器官別大分類 基本語（MedDRA ver. 17.0），n（%）	サブ試験 1 （肝硬変なし）–DB 治療期 投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215	 投与群 B プラセボ [a] N = 106	サブ試験 2 （肝硬変あり） 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 42
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6.0)	6 (5.7)	4 (9.5)
上気道の炎症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	26 (12.1)	8 (7.5)	8 (19.0)
湿疹	3 (1.4)	0	2 (4.8)
そう痒症	10 (4.7)	4 (3.8)	0
全身性そう痒症	0	0	2 (4.8)
発疹	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
血管障害	7 (3.3)	3 (2.8)	3 (7.1)
低血圧	2 (0.9)	0	2 (4.8)

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。

* Fisher の正確検定により投与群 A 及び投与群 B との間で統計学的に有意な差（$P = 0.05$）が認められた事象を示す。

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

(b) 死亡に至った有害事象

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

肝硬変の認められない被験者では，死亡例はなかった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

症例番号（13404）では，治験薬投与の完了後，有害事象の評価期間外（最終投与後 30 日経過した後）に重篤な有害事象として癌性リンパ管症が認められ，被験者は本事象により死亡した。本事象の治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。死亡に至った有害事象の個別症例の叙述は表 2.7.6.56-17 に示す。

(c) 重篤な有害事象

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

重篤な有害事象の発現率は DAA 2 剤併用療法群では 3.3%（7/215 例）及びプラセボ群では 1.9%（2/106 例）と，ともに低く，重篤な有害事象の種類及び発現時期に明らかな傾向は認められなかった。DAA 2 剤併用療法群の 2 例が重篤な有害事象（それぞれ低血圧，無尿）により治験薬の投与を中止した。2 例とも Ca 拮抗薬を併用中であった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

重篤な有害事象は 2 例に認められた。1 例はグレード 3 の肺水腫であり，治験薬の投与中止に至った。他の 1 例（症例番号 13404）はグレード 3 の骨転移であった。本被験者ではその後，治験薬の投与完了後，有害事象の評価期間外に重篤な有害事象として癌性リンパ管症が認められ，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された，本事象により死亡した。

重篤な有害事象の個別症例の叙述は表 2.7.6.56-17 に示す。

(d) 中止に至った有害事象

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

DAA 2 剤併用療法群の 2 例が重篤な有害事象（それぞれ低血圧，無尿）により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中断に至った有害事象は，DAA 2 剤併用療法群の 1 例［グレード 3 の非重篤な有害事象 3 件（頭痛，悪心及び嘔吐）］及びプラセボ群の 1 例（グレード 3 の重篤な直腸 S 状結腸癌及びグレード 3 の非重篤な縫合部離開）に認められた。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

重篤な有害事象（肺水腫）は，肝硬変の認められる被験者で発現した唯一の治験薬の投与中止に至った有害事象であった。治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった。

(e) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，肝毒性関連事象，ビリルビン関連事象，貧血関連事象，発疹関連事象であった。注目すべき有害事象は，関連する臨床検査の項目及び事前に規定した検索式である MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA query［以下（SMQ）］）及び AbbVie 社が規定した company MedDRA query［CMQ］）を用いて評価した。

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

SMQ / CMQ による検索の結果，肝硬変の認められない被験者において，ビリルビン，胆嚢障害，重症皮膚副作用又は光線過敏症関連の有害事象は認められなかった。なかでも，多形紅斑，中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群及び光毒性は認められなかった。

グレード 3 の重篤な有害事象として肝細胞癌の診断を受けた 1 例を，肝毒性関連の有害事象発現例として集計した。本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

DAA 2 剤併用療法群において，貧血関連の事象が認められた被験者の割合（2.3%）は低かった。これらの事象に対する処置（エリスロポエチン投与，輸血など）はなかった。

肝硬変の認められない被験者に発現した発疹関連の有害事象は非特異的な事象であり，また軽度であったことから，発疹関連の事象は安全性シグナルに該当しないと考えられた。

その他の SMQ 及び CMQ に該当する有害事象として，急性腎不全関連の有害事象が DAA 2 剤併用療法群の 3.3%に認められ，このうち重篤な有害事象と報告された無尿は治験薬の投与中止に至った有害事象としても報告され，グレード 3 と判定されたが，3 日後に消失した。また，非重篤なグレード 3 の事象と報告された腎機能障害は治験薬の投与中止後に認められたものであり，処置により約 2 週間後に消失した。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

肝硬変の認められる被験者では，肝毒性，ビリルビン又は胆嚢関連の有害事象の発現例及び急性腎不全，横紋筋融解症 / ミオパチー，重症皮膚副作用又は光線過敏症関連の有害事象の発現例はいなかった。

貧血関連の事象は肝硬変の認められる被験者の 7.1%に認められたが，いずれも非重篤であり，1 件を除いてグレード 1 であった。発疹関連の事象は肝硬変の認められる被験者の 16.7%に認められたが，いずれもグレード 1 又は 2 で非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。肝硬変の認められる被験者では，多形紅斑，中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群及び光毒性は認められなかった。

3) 臨床検査値

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

全般的に，肝硬変の認められない被験者における血液学的検査値の平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと判断された。これらの結果から，IFN 製剤による治療とは対照的に，DAA 2 剤併用療法による血球減少の発現リスクは低いと考えられる。

肝硬変の認められない被験者において，臨床的に意義のある変化が認められた血液生化学検査値は DAA 2 剤併用療法群での肝機能検査値のみであった。DAA 2 剤併用療法群では，ベースラインと比較して投与終了時の ALT，AST 及び γ-GTP の平均値が低く，その平均減少量はプラセボ群より統計学的に有意に大きかった。投与開始後 1 週間で DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められたことから，DAA 2 剤併用療法による早期のウイルス学的反応が示唆された。投与開始約 1 週間後及び投与終了時における総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの平均変化量も，投与群 A（DAA 2 剤併用療法群）の方が投与群 B（プラセボ群）より統計学的に有意に大きかった。DAA 2 剤併用療法群において，投与開始約 1 週間後に，ABT-450 の有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（以下「OATP1B1」）阻害作用と一致する無症候性の間接ビリルビン増加が認められたが，投与終了時の間接ビリルビンの平均値はベースライン値より低かった。ただし，総ビリルビン，直接ビリルビン及び間接ビリルビンのベースラインからの平均変化量は小さく（2.5 μmol/L 未満），臨床的に意義はないと判断された。肝硬変の認められない被験者のうち，血液生化学検査で Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

投与終了時に血小板数，INR 及びアルブミン値がベースラインからわずかに改善し，同時に肝酵素及び総ビリルビン値の著しい減少も認められたことから，プラセボ群と比較して，DAA 2

剤併用療法群の肝硬変の認められない被験者において，肝臓合成機能が全体的に改善傾向にあったことが示唆された。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

全般的に，肝硬変の認められる被験者における血液学的検査値の平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと判断された。これらの結果から，肝硬変の認められる患者では，IFN 製剤による治療とは対照的に，DAA 2 剤併用療法による血球減少の発現リスクは低いと考えられる。また，肝硬変の認められる被験者のうち，投与期間中に臨床的に意義があると判断する（PCS）基準に合致する血液学的検査値を示した被験者はいなかった。

肝硬変の認められる被験者において，臨床的に意義のある変化が認められた血液生化学検査値は肝機能検査値のみであった。DAA 2 剤併用療法群の肝硬変の認められない被験者での結果と同様，肝硬変の認められる被験者でも，投与開始 1 週間後にほとんどの肝機能検査項目の平均値が減少（改善）した。ベースライン後にグレード 2 以上の検査値を示した肝硬変の認められる被験者は，ALT 及び AST が 0 例，アルカリホスファターゼが 2 例（4.8%），総ビリルビンが 4 例（9.5%）であった。グレード 3 の肝機能検査値を示した肝硬変の認められる被験者は 1 例（投与 7 日目のグレード 3 の総ビリルビン値）のみであり，当該検査値は投与終了時までに減少（改善）し，関連する有害事象は認められなかった。肝硬変の認められない被験者のうち，Hy's law 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。

投与終了時に血小板数，INR 及びアルブミン値がベースラインからわずかに改善し，同時に肝酵素及び総ビリルビン値の著しい減少も認められたことから，肝硬変の認められる被験者において，肝臓合成機能が全体的に改善傾向にあったことが示唆された。

