	発現日/ 死亡日 [a]	基本語	治験薬との 因果関係 [b]	その他の原因 [b]/ 重要な病歴
		89 (80)/ 93 (84)	多機能不全, 敗血症性ショック	関連なし	
5682 6[redacted] / 男性 / 白人	M[redacted]-652 / グループ E (パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir*)	151 (67)/ 151 (67)	冠動脈狭窄	多分関連なし [c]	重度の左前下行枝アテローム症及び狭窄/ 重要な病歴なし
			動脈硬化症	多分関連なし [c]	アテローム動脈硬化性心血管疾患/ 重要な病歴なし
5381 5[redacted] / 女性 / 白人	M[redacted]-652 / グループ B (パリタプレビル/r 150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* + RBV)	237 (153)/ 237 (153)	脳血腫	関連なし	心カテーテル後の突然の意識喪失/ 脳血管発作，高血圧，両足の間欠的な 末梢性浮腫
8152 6[redacted] / 女性 / 白人	M[redacted]-652 / グループ M (パリタプレビル/r + 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* + RBV)	231 (63)/ 231 (63)	心停止	関連なし [d]	不明/ 重要な病歴なし

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA 3 剤併用療法 = パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；r = リトナビル；RBV = リバビリン

a. 治験薬最終投与日からの日数を括弧内に示した（該当する場合のみ）。

b. 治験責任医師の評価による。

c. 治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

d. 治験依頼者は，治験薬との因果関係「多分関連なし」と判断した。

相互参照：M[redacted]-998 試験 CSR Table 14.3 2.3, 14.3 3 項；M[redacted]-393 試験 CSR Table 14.3 2.3, Appendix 16.2 7.1, 14.3 3 項；M[redacted]-646 試験 CSR Table 14.3 2.3.1, 14.3 3 項，M[redacted]-099 試験 CSR Appendix 16.2 7.1, 14.3 3 項，M[redacted]-652 試験 CSR Appendix 16.2 7.1, 14.3 3 項

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-36 に示す。M13-004 試験では重篤な有害事象が合計 14 例に認められた。DB 治療期中の肝硬変の認められない被験者での重篤な有害事象の発現率は，DB 治療期での DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で 3.3%（7/215 例），プラセボ群（投与群 B）で 1.9%（2/106 例）であった。OL 治療期での投与群 B の重篤な有害事象の発現率は 2.8%（3/106 例）であった。投与群 C の OL 治療期の重篤な有害事象の発現率は，肝硬変の認められる被験者（投与群 C）で 4.8%（2/42 例）であった。

以下に示した 3 例に認められた重篤な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

- 症例番号 10213（7[redacted] 歳，男性，投与群 A）は，高血圧の病歴があり，ベースライン時にバルサルタン及びニフェジピンで治療中であった。投与 2 日目（治験薬最終投与日）に発現した低血圧により入院し，本事象により治験薬の投与を中止した。低血圧は投与 9 日目に消失した。本事象は，治験責任医師及び治験依頼者により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
- 症例番号 10609（7[redacted]歳，男性，投与群 A）は，脳梗塞，椎間板ヘルニア，高血圧（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬及び Ca 拮抗薬を投与），胸膜炎，左不全麻痺及び B 群レンサ球菌感染の病歴があった。本被験者は，投与 2 日目に無尿を発現し，入院した。また，同日に本事象により治験薬の投与を中止した。本事象は，投与 4 日目に消失した。本被験者は，ニフェジピン，バクロフェン，テルミサルタン，ロキソプロフェン及びウルソデオキシコール酸等を併用しており，これらはすべて腎不全，尿閉又はクレアチニン上昇等の腎臓関連の合併症に使用されていた。本事象は，治験責任医師及び治験依頼者により，治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。
- 症例番号 13902（6[redacted]歳，男性，投与群 C）は，ベースライン時に代償性肝硬変，高血圧，扁平苔癬及び汗孔角化症を有していた。投与 25 日目に発現した肺水腫により入院し，本事象により投与 28 日目に治験薬の投与を中止した。本事象について，治験責任医師は治験薬との因果関係「関連あり」と判断したが，治験依頼者は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。その理由として，本事象は一次的に呼吸器感染（発熱，白血球数増加及び咽頭発赤あり）が生じ，成人呼吸窮迫症候群に至ったこと，また，高齢被験者が Ca 拮抗薬（アムロジピン），アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（イルベサルタン）及び 2 種のグリチルリチン酸製剤（グリチロン及び強力ネオミノファーゲンシー［asphagen］）を併用していたという更に複雑な状況から体液貯留症候群に至ったものと考えられた。肺水腫は治験薬投与中止から約 3 ヵ月後に消失した。一般的に，薬物相互作用と関連のある事象は投与初期に見られることから，治験薬投与開始 4 週後に発現した本事象は薬物相互作用と関連する可能性は低いと考えられた。しかし，本事象の因果関係評価は複雑であることから，関連性は完全には否定できないと考えられた。

