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）

症例番号 年齢/性別/人種	投与群 [a]	DAA 2 剤併用療法 最終投与日	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	その他の原因 [c]/ 重要な病歴	重篤/ 非重篤
DAA 2 剤併用療法，DB 治療期，肝硬変なし (投与群 A)								
10213 7[redacted]/ 男性 / 日本人	投与群 A	2	2 / 9 (5)	低血圧	関連あり	3	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)	重篤
10609 7[redacted]/ 男性 / 日本人	投与群 A	2	2 / 4 (2)	無尿	関連あり	3	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	重篤
DAA 2 剤併用療法，OL 治療期，肝硬変あり (投与群 C)								
13902 6[redacted]/ 男性 / 日本人	投与群 C	28	25 / 111 (83)	肺水腫	関連あり	3	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	重篤

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；DB 治療期 = 二重盲検治療期；OL 治療期 = 非盲検治療期

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 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. 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。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3　2.4.1，Table 14.3　2.4.2，Appendix 16.2　4.2，Appendix 16.2　7.3.1，14.3　3 項

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投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-39 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 1 例で投与中止に至った有害事象が 1 件認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は，12 週間投与群（投与群 2 + 6）で 2.8%（1/36 例），24 週間投与群（投与群 4）で 0%（0/18 例）であった。

症例番号 9028 は，重篤な有害事象の体液貯留により治験薬の投与を中止した（2.7.4.2.1.3.2 項参照）。その他に，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

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）

症例番号 年齢/性別/人種	投与群 [a]	DAA 2 剤 併用療法 最終投与日	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	その他の原因 [c]/ 重要な病歴	重篤/ 非重篤
9028 7[redacted] / 男性 / 日本人	投与群 2	9	5 / 36	体液貯留	関連あり	高度	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)	重篤

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r + オムビタスビル

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 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。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.3__2.4, Appendix 16.2__4.2, Appendix 16.2__4.3, Appendix 16.2__7.3.1

日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験では，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-64 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で投与中止に至った有害事象が合計 4 例に認められた。

M[redacted]-393 試験での投与中止に至った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 0%（0/126 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 3.0%（3/99 例）であった。治験責任医師は，このうち 2 例については治験薬との因果関係「関連なし」又は「多分関連なし」と判断し，以下に示す 1 例については治験薬との因果関係「多分関連あり」と判断した。

- 症例番号 30316（6[redacted]歳，女性）は，代償性肝硬変が認められ，高血圧の治療目的で Ca 拮抗薬を併用していた。投与 74 日目に非重篤の末梢性浮腫が認められ，投与 85 日目に治験薬の投与を中止し，約 12 週間後に消失した。治験責任医師は，本事象について重症度は中等度，治験薬との因果関係「多分関連あり」と判断した。

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，肝硬変なし，12 週間投与）で投与中止に至った有害事象が 3.2%（1/31 例）に認められた。この投与中止に至った有害事象 1 件は，陰部ヘルペスの既往歴がある被験者に認められたヘルペス性髄膜炎であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。本事象は，重篤な有害事象に該当した（表 2.7.4-62 参照）。

2.7.4.2.1.4.2 投与中断に至った有害事象

国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験では，サブ試験 1 の DB 治療期で投与中断に至った有害事象が 2 例に認められた。投与中断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 0.5%（1/215 例），プラセボ群（投与群 B）で 0.9%（1/106 例）であった。これらの事象の概要を以下に示す。

- 症例番号 12409（5[redacted]歳，女性，投与群 A）は，グレード 3 の頭痛，悪心及び嘔吐（投与 2–3 日目）により投与 2 日目に治験薬の投与を中断した。その後，投与を再開する前にグレード 1 の咽頭炎が発現し（投与 4–15 日目），治験薬の投与中断が 8

日以上となったため，投与を中止した。治験薬の投与を 8 日以上中断する場合は，治験薬の投与を中止することが治験実施計画書で規定されていた。

- 症例番号 15211（6[redacted]歳，男性，投与群 B）は，重篤な直腸 S 状結腸癌（2.7.4.2.1.3.1 項参照）により投与 62 日目から 65 日目まで治験薬の投与を中断し，更にグレード 3 の非重篤な術後の縫合部離開により投与 68 日目から 73 日目まで治験薬の投与を中断した。本被験者は治験薬を中断した後再開し，治験薬の投与を完了した。

サブ試験 1 の投与群 B の OL 治療期では，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。サブ試験 2（投与群 C）では，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。

国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験では，投与中断に至った有害事象が 1 例（投与群 4 の症例番号 9112）に認められた。本事象は軽度の高血圧であり，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験薬の投与は，1 日間（投与 14 日目）中断した後再開し，本被験者は治験薬の投与を完了した。

日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験では，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した日本人被験者に投与中断に至った有害事象は認められなかった。

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 剤を併用投与した被験者で投与中断に至った有害事象が 2 例に認められた。このうち，症例番号 30073（肝硬変なし，グループ 3）は，軽度の胃腸炎により治験薬の投与を 1 日間（投与 2 日目）中断した。本事象は翌日消失し，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 30090（肝硬変なし，グループ 3）は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びビリルビン増加により治験薬の投与を 17 日間（投与 20–36 日目）中断した。これらの事象はその後消失し，治験責任医師により治験薬との因果関係「多分関連あり」と判断された。いずれの被験者でも再発は認められず，治験薬の投与を完了した。

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に投与中断に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

RBV 非併用下での DAA 2 剤併用療法の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及び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上の問題又は他の HCV 治療薬で特定されている安全性上の問題を考慮した上で選択した。

肝毒性関連事象については，海外第 III 相試験を開始前に，発現率は低いものの，パリタプレビルを含むレジメンを投与時に一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が確認されていたことから，この臨床検査値異常の評価を第 III 相試験の重要項目に位置付け，評価対象とした。

ビリルビン関連事象については，パリタプレビルはビリルビントランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1 を阻害することが知られており，パリタプレビル投与時及び HCV 感染の治療薬として開発されている他の HCV プロテアーゼ阻害剤で一過性かつ早期の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）上昇が認められていることから（Kiser 2013），評価対象とした。

また，発疹関連事象については，HCV 感染の治療薬として使用されている boceprevir（Victrelis SPC，Victrelis PI）及びテラプレビル（テラビック添付文書）など，他のプロテアーゼ阻害剤でも報告されていることから，評価対象とした。

更に，事前に規定しなかったが，非臨床試験でパリタプレビルを投与したマウスで，胆嚢所見としてびらん（関連する検査値異常なし）が認められたことから（2.6.6 項），胆嚢関連事象を評価した。また，光線過敏症を評価した非臨床試験の結果を確認するため，光線過敏症に関連する有害事象を評価した。光線過敏症反応は他のプロテアーゼ阻害剤（シメプレビル等）でも認められており，[redacted]相談での照会事項対応で[redacted]ことから，本概要にも記載した。

2.7.4.2.1.5.1 肝毒性関連事象

評価資料及び参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験では，特に注目すべき有害事象である潜在的な薬剤誘発性の肝毒性関連事象を特定するため，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索を使用した。また，ALT 及び AST の上昇については，関連する有害事象の有無にかかわらず，臨床検査値結果とともに 2.7.4.3.2.1 項で検討した。

SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に該当し，治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された有害事象は認められなかった。

M13-004 試験では，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当する有害事象が 1 件認められた。本事象は，肝硬変の認められない被験者に発現した重篤な肝細胞癌であり，DAA 2 剤併用療法の投与終了後 15 日目に発現した。肝細胞癌の発現には長期間を要することから，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。

M[redacted]-536 試験では，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当する有害事象は認められなかった。

M[redacted]-393 試験では，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当する有害事象が，肝硬変の認められる被験者 4 例に認められた。この 4 例（症例番号 30262，30353，30250 及び 30405）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」又は「多分関連なし」と判断された。この 4 例中 2 例は重篤であり，本事象により治験薬の投与を中止した（症例番号 30262 は，重篤な肝新生物が認められ，腹水により中止した。症例番号 30353 は，治験開始前から食道静脈瘤が認められており，重篤な食道静脈瘤出血により中止した。外部肝機能評価委員会の評価結果を表 2.7.4-69 に示す。）。このうち，治療期間中に CTCAE グレード 3 以上の肝機能検査値を示した被験者はいなかった。M[redacted]-998 試験では，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当する有害事象は認められなかった。

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

ビリルビンの上昇は，主に臨床検査値に基づいて特定したが（2.7.4.3.2.2 項），M[redacted]-004 試験及び M[redacted]-393 試験では SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当した有害事象を精査し，関連する症状又は臨床徴候が認められた被験者を評価した。

その結果，国内試験の M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験，並びに海外試験の M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験では，黄疸又は黄疸眼の徴候を示す有害事象は認められず，高ビリルビン血症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

M13-004 試験では，SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当する有害事象は認められなかった。M[redacted]-536 試験では，この SMQ は適用しなかったが，申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者で，非閉塞性の胆汁うっ滞又は黄疸に相当する基本語は報告されなかった。

M[redacted]-393 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者 1 例（グループ 7 の症例番号 30300）で，SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当する有害事象が認められた。本被験者は，有害事象としてグレード 2 の高ビリルビン血症が認められ，治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」と判断された。また，本被験者（肝硬変あり）で，グレード 3 のビリルビン値が認められたが，DAA 2 剤併用療法の投与継続中に消失した。M[redacted]-998 試験では，この SMQ は適用しなかったが，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者で，胆汁うっ滞又は黄疸に相当する基本語は報告されなかった。

胆嚢関連事象

SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象を精査し，胆嚢関連障害が疑われる事象がないか確認した。

M13-004 試験では，SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象は認められなかった。M[redacted]-536 試験では，ベースライン時に症候性の胆嚢ポリープが認められた 1 例（症例番号 9101，投与群 4）が，DAA 2 剤併用療法の投与終了後 2 日目（投与 170 日目）に軽度の胆石症を

発現した。本事象は，本試験終了時点で継続中であった。また，本事象は，治験責任医師によりDAA 2剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断された。

[redacted]相談（[redacted]）の[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において，[redacted]が示された。M13-004試験の主要解析ではDAA 2剤併用投与と関連する高度の消化管に関連した有害事象は認められなかったものの，[redacted]相談の[redacted]では，[redacted]が求められている。

本報告では投与群BのOL集団での有害事象並びに器官別大分類「胆嚢障害」又は「胃腸障害」に関連する有害事象について評価した。器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現率は20.8%（22/106例）であった。器官別大分類「胃腸障害」において，発現率の最も高かった有害事象は下痢（4.7%［5/106例］）であり，この他に2例以上で発現した有害事象は，腹部不快感（2.8%［3/106例］），心窩部不快感（1.9%［2/106例］），胃炎（1.9%［2/106例］）及び口内炎（2.8%［3/106例］）であった。本集団では胆嚢炎又はその他の胆嚢関連事象（胆石症など）は，認められなかった。以上の結果から，治験薬投与と胆嚢関連事象及び消化管に関連した有害事象との関連性は示されなかった。

M[redacted]-393試験及びM[redacted]-998試験では，SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3 発疹関連事象

評価資料及び参考資料とした第II相及び第III相試験では，特に注目すべき事象である潜在的な薬剤誘発性の発疹関連事象を特定するため，CMQ「薬剤性発疹（drug-induced rash）」を使用した。また，M13-004試験では，更に関連する事象を特定するため，SMQ「重症皮膚副作用（狭域検索）」も使用した。

国内試験のM13-004試験及びM[redacted]-536試験並びに海外試験のM[redacted]-393試験及びM[redacted]-998試験では，薬剤性発疹（CMQ）に該当した有害事象で，重篤，治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。また，国内第II相及び第III相試験では，グレード3以上（M13-004試験）又は高度（M[redacted]-536試験）の発疹関連事象は認められなかった。

M13-004試験のDB治療期では，肝硬変の認められない被験者の薬剤性発疹（CMQ）の発現率はDAA 2剤併用療法群（投与群A：13.5%［29/215例］）とプラセボ群（投与群B：10.4%［11/106例］）で同様であった。また，肝硬変の認められる被験者（投与群C）では，16.7%（7/42例）であった。M[redacted]-536試験での薬剤性発疹（CMQ）の発現率は，12週間投与群（投与群2 + 6）で16.7%（6/36例），24週間投与群（投与群4）で27.8%（5/18例）であった。発疹関連事象のうち，グレード3以上若しくは高度，重篤，治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。また，M13-004試験では重症皮膚副作用（SMQ）に該当する有害事象は認められず，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症や好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）も認められなかった。M13-004試験の投与群BのOL集団において，そう

痒症及び発疹の発現率は各 3.8%であり，全身性そう痒症は認められなかった。本集団では，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症及び DRESS などの重症皮膚副作用は認められなかった。

M[redacted]-393 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者での薬剤性発疹（CMQ）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）で 10.3%（13/126 例），肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）で 21.2%（21/99 例）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）での薬剤性発疹（CMQ）の発現率は 3.2%（1/31 例）であった。高度のそう痒症が 1 件報告されたが（M[redacted]-393 試験，症例番号 30357，肝硬変あり），セチリジンの経口投与により 15 日以内に消失した。M[redacted]-393 試験及び M[redacted]2-998 試験で報告されたその他の薬剤性発疹（CMQ）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，重篤，治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった。また，スティーブンス・ジョンソン症候群，好酸球増加症及び全身症状を伴う薬物反応，中毒性表皮壊死融解症は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4 光線過敏症関連事象

国内試験の M13-004 試験及び海外試験の M[redacted]-393 試験では，光線過敏症関連事象を特定するため，CMQ「光線過敏症関連事象（photosensitivity-related）」を使用した。臨床開発プログラムでは，日光曝露 / 日光曝露防止に関して特に注意喚起していなかった。

M13-004 試験では，CMQ「光線過敏症関連事象」に該当した有害事象は認められなかった。M[redacted]-536 試験では CMQ「光線過敏症関連事象」は適用しなかったが，DAA 2 剤併用療法を行った被験者では，光線過敏症に関連する基本語（光線性皮膚症，光線過敏性反応，日光皮膚炎，日光蕁麻疹及びサンバーン）は認められなかった。

M[redacted]-393 試験では，DAA 2 剤併用療法を行った肝硬変の認められない被験者 1 例（0.8%，1/126 例）で光線過敏症関連事象（CMQ）が認められた。本事象（光線過敏症反応）は，軽度と判断され，治験薬の投与を継続中の発現日翌日に消失した。肝硬変の認められる被験者では，光線過敏症関連事象（CMQ）は発現しなかった。M[redacted]-998 試験では，CMQ「光線過敏症関連事象」は適用しなかったが，光線過敏症に関連する基本語は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした国内試験の M13-004 試験（投与群 A 及び投与群 C）及び M[redacted]-536 試験において，DAA 2 剤併用療法を受け，以下の事象を発現した被験者について，詳細を 2.7.6 項に記載した。

- 死亡（評価期間以降に発現した有害事象による死亡を含む）
- 重篤な有害事象

2.7.4.3 臨床検査値の評価

DAA 2 剤併用療法を行った被験者では，ベースラインから治療期終了時までに臨床検査で改善が認められ，全体的に肝臓の合成機能がおおむね改善する傾向が示された。国内第 III 相試験の M13-004 試験の結果及びそれに基づく見解を以下に示す。

- 肝硬変の認められない被験者又は認められる被験者のいずれにおいても，DAA 2 剤併用療法では臨床的に意義のある血球減少症の発現は予測されない。
- 血液生化学的検査で臨床的に意義のある変化が認められた項目は，ALT，AST，ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ（以下「γ-GTP」），総ビリルビン及び直接ビリルビンであり，ベースラインから治療期終了時まで，基準値に回復する傾向が認められた。投与開始から 1 週間の間に一過性かつ無症候性の間接ビリルビンの上昇が認められたが，これはパリタプレビルの OATP1B1 阻害作用と矛盾がないものであった。
- Hy's law の血液生化学的検査の基準に該当する被験者は認められなかった。

ベースラインから治療期終了時までに，血小板数，国際標準化比（以下「INR」）及びアルブミンでわずかではあるが改善が認められ，また，肝酵素及び総ビリルビンの著しい低下が認められたことから，DAA 2 剤併用療法を行った被験者では，全体的に肝臓の合成機能が改善する傾向が認められた。

臨床検査の結果は，国内第 II 相及び第 III 相試験で同様であった。また，海外試験での臨床検査の結果は，国内第 II 相及び第 III 相試験と同様であった。

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験の血液学的検査のベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-65 に示す。M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期において，血液学的検査値のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量がプラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群で統計学的に有意に増加した項目は，白血球数（DAA 2 剤群：$+0.34 \times 10^9$/L，プラセボ群：-0.32×10^9/L），好中球数（DAA 2 剤群：$+0.17 \times 10^9$/L，プラセボ群：-0.31×10^9/L），及びリンパ球数（DAA 2 剤群：$+0.173 \times 10^9$/L，プラセボ群：$+0.009 \times 10^9$/L）であった（表 2.7.4-65）。また，血液学的検査値のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量で，プラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群で統計学的に有意に減少した項目は，ヘモグロビン（DAA 2 剤群：–7.0 g/L，プラセボ群：–4.4 g/L），ヘマトクリット（DAA 2 剤群：–0.022，プラセボ群：–0.012），赤血球数（DAA 2 剤群：-0.20×10^{12}/L，プラセボ群：-0.11×10^{12}/L），プロトロンビン時間（DAA 2 剤群：–0.1 秒，プラセボ群：0.0 秒），活性化部分トロンボプラスチン時間（以下「aPTT」，DAA 2 剤群：–2.0 秒，プラセボ群：+0.5 秒）及び INR（DAA 2 剤群：–0.018，プラセボ群：–0.001）であった。統計学的有意差は認められたが，これらの項目での変化の程度は小さく，臨床的に

意義はないと考えられた。同様に，最終来院時までの期間でも投与群間で統計学的有意差が認められたが，いずれの項目も臨床的に意義のある変化を示すものではなかった。

サブ試験 2 では，DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められる被験者でのベースラインからの平均変化量は，サブ試験 1 の肝硬変の認められない被験者での結果と同様であった（表 2.7.4-65）。

サブ試験 1 及びサブ試験 2 ともに，血液学的検査の各項目で，PCS 基準に該当した被験者は各群で 1 例以下であった。本試験期間中に輸血又はエリスロポエチンを使用した被験者はいなかった。

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

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における血液学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。血液学的検査の各項目でも，PCS 基準に該当した被験者は各群で 1 例以下であった。

2.7.4.3.1.3 日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験では，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した被験者の血液学的検査の結果で，特に注目すべき所見は認められなかった。

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

海外第 II 相試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者における血液学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。また，PCS 基準に該当した被験者の割合も低く，肝硬変の認められない被験者のうち，PCS 基準に該当した被験者の割合は各検査項目で 1%以下であった。PCS 基準に該当した検査値の多くは単発の事象であり，臨床的に意義のある傾向は認められなかった。一方，肝硬変の認められる被験者では，リンパ球数低値（0.5×10^9/L 未満）の PCS 基準に該当する検査値が 4 例（4%）に認められたが，このうち 3 例は単発の事象であった。残りの 1 例は，リンパ球数低値の PCS 基準に該当する検査値が 3 回認められたが，治療期の最終来院時までに基準範囲内に回復した。肝硬変の認められる被験者では，その他の血液学的検査項目で PCS 基準に該当した被験者は 1 例以下であった。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

DAA 2 剤併用療法により，ALT 及び AST の平均変化量でベースラインからの減少が認められたことから，肝臓からウイルスが除去されたことが示唆された。本件については，2.7.4.3.2.1.1 項で詳細に考察する。総ビリルビンの一過性の上昇は，主に間接ビリルビンの上昇に起因するものであった。本件については，2.7.4.3.2.2 項で考察する。

2.7.4.3.2.1 肝機能検査値の評価

海外第 III 相試験の開始前に，パリタプレビルを含むレジメンを投与時に一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が確認されていたことから，この臨床検査値異常の評価を臨床開発の重要項目に位置付けた。

本概要での ALT 及び AST の評価は以下のとおりであった。

- 国内試験の M13-004 試験の DB 治療期では，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量が，すべての治療期の来院時でプラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群で統計学的に有意に減少し，全体的に正常に回復する傾向であった。グレード 3 以上の異常値を示した被験者の割合は低く，DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群の間で大きな差は認められなかった。
- 国内試験の M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験では，Hy's law の基準（ALT が基準値上限の 3 倍以上及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）に該当した被験者はいなかった。
- 海外試験の M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験では，国内第 II 相及び第 III 相試験の結果を裏付ける結果が得られた。また，肝硬変の認められる被験者 1 例が非定型 Hy's law case と判断された（Hy's law は，基礎疾患に肝線維化がある被験者の評価は対象としていない）。本被験者に症状は見られず，本試験を完了した。

特に，海外試験では，エチニルエストラジオール含有製剤を併用時に，一過性の ALT 上昇の発現率が高かった（2.7.4.5.9.1 項）。国内試験では，経口ホルモン避妊薬の使用は禁止した。

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

国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験の肝機能検査値のベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-67 に示す。M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期では，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量がすべての治療期の来院時でプラセボ群（投与群 B）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で統計学的に有意に減少した（表 2.7.4-67）。ベースラインから DB 治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が DAA 2 剤併用療法で–32.0 U/L，プラセボ群で–5.1 U/L，AST が DAA 2 剤併用療法群で–24.3 U/L，プラセボ群で–3.1 U/L であった。サブ試験 2 の DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められる被験者（投与群 C）では，ベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が–45.7 U/L，AST が–43.7 U/L であり，投与群 A と同様の傾向であった（表 2.7.4-67）。

サブ試験 1 の DB 治療期で，グレード 3 以上（基準値上限の 5 倍超）の異常値が認められた被験者の割合は，ALT が DAA 2 剤併用療法群で 0.5%（1/214 例），プラセボ群で 0.9%（1/106 例），AST が DAA 2 剤併用療法群で 0%（0/214 例），プラセボ群で 0.9%（1/106 例）であり，ALT 及び AST とも DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群で同様であった。サブ試験 1 の DB 治療期では，グレード 4 の異常値（基準値上限の 20 倍超）は認められなかった。サブ試験 1 の投与群

B の OL 治療期では，ALT あるいは AST のグレード 3 以上（あるいはグレード 2 以上）の異常値は認められなかった。サブ試験 2 では，DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められる被験者（投与群 C）42 例のうち，グレード 3 以上の ALT 値又は AST 値を示した被験者はいなかった。

国内第 II 相試験：M[redacted]-536 試験

M[redacted]-536 試験の肝機能検査値のベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-68 に示す。M13-004 試験での結果と同様に，M[redacted]-536 試験で DAA 2 剤を申請用量で併用投与した投与群において，ALT 及び AST の来院ごとの平均変化量でベースラインからの減少が認められた。ベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，12 週間投与群（投与群 2 及び投与群 6）では ALT が–28.7 U/L，AST が–20.7 U/L，24 週間投与群（投与群 4）では，ALT が–57.9 U/L，AST が–43.3 U/L と減少した（表 2.7.4-68）。

申請用量で DAA 2 剤を併用投与した被験者のうち，グレード 3 以上の ALT 値又は AST 値を示した被験者は 12 週間投与群（0/36 例），24 週間投与群（0/18 例）ともに認められなかった。

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，ベースライン後にグレード 3 の異常値が認められた被験者の割合は，ALT が 0.4%（2/471 例），AST が 0.2%（1/471 例）であった。グレード 3 以上の異常値は，いずれも肝硬変の認められない被験者で発現した。グレード 4 の ALT 又は AST 上昇は認められなかった。

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，ALT 及び AST の来院ごとの平均変化量でベースラインからの減少が認められた。RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者におけるベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，肝硬変の認められない被験者（グループ 1＋2＋3）では ALT が –46.6 U/L，AST が–31.2 U/L，肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）では，ALT が-72.8 U/L，AST が–61.5 U/L であった。肝硬変の認められない被験者でグレード 3 以上の異常値を示した被験者の割合は，ALT が 1.6%（2/125 例），AST が 2.4%（3/125 例）であった。一方，肝硬変の認められる被験者でグレード 3 以上の異常値を示した被験者の割合は，ALT が 2.0%（2/99 例），AST が 1.0%（1/99 例）であった。

M[redacted]-998 試験では，ALT 及び AST の来院ごとの平均変化量でベースラインからの減少が認められた。RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 2）におけるベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が–48.8 U/L，AST が–29.8 U/L であった。DAA 2 剤併用療法を行った男性被験者 1 例（症例番号 3081，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］）で，グレード 3 の ALT 値が認められた。ALT ではグレード 4，AST ではグレード 3 以上の異常値を示した被験者はいなかった。

2.7.4.3.2.1.2 重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH）

潜在的な肝毒性について検討するため，eDISH プロット（Watkins 2011）の区分（quadrant）に相当する ALT 最高値及び総ビリルビン最高値の基準により被験者を評価した。外部肝機能評価委員会は，eDISH プロット（Watkins 2011）の Hy's law quadrant（治験薬投与開始後の最高値が，ALT では基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍以上）及び Temple's corollary quadrant のサブセット（治験薬投与開始後の最高値が，ALT では基準値上限の 5 倍超かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍未満）の基準に該当した被験者を判定したほか，外部肝機能評価委員会の規約で規定したとおり，薬剤性肝障害ネットワーク（Drug-Induced Liver Injury Network，以下「DILIN」）の因果関係分類（Rockey 2010）に従って被験者を分類した。

各臨床検査項目の評価に加え，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当した有害事象を精査し，臨床検査値異常では検出されなかった薬剤性肝障害を示唆する潜在的な事象を特定した。

国内第 III 相及び第 II 相試験：M13-004 試験及び M[redacted]-536 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 治療期中の ALT 及び総ビリルビンの最高値から，eDISH プロットの各区分の基準に該当すると判断された被験者数及びその割合を表 2.7.4-40 に示す。血液生化学的検査で Hy's law quadrant の基準に該当した被験者はいなかった。DB 治療期中の血液生化学的検査で，Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当した 2 例（DAA 2 剤群：1 例，プラセボ群：1 例）について，DILIN の因果関係の分類（Rockey 2010）を含めた外部肝機能評価委員会の評価結果を表 2.7.4-41 に示す。M13-004 のサブ試験 1 の OL 治療期（投与群 B，DAA 2 剤）では，肝硬変の認められない被験者で Hy's law quadrant の基準（ALT が基準値上限の 3 倍以上及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）又は Temple's corollary quadrant のサブセット（ALT が基準値上限の 5 倍超）に該当した被験者は認められなかった。本集団において，外部肝機能評価委員会により評価された被験者は認められなかった。

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のうち，Hy's law quadrant 又は Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当した被験者はいなかった。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 週間併用投与した被験者 1 例（症例番号 9108，投与群 3）が，Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当したため，外部肝機能評価委員会で評価された。Potential Hy's law case とは判断されなかったことに加えて，IFN 製剤による前治療期間（治験薬投与開始前）に ALT 上昇が認められており，DAA 2 剤併用療法中に認められた ALT 上昇は投与終了後も継続していたことから，DILIN の因果関係分類は "多分関連なし（Unlikely）" と判定された。本被験者については，本試験期間中に重篤な有害事象として自己免疫性肝炎が報告されたが，重症度は軽度であり，治験薬の投与中止には至らなかっ