4）　　部分集団解析

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

肝硬変の認められない被験者において，性別，年齢，BMI，ベースラインの線維化ステージ，HCV に対する治療歴，ベースラインの血小板数又はベースラインでの肝庇護薬で部分集団解析を行った結果，安全性上の問題は特に認められなかった。肝硬変の認められない被験者における末梢性浮腫の発現率は，65 歳未満より 65 歳以上の被験者で，男性より女性の被験者で，また，肝庇護剤を使用していなかった被験者より使用中の被験者で高かったが，これらは主に Ca 拮抗薬の併用が原因であると考えられた。ただし，多くの部分集団で症例数が少なかったため，明確な結論は得られなかった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

肝硬変の認められる被験者において，部分集団と関連する安全性の問題は特に認められなかったが，症例数の少ない部分集団が多く，明確な結論は得られなかった。

(5) 薬物動態の結果

薬物動態の結果を表 2.7.6.56-12 に示す。

C_{trough} の幾何平均値を解析した結果，ABT-450 及びリトナビルの曝露量は代償性肝硬変の認められる被験者の方が肝硬変の認められない被験者より高かった（それぞれ 116%及び 48%）が，ABT-267 の曝露量は肝硬変の有無によらず同程度であった。

表 2.7.6.56-12. 投与 2-12 週の投与後経過時間別に算出した ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中トラフ濃度の幾何平均値（算術平均値，% CV）

	血漿中トラフ濃度の幾何平均値（ng/mL）（算術平均値，% CV）	
投与後経過時間（h）	サブ試験 1（肝硬変なし）治療群 A（DAA 2 剤併用療法）N = 121	サブ試験 2（肝硬変あり）治療群 C（DAA 2 剤併用療法）N = 28
	150 mg 投与時の ABT-450 濃度	
22 超 26 以下	37.0 (70.2, 145)	80.1 (143, 101)
	100 mg 投与時のリトナビル濃度	
22 超 26 以下	39.1 (48.7, 96)	57.9 (68.9, 65)
	25 mg 投与時の ABT-267 濃度	
22 超 26 以下	37.6 (41.0, 41)	28.9 (30.9, 38)

注：DAA 2 剤を 1 日 1 回，12 週間投与した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Tables 14.2__9.1.1 – 14.2__9.1.3, Tables 14.2__9.2.1 – 14.2__9.2.3

(6) 結論

IFN 治療適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示した，肝硬変の認められない日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における DAA 2 剤併用療法（ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回，12 週間）の SVR12 達成率は 94.6%であり，テラプレビル，pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR12 達成率に基づく臨床的に適切な閾値に対する優越性が示された。また，治験実施計画書で規定した部分集団（ベースラインで低ウイルス量又は IFN 治療不適格の肝硬変の認められない未治療例，再燃例，IFN 治療不耐容例又は IFN 治療無効例と判断された肝硬変の認められない既治療例及び肝硬変の認められる被験者）における DAA 2 剤併用療法の SVR12 達成率は，いずれの集団でも 90%超と高かった。治療中のウイルス学的治療不成功及び投与終了後の再燃の割合は，肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の認められる被験者ともに低かった。有害事象による DAA 2 剤併用療法の中止は，肝硬変の認められない被験者で 2 例（0.9%），肝硬変の認められる被験者では 1 例（2.4%）であり，DAA 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。また，HCV に対する他の DAA（boceprevir，テラプレビル，シメプレビルなど）で多くみられる貧血や皮膚反応などの有害事象についても，DAA 2 剤併用療法は良好な忍容性を示した。肝硬変の有無を問わず，被験者全体の 10%超に認められた有害事象は鼻

咽頭炎のみであった。肝硬変の認められない被験者において，DB 治療期にプラセボと比較して DAA 2 剤併用療法で発現率が有意に高かった有害事象は末梢性浮腫のみであった。末梢性浮腫が認められたいずれの被験者も Ca 拮抗薬を併用中であったため，これらの被験者は薬物相互作用による有害事象（浮腫など）の発現リスクが他の被験者よりも高かったものと考えられる。本試験で報告された有害事象はほとんどがグレード 1 又は 2 であり，有害事象の発現状況及び発現率は，日本人被験者を対象とした第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）やその他の DAA 2 剤併用療法試験で確認された DAA 2 剤併用療法の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