表 2.7.4-36. 重篤な有害事象（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2 の安全性解析対象集団，サブ試験 1 の投与群 B の OL 集団）

症例番号 年齢/性別/人種	投与群 [a]	発現日/ 消失日 [b]	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係 [c]	グレード	重篤因子	その他の原因 [c]/ 重要な病歴	治験薬投与 中止の有無
DAA 2 剤併用療法，DB 治療期 (肝硬変なし)								
10213 7[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 A	2 / 9 (7)	低血圧	関連あり	3	入院 / 入院期間延長	記載なし/ 高血圧 (ARB [バルサルタン] 及び Ca 拮抗薬 [ニフェジピン] で治療)	有
10601 4[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 A	99 (15)/ 継続中	肝細胞癌	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	C 型肝炎/ C 型肝炎	該当なし [d]
10609 7[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 A	2 / 4 (2)	無尿	関連あり	3	入院 / 入院期間延長	記載なし/ 高血圧 (ARB [テルミサルタン] 及び Ca 拮抗薬 [ニフェジピン] で治療)，脳梗塞，左不全麻痺，椎間板ヘルニア	有
11504 4[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 A	92 (8) / 172 (88)	肛門膿瘍	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	病歴の痔瘻の再発/ 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎) 及び腸の外科手術	該当なし [d]
12202 6[redacted] / 女性 / 日本人	投与群 A	102 (18) / 継続中	脊髄炎	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	特発性事象/ 高血圧，乳癌	該当なし [d]
13604 7[redacted] / 女性 / 日本人	投与群 A	29/ 継続中	胃癌	関連なし	3	入院 / 入院期間延長，医学的に重要	治験薬投与開始前に発生していたと推測される/ 胃癌の家族歴	無
15401 6[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 A	76 / 継続中	腱断裂	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	偶発事象/ 重要な病歴なし	無

症例番号 年齢/性別/人種	投与群 [a]	発現日/ 消失日 [b]	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係 [c]	グレード	重篤因子	その他の原因 [c]/ 重要な病歴	治験薬投与 中止の有無
DAA 2 剤併用療法，OL 治療期 (肝硬変なし)								
13302 6[redacted] / 女性 / 日本人	投与群 B	208 (110) / (継続)	乳癌	関連なし	3	入院 / 入院期間延長，医学的に重要	試験参加前の[redacted]年に乳房石灰化 / 腹膜炎，脂肪肝，子宮外妊娠，卵巣嚢胞，皮下結節，帯状疱疹	無
13803 6[redacted] / 女性 / 日本人	投与群 B	212 (114) / (継続)	壊死性網膜炎	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	免疫の低下 / 白内障，視神経乳頭陥凹，眼乾燥，点状表層角膜炎，網状静脈分枝閉塞に対する手術	無
13910 5[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 B	155 (57) / 265 (167)	大腸ポリープ	関連なし	1	入院 / 入院期間延長	生活習慣による慢性形成 / 前立腺肥大症	無
DAA 2 剤併用療法，OL 治療期 (肝硬変あり)								
13404 7[redacted] / 女性 / 日本人	投与群 C	72 / 161 (76)	骨転移	関連なし	3	医学的に重要	腫瘍が治験薬投与開始後に発生したとは考えにくく，治験薬投与開始前に既に発生していた別の腫瘍から転移したものと考えられる/ HCV，肝硬変，腰痛症，慢性膀胱炎	無
13902 6[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 C	25 / 111 (83)	肺水腫	関連あり [e]	3	入院 / 入院期間延長	記載なし/ 肝硬変，高血圧 (ARB [イルベサルタン] 及び Ca 拮抗薬 [アムロジピン] で治療)，グリチルリチン酸を併用，扁平苔癬，汗孔角化症	有