た。外部肝機能評価委員会は，特発性自己免疫性肝炎又は前治療の IFN 製剤による自己免疫性肝炎が原因である可能性が考えられたものの，治験薬投与により状態が悪化した可能性も否定できないと判断した。

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）

	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
eDish Quadrant	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
Hy's law quadrant [b]			
ALT ≥ 3 × ULN かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN	0/213	0/106	0/42
Temple's corollary quadrant			
ALT ≥ 3 × ULN かつ総ビリルビン < 2 × ULN	4/213 (1.9)	8/106 (7.5)	0/42
Temple's corollary quadrant のサブセット [b]			
ALT > 5 × ULN かつ総ビリルビン < 2 × ULN	1/213 (0.5)	1/106 (0.9)	0/42
Gilbert's cholestasis quadrant			
ALT < 3 × ULN かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN	1/213 (0.5)	0/106	2/42 (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；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剤；DB 治療期 = 二重盲検治療期；eDISH = 重篤な薬物肝毒性の評価；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期；ULN = 基準値上限

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. これらの基準に該当し，肝機能検査値の最高値が治験薬投与開始後に認められた被験者について，外部肝機能評価委員会で評価することとした。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3　4.9.1，Table 14.3　4.9.2

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）

症例番号 年齢/性別 投与群[a]	検査項目	検査値[b] BL	治験薬投与期間中の最高値/測定日	治験薬投与期間中の最終測定値[c]/測定日	最終評価/測定日	治験薬の処置	外部肝機能評価委員会の評価 Hy's law/DILIN 評価/R スコア分類	コメント (記録とおりに記載)
eDISH の Temple's Corollary Quadrant のサブセットに該当した治験薬投与開始後かつ投与期間中の肝機能検査の最高値 (ALT > 5 × ULN 及び総ビリルビン < 2 × ULN)								
14302 6[redacted] / 男性 投与群 A	ALT	26	556 / 57 日目	38 / 85 日目	14 / 113 日目 (投与終了後 29 日目)	なし	該当なし/Possible (関連あるかもしれない) / Hepatocellular (肝細胞)	DAA 投与時の他の多くの ALT 上昇例と比べると，本被験者での ALT 急上昇の発現時期は遅かった。ALT 上昇は急激であり，回復は相対的に遅かった。また，血糖値が高値であった時期に発現しており (血糖値は，ALT がピークに達するまでに上昇を開始している)，ベタメタゾン (1.5 mg/日) を併用投与していた。ベタメタゾン中止後に ALT 上昇も回復しており，血糖値も低下した。ALT 上昇の時期が遅かったことについて懸念はあるが，血糖値の上昇とベタメタゾンの使用が本件に関与した可能性があり，関与の程度は不明である。治験依頼者は，本件のような時期の遅い ALT 上昇について注意深く確認していく必要があり，本件のようなケースの再評価が必要かについては，今後の発現傾向による。
	総ビリルビン	5	24 / 8 日目	14 / 85 日目	7 / 113 日目 (投与終了後 29 日目)			
10602 6[redacted] / 女性 投与群 B	ALT	189	183 / 15 日目	136 / 85 日目	136 / 85 日目	なし	該当なし/Not related (関連なし) / Hepatocellular (肝細胞)	若干の変動を伴う慢性的な肝酵素上昇は，HCV の持続感染と矛盾がないものであった。この異常は，治験薬と関連はなかった。
	総ビリルビン	10	12 / 57 日目	12 / 85 日目	12 / 85 日目			

DAA 2 剤併用療法 = パリタプレビル/r/オムビタスビル；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；BL = ベースライン；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤；DILIN = 薬剤性肝障害ネットワーク；eDISH = 重篤な薬物肝毒性の評価；HCV = C 型肝炎ウイルス；ULN = 基準値上限

a. 投与群 A：肝硬変なし，ジェノタイプ 1b，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，プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与。

b. 単位は，ALT は U/L，総ビリルビンは μmol/L。

c. 治験薬投与期間中の最終測定値は，投与 1 日目以降，投与終了後 2 日目までの最終測定値とした。

相互参照：M13-004 試験 CSR Appendix 16.2 5.1.1，Appendix 16.2 7.1，Appendix 16.2 8.2.3

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において，ALT 及び総ビリルビンの最高値から，eDISH プロットの各区分の基準に該当すると判断された被験者数及びその割合を表 2.7.4-42 に示す。血液生化学的検査で Hy's law quadrant の基準に該当した被験者はいなかった。肝硬変の認められない被験者では，Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当した被験者が 2 例認められた。

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）

	例数 (%) [a]		
eDish Quadrant	肝硬変なし 2-DAA[b] N = 431	肝硬変あり 2-DAA[c] N = 42	合計 N = 473
Hy's law quadrant			
ALT ≥ 3 × ULN かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN	0/429	0/42	0/471
Temple's corollary quadrant			
ALT ≥ 3 × ULN かつ総ビリルビン < 2 × ULN	10/429 (2.3)	0/42	10/471 (2.1)
Subset of Temple's corollary quadrant			
ALT > 5 × ULN かつ総ビリルビン < 2 × ULN	2[d]/429 (0.5)	0/42	2/471 (0.4)
Gilbert's cholestasis quadrant			
ALT < 3 × ULN かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN	5/429 (1.2)	2/42 (4.8)	7/471 (1.5)

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；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剤；eDISH = 重篤な薬物肝毒性の評価；ULN = 基準値上限

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. M13-004 試験でパリタプレビル/r/オムビタスビル 150/100/25 mg を 1 日 1 回経口投与した被験者 1 例（症例番号 14302）及び M[redacted]-536 試験でパリタプレビル/r 100/100 mg + オムビタスビル 25 mg を 1 日 1 回経口投与した被験者 1 例（症例番号 9108）。

相互参照：R&D/15/0416 Table 4　2.2

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 試験において，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者のうち，eDISH プロット（Watkins 2011）の Hy's law quadrant 又は Temple's corollary quadrant のサブセットの血液生化学的検査値の基準に該当した被験者 5 例について，DILIN の因果関係の分類を含めた外部肝機能評価委員会の評価結果を表 2.7.4-69 に示す。この 5 例中 1 例（M[redacted]-393 試験，症例番号 30330）は，Potential Hy's law case に該当すると判断された。本被験者は，基礎疾患として肝機能障害（代償性肝硬変）があり，このような状態は Hy's law の適用対象ではないものの，外部肝機能評価委員会は本被験者を非定型 Hy's law case（適応性あり）と判断した。更に，ALT 値がピークに達する前にビリルビンの上昇が始まり，この経過からビリルビン上昇は ALT と無関係である可能性が示唆された。Al-P は基準範囲内で推移しており，肝臓全体の合成機能障害が予測されるような INR の大幅な延長は認められなかった。HCV RNA 量は投与 22 日目には検出下限未満であった。併用薬を含め，その他に ALT 上昇に関与する要因は認められなかった。本被験者に症状は見られないまま，ALT 値，AST 値及びビリルビン値は DAA の投与継続中に低下した。

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

海外試験の結果より，エチニルエストラジオールを含有するホルモン避妊薬は ALT 上昇のリスク因子として特定された。これより，海外ではエチニルエストラジオールの使用は禁忌とした。国内第 III 相及び第 II 相試験（M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験），並びに海外第 II 相試験（M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験）では，エチニルエストラジオール含有製剤を含む経口ホルモン避妊薬の使用を禁止したが，ホルモン補充療法は併用できることとした。したがって，これらの試験でエストロゲン療法を併用した被験者から得られたデータは，以下に記載したとおり，ごくわずかであった。このため，より被験者数の多い海外の DAA 3 剤併用療法試験でエストロゲン含有製剤を併用した被験者について，関連する安全性データを収集し，その解析結果を 2.7.4.5.9 項に記載した。

国内第 III 相及び第 II 相試験：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験

M13-004 試験では，1 例（症例番号 11218，5[redacted] 歳，女性）がホルモン補充療法として局所投与で全身に吸収されるエストラジオール製剤（更年期障害のためにディビゲルを頓用で局所投与）を併用していた。本被験者は 12 週間の DAA 2 剤併用療法を完了したが，有害事象は認められず，ベースライン後にグレード 2 以上の ALT 値は認められなかった。

M[redacted]-536 試験では，エストロゲンの併用が報告された被験者はいなかった。

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，1 例（症例番号 30025，5[redacted] 歳，女性，グループ 2）がエストラジオール（ほてりのため，2 mg を 1 日 1 回経口投与）を併用していた。本被験者に有害事象は認められず，ベースライン後に肝酵素の上昇も認められなかった。

M[redacted]-998 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行った 40 歳超の女性被験者 3 例（投与群 2）がホルモン補充療法としてエストロゲン含有製剤を併用していた。症例番号 3094 はエストラジオール 375 mg を 1 日 1 回経口投与，症例番号 3138 はエストラジオール 20 mg 及びテストステロン 100 mg を 1 ヵ月 1 回筋肉内投与，症例番号 3285 は結合型エストロゲン（Cenestin）を経口投与していた。これらの被験者に，肝機能に関連する有害事象は認められず，投与期間中の ALT，AST 及び γ-GTP はそれぞれのベースライン値以下であった。

M[redacted]-998 試験では，この他に RBV 併用下で DAA 2 剤併用療法を行った女性被験者 2 例（投与群 1）がエストロゲン含有製剤を併用していた。症例番号 3274（4[redacted] 歳）は，投与 56 日目以降の治験期間に，膀胱瘤のためにエストラジオール 0.1 mg を 1 日 1 回腟内投与したが，肝機能関連の有害事象や ALT，AST 又は γ-GTP の上昇は認められなかった。症例番号 3183（2[redacted] 歳）は，投与 55 日目に月経不順のためにエチニルエストラジオール / etonogestrel（Nuvaring）の使用を開始し，その後，有害事象として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（投与 71–94 日目）が認められた。これらの事象は，治験責任医師により重症度は高度で，治験薬（DAA）との因果関係「関連あるかもしれない」と判断された（グレード 4 の ALT 値及びグレード 3 の AST 値の発現日：投与 71 日目）。肝酵素は投与 73 日目に最高値（AST：612 U/L，ALT：987 U/L）に達し，同日にエチニルエストラジオール / etonogestrel（腟内リング）を除去した。その後，ALT 及び AST は低下し続け，投与終了後 29 日目に基準範囲内に回復した。本被験者に症状は見られず，血清アルブミン及び INR の結果では肝機能は正常であった。

2.7.4.3.2.2 ビリルビンの評価

DAA のパリタプレビルは，ビリルビントランスポーターである OATP1B1 及び 1B3 を阻害することが知られており，パリタプレビルを投与した他の臨床試験で一過性の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の上昇が高い頻度で認められている（2.7.4.5.9.1 項）。しかし，おおむね無症候性であり，肝酵素異常と関連性はなかった。総ビリルビンは，おおむね投与 1 週時から 2 週時にピークに達し，その後低下した。

ビリルビン値について検討した結果を以下に示す。

- 国内試験の M13-004 試験では，肝硬変の認められない被験者において投与開始後 2 週間での総ビリルビンのベースラインからの平均変化量は，DB 治療期での DAA 2 剤併用療法群では増加し，プラセボ群ではわずかに減少した。非盲検下で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められる被験者でも，同様の結果であった。

- 国内試験の M13-004 試験で認められたビリルビンの上昇は一過性であり，ほとんどの場合で症状は認められず，主に間接ビリルビンの上昇によるものであった。ビリルビン上昇の時期，一過性の性質及び間接ビリルビンが主体であったことは，パリタプレビルのビリルビントランスポーターの阻害作用と矛盾しないものであった。
- 国内試験の 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でビリルビンの平均変化量の増加は認められなかった。
- 国内試験の M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験では，肝硬変の認められない被験者でグレード 3 又は 4 のビリルビン値は認められなかった。肝硬変の認められる被験者では，グレード 3 のビリルビン値が 1 例に認められたが，治療期の最終来院時までにグレード 2 以下に回復した。
- 海外試験の M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験での結果は，国内試験の M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法での結果と同様であった。肝硬変の認められない被験者では，グレード 3 又は 4 のビリルビン値は認められなかった。肝硬変の認められる被験者では，グレード 3 のビリルビン値が 3 例に認められたが，ほとんどの場合で症状は認められず，治療期の最終来院時までにグレード 2 以下に回復した。

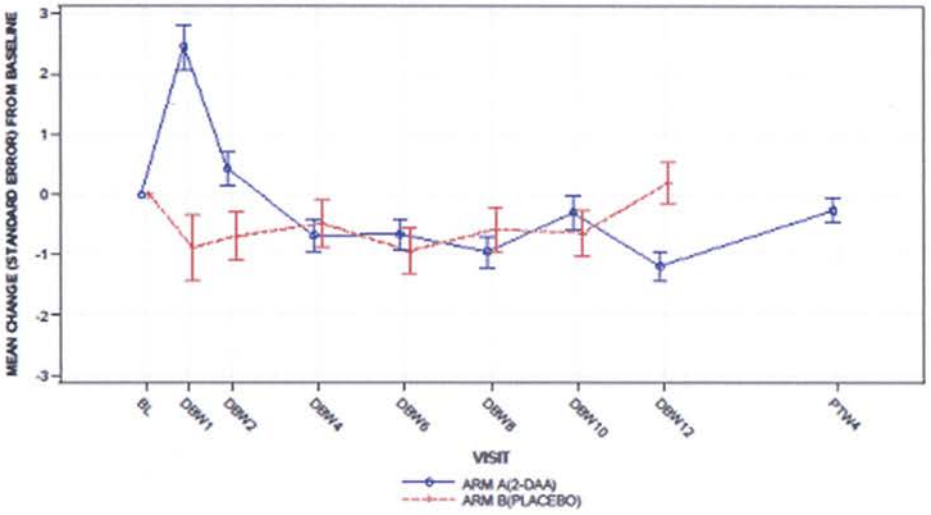
2.7.4.3.2.2.1 総ビリルビンのベースラインからの平均変化

国内第 III 相及び第 II 相試験：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験

M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期におけるビリルビンのベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.4-4（総ビリルビン）及び図 2.7.4-5（直接及び間接ビリルビン）に示す。DB 治療期に DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 A）では，総ビリルビンのベースラインからの平均変化量がわずかではあるが一過性に増加し，投与 1 週時（+2.4 μmol/L）及び投与 2 週時（+0.4 μmol/L）にピークに達したのに対し，プラセボを投与した被験者（投与群 B）では平均変化量が減少した（投与 1 週時：–0.9 μmol/L，投与 2 週時：–0.7 μmol/L）。これらの差は統計学的に有意であった（投与 1 週時：$P \leq 0.001$，投与 2 週時：$P = 0.024$）。以降の来院時の平均変化量は，投与 10 週時まで両群でわずかに減少した後，プラセボ群でわずかに増加し，投与 12 週時（DAA 2 剤群：–1.2 μmol/L，プラセボ群：+0.2 μmol/L，$P = 0.001$）及び DB 治療期の最終来院時（DAA 2 剤群：–1.2 μmol/L，プラセボ群：+0.2 μmol/L，$P \leq 0.001$）では統計学的有意差が認められた。ベースラインからの平均変化量の変動は，主に間接ビリルビンによるものであった。非盲検下で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められる被験者（投与群 C）でも同様の傾向が認められた。総ビリルビンのベースラインからの平均変化量は，投与 1 週時に+2.4 μmol/L，投与 2 週時に+0.2 μmol/L と増加した後，以降の来院時では減少し，ビリルビン値は全体的に正常に回復する傾向であった。

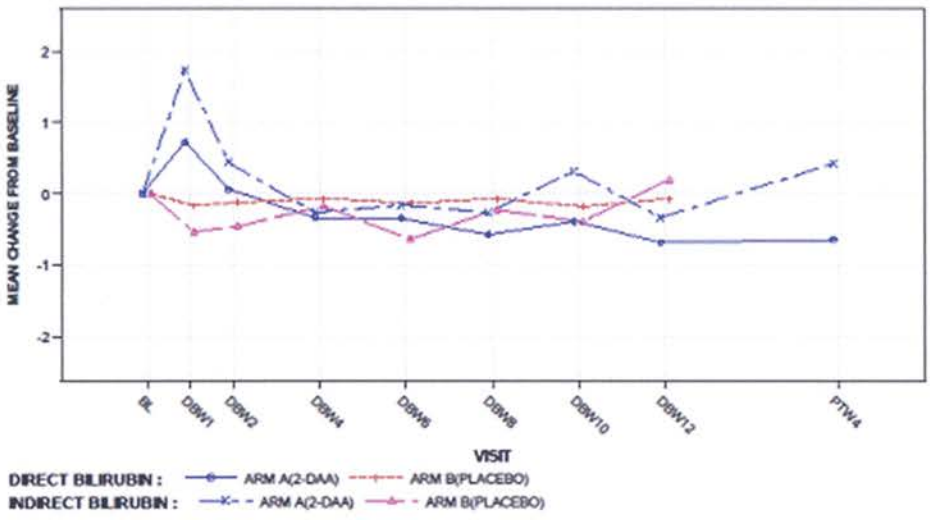
M[redacted]-536 試験では，申請用量で DAA 2 剤を 12 週間併用投与した被験者（投与群 2 + 6）で，総ビリルビンの平均変化量の増加は認められなかった。申請用量で DAA 2 剤を 24 週間併用投与した被験者（投与群 4）では，平均変化量が投与 1 週時にわずかに増加し（+0.1 μmol/L），以降の来院時ではわずかに減少した。

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）



相互参照：M13-004 試験 CSR Figure 14.3__1.1

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）



相互参照：M13-004 試験 CSR Figure 14.3__1.2

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 剤を併用投与した被験者での投与 1 週時の総ビリルビンの平均変化量は，肝硬変の認められない被験者（グループ 1 + 2 + 3）で+0.7 μmol/L，肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）で+3.4 μmol/L であり，わずかに上昇した。これらの上昇は，主に間接ビリルビンによるものであり，総ビリルビンのベースラインからの平均変化量は，以降のすべての来院時でわずかに減少した。

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での総ビリルビンの平均変化量の上昇は，投与 1 週時（+3.4 μmol/L）にピークに達した。これらの上昇は，主に間接ビリルビンによるものであった。以降の来院時では，総ビリルビンの平均変化量はベースラインからわずかに増加又は減少した（平均変化量の範囲：–1.0 – +0.9 μmol/L）。

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

国内第 III 相及び第 II 相試験：M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験

M13-004 試験の治療期中に認められた総ビリルビン値の最高グレードを表 2.7.4-43 に示す。M13-004 試験のサブ試験 1 では，DB 治療期に DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 A）で，グレード 2 の総ビリルビン値が 3.8%（8/213 例）に認められたが，プラセボを投与した被験者（投与群 B）では認められなかった（0/106 例）。サブ試験 1 では，DB 治療期にグレード 3 又は 4 の総ビリルビン値は認められなかった。サブ試験 1 では，非盲検下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 B）で，グレード 2 の総ビリルビン値が 4.7%（5/106 例）に認められた。また，グレード 3 又は 4 の総ビリルビン値は認められなかった。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（投与群 C）で，グレード 2 以上の総ビリルビン値が 9.5%（4/42 例）に認められ，このうち 1 例（2.4%，症例番号 11502）は投与 7 日目にグレード 3 の値を示した。ベースラインが低値又は基準範囲内であった被験者のうち，治療期の最終測定値が基準範囲を超えた被験者はわずかであった（投与群 A：2/212 例［0.9%］，投与群 B：1/105 例［1.0%］，投与群 C：2/35 例［5.7%］）。

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）

	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
総ビリルビン値のグレード	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] 12 週間 N = 106	投与群 C 2-DAA[a] N = 42
グレード 1	18/213 (8.5)	4/106 (3.8)	13/106 (12.3)	10/42 (23.8)
グレード 2	8/213 (3.8)	0/106	5/106 (4.7)	3/42 (7.1)
グレード 3	0/213	0/106	0/106	1/42 (2.4)
グレード 4	0/213	0/106	0/106	0/42
グレード 2 以上	8/213 (3.8)	0/106	5/106 (4.7)	4/42 (9.5)
グレード 3 以上	0/213	0/106	0/106	1/42 (2.4)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= パリタプレビル/r/オムビタスビル；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。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3 4.7.2.1，Table 14.3 4.7.2.2；R&D/15/0416 Table 3 3.12

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認められた総ビリルビン値の最高グレードを表 2.7.4-44 に示す。M[redacted]-536 試験において DAA 2 剤を申請用量で投与した被験者では，グレード 2 の総ビリルビン値が 12 週間投与群（投与群 2 + 6）で 2.8%（1/36 例），24 週間投与群（投与群 4）で 5.6%（1/18 例）に認められた。グレード 3 又は 4 の総ビリルビン値は認められなかった。ベースラインが低値又は基準範囲内であった被験者のうち，治療期の最終測定値が基準範囲を超えた被験者はわずかであった（12 週間投与群：1/33 例［3.0%］，24 週間投与群：0/17 例）。

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）

	例数 (%)	
総ビリルビン値のグレード	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
グレード 1	3/36 (8.3)	2/18 (11.1)
グレード 2	1/36 (2.8)	1/18 (5.6)
グレード 3	0/36	0/18
グレード 4	0/36	0/18
グレード 2 以上	1/36 (2.8)	1/18 (5.6)
グレード 3 以上	0/36	0/18

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__4.5.2.3

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認められた総ビリルビン値の最高グレードを表 2.7.4-45 に示す。国内第 II 相及び第 III 相試験の統合解析集団では，グレード 2 以上の総ビリルビン値が 4.0%（19/471 例），グレード 3 以上の総ビリルビン値が 0.2%（1/471 例）に認められた。総ビリルビン値がグレード 2 以上であった被験者の割合は，肝硬変の認められない被験者（3.5%）と比べて肝硬変の認められる被験者（9.5%）の方が高かった。

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）

	例数 (%) [a]		
総ビリルビン値のグレード	肝硬変なし 2-DAA [b] N = 431	肝硬変あり 2-DAA [c] N = 42	合計 N = 473
グレード 1	40/429 (9.3)	10/42 (23.8)	50/471 (10.6)
グレード 2	15/429 (3.5)	3/42 (7.1)	18/471 (3.8)
グレード 3	0/429	1/42 (2.4)	1/471 (0.2)
グレード 4	0/429	0/42	0/471
グレード 2 以上	15/429(3.5)	4/42 (9.5)	19/471 (4.0)
グレード 3 以上	0/429	1/42 (2.4)	1/471 (0.2)

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__2.1

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）で，グレード 2 の総ビリルビン値が 6.4%（8/125 例）に認められた。肝硬変の認められない被験者では，グレード 3 又は 4 の総ビリルビン値は認められなかった。一方，肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）では，グレード 2 以上の総ビリルビン値が 14.1%（14/99 例）に認められ，このうち 3 例（3.0%）はグレード 3 であった。グレード 3 の異常値については，3 例全例で治療期の最終来院時に改善が認められた。ベースラインが低値又は基準範

囲内であった被験者のうち，治療期の最終測定値が基準範囲を超えた被験者はわずかであった（肝硬変なし：3/119 例［2.5%］，肝硬変あり：0/99 例［0%］）。

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，グレード 2 の総ビリルビン値が 9.7%（3/31 例）に認められた。グレード 3 又は 4 の総ビリルビン値は認められなかった。

2.7.4.3.2.3 その他の血液生化学的検査

2.7.4.3.2.3.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

サブ試験 1（肝硬変の認められない被験者）

M13-004 試験の血液生化学的検査のベースラインからの平均変化量を表 2.7.4-66 及び表 2.7.4-67 に示す。サブ試験 1 の DB 治療期では，すべての来院時で γ-GTP のベースラインからの平均変化量がプラセボ群（投与群 B）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で統計学的に有意に減少し，治療期の最終来院時では，DAA 2 剤併用療法群が–20.5 U/L，プラセボ群が–3.2 U/L であった。Al-P のベースラインからの平均変化量は，投与 1 週時以降のすべての来院時でプラセボ群（投与群 B）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で統計学的に有意に増加し，DB 治療期の最終来院時では，DAA 2 剤併用療法群が 14.5 U/L，プラセボ群が 1.3 U/L であった。Al-P 上昇の程度及び回復可能であったことから，Al-P の変動は臨床的に意義はないと考えられた。

Ca 拮抗薬との薬物相互作用の可能性を考慮し，更に腎機能に関する検討を行った。サブ試験 1 では，腎機能検査値（クレアチニン，クレアチニンクリアランス［以下「CL_{cr}」］，推算糸球体濾過量［以下「eGFR」］）のベースラインからの平均変化量の経時的変化は相対的に安定しており，両群でわずかに減少したが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。eGFR の平均変化量は，ほとんどの場合で DAA 2 剤併用療法群と比べてプラセボ群でより減少したことから，eGFR の低下は DAA 2 剤併用療法と関連性はないと考えられた。また，eGFR の平均変化量でわずかな変動が認められたが，中央検査機関での血清クレアチニン値（eGFR の計算に使用）の測定内変動の範囲内であった（Covance 2014）。更に，投与群 A 及び投与群 B の 10%以上の被験者が，アムロジピン，ロキソプロフェン及び / 又はウルソデオキシコール酸を併用しており，これらの薬剤は腎機能の低下と関連する可能性があることから，DAA 2 剤併用療法との関連性の解釈が複雑になったと考えられた。

ベースラインから DB 治療期の最終来院時までの平均変化量について，血中尿素窒素，無機 P，Mg，Na，K，Cl，重炭酸塩，インスリン，アルブミン又は総たん白では DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められず，臨床的に意義はないと考えられた。尿酸，Ca 及び血糖については，プラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群で統計学的に有意に増加したが，臨床的に意義はないと考えられた。

肝硬変の認められない被験者で，DB 治療期中に CL_{cr}（50 mL/min 未満）及び eGFR（50 mL/min/BSA 未満）の PCS 基準に該当した被験者の割合は，DAA 2 剤併用療法群（CL_{cr}：11.7%，eGFR：7.5%）とプラセボ群（CL_{cr}：8.5%，eGFR：8.5%）の間で統計学的有意差は認め

られなかった。投与群 B の OL 集団において，非盲検での DAA 2 剤投与で PCS 基準に該当した被験者の割合は，クレアチニンクリアランスが 13.2%（14/106 例）及び eGFR が 14.2%（15/106 例）であった。その他の血液生化学的検査では，DB 治療期中に PCS 基準に該当した被験者の割合は 1%未満であった。投与群 B の OL 集団において，非盲検での DAA 2 剤投与でその他の血液生化学的検査では，PCS 基準に該当した被験者の割合は，アルカリフォスファターゼが 2.8%（3/106 例），総ビリルビンが 2.8%（3/106 例）及びカリウムが 1.9%（2/106 例）であった以外は 1%未満であった。