2.7.6.56.3　付録

表 2.7.6.56-13. サブ試験 1 における器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
有害事象	148 (68.8)	60 (56.6)	0.035*
血液およびリンパ系障害	5 (2.3)	2 (1.9)	
貧血	3 (1.4)	0	
好塩基球増加症	1 (0.5)	0	
白血球増加症	1 (0.5)	0	
白血球減少症	0	1 (0.9)	
好中球減少症	0	1 (0.9)	
心臓障害	3 (1.4)	1 (0.9)	
動悸	2 (0.9)	0	
頻脈	0	1 (0.9)	
心室性期外収縮	1 (0.5)	0	
耳および迷路障害	2 (0.9)	1 (0.9)	
耳管開放	1 (0.5)	0	
耳鳴	1 (0.5)	0	
回転性めまい	0	1 (0.9)	
内分泌障害	2 (0.9)	0	
バセドウ病	1 (0.5)	0	
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	
眼障害	10 (4.7)	0	0.034*
結膜出血	2 (0.9)	0	
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)	0	
眼乾燥	1 (0.5)	0	
眼瞼下垂	1 (0.5)	0	
緑内障	1 (0.5)	0	
角膜炎	1 (0.5)	0	
眼充血	1 (0.5)	0	
羞明	1 (0.5)	0	
網膜出血	1 (0.5)	0	
霧視	1 (0.5)	0	
胃腸障害	37 (17.2)	19 (17.9)	
腹部不快感	4 (1.9)	0	
腹部膨満	1 (0.5)	0	
腹痛	1 (0.5)	1 (0.9)	
上腹部痛	3 (1.4)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
アフタ性口内炎	1 (0.5)	0	
口唇炎	1 (0.5)	0	
便秘	2 (0.9)	2 (1.9)	
齲歯	0	2 (1.9)	
下痢	8 (3.7)	3 (2.8)	
口内乾燥	1 (0.5)	0	
消化不良	0	1 (0.9)	
腸炎	0	2 (1.9)	
心窩部不快感	3 (1.4)	0	
軟便	1 (0.5)	2 (1.9)	
胃炎	2 (0.9)	0	
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	
歯肉痛	0	1 (0.9)	
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	
悪心	9 (4.2)	4 (3.8)	
口内炎	5 (2.3)	3 (2.8)	
歯の脱落	0	1 (0.9)	
歯痛	0	1 (0.9)	
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (15.8)	6 (5.7)	0.011*
胸部不快感	1 (0.5)	1 (0.9)	
顔面浮腫	2 (0.9)	0	
疲労	6 (2.8)	1 (0.9)	
埋込み部位炎症	1 (0.5)	0	
倦怠感	9 (4.2)	3 (2.8)	
腫瘤	1 (0.5)	0	
浮腫	4 (1.9)	0	
末梢性浮腫	11 (5.1)	0	0.018*
発熱	4 (1.9)	1 (0.9)	
免疫系障害	1 (0.5)	0	
口腔アレルギー症候群	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
感染症および寄生虫症	50 (23.3)	24 (22.6)	
肛門膿瘍	1 (0.5)	0	
気管支炎	1 (0.5)	1 (0.9)	
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	
結膜炎	1 (0.5)	1 (0.9)	
膀胱炎	2 (0.9)	4 (3.8)	0.095
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	0	
せつ	0	1 (0.9)	
胃腸炎	1 (0.5)	0	
陰部ヘルペス	0	1 (0.9)	
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.9)	
歯肉炎	1 (0.5)	0	
インフルエンザ	1 (0.5)	0	
脊髄炎	1 (0.5)	0	
鼻前庭炎	1 (0.5)	0	
鼻咽頭炎	36 (16.7)	14 (13.2)	
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.9)	
歯髄炎	1 (0.5)	0	
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	
足部白癬	1 (0.5)	0	
上気道感染	4 (1.9)	2 (1.9)	
尿道炎	1 (0.5)	0	
尿路感染	0	2 (1.9)	
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	0	
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.3)	3 (2.8)	
節足動物刺傷	1 (0.5)	0	
挫傷	2 (0.9)	0	
手骨折	0	1 (0.9)	
靭帯損傷	1 (0.5)	0	
靭帯捻挫	1 (0.5)	1 (0.9)	
骨格損傷	1 (0.5)	0	
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	0	
縫合部離開	0	1 (0.9)	
腱断裂	1 (0.5)	0	
歯牙破折	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
外傷性血腫	0	1 (0.9)	
創傷	0	1 (0.9)	
臨床検査	26 (12.1)	4 (3.8)	0.015*
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	
抱合ビリルビン増加	2 (0.9)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.9)	0	
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	
血中コレステロール増加	2 (0.9)	0	
血中インスリン増加	1 (0.5)	0	
血圧低下	4 (1.9)	0	
血圧上昇	1 (0.5)	0	
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0	
尿中血陽性	1 (0.5)	0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.9)	0	
好酸球数増加	1 (0.5)	0	
ヘマトクリット減少	1 (0.5)	0	
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	
国際標準比減少	1 (0.5)	0	
国際標準比増加	1 (0.5)	0	
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	
好中球数減少	2 (0.9)	1 (0.9)	
好中球数増加	1 (0.5)	1 (0.9)	
尿蛋白	0	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	3 (1.4)	0	
赤血球数減少	2 (0.9)	0	
網状赤血球数減少	0	1 (0.9)	
尿比重減少	2 (0.9)	0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	4 (1.9)	0	
白血球数減少	1 (0.5)	1 (0.9)	
白血球数増加	0	1 (0.9)	
代謝および栄養障害	10 (4.7)	3 (2.8)	
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
糖尿病	2 (0.9)	0	
痛風	0	1 (0.9)	
高血糖	3 (1.4)	0	
高脂血症	1 (0.5)	0	
高トリグリセリド血症	1 (0.5)	0	
高尿酸血症	1 (0.5)	0	
低カリウム血症	0	1 (0.9)	
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	
筋骨格系および結合組織障害	27 (12.6)	10 (9.4)	
関節痛	3 (1.4)	1 (0.9)	
関節炎	0	1 (0.9)	
背部痛	7 (3.3)	2 (1.9)	
滑液包炎	1 (0.5)	0	
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5)	0	
関節摩擦音	1 (0.5)	0	
筋肉疲労	1 (0.5)	0	
筋痙縮	1 (0.5)	1 (0.9)	
筋力低下	1 (0.5)	0	
筋骨格系胸痛	0	1 (0.9)	
筋骨格痛	1 (0.5)	0	
筋骨格硬直	6 (2.8)	1 (0.9)	
筋肉痛	1 (0.5)	0	
変形性関節症	1 (0.5)	0	
骨粗鬆症	0	1 (0.9)	
四肢痛	0	2 (1.9)	
関節リウマチ	1 (0.5)	0	
脊柱管狭窄症	1 (0.5)	0	
腱鞘炎	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
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）	2 (0.9)	2 (1.9)	
大腸腺腫	0	1 (0.9)	
胃癌	1 (0.5)	0	
肝細胞癌	1 (0.5)	0	
直腸S状結腸癌	0	1 (0.9)	
神経系障害	36 (16.7)	14 (13.2)	
頚腕症候群	1 (0.5)	0	
浮動性めまい	6 (2.8)	2 (1.9)	
味覚異常	4 (1.9)	1 (0.9)	
頭部不快感	1 (0.5)	0	
頭痛	19 (8.8)	10 (9.4)	
感覚鈍麻	3 (1.4)	0	
失神寸前の状態	1 (0.5)	0	
坐骨神経痛	1 (0.5)	1 (0.9)	
傾眠	3 (1.4)	0	
振戦	1 (0.5)	0	
精神障害	6 (2.8)	3 (2.8)	
双極性障害	1 (0.5)	0	
うつ病	1 (0.5)	1 (0.9)	
不眠症	4 (1.9)	2 (1.9)	
腎および尿路障害	6 (2.8)	0	
無尿	1 (0.5)	0	
着色尿	1 (0.5)	0	
頻尿	1 (0.5)	0	
蛋白尿	1 (0.5)	0	
腎機能障害	1 (0.5)	0	
尿閉	1 (0.5)	0	
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	
乳頭痛	1 (0.5)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6.0)	6 (5.7)	
咳嗽	2 (0.9)	2 (1.9)	
鼻閉	1 (0.5)	0	
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0	
胸水	1 (0.5)	0	
アレルギー性鼻炎	3 (1.4)	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
鼻漏	1 (0.5)	1 (0.9)	
上気道の炎症	4 (1.9)	2 (1.9)	
皮膚および皮下組織障害	26 (12.1)	8 (7.5)	
日光性角化症	1 (0.5)	0	
脱毛症	2 (0.9)	0	
皮膚炎	1 (0.5)	0	
接触性皮膚炎	2 (0.9)	1 (0.9)	
湿疹	3 (1.4)	0	
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9)	0	
紅斑	3 (1.4)	0	
掌蹠角皮症	1 (0.5)	0	
そう痒症	10 (4.7)	4 (3.8)	
発疹	4 (1.9)	2 (1.9)	
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	
蕁麻疹	2 (0.9)	1 (0.9)	
血管障害	7 (3.3)	3 (2.8)	
ほてり	1 (0.5)	1 (0.9)	
充血	1 (0.5)	0	
高血圧	2 (0.9)	2 (1.9)	
低血圧	2 (0.9)	0	
レイノー現象	1 (0.5)	0	
血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	
静脈瘤	1 (0.5)	0	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

ARM B: PLACEBO for ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks, followed by ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

@ P-VALUE for comparisons between treatment groups using Fisher's exact test. Only P-VALUES <= 0.100 are presented.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

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

表 2.7.6.56-14. サブ試験 2 における器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
有害事象	31 (73.8)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)
貧血	1 (2.4)
眼障害	1 (2.4)
眼脂	1 (2.4)
胃腸障害	13 (31.0)
腹部不快感	1 (2.4)
上腹部痛	2 (4.8)
便秘	2 (4.8)
下痢	1 (2.4)
舌痛	1 (2.4)
血便排泄	1 (2.4)
悪心	3 (7.1)
嘔吐	2 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (21.4)
顔面浮腫	1 (2.4)
疲労	1 (2.4)
熱感	1 (2.4)
局所腫脹	1 (2.4)
倦怠感	2 (4.8)
末梢性浮腫	3 (7.1)
発熱	4 (9.5)
口渇	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	9 (21.4)
蜂巣炎	1 (2.4)
膀胱炎	1 (2.4)
毛包炎	1 (2.4)
鼻咽頭炎	6 (14.3)
咽頭炎	1 (2.4)
足部白癬	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)
節足動物咬傷	1 (2.4)
挫傷	1 (2.4)
靭帯捻挫	1 (2.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
熱傷	1 (2.4)
臨床検査	7 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
α２マクログロブリン増加	1 (2.4)
アポリポ蛋白Ａ－Ｉ減少	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)
血圧上昇	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	2 (4.8)
ヘマトクリット減少	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (4.8)
リンパ球形態異常	1 (2.4)
血小板数減少	3 (7.1)
赤血球数減少	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4)
白血球数減少	1 (2.4)
代謝および栄養障害	3 (7.1)
食欲減退	2 (4.8)
糖尿病	1 (2.4)
低カリウム血症	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.1)
関節痛	2 (4.8)
筋痙縮	1 (2.4)
関節周囲炎	1 (2.4)
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）	1 (2.4)
骨転移	1 (2.4)
神経系障害	5 (11.9)
浮動性めまい	2 (4.8)
頭痛	3 (7.1)
神経系障害	1 (2.4)
傾眠	1 (2.4)
精神障害	2 (4.8)
不眠症	2 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
肺水腫	1 (2.4)
痰貯留	1 (2.4)
上気道の炎症	2 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	8 (19.0)
皮膚嚢腫	1 (2.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.4)
薬疹	1 (2.4)
湿疹	2 (4.8)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.4)
全身性そう痒症	2 (4.8)
発疹	2 (4.8)
血管障害	3 (7.1)
高血圧	1 (2.4)
低血圧	2 (4.8)

ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

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

表 2.7.6.56-15. サブ試験 1 における器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
有害事象	66 (30.7)	15 (14.2)	0.002**
血液およびリンパ系障害	4 (1.9)	2 (1.9)	
貧血	2 (0.9)	0	
好塩基球増加症	1 (0.5)	0	
白血球増加症	1 (0.5)	0	
白血球減少症	0	1 (0.9)	
好中球減少症	0	1 (0.9)	
心臓障害	2 (0.9)	1 (0.9)	
動悸	2 (0.9)	0	
頻脈	0	1 (0.9)	
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	
耳鳴	1 (0.5)	0	
眼障害	2 (0.9)	0	
羞明	1 (0.5)	0	
霧視	1 (0.5)	0	
胃腸障害	22 (10.2)	4 (3.8)	0.051
腹部不快感	3 (1.4)	0	
腹部膨満	1 (0.5)	0	
腹痛	0	1 (0.9)	
便秘	2 (0.9)	0	
下痢	3 (1.4)	1 (0.9)	
消化不良	0	1 (0.9)	
心窩部不快感	2 (0.9)	0	
軟便	0	1 (0.9)	
胃炎	2 (0.9)	0	
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	
悪心	7 (3.3)	1 (0.9)	
口内炎	2 (0.9)	0	
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (9.3)	4 (3.8)	
顔面浮腫	2 (0.9)	0	
疲労	2 (0.9)	1 (0.9)	
倦怠感	5 (2.3)	3 (2.8)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
浮腫	4 (1.9)	0	
末梢性浮腫	10 (4.7)	0	0.034*
発熱	1 (0.5)	0	
感染症および寄生虫症	3 (1.4)	0	
膀胱炎	1 (0.5)	0	
鼻咽頭炎	2 (0.9)	0	
臨床検査	20 (9.3)	2 (1.9)	0.017*
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	
抱合ビリルビン増加	2 (0.9)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4)	0	
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	
血中コレステロール増加	1 (0.5)	0	
血中インスリン増加	1 (0.5)	0	
血圧低下	4 (1.9)	0	
血圧上昇	1 (0.5)	0	
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.9)	0	
好酸球数増加	1 (0.5)	0	
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	
国際標準比減少	1 (0.5)	0	
国際標準比増加	1 (0.5)	0	
好中球数減少	1 (0.5)	0	
尿蛋白	0	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	0	
赤血球数減少	1 (0.5)	0	
尿比重減少	2 (0.9)	0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	3 (1.4)	0	
白血球数減少	1 (0.5)	1 (0.9)	
代謝および栄養障害	3 (1.4)	1 (0.9)	
食欲減退	1 (0.5)	0	
糖尿病	1 (0.5)	0	
高脂血症	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
低カリウム血症	0	1 (0.9)	
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.3)	1 (0.9)	
関節痛	1 (0.5)	0	
筋力低下	1 (0.5)	0	
筋骨格硬直	1 (0.5)	1 (0.9)	
筋肉痛	1 (0.5)	0	
関節リウマチ	1 (0.5)	0	
神経系障害	13 (6.0)	4 (3.8)	
味覚異常	3 (1.4)	1 (0.9)	
頭痛	9 (4.2)	3 (2.8)	
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	
傾眠	1 (0.5)	0	
精神障害	1 (0.5)	0	
不眠症	1 (0.5)	0	
腎および尿路障害	4 (1.9)	0	
無尿	1 (0.5)	0	
着色尿	1 (0.5)	0	
頻尿	1 (0.5)	0	
腎機能障害	1 (0.5)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.3)	0	
咳嗽	1 (0.5)	0	
鼻閉	1 (0.5)	0	
胸水	1 (0.5)	0	
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	
上気道の炎症	1 (0.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	13 (6.0)	2 (1.9)	
脱毛症	2 (0.9)	0	
皮膚炎	1 (0.5)	0	
接触性皮膚炎	1 (0.5)	0	
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9)	0	
紅斑	2 (0.9)	0	
そう痒症	4 (1.9)	2 (1.9)	
発疹	3 (1.4)	0	
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	
蕁麻疹	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
血管障害	6 (2.8)	2 (1.9)	
ほてり	1 (0.5)	1 (0.9)	
高血圧	1 (0.5)	1 (0.9)	
低血圧	2 (0.9)	0	
レイノー現象	1 (0.5)	0	
血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

ARM B: PLACEBO for ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks, followed by ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

@ P-VALUE for comparisons between treatment groups using Fisher's exact test. Only P-VALUES <= 0.100 are presented.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-004 試験，CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 2.7.6.56-16. サブ試験 2 における器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
有害事象	17 (40.5)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)
貧血	1 (2.4)
胃腸障害	3 (7.1)
下痢	1 (2.4)
悪心	2 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.1)
熱感	1 (2.4)
倦怠感	2 (4.8)
末梢性浮腫	2 (4.8)
発熱	1 (2.4)
口渇	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	2 (4.8)
鼻咽頭炎	1 (2.4)
咽頭炎	1 (2.4)
臨床検査	6 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
α２マクログロブリン増加	1 (2.4)
アポリポ蛋白Ａ－Ｉ減少	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	1 (2.4)
ヘマトクリット減少	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (4.8)
リンパ球形態異常	1 (2.4)
血小板数減少	2 (4.8)
赤血球数減少	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4)
白血球数減少	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4)
筋痙縮	1 (2.4)
神経系障害	2 (4.8)
頭痛	1 (2.4)
傾眠	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)
肺水腫	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)
薬疹	1 (2.4)
発疹	2 (4.8)
血管障害	2 (4.8)
低血圧	2 (4.8)

ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：M13-004 試験，CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 2.7.6.56-17.　重篤な有害事象の叙述

Subject 10213 (45613)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
低血圧	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45613	10213	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLECYSTECTOMY	[redacted]
ECZEMA	
INGUINAL HERNIA	
LEFT FOOT POLIO	
RHINITIS	
TINEA	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 2	2

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VALSARTAN	80 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2001	119
LANOCONAZOLE	APPROPRIATE AMOUNT OTHER	PRN	Y: 2004	4
FELBINAC	APPROPRIATE OTHER	PRN	Y: 2004	ONGOING
HEPARINOID	APPROPRIATE AMOUNT OTHER	PRN	Y: 2004	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2012	ONGOING
NIFEDIPINE	40 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2013	1
VOGLIBOSE	0.2 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2013	ONGOING
SOLITA-T1	500 ML (MILLILITRE(S))	QD	2	2
NIFEDIPINE	20 MG (MILLIGRAM(S))	QD	2	3
DEXCHLORPHENIRAMINE	2 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	2	4
OLOPATADINE	5 MG (MILLIGRAM(S))	BID	2	4

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	HYPOTENSION
Preferred term	HYPOTENSION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 2
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	9 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 10213（45613）

7[redacted]歳日本人男性被験者に低血圧が発現した。本被験者では，関連する病歴として糖尿病と高血圧を有していた。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 2 日目の朝，血圧が低かったため（血圧値の報告なし），被験者は nifedipine の用量を 40 mg から 20 mg に減量した。午後，尿量が減少するとともに浮腫と体重増加（ベースラインの 48 kg から 51 kg に増加）が認められ，病院を受診した。同日の臨床検査とバイタルサインの結果では，ナトリウムが 127 mmol/L（基準範囲：136–145 mmol/L），血圧が 107/47 mmHg（ベースライン：143/75 mmHg）と低下していた。被験者は低血圧と診断され，同日に入院した。入院中，血圧は 101/50 mmHg に低下した。治療として，Solita-T1 の静脈内投与が 1 日のみ行われた。低血圧のため，投与 2 日目の服薬を最後に治験薬の投与は中止された。投与 3 日目（最終投与後 1 日目）に，臨床検査でアルブミンが 3.1 g/dL（基準範囲：3.2–4.6 g/dL）と減少しており，低血圧のため nifedipine が中断された。投与 5 日目（最終投与後 3 日目）に，isosorbide dinitrate の経皮投与が 2 日間行われた。投与 6 日目（最終投与後 4 日目）に，nifedipine 20 mg の 1 日 1 回投与が再開された。投与 8 日目（最終投与後 6 日目）の臨床検査とバイタルサインの結果は，ナトリウムが 137 mmol/L，血圧が 128/61 mmHg，体重が 47.6 kg であった。投与 9 日目（最終投与後 7 日目）に，低血圧は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者はともに，低血圧と治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject 10601 (51286)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝細胞癌	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51286	10601	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LIVER BIOPSY	OCT[redacted]
MEMBRANOUS NEPHROPATHY	DEC
NECROSIS OF FEMORAL HEAD	SEP
NEPHROTIC SYNDROME	DEC
PNEUMOTHORAX SPONTANEOUS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (FORMER, 15 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
JUZENTAIHOTO	1 OTHER	TID	Y: 2009	99
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2011	99
KETOPROFEN	20 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-140	71
LANSOPRAZOLE	15 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-140	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-98	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	HEPATOCELLULAR CARCINOMA
Preferred term	HEPATOCELLULAR CARCINOMA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 99 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HEPATITIS C
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 10601（51286）