症例番号 年齢/性別/人種	投与群 [a]	発現日/ 消失日 [b]	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係 [c]	グレード	重篤因子	その他の原因 [d]/ 重要な病歴	治験薬投与 中止の有無
プラセボ，DB 治療期 (肝硬変なし)								
10602 6[redacted]/ 女性 / 日本人	投与群 B	64 / 219 (135)	大腸腺腫	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	大腸腺腫は治験薬投与開始前に発生していたと考えられる/ 便潜血陽性	無
15211 6[redacted]/ 男性 / 日本人	投与群 B	1 / 継続中	直腸 S 状結腸癌	関連なし	3	入院 / 入院期間延長	投与 1 日目の超音波検査で発見/ 膵臓嚢胞切除，高尿酸血症，高血圧	無

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル；ARB = アンジオテンシン II 受容体拮抗薬；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；OL 治療期 = 非盲検治療期

重篤因子；"医学的に重要" = 重篤な転帰を防ぐために処置を必要とする医学的に重要な事象

a. 投与群 A = 肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，未治療例及び既治療例；DB 治療期はパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。
投与群 B = 肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，未治療例及び既治療例；DB 治療期はプラセボを 12 週間経口投与し，その後非盲検でパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。
投与群 C = 肝硬変あり，ジェノタイプ 1b，未治療例及び既治療例；OL 治療期はパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。

b. 投与 1 日目は肝硬変が認められない被験者では DB 治療期又は非盲検での DAA 2 剤の初回投与日，肝硬変の認められる被験者では OL 治療期の DAA 2 剤の初回投与日と定義した。治験薬最終投与日からの日数を括弧内に示した（該当する場合のみ）。

c. 治験責任医師の評価による。

d. 治験薬投与終了後に有害事象が発現したため，該当なし。

e. 治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__2.2.1，Table 14.3__2.2.2，Appendix 16.2__4.2，Appendix 16.2__7.3.1，14.3__3 項；R&D/15/0416 Table 3__3.8，Table 3__4.4

2.7.4.2.1.3.2 国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験で，申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-37 に示す。M[redacted]-536 試験では，申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者 2 例に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の発現率は，12 週間投与群（投与群 2 + 6）で 5.6%（2/36 例），24 週間投与群（投与群 4）で 0%（0/18 例）であった。

治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象が 1 件発現した。本事象の概要を以下に示す。

- 症例番号 9028（7[redacted]歳，男性）は，投与 5 日目に体液貯留が認められ，投与 9 日目に治験薬の投与を中止した。本事象は約 1 ヵ月後に消失した。本被験者には慢性気管支炎（増悪あり）及び低カリウム血症の病歴があり，多量の喫煙（1 日 3 箱，50 年間）を行っていた。また，直近にグリチルリチン酸（体液貯留及び低カリウム血症との関連が知られている）を中止し，ニフェジピン（末梢性浮腫との関連が知られている）を再開したばかりであった。本事象は，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は，直近に中止したグリチルリチン酸及び / 又は直近に投与を再開したニフェジピンの影響や，本被験者に慢性気管支炎の病歴があり，多量の喫煙（1 日 3 箱，50 年間）を行っていたことから，本事象を治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