サブ試験 2（肝硬変の認められる被験者）

サブ試験 2 で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められる被験者（投与群 C）では，その他の血液生化学的検査値のベースラインから OL 治療期の最終来院時までの平均変化量でわずかに変動が認められたが，サブ試験 1 で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者（投与群 A）での結果と同様であった。eGFR については，ベースラインから OL 治療期の最終来院時までの平均変化量の変動の程度は，数値的には肝硬変の認められない被験者での平均変化量より小さかった。サブ試験 1 と同様に，eGFR のベースラインからの平均変化量で認められた変動は，中央検査機関での血清クレアチニン値の測定内変動の範囲内であった。肝硬変の認められる被験者では α-フェトプロテインを測定したが，ベースラインから最終来院時までの平均変化量は–14.722 ng/mL と減少した。

肝硬変の認められる被験者で，PCS 基準に該当した被験者の割合は，eGFR（50 mL/min/BSA 未満）が 16.7%，CL_{cr}（50 mL/min 未満）が 19.0%，Al-P（基準値上限の 1.5 倍超）が 11.9%であった。その他の血液生化学的検査では，PCS 基準に該当した被験者は 1 例以下であった。

他の DAA 2 剤併用療法の臨床試験では，CL_{cr} が 50 mL/min 未満（M[redacted]-536 試験及び M[redacted]-998 試験）又は 60 mL/min 未満（M[redacted]-393 試験）の被験者は除外したが，M13-004 試験では，ベースラインの eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2（日本人向けに調整した Modification of Diet in Renal Disease［MDRD］式により算出）以上であれば試験へ組入れた。

このように，ベースラインの腎機能がより低下した被験者を組入れたことにより，本試験で eGFR の PCS 基準に該当した被験者の割合が高くなった可能性が考えられた。

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

M[redacted]-536 試験で DAA 2 剤を申請用量で併用投与した被験者では，ALT 及び AST（2.7.4.3.2.1 項）並びにビリルビン（2.7.4.3.2.2 項）以外の血液生化学的検査値でのベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。

CL_{cr} の PCS 基準（50 mL/min 未満）に該当した被験者の割合は，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 11.1%（2/18 例）であった。CL_{cr} の PCS 基準に該当した被験者 4 例中 2 例（症例番号 9051 及び 9125）で，確定 PCS 値（PCS 基準に該当する検査値が 2 回連続で認められることと定義）が認められた。これらの被験者は 2 例とも 24 週

間投与群であったが，いずれも治験薬投与開始後 12 週間以内に認められたことから，本件は治験薬の投与期間と関連性はないことが示唆された。

eGFR の PCS 基準（50 mL/min/1.73 m^2 未満）に該当した被験者の割合は，12 週間投与群で 2.8%（1/36 例），24 週間投与群で 16.7%（3/18 例）であった。eGFR の PCS 基準に該当した被験者 4 例中 2 例（症例番号 9017 及び 9125）で，確定 PCS 値が認められた。これらの被験者は 2 例とも 24 週間投与群であったが，いずれも治験薬投与開始後 12 週間以内に認められたことから，本件は治験薬の投与期間と関連性はないことが示唆された。

以上より，PCS 基準に該当する CL_{cr} 及び eGFR が認められた割合は，治験薬の投与期間と関連性はないと考えられた。なお，M[redacted]-536 試験では，スクリーニング時の CL_{cr} 値（Cockcroft-Gault 法）が 50 mL/min 以上であれば，試験への組入れは可能であった。このように，ベースラインの腎機能がより低下した被験者を組入れたことにより，本試験での eGFR の PCS 基準に該当した被験者の割合に影響を与えた可能性が考えられた。

K 低値の PCS 基準（3 mmol/L 未満）に該当した被験者の割合は，12 週間投与群（投与群 2 + 6）で 5.6%（2/36 例）であり，24 週間投与群（投与群 4）では該当する被験者はいなかった（0/18 例）。K 低値の 2 例中 1 例（症例番号 9028，投与群 2）は確定 PCS 値を示し，同時に重篤な有害事象（体液貯留，高度）も認められたため，治験薬の投与を中止した。本被験者は，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬であり，低カリウム血症を誘発することが知られているグリチルリチン酸を直近に使用していた。

その他の血液生化学的検査では，PCS 基準に該当した被験者はそれぞれ 1 例以下であった。

2.7.4.3.2.3.3 日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験では，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した被験者の血液生化学的検査で，臨床的に意義のある結果は認められなかった。DAA 2 剤を併用投与した M[redacted]-221 試験の日本人被験者 2 例（症例番号 1205 及び 1207）及び M[redacted]-247 試験の日本人被験者 1 例（症例番号 209）では，総ビリルビンの PCS 基準（基準値上限の 2 倍以上）に該当する検査値が 1 回認められたが，すべて単発の事象で間接ビリルビンによるものであり，基準値上限の 3 倍未満であった。ALT 又は AST では，PCS 基準に該当した被験者は認められなかった。

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

M[redacted]-393 試験では，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者で，ALT 及び AST（2.7.4.3.2.1 項）並びにビリルビン（2.7.4.3.2.2 項）以外の血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者のうち，PCS 基準に該当した被験者の割合は，総ビリルビンで 2.4%（3/125 例），中性脂肪で 3.2%（4/125 例）であった。その他の血液生化学的検査では，PCS 基準に該当した被験者はそれぞれ 2 例以下であった。

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で，その他の血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。血液生化学的検査の各項目でも，PCS 基準に該当した被験者は少なく，いずれも 1 例以下であった。

2.7.4.3.3 尿検査

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

M13-004 試験及び M[redacted]-536 試験では，尿検査で臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.4.3.3.2 日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験では，申請用量以上で DAA 2 剤を併用投与した被験者の尿検査の結果で，特に注目すべき所見は認められなかった。

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

M[redacted]-393 試験及び M[redacted]-998 試験では，尿検査で臨床的に意義のある影響は認められなかった。

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

2.7.4.4.1 バイタルサイン / 心電図

全試験の全投与群で，バイタルサインはおおむね安定して推移した。心電図で臨床的に重要な所見が数例に認められたが，いずれも関連する疾患が治験開始前から認められていた。

2.7.4.4.1.1 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験のサブ試験 1（DB 治療期）では，ベースラインから治療期の最終来院時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍及び体温）の平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。

サブ試験 1 で，DB 治療期に DAA 2 剤併用療法（投与群 A）又はプラセボ（投与群 B）を投与した肝硬変の認められない被験者のうち，PCS 基準に該当した被験者の割合は，収縮期血圧低下（DAA 2 剤群：2.8%，プラセボ群：0.9%）及び拡張期血圧低下（DAA 2 剤群：2.3%，プラセボ群：2.8%）で 2%を超えていたが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。その他のバイタルサインでは，DB 治療期の各時点で PCS 基準に該当した被験者の割合は低かった（1.5%未満）。

サブ試験 2 の肝硬変の認められる被験者（投与群 C）では，PCS 基準に該当した被験者は各バイタルサインで 1 例以下であった。

心電図では，臨床的に重要な異常所見は認められなかった。

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

M[redacted]-536 試験では，ベースラインから治療期の最終来院時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍及び体温）の平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。

申請用量で DAA 2 剤を 12 週間併用投与した被験者（投与群 2 + 6）では，治療期中に PCS 基準に該当した被験者の割合は低く，拡張期血圧低下が 2.8%（1/36 例），拡張期血圧上昇が 2.8%（1/36 例），脈拍数増加が 2.8%（1/36 例），体温上昇が 2.8%（1/36 例）であり，収縮期血圧上昇，収縮期血圧低下，脈拍数減少，体重増加及び体重減少はいずれも 0%（0/36 例）であった。一方，申請用量で DAA 2 剤を 24 週間併用投与した被験者（投与群 4）で PCS 基準に該当した被験者の割合は，収縮期血圧低下が 5.6%（1/18 例），拡張期血圧上昇が 5.6%（1/18 例）であった。

バイタルサインで PCS 基準に該当した検査値の多くは単発の事象であり，臨床的に意義のある傾向は認められなかった。また，心電図で臨床的に重要な異常所見が治療期に 1 例（症例番号 9046），後観察期に 1 例（症例番号 9028）認められた。詳細を以下に示す。

- 症例番号 9046（6[redacted] 歳，女性，投与群 2）は，高血圧及び耐糖能異常の病歴があった。治療期の最終来院時（投与 88 日目）に心室性期外収縮及び非特異的 T 波異常が認められ，治験責任医師により臨床的に重要であると判断された。本事象は有害事象として報告され，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。本被験者はベースライン時に非特異的 T 波異常を伴う心電図の異常所見が認められていたが，治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。その他の心電図所見である，投与 1 日目及び投与 32 日目の下壁心筋梗塞（投与 1 日目は，投与 1 時間後及び 3 時間後に認められたが，投与 6 時間後の心電図は正常であり，異常は認められなかった），並びに投与 2 日目の洞性徐脈は，治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断され，有害事象として報告されなかった。この心電図所見について，治験依頼者は治験開始前から心電図異常が存在していたことを示唆するものと考えた。
- 症例番号 9028（7[redacted] 歳，男性，投与群 2）は，高血圧の病歴があった。投与終了後 10 日目に 1 mm 以上の ST 部分下降が認められ，治験責任医師により臨床的に重要であると判断されたが，有害事象として報告されなかった。本被験者はベースライン時に心電図異常所見が認められたが，治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。心筋虚血又は心筋梗塞は報告されていない。

2.7.4.4.1.3 日本人を対象とした第 I 相試験

第 I 相試験では，いずれの投与群でも，バイタルサインの結果で特に注目すべき所見は認められなかった。本試験期間中，いずれの心電図パラメータについても，臨床的に重要な異常は認められなかった。

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

M[redacted]-393 試験

M[redacted]-393 試験では，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体重及び体温）のベースラインからの平均変化量の経時的変化は小さく，臨床的に重要な傾向は認められなかった。

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，治療期中にバイタルサインの PCS 基準に該当した被験者の割合は低く，拡張期血圧低下が 1.6%（2/126 例），拡張期血圧上昇が 1.6%（2/126 例），心拍数減少が 0.8%（1/126 例），心拍数増加が 0.8%（1/126 例），体重増加が 0.8%（1/126 例）であった。一方，肝硬変の認められる被験者（グループ 7 + 8）でバイタルサインの PCS 基準に該当した被験者の割合は，収縮期血圧低下が 4.0%（4/99 例），収縮期血圧上昇が 4.0%（4/99 例），拡張期血圧低下が 2.0%（2/99 例），拡張期血圧上昇が 4.0%（4/99 例），体重増加が 1.0%（1/99 例），体温上昇が 1.0%（1/99 例）であった。バイタルサインで PCS 基準に該当した検査値の多くは単発の事象であり，臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

高血圧の病歴がある 1 例（症例番号 30170，肝硬変なし）で，臨床的に重要な心電図異常所見として，投与 86 日目に心房細動が認められた。心房細動は，治験責任医師により有害事象として報告された。本事象は，非重篤であり，重症度は軽度で，治験薬との因果関係「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止又は中断には至らなかった。

M[redacted]-998 試験

M[redacted]-998 試験では，ベースラインから各来院時まで，及び治療期の最終来院時から後観察期の各来院時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体重及び体温）の平均変化量は小さく，臨床的に重要な傾向は認められなかった。

個々のバイタルサインについては，RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した被験者（投与群 2）のうち，治療期中に PCS 基準に該当した被験者の割合は，収縮期血圧低下が 6.5%（2/31 例），拡張期血圧低下が 3.2%（1/31 例），拡張期血圧上昇が 6.5%（2/31 例），脈拍数減少が 9.7%（3/31 例），体温上昇が 3.2%（1/31 例）であった。バイタルサインで PCS 基準に該当した検査値の多くは単発の事象であり，臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

M[redacted]-998 試験では，臨床的に重要な心電図異常所見は認められなかった。

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）

M[redacted]-680 試験は，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 間隔の影響を評価する QT/QTc 評価試験であった。パリタプレビルの申請用量は 150 mg であり，リトナビル 100 mg 及びオムビタスビル 25 mg との配合錠である。しかし，定常状態での蓄積性及びパリタプレビルのバイオアベイラビリティが配

*新薬承認情報提供時に置き換え

合錠の方が高いことを考慮し，定常状態でのパリタプレビルの曝露量を配合錠 150 mg と同程度にするため，本試験ではパリタプレビル 200 mg [redacted] 錠及びリトナビル 150 mg を併用で単回投与した。

本試験はプラセボ及び陽性（モキシフロキサシン 400 mg）対照試験であり，以下に示した DAA の治療用量及び治療用量超過用量を設定し，評価した。

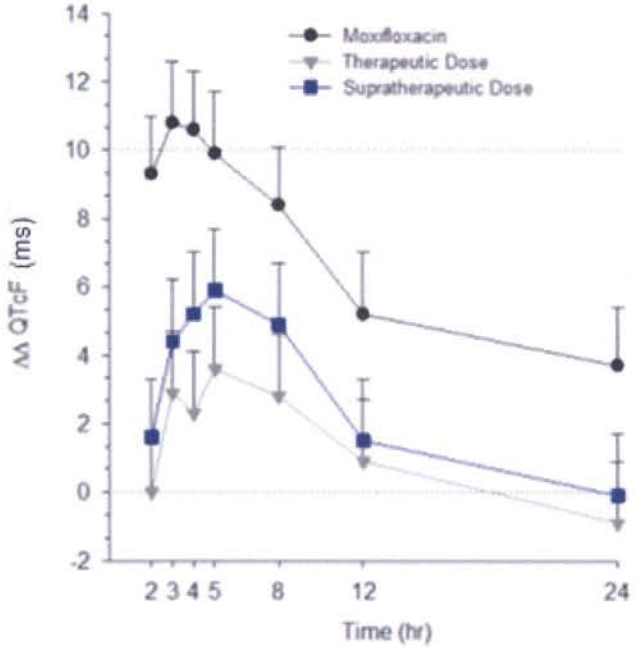
- 治療用量（Therapeutic dose）：パリタプレビル 200 mg [redacted] 錠 + リトナビル 150 mg + オムビタスビル 25 mg + dasabuvir* [redacted] mg
- 治療用量超過用量（Supratherapeutic dose）：パリタプレビル 350 mg [redacted] 錠 + リトナビル 150 mg + オムビタスビル 50 mg + dasabuvir* [redacted] mg

本試験のパリタプレビル及びオムビタスビルの最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）は，日本人健康被験者（第 I 相試験の M[redacted]-771 試験及び M[redacted]-247 試験）及び DAA 2 剤併用療法を行った日本人 HCV 感染患者（第 III 相試験の M13-004 試験）で認められた値よりも高く，特別な患者集団での試験（肝及び腎機能障害患者等）から予測される曝露量及び薬物相互作用（2.7.2.2.9 項及び 2.7.2.3.7.2 項）による曝露量も網羅している。

Fridericia の補正式を用い，時間をマッチさせたベースライン及びプラセボで調整した QTcF（ΔΔQTcF）の投与後時間別の推移を図 2.7.4-6 に示す。DAA 3 剤併用療法では，治療用量及び治療用量超過用量ともに，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH）E14 ガイドラインで規定された QTc 間隔の延長は認められなかった。治療用量で QTcF への作用が最大となったのは，投与 5 時間後の 3.6 ms であり，95%信頼区間上限値は 5.4 ms であった（10 ms 未満）。また，治療用量超過用量で QTcF への作用が最大となったのは，投与 5 時間後の 5.9 ms であり，95%信頼区間上限値は 7.7 ms であった（10 ms 未満）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）



QTcF = Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔
注：時間をマッチさせたベースライン及びプラセボで調整した変化量。
相互参照：M[redacted]-680 試験 CSR Figure 15

DAA 3 剤併用療法では，治療用量及び治療用量超過用量ともに，QTcF 間隔が 450 ms 超又はベースラインからの変化量が 30 ms 超であった被験者は認められなかった。

その他の情報については，2.7.2.2.9 項に記載した。

有害事象の重症度は，中等度の腹痛 1 件を除き，すべて軽度と判断された。報告された有害事象は，各レジメンでおおむね同様であった。死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。個々の被験者での変動，経時的変化，並びにバイタルサイン，心電図及び臨床検査で認められた個々の臨床的に重要な結果など，その他の安全性の結果については，臨床的に意義はないと判断され，有害事象に関連するものや本試験の中止に至ったものはなかった。

外国人被験者を対象に DAA 3 剤併用療法を行ったときの本 QT/QTc 評価試験の結果は，日本人被験者で使用されるパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの併用療法に外挿することができると考えられた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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

有害事象に加え，治験薬と関連性のある有害事象，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象，並びに CTCAE グレード別のヘモグロビン，肝酵素及びビリルビン異常の発現率について，以下の内因性要因を層別因子としてサブ試験 1 の DB 治療期及びサブ試験 2 の OL 治療期について部分集団解析を行った。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上）
- 線維化ステージ（F0–F1，F2，F3 以上）
- ベースラインの血小板数（150000 個/mm^3 未満，150000 個/mm^3 以上）
- IFN 製剤による HCV の治療歴（未治療，既治療）

部分集団解析の結果，いずれの部分集団でも安全性上の特有の問題は認められなかった。

サブ試験 1 では，いずれの部分集団解析でも治療効果に統計学的有意差は認められなかった。しかし，末梢性浮腫の発現率が，プラセボ群（投与群 B）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で統計学的に有意に高かったため，末梢性浮腫の発現率について，部分集団間で更に検討することとした。しかし，多くの部分集団で症例数が少なく，明確な結論は得られなかった。

サブ試験 1 では，DAA 2 剤併用療法群の末梢性浮腫の発現率は，性別の部分集団間で 5.0%以上の差が認められた（女性：7.4% [10/135 例]，男性：1.3% [1/80 例]，表 2.7.4-70）。サブ試験 2 でも，末梢性浮腫の発現率が男性（0% [0/20 例]）と比べて女性（13.6% [3/22 例]）で高かった。また，末梢性浮腫を発現した 14 例全例が Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬と関連する浮腫は，DAA 2 剤併用療法を併用していない状態でも男性と比べて女性の方がより多く発現することが知られている（2.7.4.5.2 項，Sica 2003，Messerli 2002，De La Sierra 2009）。既に知られているリトナビルとの薬物相互作用により（ノービア添付文書），Ca 拮抗薬の血中濃度が上昇した可能性があり，それにより，プラセボ群の女性被験者と比べて DAA 2 剤併用療法群（リトナビルを含む）の女性被験者が Ca 拮抗薬の血管拡張作用をより強く受けた可能性があると考えられた。Ca 拮抗薬を併用時の浮腫の発現率については，2.7.4.5.2.1 項に詳細を記載した。

また，サブ試験 1 の末梢性浮腫の発現率は，年齢の部分集団間でも 5.0%以上の差が認められ，65 歳以上（8.1% [7/86 例]）と比べて 65 歳未満（3.1% [4/129 例]）の方が低かった（表 2.7.4-71）。サブ試験 2 では逆の傾向が認められ，末梢性浮腫の発現率は 65 歳未満（9.5% [2/21 例]）と比べて 65 歳以上（4.8% [1/21 例]）の方が低かったことから，偶発的所見である可能性が示唆された。しかし，症例数が少なかったことから，明確な結論は得られなかった。

サブ試験 1 の DAA 2 剤併用療法群の他の部分集団間では，末梢性浮腫の発現率の差は 5.0%未満であった。

これより，肝硬変の認められない被験者では，性別，年齢，BMI，ベースラインの線維化ステージ，HCV の前治療歴又はベースラインの血小板数に関連する安全性上の特有の問題は認められなかった。末梢性浮腫は，肝硬変の認められない被験者では 65 歳未満と比べて 65 歳以上で，男性と比べて女性でより発現率が高かったが，これらの結果は主に Ca 拮抗薬の併用に関連するものと考えられた。しかし，多くの部分集団で症例数が少なかったことから，明確な結論は得られなかった。

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

M[redacted]-393 試験では，治験薬と関連性のある有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象，投与中止又は中断に至った有害事象，並びに CTCAE グレード別のヘモグロビン，肝酵素及びビリルビン異常の発現率について，性別，年齢及び人種を因子として部分集団解析を行った。その結果，一部の部分集団では症例数が少なかったため，明確な結論は得られなかったが，部分集団で安全性上の特有の問題は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 腎機能障害患者での安全性（M[redacted]-193 試験）

M[redacted]-193 試験の結果より，HCV に感染した軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者では，DAA の用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.2.8 項）。

第 I 相試験の M[redacted]-193 試験は，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 式により算出した CL_{cr} で評価）を対象に，DAA 2 剤及び DAA 3 剤を非絶食下で単回併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する非盲検，2 期構成の試験であった。成人被験者 24 例（男性 21 例，女性 3 例）が登録され，試験を完了した。

軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者，並びに腎機能正常者において，DAA 2 剤を単回併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。死亡，重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも軽度又は中等度と判断され，自然に消失した。

臨床検査値異常は，被験者の腎機能障害を反映したものであった。DAA 2 剤併用療法のレジメン間で，安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。また，本試験期間中に認められた有害事象又は臨床検査値異常の分布に特定の傾向は認められず，新たな安全性の問題も認められなかった。

回帰分析の結果，腎機能障害を有する被験者と腎機能正常者の間で，DAA 2 剤を併用投与時の DAA の曝露量に最大で± 25%の差が認められた。DAA 2 剤を併用投与時のリトナビルの曝露量は，腎機能障害を有する被験者の方が腎機能正常者より最大で 108%高かった。腎機能障害を有する被験者（腎機能障害の程度は問わない）における非結合型分率（% fu）は，腎機能正常者と同程度であった。腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常者における DAA 及びリトナビルの未変化体の尿中排泄率（% fe）は極めて低く（2%以下），臨床的に重要ではなかった。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害患者での安全性（M[redacted]-215 試験）

M[redacted]-215 試験の結果より，重度の肝機能障害を有する被験者ではパリタプレビルの曝露量が著しく高かったため，重度の肝機能障害患者にパリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの DAA 2 剤併用療法は使用しないこととした（2.7.2.2.8 項）。

M[redacted]-215 試験は，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［A：軽度，B：中等度，C：重度］で評価）を対象に，DAA 3 剤を非絶食下で単回併用投与したときの薬物動態及び安全性を評価する非盲検試験であった。成人被験者 24 例（男性 18 例，女性 6 例）が登録され，本試験を完了した。

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者において，パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の DAA 3 剤併用療法の単回投与は安全であり，忍容性は良好であった。いずれの投与群でも，検討したレジメンの忍容性は良好であった。本試験期間中，臨床的に重大なバイタルサイン，心電図又は臨床検査値は認められなかった。死亡，重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象も認められなかった。また，投与群間で有害事象プロファイルに差は認められなかった。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者での DAA の曝露量の変動は臨床的に重要と判断されなかったため，HCV に感染した軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する DAA の用量調節は不要であると考えられた。重度の肝機能障害を有する被験者でのオムビタスビル及びリトナビルの曝露量の変動は臨床的に重要と判断されなかったが，パリタプレビルの曝露量は重度の肝機能障害を有する被験者で有意に高かった。このため，HCV に感染した重度の肝機能障害患者では，オムビタスビル又はリトナビルの用量調節は不要であるが，パリタプレビルはリトナビル及びオムビタスビルとの配合錠であるため，オムビタスビル及びリトナビルを減量せずにパリタプレビルのみを減量することは不可能である。したがって，重度の肝機能障害患者には，パリタプレビル/リトナビル，オムビタスビル及び dasabuvir* の DAA 3 剤併用療法は使用しないこととした。また，本試験の結果をパリタプレビル/リトナビル + オムビタスビルの DAA 2 剤併用療法に外挿できると考えられた。これより，重度の肝機能障害患者には，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの DAA 2 剤併用療法は使用しないこととした。

2.7.4.5.2 外因性要因

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

主要解析時（サブ試験 1 の DB 治療期及びサブ試験 2 の OL 治療期）に，Ca 拮抗薬及び肝庇護剤の使用を外因性の層別因子として部分集団解析を行った。更に，サブ試験 1 の OL 治療期（投与群 B）に関して，承認申請後の追加報告書の作成を目的とした解析時に，Ca 拮抗薬の使用に関して浮腫関連事象の部分集団解析を行った。

*新薬承認情報提供時に置き換え

Ca 拮抗薬の使用

Ca 拮抗薬と DAA 2 剤併用療法の間に薬物相互作用の可能性があること，また，末梢性浮腫の発現率がプラセボ群（投与群 B）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）で統計学的に有意に高かったことから，浮腫関連事象（末梢性浮腫，顔面浮腫，浮腫及び肺水腫等）の発現率について，Ca 拮抗薬の使用の有無を因子として部分集団解析を行った（ノルバスク添付文書，ノービア添付文書）。

M13-004 試験のサブ試験 1 の DB 治療期及びサブ試験 2 の OL 治療期中に，約 1/4 の被験者が Ca 拮抗薬を併用していた（投与群 A：23.7%［51/215 例］，投与群 B：22.6%［24/106 例］；投与群 C：23.8%［10/42 例］）。DAA 2 剤併用療法を行った被験者では，サブ試験 1（投与群 A）の DB 治療期での末梢性浮腫の発現率は，Ca 拮抗薬を併用した被験者が 21.6%（11/51 例）であり，併用しなかった被験者では発現しなかった（0/164 例）。また，サブ試験 2（投与群 C）での発現率は，Ca 拮抗薬を併用した被験者が 30.0%（3/10 例）であり，併用しなかった被験者では発現しなかった（0/32 例）。同様に，すべての浮腫関連事象を合わせた発現率は，投与群 A では Ca 拮抗薬を併用した被験者が 25.5%（13/51 例），併用しなかった被験者が 1.2%（2/164 例），投与群 C では，Ca 拮抗薬を併用した被験者が 40%（4/10 例）であり，併用しなかった被験者では発現しなかった（0/32 例）。

これより，Ca 拮抗薬の併用が浮腫関連事象の発現に関連する最も重要な外因性要因であることが示唆された。

Ca 拮抗薬を併用していた被験者の割合は DB 治療期（投与群 A）と OL 治療期（投与群 B）で同様であった（DB 治療期：23.7%［51/215 例］，OL 治療期：21.7%［23/106 例］）。DB 治療期あるいは OL 治療期に末梢性浮腫を発現したすべての被験者が Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬を併用していた被験者では，末梢性浮腫の発現率は DB 治療期と OL 治療期で同様であった（DB 治療期：21.6%［11/51 例］，OL 治療期：17.4%［4/23 例］）。浮腫関連事象の発現率も DB 治療期と OL 治療期で同様であった（DB 治療期：25.5%［13/51 例］，OL 治療期：21.7%［5/23 例］）。一方，Ca 拮抗薬を併用していない被験者では DB 治療期（投与群 A）でも OL 治療期（投与群 B）でも末梢性浮腫の発現は認められず，浮腫関連事象の発現率も低かった（DB 治療期：1.2%［2/164 例］，OL 治療期：0%［0/83 例］）。これらの結果から，Ca 拮抗薬の併用が浮腫関連事象の発現に関連していることが示唆された。