4[redacted] 歳日本人男性被験者に肝細胞癌（以下「HCC」）が発現した。本被験者は，関連する病歴として C 型肝炎（1996 年，日付不明），自然気胸，大腿骨頭壊死，ネフローゼ症候群，及び膜性腎症を有しており，元喫煙者（1 箱/日，15 年間），元飲酒者（2 杯/日未満）であった。

臨床経過

被験者は投与 1 日目に実薬投与を受け，投与 84 日目に治験薬投与を完了した。投与 99 日目（最終投与後 15 日目）に，臨床検査で PIVKA II（ビタミン K 欠乏により誘導されるプロトロンビン，HCC の腫瘍マーカー）が 187 MAU/ML（基準範囲：< 40 MAU/ML）に上昇しているのが認められた。投与 103 日目（最終投与後 19 日目）の臨床検査では，PIVKA II は 146 MAU/ML

に低下していた。投与 122 日目（最終投与後 38 日目）に腹部超音波検査が実施され，HCC と一致する所見は認められなかった。投与 129 日目（最終投与後 45 日目）に造影剤 primovist を用いた核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）が実施され，高分化型 HCC と一致する約 18 mm の結節が左葉の S4 及び右葉の S8 に認められた。投与 142 日目（最終投与後 58 日目）に造影剤 iopamiron を用いた腹部ダイナミックコンピュータ断層撮影（以下「CT」）が実施され，HCC の特徴を示す 2 cm の肝腫瘤が認められた。投与 149 日目（最終投与後 65 日目）のダイナミック CT で，左葉の S4 に占拠性病変の疑いのある 20 mm の低エコーゾーンが認められた。組織学的検査での確認は行われなかった。投与 167 日目（最終投与後 83 日目）に，被験者は入院した。臨床検査の結果，PIVKA II の 117 MAU/ML への低下が認められた。投与 168 日目（最終投与後 84 日目）の腹部血管造影で，総肝動脈に大きな腫瘍濃染像，左肝動脈の A4 の辺縁部に腫瘍濃染像が認められ，また，孤立性 HCC が S4 に確認された。同日に CT 血管造影が実施され，単一の肝細胞癌が S4 に確認された。治療として，epirubicin 及び gelpart による経カテーテル動脈塞栓術（造影剤 lipidiol を使用）が行われた。塞栓術後に実施された冠動脈造影で，腫瘍濃染像の消失が確認された。投与 174 日目（最終投与後 90 日目）に被験者は退院した。

治験責任医師は，HCC と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，C 型肝炎に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，時間的関連がないことから，HCC と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Subject 10609 (51286)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
無尿	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51286	10609	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISC HERNIATION	[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	JAN[redacted]
HEPATITIS C	NOV[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	SEP[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEREBRAL INFARCTION	AUG[redacted]
GALLBLADDER POLYP	JUN[redacted]
GROUPB STREPTOCOCCAL INFECTION	SEP[redacted]
LEFT PARESIS	AUG[redacted]
LIVER BIOPSY	JAN[redacted]
PLEURISY	[redacted]
SHOULDER PERIARTHRITIS	JAN[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (CURRENT,2-4 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (FORMER, 50 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 2	2

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TELMISARTAN	40 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 2007	91
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2011	ONGOING
CARVEDILOL	2.5 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2012	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	10 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2012	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG (MILLIGRAM(S))	QD	-225	ONGOING
BACLOFEN	5-10 MG (MILLIGRAM(S))	BID	-154	ONGOING
HEPARINOID	PROPER DOSE OTHER	PRN	-98	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-98	ONGOING
NIFEDIPINE	40 MG (MILLIGRAM(S))	BID	-98	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	ANURIA
Preferred term	ANURIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 2
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	4 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 10609（51286）

7[redacted] 歳日本人男性被験者に無尿が発現した。本被験者は，関連する病歴として脳梗塞，左不全麻痺，及び高血圧を有していた。

臨床経過

被験者は投与 1 日目に実薬投与を受け，投与 2 日目に排尿がなかったと訴えた。被験者は外来受診し，腹部超音波検査を実施したところ，膀胱に尿は認められなかった。血液検査の結果，BUN が 23.7 mg/dL（基準範囲：8.12–23.0 mg/dL）とわずかに上昇していたことを除いて，すべて正常範囲内であった。同日に便秘も発現した。被験者は帰宅した。投与 3 日目にまだ排尿がなかったため，治験薬の服薬前に再び外来受診し，直ちに入院した。治験薬の投与を中止し，これにより投与 2 日目が治験薬の最終投与日となった。全尿は 50 mL/24h であり，下肢にわずかな浮腫が認められた。被験者は下腹部の膨満感を訴えた。BUN は 22.6 mg/dL に低下し，正常範囲内となった。投与 4 日目（最終投与後 2 日目）に，有害事象である便秘の治療のため alosenn が処方された。同日，入院から退院までに確認された全尿は 700 mL/22h であった。浮腫及び下腹部の膨満感は回復し，BUN は 18.5 mg/dL に低下した。重篤な有害事象の無尿と非重篤な有害事象の便秘は回復したと判断され，被験者は投与 4 日目（最終投与後 2 日目）に退院した。

治験責任医師及び治験依頼者はともに，無尿と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Subject 11504 (51428)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肛門膿瘍	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51428	11504	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	SEP[redacted]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: ULCERATIVE COLITIS	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANAL FISTULA	DEC[redacted]
COLON COMPLETE REMOVAL	
HARTMANN OPERATION	
ILEO-RECTAL ANASTOMOSIS	
ILEOSTOMY	
LEFT FEMUR HEAD NECROSIS	
TRANSPLANTATION; BONE	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (CURRENT, LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (CURRENT, 20 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2012	ONGOING
CEFCAPENE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	58	64
NERIPROCT	2 G (GRAM(S))	BID	58	64
REBAMIPIDE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	58	64
VALISONE-G	5 G (GRAM(S))	PRN	58	64
PA	1 G (GRAM(S))	TID	71	73
CEFCAPENE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	85	91
REBAMIPIDE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	85	91

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	PERIANAL ABSCESS
Preferred term	ANAL ABSCESS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 92 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (88 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	81 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE IS NO CAUSAL RELATIONSHIP WITH THE INVESTIGATIONAL PRODUCT DUE TO RECCURENT OF ANAL FISTULA THAT IS PAST MEDICAL HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 11504（51428）

4[redacted] 歳日本人男性被験者に肛門膿瘍が発現した。本被験者は，関連する病歴として潰瘍性大腸炎，完全結腸切除術，ハルトマン手術，回腸瘻造設，回腸直腸吻合術及び痔瘻を有しており，現喫煙者（1 箱/日，20 年間），現飲酒者（2 杯/日未満）であった。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 30 日目に，非重篤なグレード 2 の肛門膿瘍が発現した。投与 58 日目に，cefcapene，neriproct，rebamipide，及び Valisone-G による治療が開始され，投与 64 日目に，事象の回復が認められないまま投薬治療が中止された。被験者は投与 84 日目に治験薬投与を完了した。投与 85–91 日目（最終投与後 1–7 日目）に，再び cefcapene と rebamipide の投与を受けた。投与 92 日目（最終投与後 8 日目）に肛門膿瘍の重症度がグレード 3 に引き上げられた。投与 106 日目（最終投与後 22 日目）に，被験者は肛門膿瘍の外科的治療のため入院した。投与 107 日目（最終投与後 23 日目）に，肛門膿瘍の治療のためにシートン法を用いた外科手術が行われた。投与 111 日目（最終投与後 27 日目）に被験者は退院した。投与 135 日目（最終投与後 51 日目）にシートン法のチューブが除去され，投与 172 日目（最終投与後 88 日目）に肛門膿瘍は回復したと判断された。その他の情報は提供されていない。