M[redacted]-536 試験で発現したすべての重篤な有害事象は表 2.7.4-61 に示す。

表 2.7.4-37. 申請用量で DAA 2 剤を 12 週間又は 24 週間併用投与した被験者に発現した重篤な有害事象（M[redacted]-536 試験，安全性解析対象集団）

症例番号 年齢/性別/人種	投与群 [a]	発現日/ 消失日 [b]	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係 [c]	重症度	重篤因子	その他の原因 [c]/ 重要な病歴	治験薬投与 中止の有無
9028 7[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 2	5 / 36 (27)	体液貯留	関連あり [d]	高度	入院 / 入院期間延長	記載なし/ 慢性気管支炎，低カリウム血症，高血圧 (Ca 拮抗薬 [ニフェジピン] で治療)，直近までグリチルリチン酸を併用，元喫煙者 (1 日 3 箱，50 年間)	有
9111 4[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 2	92 (10)/ 継続中	脛骨骨折	関連なし	中等度	入院 / 入院期間延長	スキーでの転倒/ 重要な病歴なし	該当なし [e]

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r + オムビタスビル；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. 投与群 2 = 肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，既治療例；パリタプレビル/r 150/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。

b. 治験薬最終投与日からの日数を括弧内に示した（該当する場合のみ）。

c. 治験責任医師の評価による。

d. 治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

e. 治験薬投与終了後に有害事象が発現したため，該当なし。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.3 2.2, Appendix 16.2 1, Appendix 16.2 4.2, Appendix 16.2 7.1, Appendix 16.2 7.3.1, 14.3 3 項

2.7.4.2.1.3.3 日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験 7 試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.4 海外第 II 相試験：M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験

M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験で，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-62 に示す。M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者合計 10 例に重篤な有害事象が認められた。

M[redacted]-393 試験の重篤な有害事象の発現率は，肝硬変の認められない被験者（グループ 1 + 2 + 3, 12 週間投与）で 2.4%（3/126 例），肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8，24 週間投与）で 5.1%（5/99 例）であった。肝硬変の認められない被験者では 3 例全例，肝硬変の認められる被験者では 5 例中 4 例が，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。治験責任医師により，治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断された重篤な有害事象は 1 例のみであった。本被験者の概要を以下に示す。

- 症例番号 30300（6[redacted] 歳，女性，代償性肝硬変あり）は，投与 43 日目に重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。本事象は，治験薬の投与を変更することなく投与 86 日目に消失した。これらの肝酵素の上昇は無症候性であった（2.7.4.3.2.1.2 項参照）。

M[redacted]-998 試験において，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 2，肝硬変なし，12 週間投与）では，重篤な有害事象が 6.5%（2/31 例）に認められた。重篤な有害事象が認められた 2 例中 1 例に発現した動脈硬化症は，死亡に至った有害事象として報告された（2.7.4.2.1.2 項参照）。これらの重篤な有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-38 に示す。M13-004 試験では投与中止に至った有害事象が合計 3 例に認められた。サブ試験 1 の DB 治療期での投与中止に至った有害事象の発現率は，DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で 0.9%（2/215 例），プラセボ群（投与群 B）で 0%（0/106 例）であった。サブ試験 1 の投与群 B の OL 治療期では投与中止に至った有害事象は認められなかった。サブ試験 2（投与群 C）の投与中止に至った有害事象の発現率は，2.4%（1/42 例）であった。投与中止に至った有害事象は，3 例全例で重篤と判断され，

治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。これらの事象については，2.7.4.2.1.3.1 項に詳細を記載した。

投与中止に至った有害事象は，2 例では約 1 週間以内に消失し，残りの 1 例（症例番号 13902，投与群 C）に認められた肺水腫（重篤）は約 3 ヵ月後に消失した。