浮腫関連事象の発現と Ca 拮抗薬の投与量との関連を検討するために，Ca 拮抗薬の併用投与していた被験者での浮腫関連事象の発現率に関して Ca 拮抗薬の投与量（低用量 vs 低用量より高い用量）を評価した。表 2.7.4-46 に示すように，Ca 拮抗薬を併用していた被験者 74 例中（投与群 A：51 例，投与群 B：23 例），28 例（37.8%）が Ca 拮抗薬を低用量で併用していた（投与群 A：20/51 例［39.2%］，投与群 B：8/23 例［34.8%］）。Ca 拮抗薬を低用量で投与していた被験者 28 例中 3 例（10.7%）に浮腫関連事象の発現が認められ（投与群 A：2/20 例［10%］，投与群 B：1/8 例［12.5%］），一方，Ca 拮抗薬を低用量より高い用量で併用していた被験者 46 例中 15 例（32.6%）に浮腫関連事象の発現が認められた（投与群 A：11/31 例［35.5%］，投与群 B：4/15 例［26.7%］）。

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）

		Ca 拮抗薬併用 N = 74	
	Ca 拮抗薬非併用 N = 247	低用量の Ca 拮抗薬 [a] N = 28	低用量より高い用量の Ca 拮抗薬 [a] N = 46
浮腫関連事象の発現なし [b] (末梢性浮腫を含む)	245 (99.2)	25 (89.3)	31 (67.4)
浮腫関連事象を発現 [b] (末梢性浮腫を含む)	2 (0.8)	3 (10.7)	15 (32.6)
末梢性浮腫	0	3 (10.7)	12 (26.1)

a. Ca 拮抗薬の投与量は浮腫関連事象発現時の用量とした。ただし浮腫関連事象の発現がなかった被験者では，試験期間の 50%を上回る期間に投与した量とした。低用量とはそれぞれの添付文書に記載されている低用量と定義した。

b. 浮腫関連事象は，末梢性浮腫，浮腫，顔面浮腫，肺水腫を含む。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3 1.32.8.1；M13-004 試験 R&D/15/0416 Table 3 3.5, Table 3 3.6.1

肝硬変の認められない被験者では，Ca 拮抗薬の用量にかかわらず，浮腫関連事象で重篤な有害事象，グレード 3 以上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。

以上の結果より，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬との併用した肝硬変の認められない被験者での，浮腫関連事象の発現率は，Ca 拮抗薬を低用量で併用した被験者（添付文書（案）に記載）の方が，低用量より高い用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者と比べて低いことが示された。したがって，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬の併用が必要な患者では Ca 拮抗薬の低用量での併用が安全性管理の選択肢となり得ることが示された。

パリタプレビルの投与量及び DAA 2 剤の投与期間に関わらず国内第 II 相及び III 相試験（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）の統合解析においても同様の結果であった。

肝庇護剤の使用

国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験では，肝庇護剤（グリチルリチン酸又は甘草含有製剤等）の併用は禁止されていた。しかし，国内第 III 相試験の M13-004 試験では，標準的な治療に合わせ，既に服用していた肝庇護剤の投与を継続できるようにするため，肝庇護剤の使用が可能であった。このため，有害事象，治験薬と関連性のある有害事象，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象，並びに CTCAE グレード別のヘモグロビン，肝酵素及びビリルビン異常の発現率について，ベースラインの肝庇護剤の使用の有無を外因性の層別因子として部分集団解析を行った。

その結果，肝庇護剤の使用の有無に基づく解析では，安全性上の特有の問題は認められなかった。また，いずれの部分集団解析でも，統計学的有意差は認められなかった。

M13-004 試験では，各投与群の半数以上の被験者がベースラインで肝庇護剤を併用していた（投与群 A：57.2% [123/215 例]，投与群 B：57.5% [61/106 例]，投与群 C：90.5% [38/42 例]）。サブ試験 1 の DAA 2 剤併用療法群（投与群 A）では，有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び末梢性浮腫の発現率が，肝庇護剤を併用しなかった被験者（全有害事象：60.9%，グレード 3 以上：2.1%，末梢性浮腫：2.2%）と比べて併用した被験者（全有害事象：74.8%，グレード 3 以上：8.1%，末梢性浮腫：7.3%）で数値的に高かった。しかし，治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は中断に至った有害事象の発現率については，肝庇護剤を併用した被験者と併用しなかった被験者で，臨床的に重要な差は認められなかった。サブ試験 2 では，肝庇護剤を併用しなかった被験者が 4 例しかいなかったため，比較検討することは意味がないと考えた。

グリチルリチン酸又は甘草含有製品は，鉱質コルチコイド作用によりアンジオテンシン・アルドステロン系を阻害するため，水分及びナトリウムの貯留並びに浮腫と関連する可能性があるとの報告がある（Johns 2009，Kanda 2004）。この阻害作用により，サブ試験 1 の投与群 A での有害事象及び末梢性浮腫の発現率が，肝庇護剤を併用しなかった被験者と比べて併用した被験者で数値的に高くなった可能性がある。

これより，肝庇護剤の使用に関連する安全性上の特有の問題は認められなかった。また，末梢性浮腫の発現率で差が認められたが，この結果は主に Ca 拮抗薬の併用に関連するものと考えられた。

2.7.4.5.2.2 食事の影響（M[redacted]-771 試験）

M[redacted]-771 試験の結果（2.7.2.3.5.1 項）より，日本人被験者にはパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を食後に投与する必要があると考えられた。

M[redacted]-771 試験は，日本人健康被験者を対象に，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を投与したときのパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する第 I 相，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。日本人健康成人男性 20 例が登録され，本試験を完了した。

日本人被験者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル配合錠を高脂肪の朝食摂取後に投与したときの食事の影響は，外国人被験者に中程度又は高脂肪の朝食摂取後に投与したときの食事の影響と同程度であった。また，本試験の日本人被験者で認められたパリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの曝露量は，日本人被験者を対象に海外で実施した試験で認められた曝露量と同様であった。

検討したレジメンの忍容性はおおむね良好であった。本試験期間中，臨床的に重大なバイタルサイン，心電図，臨床検査値又は身体所見は認められなかった。死亡，その他の重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象も認められなかった。また，報告された有害事象に特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

パリタプレビルは主に CYP3A4 による代謝を受けるほか，CYP3A5 でも代謝される。オムビタスビルの代謝経路はアミド加水分解とそれに続く酸化的代謝である。リトナビルは主に CYP3A による代謝を受けるほか，CYP2D6 でも代謝される。DAA 2 剤併用療法は，ケトコナゾールの曝露量を最大 2 倍に上昇させるため，DAA 2 剤併用療法と併用する際は，ケトコナゾール又はイトラコナゾールの用量を 200 mg/日未満に制限する必要がある。

パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルは P 糖たん白質（以下「P-gp」）の基質であり，パリタプレビルは Breast cancer resistance protein（以下「BCRP」）及び OATP1B1/B3 の基質でもある。パリタプレビルは OATP1B1/B3 の阻害剤であり，パリタプレビル及びリトナビルは P-gp 及び BCRP の阻害剤である。また，オムビタスビル及びパリタプレビルはウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（以下「UGT」）1A1 の阻害剤であり，リトナビルは CYP3A4 の阻害剤である。パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを，UGT1A1 の基質並びに CYP3A4，P-gp，BCRP 及び OATP1B1/B3 の基質に感受性のある薬剤と併用すると，それらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

DAA 2 剤併用療法を CYP3A の誘導作用を有する薬剤と併用すると，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの血漿中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある。

12 週間の治療期間中の投薬管理のため，HCV 感染患者にパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと同時に処方されやすい多数の薬剤について，薬物相互作用試験 25 試験でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの薬物相互作用プロファイルを検討した。相互作用の機序及び程度の詳細については，2.7.2 項に記載した。

2.7.4.5.3.1 禁忌

DAA 2 剤併用療法を検討した試験結果より，CYP3A の基質に感受性のある薬剤は DAA 2 剤併用療法と併用すると血漿中濃度が上昇し，重篤な又は生命に危険を及ぼすような有害事象が発現しやすくなるおそれがあるため，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルとは併用しない。また，DAA 2 剤併用療法を CYP3A の誘導作用を有する薬剤と併用すると，パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルの血漿中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがあるため，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルとは併用しない。

DAA 2 剤併用療法の薬物動態及び安全性の結果より，エファビレンツ及びカルバマゼピンは，DAA 2 剤併用療法との併用を禁忌とする。禁忌とする薬剤は以下のとおりである。

リバーロキサバン，ブロナンセリン，アゼルニジピン，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン，シンバスタチン，アトルバスタチン，ピモジド，シルデナフィル（肺動脈性肺高血圧症），タダラフィル（肺動脈性肺高血圧症），バルデナフィル，リオシグアト，トリアゾラム，ミダゾラム（静脈内投与），カルバマゼピン，フェニトイ

ン，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，エチニルエストラジオール含有製剤

2.7.4.5.3.2　投与量の調節が必要な併用薬

パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルと同時に処方されやすい薬剤及び一般的に薬物相互作用の検討に用いられる薬剤について，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルとの薬物相互作用試験を行った。また，HCV と HIV との重複感染患者又は肝移植患者などの特別な患者集団での推奨用量を検討するため，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビル及び抗レトロウイルス剤又は免疫抑制剤を用いた薬物相互作用試験も行った。

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を表 2.7.4-47 に示す。DAA 2 剤併用療法とこれらの薬剤との併用は注意することとする。

パリタプレビル及びオムビタスビルの曝露量（C_{max} 及び濃度－時間曲線下面積［以下「AUC」］）の変化が 0.5–2.0 倍であったものは臨床的に意義がないと考えられたことから，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの投与量を調節する必要ない。特に記載しない限り，表 2.7.4-47 に記載した薬剤を併用する場合は，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの投与量を調節する必要はない。

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

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響[a]	臨床的な注意事項
アゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール (国内未発売) イトラコナゾール等	↑ パリタプレビル ↑ リトナビル ↑ オムビタスビル ↑ アゾール系抗真菌薬	本剤と併用する場合は注意が必要である。イトラコナゾール高用量（200 mg/日を超える）との併用は推奨されない。
アゾール系抗真菌薬 ボリコナゾール	↓ ボリコナゾール*	本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価によりボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること。あるいは他の抗真菌療法を考慮すること。
シクロスポリン	↑ パリタプレビル ↑ シクロスポリン	シクロスポリン通常 1 日量 1/5 の 1 日 1 回投与から開始し，シクロスポリンの血中濃度をモニタリングしながら適宜増減すること。
ダルナビル (1 日 1 回投与)	↑ パリタプレビル	本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと。
ダルナビル / リトナビル (1 日 2 回投与)	↓ ダルナビル (C_{trough})	本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。 本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること。
ジゴキシン	↑ ジゴキシン	ジゴキシンを 30%–50%減量し，適切なジゴキシンの血中濃度モニタリングと用量調節を行うこと。
フルチカゾン	↑ フルチカゾン**	クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。
サルメテロール	↑サルメテロール**	サルメテロールの副作用に対するモニタリングを行うこと。
ロスバスタチン	↑ パリタプレビル ↑ ロスバスタチン	ロスバスタチンの 1 日最大量は 5 mg とすること。 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。
プラバスタチン	↑ パリタプレビル ↑ プラバスタチン	プラバスタチンの 1 日最大量は 10 mg とすること。 横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響[a]	臨床的な注意事項
ピタバスタチン	↑ピタバスタチン***	横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。ピタバスタチンは最小用量とすること。
フルバスタチン	↑フルバスタチン***	横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。フルバスタチンの1日最大量は20 mgとすること。
Ca拮抗薬 アムロジピン ニフェジピン等**	↑ Ca拮抗薬	臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際しては十分注意すること。Ca拮抗薬は低用量から開始すること。
タクロリムス	↑ タクロリムス	タクロリムス0.5 mg週1回投与から開始し，タクロリムスの血中濃度をモニタリングしながら適宜増減すること。
フロセミド	↑ フロセミド (C_{max})	併用に際しては十分注意すること。臨床反応に基づき，フロセミドを最大50%まで減量することを考慮すること。
エレトリプタン	↑エレトリプタン**	併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこと。エレトリプタンの1日最大量は20 mgとすること。
アルプラゾラム	↑ アルプラゾラム (AUC)	併用に際しては十分注意すること。臨床反応に基づきアルプラゾラムの減量を考慮すること。
ジアゼパム クロラゼプ酸	↓ ジアゼパム及びノルジアゼパム (AUC)	臨床反応に基づきジアゼパムクロラゼプ酸の増量を考慮すること。
クエチアピン	↑ クエチアピン**	クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用は推奨されない。併用する場合はクエチアピンを通常使用量の1/6に減量し，クエチアピンの副作用に対するモニタリングを行うこと。
アミオダロン ベプリジル キニジン プロパフェノン**	↑アミオダロン ↑ベプリジル ↑キニジン ↑プロパフェノン	これら薬剤の血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。
オメプラゾール	↓ オメプラゾール	必要に応じてオメプラゾールを増量すること。
グリチルリチン酸含有製剤	↑ グリチルリチン酸 (AUC)	併用に際しては十分注意すること。
アタザナビル アタザナビル / リトナビル ロピナビル / リトナビル	↑ パリタプレビル	本剤との併用は推奨されない。
リルピビリン	↑ リルピビリン	本剤との併用は推奨されない。
リファブチン	↑リファブチン**	リファブチンの通常1日300 mgを3/4まで減

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響[a]	臨床的な注意事項
		量して使用する（1 日おき又は 1 週間に 3 度に最大 150 mg）。

AUC = 濃度－時間曲線下面積；C_{max} =最高血漿中濃度；C_{trough} = トラフ濃度；DAA = 直接作用型抗ウイルス剤

a. 矢印の方向は曝露量の変化の方向を示す（C_{max} 及び AUC）：
↑ =20%超の上昇，↓ =20%超の低下

* 本剤とボリコナゾールの薬物相互作用は検討していない。リトナビルと併用時にボリコナゾールの血漿中濃度が低下することが報告されている。

** 本剤とこれらの薬剤の薬物相互作用は検討していない。これらの薬剤は CYP3A で代謝されるため，リトナビル等の CYP3A 阻害剤と併用時に曝露量が増加するおそれがある。

*** 本剤とこの系統の薬剤の薬物相互作用は検討していない。パリタプレビルの OATP 阻害作用により，この系統の薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

2.7.4.5.3.3 投与量の調節が必要ない併用薬

以下の薬剤は，本剤との併用において投与量を調節する必要はない。

ウルソデオキシコール酸，グリチルリチン，ゲムフィブロジル，ブプレノルフィン，メサドン，ナロキソン，デュロキセチン，エスシタロプラム，ノルエチンドロン，テノホビル，エムトリシタビン，ラルテグラビル，ワルファリン及びゾルピデム。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊婦の使用

本剤における妊婦のデータは限られている。動物においてはパリタプレビル / リトナビル（マウス，ラット），オムビタスビル（マウス，ウサギ）及び本剤の薬理活性を示さない主代謝物（M29，M36）（マウス）で胚胎児発生に影響は認められていない。妊娠中は本剤の使用は避けることが望ましい。

授乳中の婦人には治療上の有益性と乳児への副作用の可能性を考慮し，授乳を避けさせるか本剤を投与しないこと（本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験［ラット］で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている。授乳ラットでは主としてパリタプレビル，パリタプレビル加水分解物質 M13，オムビタスビル未変化体が認められたが，乳児への影響はなかった。）。

2.7.4.5.4.1.1 臨床開発中の妊娠情報

本申請に含まれる評価資料の第 I 相試験，国内第 II 相試験の M[redacted]-536 試験，国内第 III 相試験の M13-004 試験及び参考資料とした海外第 II 相試験のいずれにおいても，妊娠の報告はなかった。HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人被験者を対象とした臨床開発プログラムでは，国内第 III 相試験の M[redacted]-153 試験で，妊娠が 1 件報告された。本被験者は流産したと報告があったが，

本件は治験薬初回投与日以前に発現したと考えられた。本事象は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

DAA 3 剤併用療法の臨床開発プログラムでは，妊娠が 7 件報告された。これらの被験者の転帰を以下に示す。

- 先天性異常のない健康児を出産した被験者 4 例：DAA 3 剤併用療法 + RBV を投与した 1 例（M[redacted]-646 試験）は，投与終了後 8 週時の妊娠検査結果が陽性であった（出産は海外 ISS が作成された後に報告された）。パリタプレビル/リトナビル + オムビタスビル + dasabuvir* + RBV を投与した 1 例（M[redacted]-652 試験）は，投与終了後 24 週時の妊娠検査結果が陽性であった。パリタプレビル/リトナビル + dasabuvir* + RBV を投与した 1 例（M[redacted]-746 試験）では，投与終了約 8 ヵ月後に妊娠が報告された。RBV 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した 1 例（M[redacted]-389 試験）は，妊娠検査結果が陽性であったため，本試験を中止した。
- 妊娠 12 週以内に自然流産した被験者 2 例：RBV 非併用下で DAA 3 剤併用療法 + リルピビリンを投与した 1 例（M[redacted]-782 試験）は投与終了後 25 日目に，DAA 3 剤併用療法を行った他の 1 例（M[redacted]-961 試験）は投与終了後 137 日目に自然流産した。自然流産のうち，1 例は治験責任医師により DAA との関連性があると判断され，もう 1 例は DAA 3 剤併用療法及びリルピビリンと関連性があると判断された。
- 人工妊娠中絶した被験者 1 例：DAA 3 剤併用療法を行った被験者（M[redacted]-002 試験）が投与終了後 162 日目に妊娠を報告し，投与終了後 171 日目に人工妊娠中絶を行った。

妊婦を対象とした DAA 2 剤併用療法の臨床試験は実施していない。パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルの動物試験では，胚・胎児発生への影響は認められていない。パリタプレビル/リトナビルは検討した最高投与量で，最高推奨臨床用量でのヒト曝露量の 46–114 倍（マウス）又は 4–10 倍（ラット）であった。オムビタスビルは検討した最高投与量で，最高推奨臨床用量でのヒト曝露量の 19 倍（マウス）又は 3 倍（ウサギ）であった。生殖発生に関する動物試験の結果からヒトでの反応を必ずしも予測できるとは限らないことから，妊娠中はパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの使用を避けることが望ましい。

2.7.4.5.4.2 授乳時の使用

パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルがヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルに子宮内曝露されたラットの出生児では，出生時体重への影響は認められなかった。また，パリタプレビル/リトナビル又はオムビタスビルを投与された母動物から授乳した場合でも，体重増加に対する影響は認められなかった。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行すること，また，乳幼児期の発育に対するパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの影響は明らかではないことから，治療上の有益性と乳児への副作用の可能性を考慮し，授乳を避けるかパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与しないこととする。

2.7.4.5.5 過量投与

健康被験者に単回又は反復投与したパリタプレビル，パリタプレビル/リトナビル及びオムビタスビルの最高用量と，その際に認められた重要な安全性の結果を表 2.7.4-48 に示す。これらの試験では，特定の毒性は認められなかった。また，基本語で「過量投与」に該当する有害事象は報告されていない。過量投与が発生した場合，副作用又は有害な影響の徴候・症状がないか当該患者を慎重に観察し，直ちに適切な対症療法を行うこととする。

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

試験の種類 治験薬	最高用量を投与した試験 (用量)	主な安全性の結果
日本人被験者を対象とした単回投与試験		
パリタプレビル/r/オムビタスビル	M[redacted]-505 試験 (150/100/25 mg)，N = 24 試験	有害事象が 14 例に認められた (霧視，腹部不快感，便秘，下痢，胃食道逆流性疾患，悪心，嘔吐，胸部不快感，疲労，節足動物咬傷，低血糖症，浮動性めまい，頭痛，神経根障害，振戦，呼吸困難及び皮膚刺激) 。臨床検査では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
パリタプレビル/r (パリタプレビル最高用量及びリトナビル最高用量)	M[redacted]-688 試験 (250/100 mg)，N = 10	有害事象が 2 例に認められた (血管穿刺部位疼痛及びウイルス性上気道感染) 。臨床検査では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
外国人被験者を対象とした単回投与試験		
パリタプレビル/r + オムビタスビル +dasabuvir*	M[redacted]-990 試験 (パリタプレビル 400 mg + リトナビル 100 mg + オムビタスビル 100 mg + dasabuvir* [redacted] mg)，N = 12	有害事象が 3 例に認められた (腹痛，浮動性めまい及び呼吸障害) 。臨床検査値では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
	M[redacted]-680 試験 (パリタプレビル 350 mg +リトナビル 150 mg + オムビタスビル 50 mg + dasabuvir* [redacted] mg)，N = 59	有害事象が 5 例に認められた (排便回数減少，悪心，浮動性めまい，頭痛及び傾眠) 。臨床検査値では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
パリタプレビル (リトナビル非併用)	M[redacted]-749 試験 (900 mg)，N = 6	本用量で投与 2 日目及び最終来院時に，AST 及び ALT のベースラインからの平均変化量が増加した ($P \leq 0.032$) 。ただし，PCS 基準に該当した ALT 又は AST 値は認められなかった。
パリタプレビル/r (パリタプレビル最高用量)	M[redacted]749 試験 (400/100 mg)，N = 6	一過性の間接ビリルビンの上昇が認められた。間接ビリルビンの上昇に伴う症状はなく，約 2 日以内に基準範囲内まで回復した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験の種類 治験薬	最高用量を投与した試験 (用量)	主な安全性の結果
パリタプレビル/r (リトナビル最高用量)	M[redacted]-749 試験 (100/200 mg), N = 6	本用量で認められた有害事象は 1 件 (軽度の発熱) のみであった。
オムビタスビル	M[redacted]-116 試験 (350 mg), N = 6	MTD は決定されなかった。有害事象は軽度で，自然に治癒し，発現期間は短かった。用量増加に伴い有害事象の発現数が増加する傾向は認められなかった。
日本人被験者を対象とした反復投与試験		
パリタプレビル/r + オムビタスビル	M[redacted]-221 試験 (パリタプレビル/r 250/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 14 日間), N = 6	有害事象が 2 例に認められた (回転性めまい，悪心，疲労及び頭痛) 。臨床検査では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
パリタプレビル/r	M[redacted]-221 試験 (パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回 14 日間), N = 6	有害事象は認められなかった。主に間接ビリルビンに起因するグレード 3 の総ビリルビンの増加が 2 例に認められたが，パリタプレビル/r の投与継続中に改善したため，投与 15 日目から 21 日目にオムビタスビル 25 mg を追加投与した。
オムビタスビル	M[redacted]-181 試験 (200 mg 1 日 1 回 7 日間), N = 6	有害事象が 2 例に認められた (腹痛及びウイルス感染) 。臨床検査では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
外国人被験者を対象とした反復投与試験		
パリタプレビル/r + オムビタスビル + dasabuvir*	M[redacted]-187 試験 (パリタプレビル/r 250/100 mg 1 日 1 回 + オムビタスビル 200 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 21 日間), N = 12	オムビタスビル (200 mg 1 日 1 回) 及び dasabuvir* ([redacted]mg 1 日 2 回) との併用でパリタプレビル/r 250/100 mg を 1 日 1 回投与した場合，ALT が上昇する可能性がある。
パリタプレビル/r + オムビタスビル	M[redacted]-221 試験 (パリタプレビル/r 250/100 mg + オムビタスビル 25 mg 1 日 1 回 14 日間), N = 6	有害事象が 5 例に認められた (黄疸眼，腹痛，アフタ性口内炎，悪心，黄疸，胃腸炎，転倒，浮動性めまい，頭痛，咽喉乾燥，紅斑及び多汗症) 。臨床検査では，臨床的に意義のある傾向や重大な傾向は認められなかった。
パリタプレビル/r	M[redacted]-861 試験 (300/100 mg 1 日 1 回 14 日間), N = 8	用量制限毒性は認められなかった。一過性かつ無症候性の血中ビリルビンの上昇が認められた。その際，直接ビリルビンやその他の肝機能検査値の上昇は認められず，血中ビリルビンの上昇はパリタプレビルの投与継続中に消失した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

試験の種類 治験薬	最高用量を投与した試験 (用量)	主な安全性の結果
オムビタスビル	M[redacted]116 試験 (200 mg 1 日 1 回 10 日間), N = 8	MTD は決定されなかった。有害事象は軽度で，自然に治癒し，発現期間は短かった。用量増加に伴い有害事象の発現数が増加する傾向は認められなかった。

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 ; MTD = 最大耐量 ; PCS = 臨床的に意義があると判断する ; r = リトナビル

2.7.4.5.6 薬物乱用

非臨床試験の結果から，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルに乱用性はないと考えられる。また，dasabuvir* 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した場合の乱用性について，非臨床試験で以下の検討を行った。

- げっ歯類を用いて，定量的全身オートラジオグラフィーにより中枢神経系への移行性を検討した。
- *in vitro* での受容体結合試験により，オフターゲット効果がないか確認した。
- げっ歯類を用いて，安全性薬理コアバッテリー試験（中枢神経系 / 神経行動）を実施した。

国内第 III 相試験の M13-004 試験の主要解析時及び海外第 II 相試験の M[redacted]-393 試験では，CMQ「乱用傾向（abuse liability）」に該当する有害事象を精査し，DAA 2 剤併用療法と薬物乱用との関連性について検討した。その結果，薬物乱用との関連性はないと考えられた。M13-004 試験で乱用傾向（CMQ）に該当した有害事象は，浮動性めまい（投与群 A：2.8%［6/215 例］，投与群 B：1.9%［2/106 例］，投与群 C：4.8%［2/42 例］）及び傾眠（投与群 A：1.4%［3/215 例］，投与群 B：0%［0/106 例］，投与群 C：2.4%［1/42 例］）であった。一方，M[redacted]-393 試験で乱用傾向（CMQ）に該当した発現例数 2 例以上の有害事象は，浮動性めまい（グループ 1 + 2 + 3：4.0%［5/126 例］，グループ 7 + 8：1.0%［1/99 例］），傾眠（グループ 1 + 2 + 3：0.8%［1/126 例］，グループ 7 + 8：1.0%［1/99 例］）及びリビドー減退（グループ 1 + 2 + 3：1.6%［2/126 例］，グループ 7 + 8：0%［0/99 例］）であった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象への影響を評価する試験は実施していない。しかし，パリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの投与に伴う離脱症状及び反跳現象はないと考えられる。

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

自動車運転能及び機械操作能に対する影響を評価する試験は実施していないが，これらの能力に対するパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルの影響はないと考えられる。

2.7.4.5.9 DAA 3 剤併用療法の安全性の要約（海外 ISS）

2.7.4.5.9.1 DAA 3 剤併用療法の海外 ISS

海外（米国及び欧州連合）の開発プログラムでは，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に感染した成人患者を対象に RBV 併用又は非併用下での DAA 3 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，経口投与］+ dasabuvir* ［[redacted] mg 1 日 2 回，経口投与］）を検討した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

DAA 3剤併用療法に関する本ISSは，ジェノタイプ1の慢性HCV感染の治療薬として，未治療及び既治療（IFN製剤及びRBVでの治療歴のある患者で，無反応例，部分反応例及び再燃例を含む）の成人患者（肝硬変の認められない患者及び代償性肝硬変の認められる患者を含む）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/オムビタスビル及びdasabuvir*を投与したときの安全性を裏付けるものである（3-DAA ISS R&D/13/442）。