治験責任医師は，肛門膿瘍と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，肛門周囲瘻の再発に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，肛門膿瘍と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，基礎疾患である肛門周囲瘻に関連している可能性が高いと判断した。

Subject 12202 (45619)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脊髄炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45619	12202	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CANCER: MAMMARY CANCER	[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	FEB[redacted]
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEADACHE	[redacted]
MAMMARY CANCER	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PARACETAMOL	1 OTHER	PRN	Y: 1994	ONGOING
OMEPRAZOLE	10 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-29	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	ACUTE MYELITIS
Preferred term	MYELITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 102 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THIS WAS IDIOPATHIC EVENT. SHE WAS NOT TAKING INVESTIGATIONAL DRUG BECAUSE SHE COMPLETED THE 12 WEEKS OF TREATMENT PERIOD AT JUNE 3, 2014.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

<u>症例番号 12202（45619）</u>

6[redacted] 歳日本人女性被験者に脊髄炎が発現した。本被験者は，関連する病歴として乳癌（外科手術済み），胃食道逆流性疾患，閉経後，頭痛及び高血圧の病歴を有していた。

<u>臨床経過</u>

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 84 日目に治験薬投与を完了した。投与 102 日目（最終投与後 18 日目）に頭痛が発現し，paracetamol による治療が行われた。投与 122 日目（最終投与後 38 日目）に，被験者は排尿困難となった。投与 126 日目（最終投与後 42 日目）に，左半身にしびれ感と感覚鈍麻が発現した。投与 140 日目（最終投与後 56 日目）に，MRI で脊髄の C2 – C3 に腫脹が認められ，脳脊髄液（以下「CSF」）分析の結果，総蛋白は 65 mg/dL（基準範囲：10–40 mg/dL），ブドウ糖は 50 mg/dL（基準範囲：50–90 mg/dL），細胞数は 156/mm^3（主に単核細胞）であった。CSF は細菌陰性であった。被験者は急性脊髄炎と診断され，同日に入院した。入院時に，acyclovir の静脈内（以下「IV」）投与及び methylprednisolone の IV 投与が

開始された。投与 140 日目に heparin による血栓症予防が開始された。投与 143 日目（最終投与後 59 日目）に methylprednisolone から prednisolone の経口投与に変更された。投与 145 日目（最終投与後 61 日目）に，prednisolone の用量漸減が開始された。投与 148 日目（最終投与後 64 日目）に再度 CSF 分析が行われた結果，総蛋白は 40 mg/dL，ブドウ糖は 79 mg/dL，細胞数は 68/mm^3（主に単核細胞）であった。投与 149 日目（最終投与後 65 日目）に acyclovir の IV 投与が中止された。投与 150 日目（最終投与後 66 日目）に prednisolone の用量漸減が終了した。投与 154 日目（最終投与後 70 日目）に，被験者は体調が回復傾向にあり，退院した。データベースロックの時点で，重篤な有害事象としての脊髄炎は継続中であった。

治験責任医師は，脊髄炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，被験者は事象発現時には既に治験薬投与を完了しており，その性質上特発性の事象であると言及している。治験依頼者は，脊髄炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，本有害事象は治験薬投与終了 19 日後に発現したと言及している。

Subject 13404 (51432)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
癌性リンパ管症	X		X	
骨転移	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51432	13404	ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CIRRHOSIS OF THE LIVER	[redacted]
HEPATITIS C	AUG[redacted]
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHITIS	MAR[redacted]
CHRONIC CYSTITIS	APR
DENTAL CARIES	APR
DERMATITIS ALLERGIC	MAR
INSOMNIA	MAR
LUMBAGO	MAR
PULPITIS DENTAL	APR

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 85	85

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ASPHAGEN	40 ML (MILLILITRE(S))	OTHER: TWICE A WEEK	Y: 1993	150
BROTIZOLAM	0.25 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	Y: 2011	150
FEXOFENADINE	60 MG (MILLIGRAM(S))	BID	11	85
DIPHENHYDRAMINE	PROPER DOSE OTHER	PRN	16	161
CARBOCISTEINE	500 MG (MILLIGRAM(S))	BID	16	43
DEXTROMETHORPHAN	15 MG (MILLIGRAM(S))	BID	16	71
GUALENIC ACID	PROPER DOSE OTHER	PRN	30	101
DEXTROMETHORPHAN	15 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	72	85
SALICYLIC ACID	PROPER DOSE OTHER	BID	114	161
THROMBOMODULIN ALFA	380 OTHER	QD	151	157
METHYLPREDNISOLONE	40 MG (MILLIGRAM(S))	QD	151	161
ANTITHROMBIN III	1500 IU (INTERNATIONAL UNIT(S))	QD	157	159
PLATELETS	200 ML (MILLILITRE(S))	QD	158	158
PLASMA	240 ML (MILLILITRE(S))	BID	158	159
PLATELETS	200 ML (MILLILITRE(S))	QD	160	160
GABEXATE	1000 MG (MILLIGRAM(S))	QD	160	161
HUMAN RED BLOOD CELLS	240 ML (MILLILITRE(S))	QD	160	161
PLASMA	240 ML (MILLILITRE(S))	QD	160	161
DOPAMINE	600 MG (MILLIGRAM(S))	QD	161	161
EPINEPHRINE	1 MG (MILLIGRAM(S))	QD	161	161

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	METASTASIS TO BONE
Preferred term	METASTASES TO BONE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 72
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	161 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	90 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS DOUBTFUL THAT THE TUMOR DEVELOPED AFTER IP WAS ADMINISTERED. THEREFORE, IT IS CONCEIVABLE THAT THE TUMOR SPREAD FROM A TUMOR THAT HAD ALREADY DEVELOPED BEFORE STUDY DRUG ADMINISTRATION STARTED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

Event #2: Serious Adverse Event, Death*

Event Description	LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA
Preferred term	LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 161 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	161 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 5
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS CONCEIVABLE THAT LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA WAS CAUSED BY UNKNOWN PRIMARY TUMOR THAT HAD ALREADY DEVELOPED BEFORE STUDY DRUG ADMINISTRATION STARTED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 13404（51432）

7[redacted] 歳日本人女性被験者に癌性リンパ管症及び骨転移が発現し，死亡の転帰となった。本被験者は関連する病歴として Child-Pugh A の肝硬変を有しており，元飲酒者（2 杯/日）であった。

ベースライン / スクリーニング時の α フェトプロテイン値は 40.0 ng/mL（基準範囲：0–9 ng/mL）であり，超音波検査では HCC は否定的であり，フィブロテストのステージは F4（重度の線維症），肝生検で軽度の脂肪肝が認められ，スコアは 4（新犬山分類）であった。

臨床経過

投与 10 日目に，非重篤な上気道炎が発現し，咳嗽の症状あり，抗生物質，ムスカリン作用薬及び prednisone などの薬物治療が行われた。投与 16 日目の胸部 X 線及び胸部 CT では，悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。上気道炎は継続していた。投与 72 日目に，非重篤な血清アルカリホスファターゼ（以下「ALP」）増加が報告された（後に，重篤な骨転移に改められた）。中央検査室及び施設検査室で得られた ALP 値を以下の表に示す。投与 100 日目（最終投与後 15 日目）に，骨関連の ALP アイソザイム 3（ALP_3）が上昇した（68%；基準範囲：25%–59%）。投与 102 日目（最終投与後 17 日目）に，非重篤な左頚部腫脹が発現し，胸部 CT，胸部 X 線及び超音波スキャンで悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。投与 128 日目（最終投与後 43 日目）には，腫瘍マーカーCA19-9 のレベルは 179.9 U/mL（正常値上限 = 37.0 U/mL）であり，全身 CT で原発不明の骨転移が認められ，投与 138 日目（最終投与後 53 日目）に実施された FDG-PET/CT 検査で確認された。投与 150 日目（最終投与後 65 日目）に，非治験薬投与下で発現した重篤な癌性リンパ管症（原発不明癌に関連すると判断された）が報告され，翌日，低酸素血症及び非治験薬投与下で発現した重篤な播種性血管内凝固（DIC）のため被験者は入院した。治療として，トロンボモジュリン，ヒトアンチトロンビン III，新鮮凍結血漿，赤血球，血小板，gabexate，prednisone 及び酸素が使用された。投与 158 日目（最終投与後 73 日目）に骨髄穿刺が実施され，転移性腺癌と診断された。原発腫瘍は依然として不明と判断されたが，治験責任医師は骨髄穿刺液の免疫組織化学的検査のプロファイル（EMA，CK7，及び CK20：陽性，TTF-1 及び Napsin A：陰性）及び CA19-9 上昇（292.3 U/mL）から胃癌の可能性を疑った。投与 159 日目（最終投与後 74 日目）に，被験者の呼吸状態が低下し始めた。投与 161 日目（最終投与後 76 日目）に被験者は死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師は，癌性リンパ管症に伴う呼吸不全が死亡の原因であると判断した。