主な解析対象集団は，Placebo-Controlled Analysis Set，Regimen-Controlled Analysis Set及びAll Treated Analysis Setの3つである。以下の被験者を，各解析対象集団の安全性解析対象例とした。

- Placebo-Controlled Analysis Set（Sapphire試験）：第III相プラセボ対照試験で，無作為割付け後に二重盲検下で治験薬を1回以上投与した全被験者を対象とした。解析は，二重盲検下でプラセボを対照として投与した最初の12週間（DB治療期）に得られた安全性データを対象に実施した。データは，DAA 3剤併用療法＋RBV群とプラセボ群に分けて示す。
- Regimen-Controlled Analysis Set（Pearl試験）：第III相のレジメンを比較した試験で，無作為割付け後に治験薬を1回以上投与した全被験者を対象とした。
- All Treated Analysis Set：第II相又は第III相試験で，組入れ後にRBV併用又は非併用下で申請用量以上でのDAA 3剤併用療法を行った全被験者を対象とした。

海外ISSの各解析対象集団の評価対象試験を表2.7.4-49に示す。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-49. DAA 3 剤併用療法の海外 ISS の解析対象集団

解析対象集団	統合解析の対象試験	投与群の概要
Placebo-Controlled	M[redacted]-646 試験 [a]	DAA 3 剤併用療法 + RBV
	M[redacted]-098 試験 [a]	プラセボ
Regimen-Controlled	M[redacted]-389 試験 [b]	DAA 3 剤併用療法 + RBV
	M[redacted]-961 試験 [b]	DAA 3 剤併用療法
	M[redacted]-002 試験 [b]	
All Treated	M[redacted]-652 試験 [c]	DAA 3 剤併用療法 + RBV
	M[redacted]-646 試験 [d]	DAA 3 剤併用療法
	M[redacted]-098 試験 [d]	合計
	M[redacted]-389 試験	
	M[redacted]-961 試験	
	M[redacted]-002 試験	
	M[redacted]-103 試験	
	M[redacted]-099 試験	

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; ISS = Integrated Summary of Safety; RBV = リバビリン

a. M[redacted]-646 試験及び M[redacted]-098 試験の両投与群の DB 治療期のデータは，Placebo-Controlled Analysis Set に含めた。

b. M[redacted]-961 試験及び M[redacted]-002 試験の両投与群の治療期のデータ及び M[redacted]-389 試験の非盲検期のデータは，Regimen-Controlled Analysis Set に含めた。

c. M[redacted]-652 試験のグループ A，E，G，I，L 及び N は，All Treated Analysis Set に含めた。

d. DAA 3 剤併用療法 + RBV 群の DB 治療期のデータ及び DB 治療期にプラセボを投与した被験者の OL 治療期のデータ。

相互参照：3-DAA ISS R&D/13/442 Table 1

Placebo-Controlled Analysis Set は，主要な第 III 相試験である 2 試験（HCV ジェノタイプ 1 に感染した未治療例を対象とした M[redacted]-646 試験，及び HCV ジェノタイプ 1 に感染した既治療例を対象とした M[redacted]-098 試験）で構成された。解析は，二重盲検下でプラセボを対照として投与した最初の 12 週間（DB 治療期）に得られた安全性データを対象に実施した。本項では，データは DAA 3 剤併用療法 + RBV 群とプラセボ群に分けて示す。

Regimen-Controlled Analysis Set は，第 III 相非盲検試験の M[redacted]-389 試験並びに第 III 相盲検試験の M[redacted]-961 試験及び M[redacted]-002 試験で構成された。これらの 3 試験は，いずれも RBV 併用下での DAA 3 剤併用療法と DAA 3 剤併用療法のみ（RBV 非併用）を比較する 12 週間の無作為化試験であった。本項では，データは DAA 3 剤併用療法 + RBV 群と DAA 3 剤併用療法群に分けて示す。

更に，M[redacted]-099 試験のデータも代償性肝硬変の認められる被験者での安全性評価の対象とした。M[redacted]-099 試験は，HCV ジェノタイプ 1 に感染した代償性肝硬変の認められる成人患者の未治療例及び pegIFN/RBV 既治療例を対象に，RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法を 12 週間又は 24 週間

*新薬承認情報提供時に置き換え

行ったときの安全性及び有効性を評価する第 III 相，多施設共同，無作為化，非盲検試験であった。

第 III 相試験の統合解析データ及び代償性肝硬変の認められる被験者を対象とした M[redacted]-099 試験で報告された有害事象の概要を表 2.7.4-50 に示す。すべての投与群で，大部分の被験者（75.0%以上）に有害事象が認められた。グレード 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は，肝硬変の認められない被験者ではわずかであり（4.0%未満），肝硬変の認められる被験者での発現率は約 8%であった。高度の有害事象（8%未満）及び投与中止に至った有害事象（2.5%以下）の発現率はいずれの投与群でも低かったが，肝硬変の認められる被験者では数値的に高かった。被験者 1 例（症例番号 112201）が，治験薬最終投与後 221 日目に発現した有害事象の縦隔腫瘤及び非小細胞肺癌により死亡した（表 2.7.4-35）。

表 2.7.4-50.　有害事象の概要（DAA 3 剤併用療法の海外 ISS）

	発現率 (%)					
	肝硬変なし				肝硬変あり	
	Placebo-Controlled Analysis Set		Regimen-Controlled Analysis Set		M[redacted]-099 試験 安全性解析対象集団	
	12 週間 3-DAA + RBV N = 770	12 週間 プラセボ N = 255	12 週間 3-DAA + RBV N = 401	12 週間 3-DAA N = 509	12 週間 3-DAA + RBV N = 208	24 週間 3-DAA + RBV N = 172
有害事象	89.0	76.9	82.8	75.2	91.8	90.7
高度の有害事象	3.5	0.4	1.0	1.2	6.7	7.6
グレード 3 又は 4 の有害事象	3.9	0.8	3.0	2.0	7.7	8.1
重篤な有害事象	2.1	0.4	2.2	1.4	6.3	4.7
投与中止に至った有害事象	0.8	0.4	0.5	0.4	1.9	2.3
死亡	0.1[a]	0	0	0	0	0

3-DAA（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；ISS = Integrated Summary of Safety；RBV = リバビリン

a. 症例番号 112201 の非小細胞肺癌（表 2.7.4-35）

相互参照：3-DAA ISS R&D/13/442 Table 26, Table 27, M[redacted]-099 試験 CSR Table 34, Table 14.3_1.7

海外 ISS で比較的よく見られた有害事象を表 2.7.4-51 に示す。プラセボ群と比べて DAA 3 剤併用療法 + RBV 群で発現率が 5%以上高かった有害事象を RBV 併用下での DAA 3 剤併用療法と関連性のある副作用とし，疲労，悪心，そう痒症，不眠症，無力症及び貧血がこれに該当した。Regimen-Controlled Analysis Set 対 Placebo-Controlled Analysis Set で，RBV 併用と非併用の間での有害事象の発現率の差を検討するため，Regimen-Controlled Analysis Set でのリスク差（DAA 3 剤併用療法 + RBV 群 − DAA 3 剤併用療法群）が，Placebo-Controlled Analysis Set でのリスク

*新薬承認情報提供時に置き換え

差（DAA 3 剤併用療法 + RBV 群 – プラセボ群）より 5.0%以上低かったものは，RBV 非併用下での DAA 3 剤併用療法の副作用と考えた。この解析の結果，RBV 非併用下での DAA 3 剤併用療法の副作用として特定されたのはそう痒症のみであった。全般的に，有害事象の発現率は肝硬変の認められる被験者と認められない被験者で同様であった。

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）

	発現率 (%)					
	肝硬変なし				肝硬変あり	
	Placebo-Controlled Analysis Set		Regimen-Controlled Analysis Set		M[redacted]-099 試験 安全性解析対象集団	
(MedDRA v16.0)	12 週間 3-DAA + RBV N = 770[a]	12 週間 プラセボ N = 255[b]	12 週間 3-DAA + RBV N = 401	12 週間 3-DAA N = 509	12 週間 3-DAA + RBV N = 208	24 週間 3-DAA + RBV N = 172
有害事象 (基本語)						
頭痛	34.3	29.8	24.4	25.3	27.9	30.8
疲労	***34.2***[c]	26.3	29.9	26.5	32.7	46.5
悪心	***22.3***[c]	14.9	15.7	8.4	17.8	20.3
そう痒症	***15.7***[c]	4.3	***12.0***[c]	6.1	18.3	19.2
不眠症	***14.0***[c]	7.5	12.2	5.1	15.4	18.0
下痢	13.5	9.0	8.7	11.4	14.4	16.9
無力症	***13.5***[c]	6.7	9.0	3.9	13.9	12.8
発疹	10.0	5.9	6.2	3.7	11.1	14.5
咳嗽	8.7	5.1	6.7	4.7	11.5	11.0
易刺激性	5.3	4.7	3.2	3.1	7.2	12.2
貧血	***5.3***[c]	0	7.5	0.2	7.7	10.5
呼吸困難	9.7	5.5	4.7	2.2	5.8	12.2
臨床検査値[d]						
ヘモグロビン						
< 10–8.0 g/dL (グレード 2)	5.4	0	5.7	0	5.8	10.5
< 8.0–6.5 g/dL (グレード 3)	0.1	0	0.5	0	1.0	0.6
ALT						
> 5 × ULN (グレード 3 又は 4)	1.2	3.9	0.7	0.2	2.9	0
ビリルビン						
> 3 × ULN (グレード 3 又は 4)	2.6	0	5.7	0.4	13.5	5.2

3-DAA（DAA 3 剤併用療法）= パリタプレビル/r + オムビタスビル +dasabuvir*; 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剤; ISS = Integrated Summary of Safety; RBV = リバビリン; ULN =基準値上限

a. 臨床検査値は，N = 765。

b. 臨床検査値は，N = 254。

c. イタリック太字は，その解析対象集団で副作用として特定されたものを示す。

d. 発現率は，ベースライン後の測定値がある被験者数に基づいて算出した。

相互参照：3-DAA ISS R&D/13/442 Table 30, Table 32, Table 49, Table 2.3 4.2.1, Table 2.3 4.2.2, M[redacted]-099 試験 CSR Table 35, Table 41, Table 44

*新薬承認情報提供時に置き換え

ビリルビントランスポーターの OATP1B1 及び OATP1B3 に対するパリタプレビルの阻害作用並びに RBV の溶血作用により，総ビリルビン（主に間接ビリルビン）が一過性に上昇する可能性がある。上昇はおおむね投与 1 週時から 2 週時までにピークに達した後，投与終了時まで低下し続け，投与終了後 4 週時までに基準範囲内に回復した。ビリルビン上昇の発現率は，DAA 3 剤併用療法 + RBV を投与した被験者と比べて，DAA 3 剤併用療法のみ（RBV 非併用）の被験者の方が低かった（表 2.7.4-51）。ビリルビン上昇の発現率及び重症度は，肝硬変の認められる被験者の方が高かったが，上昇から消失までの推移は類似しており，症状（黄疸）を伴う被験者は少なかった。RBV 非併用下で DAA 3 剤併用療法を行った被験者では貧血がほとんど認められなかったことから，臨床試験で認められた貧血は主に RBV に起因するものと考えられた。

実薬群全体の約 1%の被験者で，ベースライン後に基準値上限の 5 倍を超える一過性かつ無症候性の血清 ALT の上昇が認められ，外部肝機能評価委員会による評価が行われた。ALT 上昇は無症候性であり，おおむね投与開始後 4 週間以内に発現し，ほとんどは DAA 3 剤併用療法の投与継続中に低下した。ALT 上昇は，エストロゲン含有製剤の全身投与（避妊薬又はホルモン補充療法）を併用した女性で過度に多かった。ALT 上昇は，ホルモン療法を中止（DAA 3 剤併用療法は投与継続又は短期間中断）すると回復した。DAA に関連すると考えられる血清 ALT の上昇が認められた被験者で肝障害に至ったものはなく，おおむね投与継続中に消失又は改善した。いずれの被験者でも，投与終了後の後観察期間に完全に消失した。

本 ISS 作成後に，DAA 3 剤併用療法との併用時にどの種類のエストロゲン含有製剤が ALT 上昇のリスクをもたらすのかを検討するため，グレード 3（基準値上限の 5 倍超）以上の ALT 上昇について，エチニルエストラジオールを併用した被験者，ホルモン補充療法に用いられる他の一般的なエストロゲン含有製剤（エストラジオール，結合型及びエステル化エストロゲン等）を併用した被験者，エストロゲン含有製剤を併用しなかった被験者を比較する追加解析を行った。解析結果を以下に示す（AbbVie R&D/14/1321）。

外国人被験者を対象に RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤又は 3 剤併用療法を行った臨床試験では，併用薬の有無にかかわらず，基準値上限の 5 倍を超える一過性の ALT 上昇が約 1%の被験者（3039 例中 35 例）に認められた。この 35 例のうち，エチニルエストラジオールを併用した被験者は 6 例であり，残りの 29 例はエストロゲン含有製剤を併用しなかった（28 例）か，他の種類のエストロゲン含有製剤を併用していた（1 例）。エチニルエストラジオール製剤を併用した被験者とエストロゲン含有製剤を併用しなかった被験者でステップワイズ法のロジスティック回帰解析を実施した結果，ベースライン後に基準値上限の 5 倍を超える ALT 上昇が発現する割合の推定オッズ比は，56.6（95%信頼区間：18.6，172.3；$P < 0.001$）であった。一方，他の種類のエストロゲン含有製剤を併用した被験者での ALT 上昇の発現率は，エストロゲン含有製剤を併用しなかった被験者と同程度（約 1%）であり，エストロゲン含有製剤を併用しなかった被験者に対する推定オッズ比は 1.6（95%信頼区間：0.2，12.0；$P = 0.660$）であった。ALT 上昇は，ほとんどが無症候性であり，おおむね投与開始後 4 週間以内に認められたが，ビリルビンの上昇は伴わなかった。また，RBV 併用又は非併用下での DAA 3 剤併用療法を継続したまま発現後約 2 週間以内に低下した。

以上のとおり，RBV 併用又は非併用下での DAA 3 剤併用療法は中止率が低く，良好な忍容性を示した。高度の有害事象の発現率は低く，有害事象及び臨床検査値異常の多くは RBV の併用が原因であった。一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇の発現率は低く，肝障害の合併例も認められず，おおむね投与継続中に消失した。

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

海外で実施した HIV との重複感染患者を対象とした試験（M[redacted]-004 試験）及び肝移植患者を対象とした試験（M[redacted]-999 試験）の結果より，これらの患者集団でも DAA 3 剤併用療法の忍容性は良好であった。

in vitro データ及び M[redacted]-004 試験の結果から，HIV との重複感染患者に DAA 2 剤の併用療法の一部であるリトナビルを低用量で投与することと関連した HIV のプロテアーゼ耐性変異のリスクは低いことが示唆されている。

2.7.4.5.10 安全性評価の全般的概要

日本人被験者では，DAA 2 剤併用療法の 12 週間投与の忍容性は良好であった。

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，治験薬との関連性はないと判断された。プラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群で発現率が統計学的に有意に高かった有害事象は，末梢性浮腫のみであった。末梢性浮腫は，Ca 拮抗薬の併用と関連があると考えられた（末梢性浮腫を発現した被験者全例が Ca 拮抗薬を併用していたことから，浮腫などの薬物相互作用と関連性のある有害事象のリスクを増大させた可能性がある）。Ca 拮抗薬を低用量で併用した被験者では，低用量より高用量で併用した被験者と比較して浮腫関連事象の発現率が低かった。従って，Ca 拮抗薬との併用が必要な患者では，Ca 拮抗薬の低用量での併用が安全性管理の選択肢となり得る。治験薬の投与中止又は中断は少なかった。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。

HCV の他の治療薬との関連性が知られている有害事象又は DAA 2 剤併用療法の安全性上の問題となる可能性がある有害事象（貧血，肝毒性，ビリルビン関連事象及び皮膚反応）では，一定の傾向は認められず，DAA 2 剤併用療法との関連性も見られなかった。

全般的に，血液学的検査及び血液生化学的検査（肝機能検査値を除く）での経時的変化は，臨床的に意義はないと考えられた。血球減少症のリスクは，DAA 2 剤併用療法では予測されない。Al-P は上昇したが，ALT 及び AST は治験薬の投与により著しく低下した。しかし，Al-P 上昇の程度及び頻度から，Al-P の上昇に臨床的に意義はないと考えられた。

DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用療法の臨床試験では，ベースライン後に基準値上限の 5 倍を超える一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が認められたが，頻度は低く，総ビリルビンの上昇を伴わないものであった。また，ALT 上昇はおおむね投与開始後 4 週間以内に発現し，ほとんどは投与継続中に低下しており，肝機能障害又は肝臓の重大な転帰に関連するものではなかった。

海外試験では，エチニルエストラジオール含有製剤の全身投与を併用した女性被験者で，ALT 上昇の頻度がより高かったが，ALT 上昇の頻度は，他の種類のエストロゲン含有製剤を併用した被験者とエストロゲン含有製剤を併用しなかった被験者で同様であった。日本人被験者では，エストロゲン含有製剤を併用した被験者は 1 例のみであった。本被験者は，ベースライン後にグレード 2 以上の ALT 上昇は認められず，試験期間中に有害事象も認められなかった。日本人被験者で，Hy's law case に該当すると判断された被験者はいなかった。

パリタプレビルは，ビリルビントランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害するため，一過性の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の上昇が認められた。総ビリルビンの上昇は，おおむね投与 1 週時から 2 週時までにピークに達した後，投与終了時まで低下し続け，投与終了後 4 週時までに基準範囲内に回復した。また，ほとんどの場合で ALT 上昇は伴わなかった。

DAA 2 剤併用療法で特定された副作用は，末梢性浮腫，ALT 上昇及びそう痒症であった。第 III 相試験の M13-004 試験では，プラセボ群と比べて DAA 2 剤併用療法群で末梢性浮腫の発現率が 5%以上高かった。DAA 2 剤及び DAA 3 剤併用療法で認められたグレード 3 以上の ALT 上昇は，肝機能障害又は肝臓の重大な転帰に関連するものではなかった。しかし，エチニルエストラジオールの併用によりリスクが増大し，グレード 3 以上の ALT 上昇が臨床的に意義を持つ可能性があることから，グレード 3 以上の ALT 上昇を副作用として特定した。DAA 3 剤併用療法の海外第 III 相試験の有害事象を解析した結果，そう痒症は RBV 非併用下での DAA 3 剤併用療法（パリタプレビル及びオムビタスビルを含む）の副作用と考えられた。M13-004 試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C）において二重盲検及び非盲検でパリタプレビル/リトナビル/オムビタスビルを投与した被験者の統合データでは，末梢性浮腫，ALT 上昇及びそう痒症の副作用の発現率はそれぞれ 5.0%，0.3%及び 3.9%であった。また，治験責任医師による因果関係評価（本剤との因果関係が関連ありと評価された有害事象）では，末梢性浮腫及びそう痒症の副作用の発現率はそれぞれ 4.1%及び 1.7%であった。ALT 上昇の副作用は本剤投与後にグレード 3 以上を示したものと定義した。ALT 上昇の副作用の発現率は 0.3%であった。なお，臨床検査値に対して，治験責任医師による因果関係評価はなかった。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，（1）二重盲検治療期の投与群 B と比べて投与群 A で 1%以上発現率が高かった，又は（2)）二重盲検治療期の投与群 A で 2 例以上に認められ投与群 B で認められなかった副作用は，M13-004 試験（投与群 A，投与群 B 及び投与群 C）の本剤投与において，末梢性浮腫（4.1%），頭痛（3.3%），悪心（2.8%），発疹（1.9%），そう痒症（1.7%），血圧低下（1.4%），浮腫（1.4%），口内炎（1.4%），腹部不快感（1.1%），貧血（1.1%），低血圧（1.1%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.8%），血中アルカリホスファターゼ増加（0.8%），鼻咽頭炎（0.8%），尿中白血球エラスターゼ陽性（0.8%），脱毛症（0.6%），抱合ビリルビン増加（0.6%），便秘（0.6%），腎クレアチニン・クリアランス減少（0.6%），皮脂欠乏性湿疹（0.6%），心窩部不快感（0.6%），紅斑（0.6%），顔面浮腫（0.6%），胃炎（0.6%），動悸（0.6%），尿中蛋白陽性（0.6%）及び尿比重減少（0.6%）であった。

以上より，DAA 2 剤併用療法の忍容性は良好であると考えられた。DAA 2 剤併用療法に関連するリスクは限られており，副作用（末梢性浮腫，グレード 3 以上の ALT 上昇，そう痒症）は管理可能であると考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。

2.7.4.7 付録

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）

Characteristic	12 Wks 2-DAA Group 1 T-Naïve N = 44	12 Wks 2-DAA + RBV Group 4 T-Naïve N = 42	 Group 6 T-Exp-All N = 49	 Groups 1 + 4 + 6 N = 135
Sex, n (%)				
Female	20 (45.5)	14 (33.3)	13 (26.5)	47 (34.8)
Male	24 (54.5)	28 (66.7)	36 (73.5)	88 (65.2)
Race, n (%)				
White	37 (84.1)	38 (90.5)	45 (91.8)	120 (88.9)
Black	6 (13.6)	3 (7.1)	3 (6.1)	12 (8.9)
Other	0	1 (2.4)	1 (2.0)	2 (1.5)
Multi-race	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	4 (9.1)	1 (2.4)	3 (6.1)	8 (5.9)
None of the above	40 (90.9)	41 (97.6)	46 (93.9)	127 (94.1)
Age distribution, n (%)				
< 50 years	19 (43.2)	22 (52.4)	16 (32.7)	57 (42.2)
≥ 50 years	25 (56.8)	20 (47.6)	33 (67.3)	78 (57.8)
Age distribution, n (%)				
< 65 years	42 (95.5)	41 (97.6)	48 (98.0)	131 (97.0)
≥ 65 years	2 (4.5)	1 (2.4)	1 (2.0)	4 (3.0)
Age, years				
Mean ± SD	48.9 ± 10.03	44.2 ± 12.67	50.9 ± 10.13	48.2 ± 11.23
Median	50.5	48.5	52.0	51.0
Min – Max	22.0 – 66.0	20.0 – 65.0	19.0 – 70.0	19.0 – 70.0
Weight, kg				
Mean ± SD	72.6 ± 15.25	74.3 ± 13.04	79.4 ± 14.58	75.6 ± 14.54
Median	70.8	72.0	80.0	77.4
Min – Max	52.0 – 115.6	49.0 – 111.0	49.0 – 127.0	49.0 – 127.0
BMI, n (%)				
< 30 kg/m^2	39 (88.6)	37 (88.1)	40 (81.6)	116 (85.9)
≥ 30 kg/m^2	5 (11.4)	5 (11.9)	9 (18.4)	19 (14.1)

Characteristic	12 Wks 2-DAA Group 1 T-Naïve N = 44	12 Wks 2-DAA + RBV Group 4 T-Naïve N = 42	 Group 6 T-Exp-All N = 49	 Groups 1 + 4 + 6 N = 135
Country, n (%)				
United States	6 (13.6)	6 (14.3)	7 (14.3)	19 (14.1)
France	21 (47.7)	17 (40.5)	16 (32.7)	54 (40.0)
Italy	5 (11.4)	4 (9.5)	7 (14.3)	16 (11.9)
Poland	4 (9.1)	7 (16.7)	5 (10.2)	16 (11.9)
Spain	8 (18.2)	8 (19.0)	14 (28.6)	30 (22.2)

2-DAA = paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg + ombitasvir 25 mg; BMI = body mass index; GT = genotype; min = minimum; max = maximum; RBV = ribavirin; SD = standard deviation; T-Exp-All = all treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV (includes partial and null responders and relapsers); T-naïve = treatment-naïve;
Wks = weeks
Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 15, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

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）

Characteristic	Noncirrhotic (12 Wks 2-DAA)			Cirrhotic (24 Wks 2-DAA)		
	Group 2 T-Naïve N = 42	Group 3 T-Exp-Null N = 40	Groups 2 + 3 N = 82	Group 7 T-Naïve N = 47	Group 8 T-Exp-All N = 52	Groups 7 + 8 N = 99
Sex, n (%)						
Female	17 (40.5)	25 (62.5)	42 (51.2)	24 (51.1)	19 (36.5)	43 (43.4)
Male	25 (59.5)	15 (37.5)	40 (48.8)	23 (48.9)	33 (63.5)	56 (56.6)
Race, n (%)						
White	27 (64.3)	39 (97.5)	66 (80.5)	44 (93.6)	52 (100)	96 (97.0)
Black	11 (26.2)	1 (2.5)	12 (14.6)	0	0	0
Asian	3 (7.1)	0	3 (3.7)	1 (2.1)	0	1 (1.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
Other	1 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	4 (9.5)	2 (5.0)	6 (7.3)	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
None of the above	38 (90.5)	38 (95.0)	76 (92.7)	45 (95.7)	51 (98.1)	96 (97.0)
Age distribution, n (%)						
< 50 years	7 (9.5)	2 (5.0)	19 (23.2)	5 (10.6)	6 (11.5)	11 (11.1)
≥ 50 years	35 (83.3)	28 (70.0)	63 (76.8)	42 (89.4)	46 (88.5)	88 (88.9)
Age distribution, n (%)						
< 65 years	42 (100)	36 (90.0)	78 (95.1)	40 (85.1)	42 (80.8)	82 (82.8)
≥ 65 years	0	4 (10.0)	4 (4.9)	7 (14.9)	10 (19.2)	17 (17.2)
Age, years						
Mean ± SD	55.8 ± 6.88	54.2 ± 9.61	55.0 ± 8.31	57.8 ± 7.12	57.1 ± 6.02	57.4 ± 6.54
Median	58.5	56.0	57.5	60.0	56.0	58.0
Min – Max	35.0 – 64.0	29.0 – 69.0	29.0 – 69.0	40.0 – 70.0	44.0 – 70.0	40.0 – 70.0
Weight, kg						
Mean ± SD	79.4 ± 19.28	76.4 ± 14.06	77.9 ± 16.90	75.6 ± 10.98	77.5 ± 12.75	76.6 ± 11.92
Median	76.5	77.9	77.4	73.0	77.1	75.0
Min – Max	44.7 – 126.2	45.0 – 100.0	44.7 – 126.2	57.0 – 99.0	53.0 – 102.0	53.0 – 102.0
BMI, n (%)						
< 30 kg/m^2	32 (76.2)	30 (75.0)	62 (75.6)	37 (78.7)	43 (82.7)	80 (80.8)
≥ 30 kg/m^2	10 (23.8)	10 (25.0)	20 (24.4)	10 (21.3)	9 (17.3)	19 (19.2)

Characteristic	Noncirrhotic (12 Wks 2-DAA)			Cirrhotic (24 Wks 2-DAA)		
	Group 2 T-Naïve N = 42	Group 3 T-Exp-Null N = 40	Groups 2 + 3 N = 82	Group 7 T-Naïve N = 47	Group 8 T-Exp-All N = 52	Groups 7 + 8 N = 99
Country, n (%)						
United States	35 (83.3)	2 (5.0)	37 (45.1)	4 (8.5)	3 (5.8)	7 (7.1)
France	6 (14.3)	5 (12.5)	11 (13.4)	5 (10.6)	4 (7.7)	9 (9.1)
Hungary	0	0	0	8 (17.0)	10 (19.2)	18 (18.2)
Italy	0	0	0	7 (14.9)	1 (1.9)	8 (8.1)
Poland	0	0	0	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
Romania	1 (2.4)	19 (47.5)	20 (24.4)	12 (25.5)	17 (32.7)	29 (29.3)
Spain	0	14 (35.0)	14 (17.1)	8 (17.0)	8 (15.4)	16 (16.2)
Turkey	0	0	0	1 (2.1)	8 (15.4)	9 (9.1)

2-DAA = paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg + ombitasvir 25 mg; BMI = body mass index; GT = genotype; min = minimum; max = maximum; RBV = ribavirin; SD = standard deviation; T-Exp-All = all treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV (includes partial and null responders and relapsers); T-Exp-Null = treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV-null responders only; T-naïve = treatment-naïve; Wks = weeks

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 16, Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.1.4

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）

Characteristic	12 Wks 2-DAA	12 Wks 2-DAA + RBV		
	Group 1 T-Naïve N = 44	Group 4 T-Naïve N = 42	Group 6 T-Exp-All N = 49	Groups 1 + 4 + 6 N = 135
HCV genotype/subtype by LiPA 2.0 assay, n (%)				
4a/c/d	21 (47.7)	26 (61.9)	32 (65.3)	79 (58.5)
4e	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
4f	3 (6.8)	3 (7.1)	0	6 (4.4)
4h	1 (2.3)	0	1 (2.0)	2 (1.5)
4[a]	19 (43.2)	13 (31.0)	15 (30.6)	47 (34.8)
IL28B genotype, n (%)				
CC	12 (27.3)	11 (26.2)	6 (12.2)	29 (21.5)
CT	24 (54.5)	26 (61.9)	32 (65.3)	82 (60.7)
TT	8 (18.2)	5 (11.9)	11 (22.4)	24 (17.8)
HCV RNA level, $\log_{10}$ IU/mL				
Mean ± SD	6.10 ± 0.58	6.11 ± 0.59	6.27 ± 0.49	6.17 ± 0.55
Median	6.15	6.15	6.31	6.22
Min – Max	5.05 – 7.05	4.09 – 7.17	4.84 – 7.04	4.09 – 7.17
HCV RNA level, n (%)				
< 800,000 IU/mL	17 (38.6)	12 (28.6)	12 (24.5)	41 (30.4)
≥ 800,000 IU/mL	27 (61.4)	30 (71.4)	37 (75.5)	94 (69.6)
IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	39 (92.9)	35 (83.3)	36 (78.3)	110 (84.6)
≥ 600 ng/L	3 (7.1)	7 (16.7)	10 (21.7)	20 (15.4)
Missing	2	0	3	5
HOMA-IR, n (%)				
< 3 mmol/L × μIU/mL	28 (82.4)	27 (75.0)	29 (70.7)	84 (75.7)
≥ 3 mmol/L × μIU/mL	6 (17.6)	9 (25.0)	12 (29.3)	27 (24.3)
Missing	10	6	8	24
Response to previous pegIFN/RBV treatment, n (%)				
Null responder	NA	NA	23 (46.9)	23 (46.9)
Partial responder	NA	NA	9 (18.4)	9 (18.4)
Relapser	NA	NA	17 (34.7)	17 (34.7)

Characteristic	12 Wks 2-DAA Group 1 T-Naïve N = 44	12 Wks 2-DAA + RBV Group 4 T-Naïve N = 42	 Group 6 T-Exp-All N = 49	 Groups 1 + 4 + 6 N = 135
Fibrosis stage, n (%)				
F0 – F1	38 (86.4)	33 (78.6)	33 (67.3)	104 (77.0)
F2	4 (9.1)	6 (14.3)	11 (22.4)	21 (15.6)
F3	2 (4.5)	2 (4.8)	5 (10.2)	9 (6.7)
F4	0	1 (2.4)	0	1 (0.7)

2-DAA = paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg + ombitasvir 25 mg; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = Homeostatic model assessment of insulin resistance; IL28B = interleukin 28B; IP-10 = interferon gamma induced protein 10; min = minimum; max = maximum; NA = not applicable; pegIFN = pegylated-interferon; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; SD = standard deviation; T-Exp-All = all treatment-experienced with pegIFN/RBV (includes partial and null responders and relapsers); T-naïve = treatment-naïve; Wks = weeks

a. Not known or unable to be identified.

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 17, Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2

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）

	Number (%) of Subjects		
	HCV GT4 Treatment-Naïve		HCV GT4 Treatment-Experienced
Subtype by Phylogenetic Analysis[a]	Group 1 2-DAA N = 44	Group 4 2-DAA + RBV N = 42	Group 6 2-DAA + RBV N = 49
4a	21 (48.8)	13 (32.5)	16 (32.7)
4b	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (2.0)
4c	0	1(2.5)	0
4d	16 (37.2)	22 (55.0)	30 (61.2)
4f	4 (9.3)	3 (7.5)	0
4g/4k	0	0	1 (2.0)
4o	0	0	1 (2.0)
4[b]	1 (2.3)	0	0
Sample not available	1	2	0

2-DAA = paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg + ombitasvir 25 mg; GT = genotype; RBV = ribavirin

a. Subtype was determined by phylogenetic analysis of the sequence of a 329 nucleotide region of NS5B and from analysis of full length NS3 and NS5A.

b. Subtype could not be determined.

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 18, Tables 14.2__9.9.1 through 14.2__9.9.3

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）

Characteristic	Noncirrhotic (12 Wks 2-DAA) Group 2 T-Naïve N = 42	Noncirrhotic (12 Wks 2-DAA) Group 3 T-Exp-Null N = 40	Noncirrhotic (12 Wks 2-DAA) Groups 2 + 3 N = 82	Cirrhotic (24 Wks 2-DAA) Group 7 T-Naïve N = 47	Cirrhotic (24 Wks 2-DAA) Group 8 T-Exp-All N = 52	Cirrhotic (24 Wks 2-DAA) Groups 7 + 8 N = 99
Response to previous pegIFN/RBV treatment, n (%)						
Null responder	NA	40 (100)	40 (100)	NA	25 (48.1)	25 (48.1)
Partial responder	NA	0	0	NA	15 (28.8)	15 (28.8)
Relapser	NA	0	0	NA	12 (23.1)	12 (23.1)
IL28B genotype, n (%)						
CC	13 (31.7)	2 (5.0)	15 (18.5)	8 (17.0)	5 (9.6)	13 (13.1)
CT	20 (48.8)	26 (65.0)	46 (56.8)	30 (63.8)	37 (71.2)	67 (67.7)
TT	8 (19.5)	12 (30.0)	20 (24.7)	9 (19.1)	10 (19.2)	19 (19.2)
Missing	1	0	1	0	0	
HCV RNA level, $\log_{10}$ IU/mL						
Mean ± SD	6.42 ± 0.89	6.43 ± 0.54	6.42 ± 0.74	6.28 ± 0.59	6.48 ± 0.53	6.38 ± 0.56
Median	6.64	6.42	6.53	6.36	6.54	6.42
Min – Max	2.35 – 7.34	4.95 – 7.38	2.35 – 7.38	5.00 – 7.50	5.02 – 7.38	5.00 – 7.50
HCV RNA level, n (%)						
< 800,000 IU/mL	7 (16.7)	5 (12.5)	12 (14.6)	13 (27.7)	6 (11.5)	19 (19.2)
≥ 800,000 IU/mL	35 (83.3)	35 (87.5)	70 (85.4)	34 (72.3)	46 (88.5)	80 (80.8)
IP-10, n (%)						
< 600 ng/L	31 (79.5)	19 (51.4)	50 (65.8)	21 (48.8)	31 (62.0)	52 (55.9)
≥ 600 ng/L	8 (20.5)	18 (48.6)	26 (34.2)	22 (51.2)	19 (38.0)	41 (44.1)
Missing	3	3	6	4	2	
HOMA-IR, n (%)						
< 3 mmol/L × μIU/mL	22 (68.8)	13 (43.3)	35 (56.5)	16 (37.2)	17 (33.3)	33 (35.1)
≥ 3 mmol/L × μIU/mL	10 (31.3)	17 (56.7)	27 (43.5)	27 (62.8)	34 (66.7)	61 (64.9)
Missing	10	10	20	4	1	5
Fibrosis stage, n (%)						
F0 – F1	22 (52.4)	30 (75.0)	52 (63.4)	0	0	0
F2	14 (33.3)	5 (12.5)	19 (23.2)	0	0	0
F3	6 (14.3)	5 (12.5)	11 (13.4)	0	0	0
F4	0	0	0	47 (100)	52 (100)	99 (100)
F3 or higher	6 (14.3)	5 (12.5)	11 (13.4)	47 (100)	52 (100)	99 (100)

Characteristic	Noncirrhotic (12 Wks 2-DAA)			Cirrhotic (24 Wks 2-DAA)		
	Group 2 T-Naïve N = 42	Group 3 T-Exp-Null N = 40	Groups 2 + 3 N = 82	Group 7 T-Naïve N = 47	Group 8 T-Exp-All N = 52	Groups 7 + 8 N = 99
Albumin, n (%)						
< 28 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	0	1 (1.9)	--
28 to < 33 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	2 (4.3)	2 (3.8)	--
33 to < 40 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	20 (42.6)	13 (25.0)	--
40 to ≤ 49 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	24 (51.1)	36 (69.2)	--
> 49 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	1 (2.1)	0	--
Platelet count, n (%)						
< 60 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	2 (4.3)	1 (1.9)	--
60 to < 90 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	7 (14.9)	9 (17.3)	--
90 to < 120 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	11 (23.4)	11 (21.2)	--
≥ 120 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	27 (57.4)	31 (59.6)	--
Child-Pugh score, n (%)						
5	NA[a]	NA[a]	NA[a]	39 (83.0)	49 (94.2)	--
6	NA[a]	NA[a]	NA[a]	7 (14.9)	1 (1.9)	--
> 6	NA[a]	NA[a]	NA[a]	1 (2.1)	2 (3.8)	--

2-DAA = paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg + ombitasvir 25 mg; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = Homeostatic model assessment of insulin resistance; IL28B = interleukin 28B; IP-10 = interferon gamma induced protein 10; min = minimum; max = maximum; NA = not applicable; pegIFN = pegylated-interferon; RBV = ribavirin; SD = standard deviation; T-Exp-All = all treatment-experienced with pegIFN/RBV (includes partial and null responders and relapsers); T-Exp-Null = treatment-experienced with pegIFN/RBV-null responders only; T-naïve = treatment-naïve; Wks = weeks

a. Albumin and platelet count were not summarized by categories at baseline for noncirrhotic subjects. Child-Pugh score was not assessed for noncirrhotic subjects.

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 19, Table 14.1__3.1.2, Table 14.1__3.1.3, Table 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2

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）

Variable	Arm 1				Arm 2			
	Cohort I[a] (N = 10)	Cohort II[b] (N = 10)	Cohort III[c] (N = 10)	Arm 1 Total (N = 30)	Cohort IV[d] (N = 10)	Cohort V[e] (N = 10)	Cohort VI[f] (N = 11)	Arm 2 Total (N = 31)
Sex, n (%)*								
Female	8 (80.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	13 (43.3)	7 (70.0)	3 (30.0)	4 (36.4)	14 (45.2)
Male	2 (20.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	17 (56.7)	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (63.6)	17 (54.8)
Race, n (%)								
White	10 (100)	9 (90.0)	10 (100)	29 (96.7)	9 (90.0)	10 (100)	11 (100)	30 (96.8)
Native Hawaiian or other Pacific islander	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
Other	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)								
Hispanic or Latino	0	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (23.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (27.3)	6 (19.4)
No ethnicity	10 (100)	8 (80.0)	5 (50.0)	23 (76.7)	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (72.7)	25 (80.6)
Age (years), n (%)*								
≤ 50	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)	7 (70.0)	1 (10.0)	5 (45.5)	13 (41.9)
> 50	5 (50.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	12 (40.0)	3 (30.0)	9 (90.0)	6 (54.5)	18 (58.1)
Age (years)*								
Mean (SD)	44.3 (12.19)	51.1 (8.25)	40.3 (13.10)	45.2 (11.88)	45.9 (7.03)	54.9 (10.85)	48.7 (8.91)	49.8 (9.53)
Median	50.0	51.5	35.5	48.5	45.0	58.0	54.0	52.0
Range	22.0 – 58.0	37.0 – 64.0	23.0 – 61.0	22.0 – 64.0	36.0 – 56.0	27.0 – 65.0	36.0 – 58.0	27.0 – 65.0
Weight (kg)								
Mean (SD)	73.2 (12.94)	81.6 (13.99)	85.1 (13.23)	80.0 (13.88)	77.9 (12.39)	83.4 (18.25)	81.7 (18.39)	81.0 (16.24)
Median	74.0	80.0	86.0	79.5	78.5	83.5	88.0	82.0
Range	49.0 – 90.0	59.0 – 104.0	64.0 – 107.0	49.0 – 107.0	60.0 – 97.0	60.0 – 122.0	45.0 – 107.0	45.0 – 122.0
Weight (kg), n (%)								
≤ 85 kg	8 (80.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	20 (66.7)	8 (80.0)	5 (50.0)	4 (36.4)	17 (54.8)
> 85 kg	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	10 (33.3)	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	14 (45.2)

Variable	Arm 1				Arm 2			
	Cohort I[a] (N = 10)	Cohort II[b] (N = 10)	Cohort III[c] (N = 10)	Arm 1 Total (N = 30)	Cohort IV[d] (N = 10)	Cohort V[e] (N = 10)	Cohort VI[f] (N = 11)	Arm 2 Total (N = 31)
BMI (kg/m^2)								
Mean (SD)	25.9 (3.56)	27.9 (3.79)	29.5 (4.03)	27.8 (3.97)	27.4 (4.13)	27.2 (3.57)	27.1 (5.23)	27.2 (4.25)
Median	26.1	28.1	30.2	27.7	27.9	27.0	28.1	27.4
Range	18.4 – 30.1	20.9 – 34.6	24.1 – 34.8	18.4 – 34.8	21.3 – 33.6	22.3 – 34.9	18.3 – 34.9	18.3 – 34.9
Tobacco								
User	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	12 (38.7)
Ex-user	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (23.3)	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	10 (32.3)
Non-user	3 (30.0)	2 (20.0)	0	5 (16.7)	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	8 (25.8)
Unknown	0	0	0	0	0	0	1	1
Alcohol								
Drinker	3 (30.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	11 (36.7)	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (27.3)	6 (19.4)
Ex-drinker	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	11 (36.7)	2 (20.0)	6 (60.0)	6 (54.5)	14 (45.2)
Non-drinker	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	8 (26.7)	7 (70.0)	2 (20.0)	2 (18.2)	11 (35.5)

paritaprevir/r = paritaprevir administered with ritonavir; ANOVA = analysis of variance; BID = twice daily; BMI = body mass index; QD = once daily; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD, weight-based RBV 1,000 or 1,200 mg daily divided BID, (genotype 1).

b. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD, weight-based RBV 1,000 or 1,200 mg daily divided BID, (genotype 2).

c. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD, weight-based RBV 1,000 or 1,200 mg daily divided BID, (genotype 3).

d. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD (genotype 1).

e. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD (genotype 2).

f. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD (genotype 3).

* Statistically significant difference ($P \leq 0.05$) among cohorts based on chi-square test (categorical data) or one-way ANOVA (continuous data).

Cross reference: Study M[redacted]-998 CSR Table 10, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2, Table 14.1__2.3.1, Table 14.1__2.3.2

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）

Variable	Arm 1				Arm 2			
	Cohort I[a] (N = 10)	Cohort II[b] (N = 10)	Cohort III[c] (N = 10)	Arm 1 Total (N = 30)	Cohort IV[d] (N = 10)	Cohort V[e] (N = 10)	Cohort VI[f] (N = 11)	Arm 2 Total (N = 31)
HCV genotype/subtype, n (%)*								
1a	8 (80.0)	0	0	8 (26.7)	8 (80.0)	0	0	8 (25.8)
1b	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	2 (20.0)	0	0	2 (6.5)
2a	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
2b	0	8 (80.0)	0	8 (26.7)	0	8 (80.0)	0	8 (25.8)
3a	0	0	10 (100)	10 (33.3)	0	0	11 (100)	11 (35.5)
IL28B genotype, n (%)								
CC	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (16.7)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (27.3)	11 (35.5)
CT	7 (70.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	18 (60.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	16 (51.6)
TT	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	7 (23.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	4 (12.9)
Baseline HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)								
≤ 3	9 (100)	7 (87.5)	5 (62.5)	21 (70.0)	7 (77.8)	7 (70.0)	7 (77.8)	21 (67.7)
> 3	0	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (13.3)	2 (22.2)	3 (30.0)	2 (22.2)	7 (22.6)
Missing	1	2	2	5	1	0	2	3
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)								
Mean (SD)	6.5 (0.62)	6.6 (0.46)	5.8 (0.76)	6.3 (0.71)	6.4 (0.55)	6.5 (0.78)	6.3 (0.66)	6.4 (0.65)
Median	6.6	6.8	5.7	6.4	6.3	6.8	6.3	6.3
Range	5.4 – 7.5	5.8 – 7.2	4.4 – 7.0	4.4 – 7.5	5.6 – 7.2	4.8 – 7.2	5.5 – 7.3	4.8 – 7.3
Baseline IP-10, n (%)								
< 600 ng/L	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (88.9)	25 (83.3)	9 (90.0)	9 (90.0)	11 (100)	29 (93.5)
≥ 600 ng/L	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
Missing	0	0	1	1	0	0	0	0
Baseline IP-10 (ng/L)								
Mean (SD)	447.8 (321.21)	352.3 (223.24)	338.3 (198.37)	380.9 (250.81)	376.4 (246.42)	428.3 (154.19)	315.2 (115.49)	371.4 (178.99)
Median	272.6	296.9	293.1	281.8	325.2	394.8	315.6	339.6
Range	210.2 – 1160.2	135.8 – 877.0	180.1 – 805.2	135.8 – 1160.2	145.6 – 1001.0	174.8 – 676.4	155.5 – 547.1	145.6 – 1001.0

paritaprevir/r = paritaprevir administered with ritonavir; BID = twice daily; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = homeostasis model of assessment-insulin resistance; IL28B = interleukin 28B; IP-10 = interferon gamma-induced protein 10; QD = once daily; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD, weight-based RBV 1,000 or 1,200 mg daily divided BID, (genotype 1).

b. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD, weight-based RBV 1,000 or 1,200 mg daily divided BID, (genotype 2).
c. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD, weight-based RBV 1,000 or 1,200 mg daily divided BID, (genotype 3).
d. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD (genotype 1).
e. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD (genotype 2).
f. paritaprevir/r 200/100 mg QD, ombitasvir 25 mg QD (genotype 3).

* Statistically significant difference ($P < 0.001$) among cohorts based on chi-square test.

Cross reference: Study M[redacted]-998 CSR Table 11, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2

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）

	Number (%) of Subjects		
	Study M[redacted]-393		Study M[redacted]-998
System Organ Class Preferred Term (MedDRA v16.0/15.0[a])	Groups 1 + 2 + 3[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 126	Groups 7 + 8[b] Cirrhotic 2-DAA[c] 24 Wks N = 99	Arm 2[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 31
合計	97 (77.0)	77 (77.8)	28 (90.3)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6)	2 (2.0)	1 (3.2)
貧血	0	2 (2.0)	0
心臓障害	2 (1.6)	5 (5.1)	0
動悸	0	2 (2.0)	0
頻脈	0	3 (3.0)	0
耳および迷路障害	5 (4.0)	2 (2.0)	2 (6.5)
回転性めまい	5 (4.0)	2 (2.0)	0
眼障害	4 (3.2)	6 (6.1)	2 (6.5)
眼乾燥	0	2 (2.0)	0
胃腸障害	24 (19.0)	33 (33.3)	12 (38.7)
腹部膨満	2 (1.6)	2 (2.0)	1 (3.2)
腹痛	1 (0.8)	4 (4.0)	1 (3.2)
上腹部痛	2 (1.6)	5 (5.1)	3 (9.7)
腹水	0	2 (2.0)	0
便秘	3 (2.4)	0	3 (9.7)
下痢	8 (6.3)	14 (14.1)	5 (16.1)
消化不良	1 (0.8)	0	2 (6.5)
鼓腸	1 (0.8)	4 (4.0)	2 (6.5)
歯肉痛	0	2 (2.0)	0
悪心	12 (9.5)	10 (10.1)	5 (16.1)
嚥下痛	0	2 (2.0)	0
嘔吐	3 (2.4)	3 (3.0)	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (27.8)	33 (33.3)	10 (32.3)
無力症	16 (12.7)	17 (17.2)	0
胸痛	4 (3.2)	3 (3.0)	0
悪寒	3 (2.4)	1 (1.0)	0
疲労	9 (7.1)	10 (10.1)	8 (25.8)

System Organ Class Preferred Term (MedDRA v16.0/15.0[a])	Number (%) of Subjects Study M[redacted]-393 Groups 1 + 2 + 3[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 126	Study M[redacted]-393 Groups 7 + 8[b] Cirrhotic 2-DAA[c] 24 Wks N = 99	Study M[redacted]-998 Arm 2[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 31
インフルエンザ様疾患	3 (2.4)	2 (2.0)	0
易刺激性	3 (2.4)	1 (1.0)	3 (9.7)
末梢性浮腫	4 (3.2)	4 (4.0)	0
感染症および寄生虫症	33 (26.2)	31 (31.3)	11 (35.5)
急性副鼻腔炎	0	2 (2.0)	0
気管支炎	2 (1.6)	4 (4.0)	1 (3.2)
インフルエンザ	4 (3.2)	3 (3.0)	0
鼻咽頭炎	5 (4.0)	8 (8.1)	2 (6.5)
副鼻腔炎	2 (1.6)	2 (2.0)	1 (3.2)
歯膿瘍	0	2 (2.0)	0
上気道感染	2 (1.6)	6 (6.1)	2 (6.5)
尿路感染	7 (5.6)	3 (3.0)	1 (3.2)
傷害，中毒および処置合併症	5 (4.0)	5 (5.1)	3 (9.7)
挫傷	3 (2.4)	0	1 (3.2)
代謝および栄養障害	6 (4.8)	11 (11.1)	4 (12.9)
食欲減退	2 (1.6)	3 (3.0)	2 (6.5)
低カリウム血症	0	3 (3.0)	1 (3.2)
食欲亢進	1 (0.8)	3 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (14.3)	23 (23.2)	6 (19.4)
関節痛	1 (0.8)	4 (4.0)	3 (9.7)
関節炎	0	2 (2.0)	0
背部痛	3 (2.4)	10 (10.1)	2 (6.5)
筋痙縮	3 (2.4)	2 (2.0)	0
筋骨格痛	1 (0.8)	2 (2.0)	1 (3.2)
筋肉痛	4 (3.2)	5 (5.5)	2 (6.5)
頚部痛	1 (0.8)	3 (3.0)	0
四肢痛	1 (0.8)	3 (3.0)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	2 (2.0)	1 (3.2)
肝新生物	0	2 (2.0)	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA v16.0/15.0[a])	Number (%) of Subjects Study M[redacted]-393 Groups 1 + 2 + 3[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 126	Study M[redacted]-393 Groups 7 + 8[b] Cirrhotic 2-DAA[c] 24 Wks N = 99	Study M[redacted]-998 Arm 2[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 31
神経系障害	41 (32.5)	27 (27.3)	8 (25.8)
注意力障害	0	2 (2.0)	0
浮動性めまい	5 (4.0)	1 (1.0)	1 (3.2)
頭痛	37 (29.4)	18 (18.2)	4 (12.9)
記憶障害	2 (1.6)	4 (4.0)	1 (3.2)
片頭痛	0	2 (2.0)	0
錯感覚	2 (1.6)	2 (2.0)	0
精神障害	7 (5.6)	17 (17.2)	2 (6.5)
不安	2 (1.6)	3 (3.0)	0
うつ病	1 (0.8)	2 (2.0)	0
不眠症	3 (2.4)	7 (7.1)	1 (3.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (11.1)	17 (17.2)	4 (12.9)
咳嗽	4 (3.2)	8 (8.1)	2 (6.5)
鼻出血	3 (2.4)	1 (1.0)	0
口腔咽頭痛	0	3 (3.0)	1 (3.2)
鼻漏	1 (0.8)	5 (5.1)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (12.7)	24 (24.2)	2 (6.5)
脱毛症	2 (1.6)	3 (3.0)	0
皮膚乾燥	7 (5.6)	1 (1.0)	0
そう痒症	8 (6.3)	16 (16.2)	0
発疹	3 (2.4)	3 (3.0)	1 (3.2)
血管障害	3 (2.4)	13 (13.1)	3 (9.7)
ほてり	2 (1.6)	1 (1.0)	2 (6.5)
高血圧	1 (0.8)	8 (8.1)	0
低血圧	0	2 (2.0)	0

2-DAA = paritaprevir/r + ombitasvir; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; r = ritonavir; RBV = ribavirin; TEAE = treatment-emergent adverse event; T-exp = treatment experience with pegIFN/RBV;

T-exp-null = treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV-null responders; T-naïve = treatment-naïve; Wks = weeks

a. MedDRA v16.0 was used for Study M[redacted]-393 and MedDRA v15.0 was used for Study M[redacted]-998.

b. Groups 1 + 2 + 3: GT4 T-naïve (N = 44) + GT1b T-naïve (N = 42) + GT1b T-exp-null (N = 40).
Groups 7 + 8: GT1b T-naïve (N = 47) + GT1b T-exp (N = 52).
Arm 2: GT1 (N = 10) + GT2 (N = 10) + GT3 (N = 11); T-naïve.

c. 2-DAA dosage in Study M[redacted]-393 = paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD.
2-DAA dosage in Study M[redacted]-998 = paritaprevir/r 200/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD.