治験責任医師は，癌性リンパ管症及び骨転移と治験薬との因果関係「関連なし」とし，治験薬の投与開始前に発現していたと考えられる原発不明癌に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，癌性リンパ管症及び骨転移と治験薬との因果関係「関連なし」とし，治験薬の開始前に発症した転移性腫瘍に関連している可能性が高いと判断した。

Alkaline Phosphatase Values

Date	Visit	Study Day	Central Laboratory			Local Laboratory	
			Results (U/L)	Grade	Reference Range (U/L)	Results (U/L)	Reference Range (U/L)
[redacted]	SS2SCR	–26	111	NA	35 – 123	--	
[redacted]	SS2D1	1	122	NA	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W1	11	122	NA	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W2	16	132	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W4	30	152	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W6	44	184	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W8	58	195	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W10	72	269	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W12	86	341	2	35 – 123	--	
[redacted]	PTW2	100	420	2	35 – 123	1383	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	109	--	--		1458	115 – 359
[redacted]	PTW4	114	589	2	35 – 123	1853	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	128	--	--		2579	115 – 359
[redacted]	PTW8	139	--	--		2970	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	151	--	--		3720	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	155	--	--		3370	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	157	--	--		4530	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	160	--	--		3890	115 – 359

SS2 = Substudy 2; SCR = Screening; NA = Not Applicable; D = day; W = week; PTW = Post-Treatment week

Subject 13604 (51430)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胃癌	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51430	13604	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	
HEPATITIS C	
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	MAR[redacted]
HYPERTENSION	
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BIOPSY LIVER	SEP[redacted]
CAROTID ARTERY STENOSIS	
CONSTIPATION	
HEPATIC CYST	
LIPOMA	
MYOSITIS	
OSTEOMYELITIS	
PAIN PHARYNX	MAR[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (FORMER, 20 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	2.5 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2006	44
JUZENTAIHOTO	3 G (GRAM(S))	BID	Y: 2007	86
URSODEOXYCHOLIC ACID	300 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 2007	86
EICOSAPENTAENOIC ACID	900 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 2009	ONGOING
HANGEKOBOKUTO	2.5 G (GRAM(S))	QD	Y: 2012	ONGOING
AZULENE	1 OTHER	PRN	-3	1
DEXAMETHASONE	PROPER DOSE OTHER	PRN	8	15
MAGNESIUM OXIDE	500 MG (MILLIGRAM(S))	TID	29	36

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	GASTRIC CANCER
Preferred term	GASTRIC CANCER
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 29
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GASTRIC CANCER WAS FOUND AFTER THE CLINICAL EXPERIMENTAL MEDICINE DOSAGE. WE GUESS THAT IT WAS OCCURRED BEFORE A CLINICAL EXPERIMENTAL MEDICINE DOSAGE START.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 13604（51430）

7[redacted]歳日本人女性被験者に胃癌が発現した。本被験者は，関連する病歴として胃癌の家族歴を有する元喫煙者（1 箱/日，20 年間）であった。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 29 日目に，非重篤なグレード 1 のヘモグロビン減少が報告された（本事象は投与 169 日目［最終投与後 86 日目］に貧血に改められた）。投与 57 日目にわずかな体重減少が発現した（ベースラインの 42.2 kg から 41.0 kg に減少）。投与 58 日目に心窩部痛が発現した。治験薬投与は中断又は中止されることはなく投与 83 日目に治験薬投与を完了した。投与 84 日目（最終投与後 1 日目）に，被験者の体重は更に減少して 40.4 kg となった。投与 114 日目（最終投与後 31 日目）に，心窩部痛は回復したと判断された。最終投与後 4 週目から最終投与後 8 週目までの間の日（日付不明）に，被験者は「胃のしこり」と心窩部痛を訴えた。投与 205 日目（最終投与後 122 日目）に食道胃十二指腸内視鏡検査が行われ，進行胃癌（3 型）及びバレット食道（short segment）が認められた。この時点で，貧血の事象は胃癌に改められた。癌と診断されたのは投与 205 日目（最終投与後 122 日目）であるが，胃癌の事象発現日はヘモグロビンが最初にグレード 1 に低下した投与 29 日目のままとされた。なお，ヘモグロビンはスクリーニング以降着実に減少していたことから，治験薬の開始前の発現が示唆された（下表参照）。投与 208 日目（最終投与後 125 日目）に腹部 CT スキャンで幽門前庭の悪性新生物が認められ，肝臓及びリンパ節への複数転移が示された。上部消化管撮影，腹部超音波検査及び病理報告で胃癌及び肝転移が確認された。投与 229 日目（最終投与後 146 日目）に，被験者は外科手術のため入院し，胃癌の事象は重篤となった。投与 231 日目（最終投与後 148 日目）に，被験者はリンパ節切除を伴う開腹幽門側胃切除を受けた。データベースロックの時点で，退院日は報告されていなかった。

治験責任医師は，胃癌と治験薬と因果関係「関連なし」と判断し，胃癌は治験薬開始後に見つかったが，投与前に発現していたと考えられると述べた。治験依頼者は，転移性腫瘍と診断されたのは最終投与後 17 週目であるが，腫瘍の発現が治験薬投与より前であったことは間違いないことから，時間的に考えられないとして，胃癌と治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Hemoglobin Values

Date	Visit	Study Day	Results (G/L)	Grade	Laboratory	Reference Range (G/L)
[redacted]	SS1SCR	–15	122	NA	Central	115 – 158
[redacted]	SS1D1	1	120	NA	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W1	7	119	NA	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W2	15	112	1	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W4	29	108	1	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W6	43	99	2	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W8	57	93	2	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W10	71	87	2	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W12	84	94	2	Central	115 – 158
[redacted]	PTW2	99	85	2	Local	113 – 145
[redacted]	PTW4	113	84	2	Central	115 – 158
[redacted]	PTW8	141	86	2	Local	113 – 145
[redacted]	PTW12	169	79	3	Local	113 – 145
[redacted]	PTW16	198	71	3	Local	113 – 145

SS1 = Substudy 1; SCR = Screening; D = day; NA = Not Applicable; W = week; PTW = Post-Treatment week

Subject 13902 (45626)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺水腫	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45626	13902	ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CIRRHOSIS OF THE LIVER	JAN[redacted]
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LICHEN PLANUS	DEC[redacted]
POROKERATOSIS	DEC

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (FORMER, 26 YEARS, 2 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 28	28

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
GLYCYRON	2 OTHER	TID	Y: 1997	110
URSODEOXYCHOLIC ACID	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 1997	110
SPIRONOLACTONE	25 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 1997	29
VITAMIN U	50 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 1997	29
APROVASC	1 OTHER	QD	-87	38
HYDROQUINONE	PROPER DOSE OTHER	PRN	-61	ONGOING
ASPHAGEN	60 ML (MILLILITRE(S))	OTHER: PER TWO WEEKS	-56	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	PULMONARY EDEMA
Preferred term	PULMONARY OEDEMA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 25
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	111 (83 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	87 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 13902（45626）

Child-Pugh A 肝硬変の 6[redacted] 歳日本人男性被験者に肺水腫が発現した。本被験者は，関連する病歴として高血圧，扁平苔癬，及び汗孔角化症を有し，元喫煙者（2 箱/日，26 年間）であった。

臨床経過

被験者は投与群 C に無作為割付けされ，投与 1 日目に実薬投与を受けた。併用薬は aprovasc（irbesartan / amlodipine），spironolactone，glycyrrhizic acid の 2 製剤（glycyron 及び強力ネオミノ