Cross reference: Study M[redacted]393 CSR Table 14.3 1.2.1.4; Study M[redacted]-998 CSR Table 14.3 1.2.4

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）

	Number (%) of Subjects		
	Study M[redacted]-393		Study M[redacted]-998
System Organ Class Preferred Term (MedDRA v16.0/15.0[a])	Groups 1 + 2 + 3[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 126	Groups 7 + 8[b] Cirrhotic 2-DAA[c] 24 Wks N = 99	Arm 2[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 31
合計	60 (47.6)	49 (49.5)	18 (58.1)
耳および迷路障害	4 (3.2)	0	1 (3.2)
回転性めまい	4 (3.2)	0	0
胃腸障害	15 (11.9)	18 (18.2)	9 (29.0)
上腹部痛	1 (0.8)	3 (3.0)	1 (3.2)
下痢	3 (2.4)	6 (6.1)	3 (9.7)
鼓腸	1 (0.8)	4 (4.0)	0
悪心	9 (7.1)	9 (9.1)	4 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (23.0)	16 (16.2)	6 (19.4)
無力症	15 (11.9)	9 (9.1)	0
疲労	6 (4.8)	5 (5.1)	6 (19.4)
易刺激性	3 (2.4)	1 (1.0)	1 (3.2)
末梢性浮腫	1 (0.8)	2 (2.0)	0
代謝および栄養障害	3 (2.4)	7 (7.1)	0
低カリウム血症	0	2 (2.0)	0
食欲亢進	0	3 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.0)	3 (3.0)	1 (3.2)
筋肉痛	4 (3.2)	2 (2.0)	1 (3.2)
神経系障害	31 (24.6)	14 (14.1)	7 (22.6)
浮動性めまい	5 (4.0)	0	1 (3.2)
注意力障害	0	2 (2.0)	0
頭痛	26 (20.6)	9 (9.1)	4 (12.9)
記憶障害	2 (1.6)	2 (2.0)	1 (3.2)
精神障害	3 (2.4)	7 (7.1)	0
不眠症	2 (1.6)	3 (3.0)	0

System Organ Class Preferred Term (MedDRA v16.0/15.0[a])	Number (%) of Subjects Study M[redacted]-393 Groups 1 + 2 + 3[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 126	Study M[redacted]-393 Groups 7 + 8[b] Cirrhotic 2-DAA[c] 24 Wks N = 99	Study M[redacted]-998 Arm 2[b] Noncirrhotic 2-DAA[c] 12 Wks N = 31
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (4.0)	5 (5.1)	0
咳嗽	2 (1.6)	4 (4.0)	0
鼻出血	3 (2.4)	0	0
鼻漏	0	2 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (9.5)	19 (19.2)	1 (3.2)
皮膚乾燥	7 (5.6)	1 (1.0)	0
そう痒症	7 (5.6)	16 (16.2)	0
発疹	2 (1.6)	3 (3.0)	0
血管障害	0	5 (5.1)	2 (6.5)
ほてり	0	1 (1.0)	2 (6.5)
高血圧	0	3 (3.0)	0

2-DAA = paritaprevir/r + ombitasvir; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; r = ritonavir; RBV = ribavirin; TEAE = treatment-emergent adverse event; T-exp = treatment experience with pegIFN/RBV; T-exp-null = treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV-null responders; T-naïve = treatment-naïve; Wks = weeks

a. MedDRA v16.0 was used for Study M[redacted]393 and MedDRA v15.0 was used for Study M[redacted]-998.

b. Groups 1 + 2 + 3: GT4 T-naïve (N = 44) + GT1b T-naïve (N = 42) + GT1b T-exp-null (N = 40).
Groups 7 + 8: GT1b T-naïve (N = 47) + GT1b T-exp (N = 52).
Arm 2: GT1 (N = 10) + GT2 (N = 10) + GT3 (N = 11); T-naïve.

c. 2-DAA dosage in Study M[redacted]-393 = paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD.
2-DAA dosage in Study M[redacted]-998 = paritaprevir/r 200/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD.

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 14.3 1.3.1.4; Study M[redacted]-998 CSR Table 14.3 1.6.4

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）

Subject Number	Treatment Arm[a]	Age/Sex	Onset/ Resolution (Study Day)	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Investigator Assessment of Relationship to Study Drug	Completed Treatment/ Achieved SVR_{24}?
9022[b]	3	6[redacted]/F	14/218	大腿骨骨折	Moderate	HOS	NRP	No/Yes
9028[b]	2	7[redacted]/M	5/36	体液貯留	Severe	HOS	RP[c]	No/No
9108	3	7[redacted]/F	44/508	自己免疫性肝炎	Mild	HOS	RP[c]	Yes/Yes
9111	2	4[redacted]/M	92/NA[d]	脛骨骨折	Moderate	HOS	NRP	Yes/No[e]
9118	5	6[redacted]/F	109/116	虚血性大腸炎	Moderate	HOS	NRP	Yes/Yes

EOT = end of treatment; F = female; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; M = male; NA = not applicable; NRP = no reasonable possibility (of relationship to study drug); QD = once daily; r = ritonavir; RP = reasonable possibility (of relationship to study drug); RVR = rapid virologic response; SAE = serious adverse event; SVR24 = sustained virologic response 24 weeks post-treatment

a. Study treatments were:
   Arm 1 = paritaprevir/r 100/100 mg + ombitasvir 25 mg orally QD for 12 weeks, HCV GT1b
   Arm 2 = paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg orally QD for 12 weeks, HCV GT1b
   Arm 3 = paritaprevir/r 100/100 mg + ombitasvir 25 mg orally QD for 24 weeks, HCV GT1b
   Arm 4 = paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg orally QD for 24 weeks, HCV GT1b
   Arm 5 = paritaprevir/r 100/100 mg + ombitasvir 25 mg orally QD for 12 weeks, HCV GT2
   Arm 6 = paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg orally QD for 12 weeks, HCV GT2
b. Subject was prematurely discontinued from study drug. Subject 9028 was discontinued from study drug due to the SAE. Subject9022 was discontinued from study drug due to noncompliance.
c. AbbVie assessed the event as having no reasonable possibility of being related to study drug.
d. Event was ongoing at end of study.
e. Subject 9111 achieved EOT response but relapsed (HCV RNA ≥ 25 IU/mL) by Post-Treatment Day 15.

Cross reference: Study M[redacted]-536 CSR Table 38, Table 14.2__1.3.2, Table 14.3__1.6.3, Table 14.3__2.2, Appendix 16.2__1, Appendix 16.2__5.1.1, Appendix 16.2__6.1, Appendix 16.2__7.1

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）

Subject Age/Sex/Race	Treatment Arm[a]	Study Day Onset/End[b]	Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drug[c]	Severity	Reason Serious	Other Cause of Event[c]/ Significant Medical History	Study Drug DC
Study M[redacted]-393: Noncirrhotic, 12 Wks 2-DAA								
30235 5[redacted]/F/White	Group 1	82 / 84	挫傷，交通事故	Not related	Severe	HOS	Auto accident/ No significant medical history	No
30058 6[redacted]/F/White	Group 2	107 (23)/ 113 (29)	慢性閉塞性肺疾患	Not related	Moderate	HOS	Chronic obstructive pulmonary disease/Chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, recurrent chronic bronchitis, upper respiratory infection, former smoker, former drinker	NA[d]
30119 4[redacted]/M/White	Group 3	55 / 62	医療機器排出	Not related	Moderate	HOS	Bad placement/Reconstruction of urethra due to car accident, erectile dysfunction, urinary incontinence, estenosis of urethra	No
Study M[redacted]-393: Cirrhotic, 24 Wks 2-DAA								
30262 5[redacted]/M/White	Group 7	35 / 72	肝新生物	Not related	Moderate	HOS	Unknown/Esophageal varices, basocellular epithelioma, extirpation of epithelioma	No
30353 6[redacted]/M/White	Group 7	27 (3)/ 41 (17)	食道静脈瘤出血	Not related	Severe	HOS	Known varices of esophagus as a consequence liver cirrhosis/Diabetes, esophageal varices, cirrhosis, gastrointestinal bleed, haemangioma hepatitis, acute hepatitis (non-C)	Yes

Subject Age/Sex/Race	Treatment Arm[a]	Study Day Onset/End[b]	Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drug[c]	Severity	Reason Serious	Other Cause of Event[c]/ Significant Medical History	Study Drug DC
30300 6[redacted]/F/White	Group 7	43 / 86	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Possibly related	Moderate	IMP	Other viral hepatitis/ No significant medical history	No
30274 5[redacted]/M /White	Group 8	150 / 165	末梢動脈瘤	Not related	Moderate	HOS	Not related/Hypertension, ischemic heart disease, coronary stent, right and left artery aneurysm	No
30252 5[redacted]/M /White	Group 8	4 / 38	上腕骨骨折	Not related	Severe	HOS	Patient fell down from stairs/ No significant medical history	No
		175 (7)/ongoing	部分発作	Not related	Moderate	HOS	Focal epilepsy/ No significant medical history	NA[d]
Study M[redacted]-998: Noncirrhotic, 12 Wks 2-DAA								
3123 5[redacted]/F/White	Arm 2 Cohort VI	21 (5)/ 32 (16)	ヘルペス性髄膜炎	Not related	Moderate	HOS	Herpes simplex, PCR positive, past medical history of genital herpes/Genital herpes	Yes
3048 5[redacted]/M/Native Hawaiian or Pacific Islander	Arm 2 Cohort IV	92 (8)/ 92 (8)	動脈硬化症	Not related[e]	Severe	Death	Arteriosclerotic cardiovascular disease/ No significant medical history	No

2-DAA = paritaprevir/r + ombitasvir; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DC = discontinued; F = female; GT = genotype; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; IMP = important medical or surgical intervention; M = male; PCR = polymerase chain reaction; r = ritonavir; RBV = ribavirin; T-exp = treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV; T-exp-null = treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV-null responders; T-naïve = treatment-naïve; TEAE = treatment emergent adverse event; TIA = transient ischemic attack

a. Study M[redacted]-393 Group 1 = GT4 T-naïve; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.
Study M[redacted]-393 Group 2 = GT1b T-naïve; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.

Study M[redacted]-393 Group 3 = GT1b T-exp-null; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.
Study M[redacted]-393 Group 7 = GT1b T-naïve; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 24 weeks.
Study M[redacted]-393 Group 8 = GT1b T-exp; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 24 weeks.
Study M[redacted]-998 Arm 2 Cohort VI = noncirrhotic, T-naïve, GT3; paritaprevir/r 200/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.
Study M[redacted]-998 Arm 2 Cohort IV = noncirrhotic, T-naïve, GT1; paritaprevir/r 200/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.

b. Number of days after the last dose of study drug is provided in parenthesis, if applicable.
c. Investigator assessment.
d. Not applicable because TEAE started after subject completed dosing.
e. Sponsor assessment was probably not related.

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 14.3 2.2, Appendix 16.2 4.2; Study M[redacted]-998 CSR Table 14.3 2.1, Appendix 16.2 4.2

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）

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
Study M11-646							
112201 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	99 (15)	305	縦隔腫瘤	Moderate	HOS, DEATH	No reasonable possibility
		99 (15)	305	非小細胞肺癌	Moderate	HOS, DEATH	No reasonable possibility
116212 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	94 (7)	95	虫垂炎	Severe	HOS, IMP, LT	No reasonable possibility
120211 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	74	118	大葉性肺炎[c]	Severe	HOS	No reasonable possibility
128204 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	60	62	貧血	Severe	HOS	No reasonable possibility
		60	62	非心臓性胸痛	Severe	HOS	No reasonable possibility
128208 (3[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	81	83	胆嚢炎	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility
130208 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	60	ongoing	腰椎骨折	Severe	HOS	No reasonable possibility
383207 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	12	31	急性呼吸不全[c]	Severe	HOS	Reasonable possibility
		12	31	低酸素症[c]	Severe	HOS	Reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
405204 (4[redacted]/F/A) (open-label part of study)	Placebo for 12 weeks followed by 3-DAA + RBV for 12 weeks	51	87	皮下組織膿瘍	Mild	HOS	No reasonable possibility
420203 (6[redacted]/F/W) (open-label part of study)	Placebo for 12 weeks followed by 3-DAA + RBV for 12 weeks	26	30	胆道仙痛	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility
423205 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	9	29	大動脈狭窄	Severe	HOS, DIS, IMP	No reasonable possibility
		100 (16)	164	術後創感染	Mild	HOS, IMP	No reasonable possibility
560206 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	35	37	脳症	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility
		35	37	過量投与	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility
803211 (4[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	1	2	腹痛[c]	Severe	HOS, IMP	Reasonable possibility
		1	2	洞性頻脈[c]	Severe	HOS, IMP	Reasonable possibility
		1	2	下痢[c]	Severe	HOS, IMP	Reasonable possibility
		1	2	悪寒[c]	Severe	HOS, IMP	Reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
		1	2	嘔吐[c]	Severe	HOS	Reasonable possibility
		1	2	悪心[c]	Severe	HOS	Reasonable possibility
		1	1	心室性期外収縮[c]	Severe	HOS	Reasonable possibility
Study M[redacted]-098							
102301 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	34	37	慢性閉塞性肺疾患	Mild	HOS	No reasonable possibility
109311 (5[redacted]/F/B) (open-label part of study)	Placebo for 12 weeks followed by 3-DAA + RBV for 12 weeks	12	12	血管浮腫[c]	Mild	HOS	Reasonable possibility
116307 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	105 (21)	107	肺炎	Moderate	HOS	No reasonable possibility
128304 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	70	72	浮動性めまい	Severe	HOS	No reasonable possibility
		70	72	悪心	Severe	HOS	No reasonable possibility
		70	72	嘔吐	Severe	HOS	No reasonable possibility
		71	84	徐脈	Moderate	HOS	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
380301 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	54	59	脳血管発作	Severe	HOS	Reasonable possibility
383306 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	76	80	腸閉塞	Severe	HOS	No reasonable possibility
400305 (5[redacted]/F/W) (open-label part of study)	Placebo for 12 weeks followed by 3-DAA + RBV for 12 weeks	28	97	胆管結石	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility
403307 (6[redacted]/M/W) (open-label part of study)	Placebo for 12 weeks followed by 3-DAA + RBV for 12 weeks	13	62	尿管結石	Moderate	HOS, IMP	No reasonable possibility
563306 (6[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	1	5	急性腎不全[c]	Severe	HOS	No reasonable possibility
Study M[redacted]-389							
10026 (6[redacted]/M/B)	3-DAA for 12 weeks	44	59	蜂巣炎	Severe	HOS	Not related
10040 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	1	24	膵炎[c]	Moderate	HOS	Not related
		31 (18)	36	膵炎	Mild	HOS	Not related
10123 (6[redacted]/M/W)	3-DAA for 12 weeks	22	35	腎結石症	Moderate	HOS	Not related
10239 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	28	ongoing	変形性関節症	Moderate	HOS	Not related
Study M[redacted]-961							
100505 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	27	ongoing	冠動脈疾患	Moderate	HOS, IMP	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
113508 (5[redacted]/F/B)	3-DAA for 12 weeks	96 (12)	ongoing	乳管内増殖性病変	Severe	IMP	No reasonable possibility
202501 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	25	30	腎結石症	Moderate	HOS	No reasonable possibility
217521 (6[redacted]/F/W)	3-DAA for 12 weeks	29	32	筋肉痛	Moderate	HOS	No reasonable possibility
221501 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	71	71	心房細動	Moderate	HOS, IMP	No reasonable possibility
235506 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	92 (7)	158	精巣上体炎	Moderate	HOS	No reasonable possibility
235515 (3[redacted]/F/W)	3-DAA for 12 weeks	11	142	子宮ポリープ	Mild	HOS, IMP	No reasonable possibility
237513 (4[redacted]/F/W)	3-DAA for 12 weeks	73	ongoing	関節炎	Moderate	HOS	Reasonable possibility
Study M[redacted]-002							
101410 (6[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	35	116	貧血	Moderate	IMP	No reasonable possibility
116410 (4[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	45	47	小腸閉塞	Severe	HOS	No reasonable possibility
119405 (5[redacted]/M/W)	3-DAA for 12 weeks	72	85	憩室炎[c]	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
302403 (1[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	83	98	膵炎	Moderate	HOS	Reasonable possibility
Study M[redacted]-652							
5090 (4[redacted]/F/B)	3-DAA + RBV for 12 weeks	78	88	感情障害[c]	Moderate	IMP	Probably not related
5409 (4[redacted]/M/W)	3-DAA for 12 weeks	47	108	動物咬傷	Severe	HOS	Not related
5526 (3[redacted]/M/W)	3-DAA for 12 weeks	113 (29)	117	肺障害	Severe	HOS	Not related
		113 (29)	117	肺炎	Severe	HOS	Not related
8096 (5[redacted]/F/B)	3-DAA + RBV for 24 weeks	176 (7)	251	頚腕症候群	Moderate	HOS	Not related
		176 (7)	251	頚部痛	Moderate	HOS	Not related
		176 (7)	251	変形性脊椎症	Moderate	HOS	Not related
8231 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	190 (22)	196	急性胆嚢炎	Severe	HOS	Not related
Study M[redacted]-103							
12420 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	26 (1)	ongoing	脳血管発作[c]	Severe	HOS, DIS, IMP, LT	No reasonable possibility
		26 (1)	ongoing	肉腫[c]	Severe	HOS, DIS, LT	No reasonable possibility
12630 (3[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	114[d] (26)	ongoing	急性骨髄性白血病	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility
Study M[redacted]-099							
101111 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	104 (19)	128	心房細動	Severe	HOS	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
111109 (2[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	8	29	急性肝炎[c]	Severe	IMP	Reasonable possibility
116104 (6[redacted]/F/B)	3-DAA + RBV for 24 weeks	152	156	貧血[c]	Severe	HOS, IMP	Reasonable possibility
117106 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	114 (29)	116	創傷	Severe	HOS	No reasonable possibility
		114 (29)	193[d]	鎖骨骨折	Severe	HOS	No reasonable possibility
117110 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	45	68	肺炎	Severe	HOS	No reasonable possibility
119103 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	16	23	急性胆嚢炎	Severe	HOS	No reasonable possibility
122107 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	172 (4)	ongoing	肝細胞癌	Severe	IMP	No reasonable possibility
131102 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	29	57	大腿骨頚部骨折	Severe	HOS, DIS	No reasonable possibility
131104 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	38	67	大うつ病	Severe	HOS	No reasonable possibility
137103 (6[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	12	19	慢性閉塞性肺疾患[c]	Severe	HOS	Reasonable possibility
		42 (30)	ongoing	頭蓋内動脈瘤	Severe	HOS, IMP	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
380111 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	82	88	貧血	Severe	HOS	No reasonable possibility
382117 (5[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	17	ongoing	硬膜外血腫[c]	Severe	HOS, DIS, IMP, LT	No reasonable possibility
382123 (6[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	1	7	末梢性浮腫	Mild	HOS	No reasonable possibility
		5	12	悪心[c]	Mild	HOS	Reasonable possibility
		5	12	嘔吐[c]	Mild	HOS	Reasonable possibility
		9	12	乳酸アシドーシス[c]	Severe	HOS, LT	Reasonable possibility
		11 (2)	12	多臓器不全	Severe	HOS, IMP, LT	No reasonable possibility
		11 (2)	12	横紋筋融解症	Severe	HOS, LT	No reasonable possibility
		16 (7)	43	腸球菌性菌血症	Severe	HOS, LT	No reasonable possibility
		23 (14)	93	大腸菌性敗血症	Severe	HOS, LT	No reasonable possibility
383104 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	200 (30)	208	変形性関節症	Severe	HOS	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
403101 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	156	200	蜂巣炎	Severe	HOS, IMP	Reasonable possibility
460106 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	85 (1)	ongoing	肝細胞癌	Mild	HOS, IMP	No reasonable possibility
604101 (3[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	57	62	血中ブドウ糖増加	Moderate	HOS	No reasonable possibility
604102 (6[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	32	33	咽頭炎	Moderate	HOS	No reasonable possibility
		33	40	上気道感染	Moderate	HOS	No reasonable possibility
		33	102	カンジダ症	Mild	HOS	No reasonable possibility
606111 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 12 weeks	57	72	各種物質毒性	Severe	HOS	No reasonable possibility
608107 (7[redacted]/F/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	23	28	吐血	Severe	HOS	No reasonable possibility
		23	28	メレナ	Severe	HOS	No reasonable possibility
		23	28	食道静脈瘤出血	Severe	HOS	No reasonable possibility

Subject Number (Age/Sex/Race)	Treatment Group (Regimen)	Onset Day[a]	Resolution Day	Preferred Term	Severity	Reason Serious	Relationship to Study Drug[b]
608108 (5[redacted]/M/W)	3-DAA + RBV for 24 weeks	51	52	転倒	Severe	HOS	No reasonable possibility
		51	52	頭部損傷	Severe	HOS	No reasonable possibility

A = Asian; B = black; DIS = Persistent or significant disability; F = female; HOS = hospitalization or prolonged hospitalization; IMP = important medical or surgical intervention; LT = life threatening; M = male; W = white

a. Days shown are relative to first dose of 3-DAA + RBV or 3-DAA. Number in parentheses indicates number of days after study drug discontinuation.

b. Investigator's opinion of relationship to DAA treatment.

c. Led to premature discontinuation of study drug.

d. Date is estimated.

Cross reference: 3-DAA ISS (R&D/13/442) Table 38, Table 2.2__7.2.3

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）

Subject Age/Sex/Race	Treatment Arm[a]	Last Dose 2-DAA	Study Day Onset/End[b]	Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drug[c]	Severity	Other Cause of Event[c]/ Significant Relevant Medical History	SAE
Study M[redacted]-393: Cirrhotic, 24 Wks 2-DAA								
30262 5[redacted]/M/White	Group 7	Day 157	154/ 163 (6)	腹水	Probably not related	Moderate	None provided/ Esophageal varices[d], basocellular epithelioma, extirpation of epithelioma	No
30353[e] 6[redacted]/M/White	Group 7	Day 24	27 (3)/ 41 (17)	食道静脈瘤出血	Not related	Severe	Known varices of esophagus as a consequence liver cirrhosis/ Diabetes, esophageal varices, cirrhosis, gastrointestinal bleed, haemangioma hepatitis, acute hepatitis (non-C)	Yes
30316 6[redacted]/M/White	Group 7	Day 85	74/ 170 (85)	末梢性浮腫	Probably related	Moderate	None provided/ Former cigarette smoker, former drinker, hypertension treated with CCB[f]	No
Study M[redacted]-998: Noncirrhotic, 12 Wks 2-DAA								
3123 5[redacted]/F/White	Arm 2 Cohort VI	Day 16	21 (5)/ 32 (16)	ヘルペス性髄膜炎	Not related	Moderate	Herpes simplex, PCR positive, past medical history of genital herpes/ Genital herpes	Yes

2-DAA = paritaprevir/r + ombitasvir; CCB = calcium channel blocker; F = female; GT = genotype; M = male; PCR = polymerase chain reaction; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SAE = serious adverse event; T-exp = treatment-experienced with pegylated-interferon/RBV; T-naïve = treatment-naïve; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Study M[redacted]-393 Group 7 = GT1b T-naïve; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 24 weeks.
Study M[redacted]-393 Group 8 = GT1b T-exp; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 24 weeks.
Study M[redacted]-998 Arm 2 Cohort VI = noncirrhotic, T-naïve, GT3; paritaprevir/r 200/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.

b. Number of days after the last dose of study drug is provided in parenthesis, if applicable.

c. Investigator assessment.

d. Subject 30262 had a history of esophageal varices that was symptomatic at screening.

e. Subject 30353 had a history of esophageal varices that was symptomatic at screening, and previous surgery due to suspected gastrointestinal bleed. Subject discontinued because of this SAE of oesophageal varices haemorrhage that resolved and later had another non-TEAE of gastrointestinal hemorrhaging on Post-Treatment Day 83 that became fatal on Post-Treatment Day 94.

f. Subject 30316 was taking felodipine and quinapril for hypertension.

Cross reference: Study M[redacted]-393 CSR Table 14.3 2.4, Appendix 16.2 4.2, and Appendix 16.2 7.3.1; Study M[redacted]-998 CSR Table 14.3 2.2, Appendix 16.2 4.2

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）

	Substudy 1 (Noncirrhotic) - DB Treatment Period				Substudy 2 (Cirrhotic)	
	Arm A 2-DAA[a] N = 215[b]		Arm B Placebo[a] N = 106		Arm C 2-DAA[a] N = 42	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Hemoglobin, g/L	137.3	–7.0** (7.57)	139.1	–4.4 (7.93)	137.5	–5.4 (6.38)
Hematocrit, fraction	0.410	–0.022*** (0.0233)	0.414	–0.012 (0.0231)	0.408	–0.017 (0.0220)
RBC count, × 10^{12}/L	4.45	–0.20*** (0.216)	4.50	–0.11 (0.252)	4.34	–0.11 (0.245)
Reticulocyte count, × 10^9/L	70.690	–4.362 (16.9779)	68.547	–5.094 (16.0728)	73.167	0.262 (16.5265)
Total WBC count, × 10^9/L	5.03	0.34*** (1.134)	4.98	–0.32 (1.193)	4.59	0.73 (1.258)
Total neutrophil count, × 10^9/L	2.91	0.17*** (0.997)	2.93	–0.31 (1.055)	2.55	0.47 (0.989)
Total lymphocyte count, × 10^9/L	1.664	0.173*** (0.3798)	1.607	0.009 (0.2649)	1.581	0.244 (0.4482)
Monocyte count, × 10^9/L	0.299	0.002 (0.0938)	0.287	0.000 (0.0800)	0.281	0.018 (0.0868)
Eosinophil count, × 10^9/L	0.125	0.000 (0.0738)	0.118	–0.013 (0.0505)	0.134	0.014 (0.0824)
Basophil count, × 10^9/L	0.039	–0.001 (0.0188)	0.037	–0.004 (0.0152)	0.043	–0.004 (0.0176)
Platelet count, × 10^9/L[a]	197.6	–3.0 (31.82)	194.4	–3.4 (26.86)	114.2	1.3 (19.02)
Prothrombin time, sec	10.4	–0.1*** (0.43)	10.3	0.0 (0.36)	11.1	–0.3 (0.52)
aPTT, sec	27.3	–2.0*** (2.31)	27.5	0.5 (1.80)	30.2	–1.8 (2.62)
INR, ratio	0.980	–0.018* (0.0606)	0.977	–0.001 (0.0594)	1.060	–0.033 (0.0721)

Δ = change; 2-DAA = paritaprevir/r/ombitasvir 150/100/25 mg QD; ANOVA = analysis of variance; aPTT = activated partial thromboplastin time; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; INR = international normalized ratio; QD = once daily; r = ritonavir; RBCs = red blood cell count; SD = standard deviation; WBCs = white blood cell count

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

b. Values were available from 213 subjects.

*, **, *** Statistically significant difference compared to Arm B for mean Δ from baseline using a one-way ANOVA at the $P = 0.05$, $P = 0.01$, or $P = 0.001$ level, respectively.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 53, Table 55, Table 14.3__4.1.1.1, Table 14.3__4.1.1.2

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）

	Substudy 1 (Noncirrhotic) - DB Treatment Period[a]				Substudy 2 (Cirrhotic)[a]	
	Arm A 2-DAA N = 215[b]		Arm B Placebo N = 106		Arm C 2-DAA[c] N = 42	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Creatinine, µmol/L	66.3	1.0 (7.49)	68.6	2.0 (7.25)	68.6	1.7 (9.61)
Calculated creatinine clearance, mL/min	78.319	–2.653 (8.1473)	75.406	–2.311 (7.0998)	81.833	–3.405 (8.0670)
eGFR, ml/min/1.73 m^2	70.173	–1.252 (8.2807)	68.629	–2.078 (8.3175)	69.952	–1.974 (9.3223)
BUN, mmol/L	5.12	0.17 (1.151)	5.30	–0.01 (1.205)	5.23	0.34 (1.115)
Uric acid, µmol/L	312.1	–11.9* (40.48)	308.3	–1.9 (41.81)	324.6	8.1 (58.01)
Inorganic phosphate, mmol/L	1.149	0.037 (0.1267)	1.134	0.026 (0.1135)	1.114	0.034 (0.1102)
Calcium, mmol/L	2.314	0.039* (0.0888)	2.311	0.016 (0.0989)	2.284	0.037 (0.0867)
Magnesium, mmol/L	0.867	–0.006 (0.0582)	0.873	–0.002 (0.0721)	0.824	0.003 (0.0676)
Sodium, mmol/L	140.3	–0.1 (1.84)	140.2	–0.1 (1.59)	139.4	0.1 (1.80)
Potassium, mmol/L	4.00	0.02 (0.315)	3.98	0.03 (0.279)	3.98	0.02 (0.282)
Chloride, mmol/L	102.4	0.5 (2.05)	102.5	0.4 (2.12)	102.3	0.7 (2.10)
Bicarbonate, mmol/L	23.8	0.6 (2.28)	23.8	0.9 (2.40)	23.4	0.6 (2.23)
Glucose, mmol/L	5.54	0.17** (0.932)	5.68	–0.11 (0.862)	6.22	–0.08 (0.964)
Insulin, pmol/L	47.492	–4.923 (53.6102)	44.918	–6.336 (41.4154)	129.484	–40.948 (128.4159)
Albumin, g/L	41.7	0.2 (2.32)	42.1	–0.2 (2.22)	38.2	2.3 (2.88)
Total protein, g/L	75.9	–1.2 (3.59)	76.4	–1.3 (3.38)	78.2	–0.4 (3.86)

	Substudy 1 (Noncirrhotic) - DB Treatment Period[a]				Substudy 2 (Cirrhotic)[a]	
	Arm A 2-DAA N = 215[b]		Arm B Placebo N = 106		Arm C 2-DAA[c] N = 42	
Variable	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)	BL Mean	Mean Δ from BL (SD)
Alpha fetoprotein, ng/mL	NA	NA	NA	NA	23.310	–14.722 (27.7501)
Cholesterol, mmol/L	4.797	0.307*** (0.7372)	4.764	–0.099 (0.4280)	4.238	0.241 (0.5322)

Δ = change; 2-DAA = paritaprevir/r/ombitasvir 150/100/25 mg QD; ANOVA = analysis of variance; BL = baseline; BUN = blood urea nitrogen; DAA = direct-acting antiviral agent; DB = double-blind; eGFR = estimated glomerular filtration rate; NA = not applicable; QD = once daily; r = ritonavir; SD = standard deviation

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

b. Values were available from 213 subjects, except values for creatinine, BUN, sodium, potassium, and chloride were available for 214 subjects and values for insulin were available from 211 subjects.

*, **, *** Statistically significant difference compared to Arm B for mean Δ from baseline from a one-way ANOVA at the $P = 0.05$, $P = 0.01$, or $P = 0.001$ level, respectively.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 57, Table 14.3__4.1.2.1, Table 14.3__4.1.2.2

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）

Variable	Substudy 1 (Noncirrhotic)[a] Arm A 2-DAA N = 215[b]	Substudy 1 (Noncirrhotic)[a] Arm B Placebo N = 106	Substudy 2 (Cirrhotic)[a] Arm C 2-DAA N = 42
ALT, U/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	48.4	48.6	67.9
Mean (SD) change from baseline	–32.0*** (28.68)	–5.1 (20.66)	–45.7 (33.35)
PTW4 Visit			
Baseline mean	48.6	NR	67.9
Mean (SD) change from baseline	–32.8 (27.37)	NR	–47.6 (27.22)
AST, U/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	45.9	46.7	72.7
Mean (SD) change from baseline	–24.3*** (21.64)	–3.1 (16.24)	–43.7 (34.23)
PTW4 Visit			
Baseline mean	46.0	NR	72.7
Mean (SD) change from baseline	–23.9 (20.45)	NR	–45.1 (28.63)
GGT, U/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	35.6	32.4	45.0
Mean (SD) change from baseline	–20.5*** (39.72)	–3.2 (16.07)	–23.0 (20.89)
PTW4 Visit			
Baseline mean	35.5	NR	45.0
Mean (SD) change from baseline	–20.3 (37.36)	NR	–21.8 (19.98)
Total Bilirubin, µmol/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	9.2	10.0	14.7
Mean (SD) change from baseline	–1.2*** (3.65)	0.2 (3.19)	–1.3 (6.52)
PTW4 Visit			
Baseline mean	9.3	NR	14.7
Mean (SD) change from baseline	–0.3 (3.03)	NR	–2.5 (5.79)

Variable	Substudy 1 (Noncirrhotic)[a] Arm A 2-DAA N = 215[b]	Substudy 1 (Noncirrhotic)[a] Arm B Placebo N = 106	Substudy 2 (Cirrhotic)[a] Arm C 2-DAA N = 42
Direct Bilirubin, µmol/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	3.132	3.211	6.027
Mean (SD) change from baseline	–0.675*** (1.2257)	–0.065 (1.1546)	–1.425 (3.2697)
PTW4 Visit			
Baseline mean	3.132	NR	6.027
Mean (SD) change from baseline	–0.634 (1.1729)	NR	–2.118 (3.1336)
Indirect Bilirubin, µmol/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	6.191	6.761	8.878
Mean (SD) change from baseline	–0.361 (2.8033)	0.194 (2.6214)	0.081 (3.8143)
PTW4 Visit			
Baseline mean	6.223	NR	8.878
Mean (SD) change from baseline	0.426 (2.4691)	NR	–0.407 (3.4993)
Alkaline Phosphatase, U/L			
Final Treatment Visit[c]			
Baseline mean	76.1	77.9	108.0
Mean (SD) change from baseline	14.5*** (17.06)	1.3 (9.30)	4.5 (40.68)
PTW4 Visit			
Baseline mean	76.4	NR	108.0
Mean (SD) change from baseline	2.8 (11.95)	NR	18.5 (172.49)

2-DAA = paritaprevir/r/ombitasvir 150/100/25 mg QD; ALT = alanine aminotransferase; ANOVA = analysis of variance; AST = aspartate aminotransferase; DAA = direct-acting antiviral agent; DB = double-blind; GGT = gamma-glutamyl transferase; NR = not reported; OL = open-label; PTW 4 = Post-Treatment Week 4; QD = once daily; r = ritonavir; ULN = upper limit of normal (upper limit of reference range)

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

b. Values were available from 213 subjects for the Final Treatment Visit and the PTW 4 Visit.

c. Final DB Treatment Visit in Substudy 1 and Final OL Treatment Visit in Substudy 2.

*** Statistically significant difference compared to Arm B for mean Δ from baseline using a one-way ANOVA at the $P = 0.001$ level.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 59, Table 14.3__4.1.2.1, Table 14.3__4.1.2.2

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）

Parameter		Arm 1 + 5 N = 37	Arms 2 + 6 N = 36	Arm 3 N = 19	Arm 4 N = 18
	Paritaprevir Dose (mg)[a]	100	150	100	150
	Duration (weeks)[a]	12	12	24	24
ALT, U/L					
Baseline Mean		41.4	49.2	70.4	72.5
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		–22.4 (28.10)	–28.7 (47.83)	–45.2 (51.63)	–57.9 (54.19)
PTW4 Visit		–23.3 (27.36)	–29.3 (44.47)	–45.9 (53.41)	–56.2 (51.52)
AST, U/L					
Baseline Mean		41.7	44.1	70.2	63.3
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		–17.4 (21.45)	–20.7 (33.25)	–42.0 (44.70)	–43.3 (40.11)
PTW4 Visit		–17.9 (21.15)	–20.2 (32.52)	–40.5 (46.41)	–40.9 (37.49)
GGT, U/L					
Baseline Mean		35.1	44.9	59.7	54.1
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		–19.0 (23.77)	–28.7 (56.65)	–42.1 (38.07)	–41.1 (32.56)
PTW4 Visit		–18.5 (23.86)	–27.4 (52.72)	–42.1 (38.90)	–41.0 (31.33)
Alkaline Phosphatase, U/L[b]					
Baseline Mean		77.1	73.7	81.1	80.2
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		10.7 (20.82)	19.8 (19.11)	12.9 (12.93)	24.7 (12.44)
PTW4 Visit		1.1 (20.09)	7.7 (14.85)	3.1 (10.29)	0.8 (11.85)
Total Bilirubin, µmol/L					
Baseline Mean		13.7	13.6	13.4	12.9
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		–6.2 (5.17)	–4.7 (5.56)	–5.3 (5.67)	–4.4 (3.13)
PTW4 Visit		–4.2 (4.89)	–2.8 (4.76)	–0.7 (3.89)	–3.1 (4.17)

Parameter		Arm 1 + 5 N = 37	Arms 2 + 6 N = 36	Arm 3 N = 19	Arm 4 N = 18
	Paritaprevir Dose (mg)[a]	100	150	100	150
	Duration (weeks)[a]	12	12	24	24
Direct Bilirubin, µmol/L					
Baseline Mean		3.811	3.611	3.842	4.000
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		−1.378 (1.0369)	−0.917 (1.4218)	−1.368 (1.1648)	−1.278 (1.0741)
PTW4 Visit		−1.108 (1.1734)	−0.750 (1.2507)	−0.737 (1.1471)	−1.111 (1.1318)
Indirect Bilirubin, µmol/L					
Baseline Mean		9.892	10.139	9.526	8.722
Mean (SD) Change from Baseline					
EOT Visit		−4.162 (4.7053)	−3.417 (4.5379)	−3.579 (4.7646)	−2.222 (2.5334)
PTW4 Visit		−2.730 (4.1140)	−1.917 (3.7749)	0.158 (2.8918)	−1.556 (3.3993)

EOT = end of treatment; GGT = gamma glutamyl transferase; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; PTW = Post-Treatment Week; r = ritonavir; SD = standard deviation

a. Subjects in all treatment arms received paritaprevir/r + ombitasvir orally QD. paritaprevir dose was 100 mg or 150 mg, as indicated; ritonavir dose was 100 mg; and ombitasvir dose was 25 mg. "Duration" refers to scheduled duration of study treatment (12 or 24 weeks). HCV GT1b-infected subjects were enrolled in Arms 1, 2, 3, and 4; HCV GT2 infected subjects were enrolled in Arms 5 and 6.

b. $P < 0.001$ for treatment duration (12 weeks versus 24 weeks) in HCV GT1b cohort only; $P = 0.020$ for paritaprevir dose (100 mg versus 150 mg) in HCV GT1b and GT2 cohorts.

Cross reference: Study M[redacted]-536 CSR Table 44, Table 14.3__4.1.2.1, Table 14.3__4.1.2.3

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）

Subject Age/Sex Group[a]	Variable	Value[b] BL	Value[b] Maximum During Treatment/ Day	Value[b] Final Treatment Value[c]/ Day	Value[b] Last Assessment/ Day	Action Taken with Study Drug	Expert Hepatic Panel Assessment: Hy's Law/ DILIN Assessments	Expert Hepatic Panel Assessment: Comments (Verbatim)
LFT Results in Hy's Quadrant of eDISH (Post-Nadir ALT ≥ 3 × ULN and Total Bilirubin ≥ 2 × ULN)								
30090 3[redacted]/F M[redacted]-393 Group 3	ALT	57 H	526/Day 17	23/Day 85	18/Day 281 (Post 197)	Interruption (Days 20 – 36)	Not a potential Hy's law case/Highly likely related to study drug.	Serum bilirubin peaked before peak serum ALT so not potential Hy's law case.
	Total Bilirubin	23 H	58/Day 41	21/Day 85	24/Day 281 (Post 197)			
30300 6[redacted]/F M[redacted]-393 Group 7	ALT	67 H	742/Day 45	17/Day 169	17/Day 253 (Post 84)	None	Potential Hy's law case/Possible relationship to study drug	This is an "atypical" Hy's law case with adaptation: (a) this is hepatic dysfunction in a previously compromised liver. Hy's law was not developed to be applied in scenarios of underlying hepatic compromise, in this case chronic HCV infection and cirrhosis, (b) bilirubin starts increasing before ALT peaks, (c) trajectory of bilirubin elevation is suggestive of a possible increase unrelated to ALT elevation, and (d) INR does not increase significantly as would be expected in global hepatic synthetic dysfunction.
	Total Bilirubin	15	57/Day 52	12/Day 169	10/Day 253 (Post 84)			

Subject Age/Sex Group[a]	Variable	Value[b] BL	Value[b] Maximum During Treatment/ Day	Value[b] Final Treatment Value[c]/ Day	Value[b] Last Assessment/ Day	Action Taken with Study Drug	Expert Hepatic Panel Assessment: Hy's Law/ DILIN Assessments	Expert Hepatic Panel Assessment: Comments (Verbatim)
LFT Results in Subset of Temple's Corollary Quadrant of eDISH During Treatment Period (Post-Nadir ALT > 5 × ULN and Total Bilirubin < 2 × ULN)								
30355 4[redacted]/M M[redacted]-393 Group 7	ALT	130 H	374/Day 16	64/Day 172 (Post 1)	25/Day 253 (Post 82)	None	NA/Highly likely related to study drug	Bilirubin is not elevated so liver function was not impaired despite ALT elevations.
	Total Bilirubin	10	15/Day 25	7/Day 172 (Post 1)	5/Day 253 (Post 82)			
3081 5[redacted]/M M[redacted]-998 Arm 2 Cohort VI	ALT	67	363/Day 15	29/Day 50 (Post 1)	96/Day 93 (Post 44)	None	NA/Probably related to study drug	Initial bilirubin elevations preceded ALT rise and later bilirubin elevations were not associated with ALT elevations so this case does not fit the criteria of a Hy's law case probable DILI with adaptation.
	Total Bilirubin	5	44/Days 8 and 23	12/Day 50 (Post 1)	9/Day 93 (Post 44)			
LFT Results in Subset of Temple's Corollary Quadrant of eDISH During Post-Treatment Period (Post-Nadir ALT > 5 × ULN and Total Bilirubin < 2 × ULN)								
30353 6[redacted]/M M[redacted]-393 Group 7	ALT	101 H	56/Day 7	42/Day 21	90/Day 114[d] (Post 90)	None	NA/Not related to study drug	Subject had highest recorded serum ALT on Day 1 of treatment with no subsequent significant elevations.
	Total Bilirubin	25 H	38/Days 7 and 14	32/Day 21	56/Day 116 (Post 92)			

2-DAA = paritaprevir/r + ombitasvir; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BL = baseline; DAA = direct-acting antiviral agent; DILI = drug-induced liver injury; DILIN = drug-induced liver injury network; eDISH = evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity; F = female; GT = genotype; H = high (> upper limit of normal); INR = international normalized ratio; LFT = liver function test; M = male; NA = not applicable (subject in Temple's corollary quadrant); T-exp-null = treatment experienced with pegylated-interferon/RBV-null responders only; T-naïve = treatment-naïve

a. Study M[redacted]-393 Group 3: Noncirrhotic, GT1b, T-exp-null; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.

Study M[redacted]-393 Group 7: Cirrhotic, GT1b, T-naïve; paritaprevir/r 150/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 24 weeks.

Study M[redacted]-998 Arm 2 Cohort VI: Noncirrhotic, GT3; T-naïve, paritaprevir/r 200/100 mg + ombitasvir 25 mg PO QD × 12 weeks.

b. Units are U/L for AST and ALT, and µmol/L for total bilirubin.

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

d. Subject 30353 had an ALT value of 4623 U/L on Day 28 (Post-Treatment Day 4).

Note: No subject listed in this table was taking concomitant estrogen-containing medication.

Cross reference: Table 2__1; Study M[redacted]-393 CSR Table 14.3__4.7.2, Table 14.3__4.8, Appendix 16.2__5.1.3, Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__8.2.3; Study M[redacted]-998 CSR Appendix 16.2__8.2.3

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）

	Substudy 1 (Noncirrhotic) - DB Treatment Period[a]				Substudy 2 (Cirrhotic)[a]	
	Male		Female		Arm C 2-DAA	
Event, n (%)	Arm A 2-DAA N = 80	Arm B Placebo N = 47	Arm A 2-DAA N = 135	Arm B Placebo N = 59	Male N = 20	Female N = 22
Any TEAE	53 (66.3)	24 (51.1)	95 (70.4)	36 (61.0)	14 (70.0)	17 (77.3)
TEAE with reasonable possibility of being related to study drug[b]	22 (27.5)	8 (17.0)	44 (32.6)	7 (11.9)	8 (40.0)	9 (40.9)
Grade ≥ 3 TEAE	8 (10.0)	1 (2.1)	4 (3.0)	1 (1.7)	1 (5.0)	1 (4.5)
Serious TEAE	5 (6.3)	1 (2.1)	2 (1.5)	1 (1.7)	1 (5.0)	1 (4.5)
TEAE resulting in premature discontinuation of study drug	2 (2.5)	0	0	0	1 (5.0)	0
TEAE resulting in interruption of study drug	0	1 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0
Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0
Death[c]	0	0	0	0	0	1 (4.5)
TEAE reported in ≥ 5% of all subjects in Substudy 1 Arm A (preferred term)						
末梢性浮腫	1 (1.3)	0	10 (7.4)	0	0	3 (13.6)
鼻咽頭炎	11 (13.8)	5 (10.6)	25 (18.5)	9 (15.3)	5 (25.0)	1 (4.5)
頭痛	4 (5.0)	2 (4.3)	15 (11.1)	8 (13.6)	2 (10.0)	1 (4.5)

2-DAA = paritaprevir/r/ombitasvir 150/100/25 mg QD; DAA = direct-acting antiviral agent; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

b. Investigator's opinion.

c. Includes non-treatment-emergent deaths.

Note: In Substudy 1, $P > 0.100$ for homogeneity of treatment effect across subgroups for each event type using Breslow-Day test; statistical comparisons not performed for preferred terms.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 46, Table 14.3__1.32.1.1, Table 14.3__1.32.1.2, Table 14.3__1.32.1.3, Table 14.3__1.32.1.4

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）

	Substudy 1 (Noncirrhotic) - DB Treatment Period[a]				Substudy 2 (Cirrhotic)[a]	
	< 65 y		≥ 65 y		Arm C 2-DAA	
TEAE, n (%)	Arm A 2-DAA N = 129	Arm B Placebo N = 59	Arm A 2-DAA N = 86	Arm B Placebo N = 47	< 65 y N = 21	≥ 65 y N = 21
Any TEAE	85 (65.9)	34 (57.6)	63 (73.3)	26 (55.3)	14 (66.7)	17 (81.0)
TEAE with reasonable possibility of being related to study drug[b]	27 (20.9)	7 (11.9)	39 (45.3)	8 (17.0)	8 (38.1)	9 (42.9)
Grade ≥ 3 TEAE	5 (3.9)	1 (1.7)	7 (8.1)	1 (2.1)	0	2 (9.5)
Serious TEAE	4 (3.1)	1 (1.7)	3 (3.5)	1 (2.1)	0	2 (9.5)
TEAE resulting in premature discontinuation of study drug	0	0	2 (2.3)	0	0	1 (4.8)
TEAE resulting in interruption of study drug	1 (0.8)	1 (1.7)	0	0	0	0
Fatal TEAE	0	0	0	0	0	0
Death[c]	0	0	0	0	0	1 (4.8)
TEAE reported in ≥ 5% of all subjects in Substudy 1 Arm A (preferred term)						
末梢性浮腫	4 (3.1)	0	7 (8.1)	0	2 (9.5)	1 (4.8)
鼻咽頭炎	25 (19.4)	6 (10.2)	11 (12.8)	8 (17.0)	3 (14.3)	3 (14.3)
頭痛	11 (8.5)	6 (10.2)	8 (9.3)	4 (8.5)	2 (9.5)	1 (4.8)

2-DAA = paritaprevir/r/ombitasvir 150/100/25 mg QD; DAA = direct-acting antiviral agent; QD = once daily; r = ritonavir; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

b. Investigator's opinion.

c. Includes non-treatment-emergent deaths.

Note: In Substudy 1, $P > 0.100$ for homogeneity of treatment effect across subgroups for each event type using Breslow-Day test; statistical comparisons not performed for preferred terms.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 47, Table 14.3__1.32.2.1, Table 14.3__1.32.2.2, Table 14.3__1.32.2.3, Table 14.3__1.32.2.4

表 2.7.4-72. 血液学的検査の PCS 基準

Test/Units	Very Low (VL)	Very High (VH)
Hemoglobin		
(mmol/L)	< 4.9	
(g/dL)	< 8.0	
(g/L)	< 80	
Platelets Count		
(cells/mm^3)	< 50,000	
(cells/L)	$< 50 \times 10^9$	
White Blood Cell Count		
(cells/mm^3)	< 2000	> 20,000
(cells/L)	$< 2.0 \times 10^9$	$> 20 \times 10^9$
Absolute Neutrophil Count		
(cells/mm^3)	< 1000	
(cells/L)	$< 1 \times 10^9$	
Lymphocyte Count		
(cells/mm^3)	< 500	
(cells/L)	$< 0.5 \times 10^9$	
Eosinophil Count		
(cells/mm^3)		> 5000
(cells/L)		$> 5 \times 10^9$
aPTT		> 2 × ULN
International Normalized Ratio		> 2 × ULN

Note: A postbaseline value must be more extreme than the baseline value to be considered a PCS finding.
Cross reference: Study M13-004 Statistical Analysis Plan Table 11

表 2.7.4-73. 血液生化学的検査の PCS 基準

Test/Units	Very Low (VL)	Very High (VH)
ALT/SGPT		> 5 × ULN and ≥ 2 × baseline
AST/SGOT		> 5 × ULN and ≥ 2 × baseline
Alkaline Phosphatase		> 1.5 × ULN
Total Bilirubin (mg/dL)		≥ 2.0 × ULN
Creatinine		
(mcmol/L)		≥ 132.605
(mg/dL)		≥ 1.5
Creatinine Clearance (mL/min)	< 50	
eGFR (mL/min/BSA)	< 50	
BUN		> 5 × ULN
Uric Acid		
(mcmol/L)		> 713.817
(mg/dL)		> 12.0
Phosphate		
(mmol/L)	< 0.6	
(mg/dL)	< 2.0	
Calcium, Serum		
(mmol/L)	< 1.75	> 3.1
(mg/dL)	< 7.0	> 12.5
Sodium (mmol/L)	< 130	> 155
Potassium (mmol/L)	< 3.0	> 6.0
Magnesium		
(mmol/L)	< 0.4	> 1.23
(mg/dL)	< 0.9	> 3.0
Glucose		
(mmol/L)	< 2.2	> 13.9
(mg/dL)	< 40	> 250
Albumin		
(g/L)	< 20	
(g/dL)	< 2	
Protein		
(g/L)	< 50	
(g/dL)	< 5.0	

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

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

Cross reference: Study M13-004 Statistical Analysis Plan Table 12

2.7.5 参考文献

Albarmawi A, Czock D, Gauss A, CYP3A activity in severe liver cirrhosis correlates with Child–Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores. British J. Clin. Pharmacol. 2013; 77: 160-9.

Chang Y, Fang WB, Lin SN, Stereo-Selective metabolism of methadone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s: a reconciliation. Basic Clinical Pharmacology Toxicology. 2010; 108, 55–62.

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

Covance Central Laboratory Services. Method Summary. Creatinine (Rate-Blanked) – Roche Modular. 2014.

Cutler RE, Blair AD, Clinical Pharmacokinetics of Frusemide. Clinical Pharmacokinetics. 1979; 4: 279-96.

de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. J Hum Hypertens. 2009;23(8):503-11.

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

Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. British J. Clin. Pharmacol. 2008; 65: 701-7.

Johns C. Glycyrrhizic acid toxicity caused by consumption of licorice candy cigars. CJEM. 2009;11(1):94-6.

Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. Clin. Pharmacol. Ther. 2004;76: 250-69.

Kharasch ED, Stubbert K, Role of cytochrome P4502B6 in methadone metabolism and clearance. J. Clin. Pharmacol. 2013; 53: 305-13.

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

Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol. 2012;56(1):78-84.

Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. New Eng. J. Medicine. 2014; 371: 2375-82.

Lee KH, Shin JG, Chong WS, Time course of the changes in prednisolone pharmacokinetics after co-administration or discontinuation of rifampin. Eur J Clin Pharmacol. 1993; 45: 287-9

Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. Curr Cardiol Rep. 2002;4(6):479-82.

National Cancer Institute [homepage on the internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 [updated 29 May 2009; cited 09 January 2015]. Available from http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Reitman ML, Chu X, Cai X, Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug–drug interaction trial design. Clin. Pharmacol. Ther. 2011;89: 234-42.

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

Sica DA. Calcium channel blocker-related peripheral edema: Can it be resolved? J Clin Hypertens (Greenwich). 2003;5(4):291-4, 297.

Tateishi T, Watanabe M, Nakura H, CYP3A activity in European American and Japanese men using midazolam as an in vivo probe. Clin. Pharmacol. Ther. 2001;69(5); 333-9.

Totah RA, Allen KE, Sheffels P, Enantiomeric metabolic interactions and stereoselective human methadone metabolism. J Pharmacol. Experimental Ther. 2007; 321: 389-99.

Totah RA, Sheffels P, Roberts T, Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. Anesthesiology. 2008; 108:363–74.

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

Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to Phase 1II clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. Drug Saf. 2011;34(3):243-52.

Yee S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vitro (small intestinal) absorption in man-fact or myth. Pharmaceutical Res. 1997; 14:763-6.

Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2006; 42: 52-60.

神田 英輝, 桜井 正樹, 有馬 公伸. 甘草誘発性偽性アルドステロン症の 1 例. 泌尿器科紀要. 2004;50 (3):215-7.

Cymbalta® (duloxetine), Eli Lilly and Company Prescribing Information, 2012

Isentress® (raltegravir), Merck Prescribing Information, revised Dec. 2013.

Lexapro® (escitalopram oxalate), Forest Laboratories Prescribing Information, revised Dec 2012.

Solanax® (alprazolam), Pfizer Prescribing Information, revised Aug. 2011.

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

VICTRELIS® (boceprevir) [summary of product characteristics]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.

VICTRELIS® (boceprevir) [package insert]. Whitehouse Station, NJ; Merck Sharp & Dohme Corp., 2013.

アイセントレス®（ラルテグラビル）添付文書，2014 年 7 月改訂（第 10 版）

イトリゾール®（イトラコナゾール）添付文書，2014 年 6 月改訂（第 25 版）

エジュラント®（リルピビリン）添付文書，2015 年 1 月改訂（第 4 版）

テラビック®（テラプレビル）添付文書，2014 年 9 月改訂（第 12 版）

ノービア®（リトナビル）添付文書，2014 年 10 月改訂（第 6 版）

ノルバスク®（アムロジピンベシル酸塩）添付文書，2014 年 1 月改訂（第 20 版）

マイスリー®（ゾルピデム酒石酸塩）添付文書，2014 年 4 月改訂（第 23 版）