ファーゲンシー［asphagen］），ursodeoxycholic acid 及び hydroquinone であった。投与 25 日目に発熱が発現した（37.8°C）。投与 27 日目に，発熱がおさまらず（37.9°C），被験者は治験責任医師の診察を受けた。白血球数増加及び咽頭のわずかな発赤に基づき，細菌感染と診断された。治験責任医師は levofloxacin 及び loxoprofen（経口投与）を処方し，被験者を帰宅させた。投与 29 日目に，被験者は発熱，咳嗽，息切れ，末梢性浮腫を呈し，前回治験来院時から 3 kg の体重増加がみられた。SpO_2 は 84%であった。同日，心電図で左室肥大，QT 延長，及び ST-T 異常が認められた。また，胸部 X 線で，主に尖部領域に非対称性の肺の硬化が認められ，両肺にエアブロンコグラムがみられた。血液ガス分析の結果は，pH が 7.5，SO_2 が 87.4%，PCO_2 が 23 mmHg，PO_2 が 49.2 mmHg，HCO_3 が 18.3 mmol であった。尿は肺炎球菌及びレジオネラともに陰性であった。心エコーは肺塞栓症，胸水，大動脈拡張，及び心臓内血栓について否定的であり，駆出率は 69%であった。同日に実施された胸部 CT で，両肺のすりガラス陰影，気管支の肥大，及び肺実質外の滲出液（小葉間の胸水，両側胸水，及び腹水）のエビデンスが認められた。治験責任医師によって肺水腫の診断が下され，被験者は入院した。投与 28 日目の服薬を最後に，治験薬の投与は中止された。酸素投与，furosemide 及び pazufloxacin の IV 投与が開始された。投与 29 日目に，同時に発現した非重篤な有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（108 U/L［基準範囲：6–43 U/L］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（92 U/L［基準範囲：11–36 U/L］）も報告された。いずれの事象も，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。投与 30 日目（最終投与後 2 日目）の血液ガス分析の結果は，pH が 7.5，SO_2 が 89.1%，PCO_2 が 27.4 mmHg，PO_2 が 52.1 mmHg，HCO_3 が 20.6 mmol であり，また，カリウム濃度のわずかな低下が認められた（投与 1 日目には 4.2 であったが，入院中に 3.7 に低下）。被験者は急性呼吸窮迫症候群と診断され，高流量酸素，spironolactone の経口投与，sivelestat 及び methylprednisolone の IV 投与による治療を受けた。被験者の呼吸状態は悪化し，集中治療室（以下「ICU」）に移動した。投与 30 日目（最終投与後 2 日目）に，同時に発現した非重篤な有害事象として，ステロイド誘発性糖尿病（ブドウ糖が 7.2 mmol/L［基準範囲：3.9–5.6 mmol/L］）及び不眠症も報告され，両事象とも治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。投与 31 日目（最終投与後 3 日目）の血液ガス分析の結果は，pH が 7.4，PCO_2 が 29.0 mmHg，PO_2 が 89.1 mmHg，SO_2 が 98.7%，HCO_3 が 20.5 mmol であった。投与 31 日目以降，胸部 X 線では肺の異常陰影の改善傾向が認められた。methylprednisolone の IV 投与及び spironolactone は中止された。投与 32 日目（最終投与後 4 日目）に，血栓症予防のため heparin の投与が開始された。投与 33 日目（最終投与後 5 日目）に，furosemide の IV 投与及び sulfamethoxazole / trimethoprim が開始され，ステロイドの用量漸減が開始された。投与 36 日目（最終投与後 8 日目）に，呼吸困難が回復した。投与 37 日目（最終投与後 9 日目）の胸部 CT で，両側尖部に bulla を伴う両側胸水が認められた。臨床的改善が認められたため，被験者は ICU から移された。投与 39 日目（最終投与後 11 日目）に，aprovasc（irbesartan / amlodipine）が telmisartan に変更された。投与 43 日目（最終投与後 15 日目）に，sivelestat の投与が中止された。投与 48 日目（最終投与後 20 日目）に，同時に発現した非重篤な有害事象として血小板減少が報告された（69×10^3 mcL［基準範囲：140–400 $\times 10^3$ mcL］）。投与 49 日目（最終投与後 21 日目）の胸部 CT で，胸水及び異常陰影の消失が確認された。投与 57 日目（最終投与後 29 日目）の ALT は 34 U/L，AST は 19 U/L であった。ALT 増加及び AST 増加の有害事象は，どち

らも回復したと判断された。投与 67 日目（最終投与後 39 日目）に被験者は退院し，無症状であった。投与 111 日目（最終投与後 83 日目）に，prednisolone の投与が中止され，胸部 X 線は正常であり，ステロイド誘発性糖尿病及び肺水腫は回復したと判断された。

治験責任医師は，肺水腫と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺水腫と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，当該有害事象の原因は主として呼吸器感染であって，これが急性呼吸窮迫症候群を招き，glycyrrhizin と amlodipine の使用を背景に更に悪化して，高齢被験者における体液貯留症候群につながった可能性があると判断した。

Subject 15401 (51140)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51140	15401	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA: REST ANGINA	DEC[redacted]
CHOLELITHIASIS	[redacted]
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	JAN[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS	[redacted]
LOW BACK PAIN	JAN[redacted]
NEPHROTIC SYNDROME	[redacted]
SHOULDER MUSCLE STIFFNESS	JAN[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (CURRENT, 38 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 1996	ONGOING
DIPYRIDAMOLE	150 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 1996	ONGOING
ETIDRONIC ACID	400 MG (MILLIGRAM(S))	OTHER: ONCE A MONTH	Y: 1997	ONGOING
VALSARTAN	80 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2005	ONGOING
DILTIAZEM	100 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2008	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2009	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	-336	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-69	ONGOING
TEPRENONE	50 MG (MILLIGRAM(S))	QD	-20	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	44	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	44	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	57	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	RUPTURE OF RIGHT ACHILLES TENDON
Preferred term	TENDON RUPTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 76
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PI CONSIDERED THAT THERE IS NO CAUSAL RELATIONSHIP TO INVESTIGATIONAL PRODUCT DUE TO ACCIDENTALLY EVENT. THE REASON FOR FALL IS A PAIN OF A LEFT ANKLE SPRAIN.

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 15401（51140）

6[redacted] 歳日本人男性被験者に腱断裂が発現した。本被験者は，関連する病歴として腰痛及び肩こりを有していた。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 41 日目に，非重篤な事象として左足首の靭帯捻挫が発現した。被験者は loxoprofen による治療を受けた。投与 76 日目に，被験者は左足首関節捻挫による疼痛のため自宅で転倒し，重篤な事象として右アキレス腱の断裂が発現した。投与 77 日目に，X 線では明らかな骨折は認められなかったが，右アキレス腱断裂の診断が確定された。投与 78 日目に，被験者はアキレス腱縫合術のため入院した。この事象のために治験薬投与が中断又は中止されることはなく，治験薬の最終投与日は投与 84 日目であった。被験者は投与 148 日目（最終投与後 64 日目）に退院した。腱断裂の事象は未回復と判断された。

治験責任医師は，腱断裂と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，偶発的事象及び左足首関節捻挫による疼痛に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，腱断裂と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，外傷に関連している可能性が高いと判断した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Section 14.3__3

2.7.6.57 M[redacted]-536 試験（5.3.5.1-2 項）［評価資料］

2.7.6.57.1 試験方法

表 2.7.6.57-1. 試験の概要（M[redacted]-536 試験）

治験の標題：A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiviral Activity, and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection 報告書の標題：C 型慢性肝炎の日本人成人患者を対象に ABT-450/r と ABT-267 の併用療法の安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価する第 II 相試験	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（18 施設） / 日本	
治験調整医師：[redacted]	
公表文献 (参考資料) ： 抄録 1 報，ポスター発表 1 報	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 7 月 24 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 5 月 14 日	開発のフェーズ：第 II 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間試験	
目的： 主要目的： • HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg，又は ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg を，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染患者では 12 週間併用投与したときの，安全性及び抗ウイルス活性（投与終了後 24 週時点での持続性ウイルス学的著効［以下「SVR24」］となった被験者の割合）を検討する。 副次目的： • HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg，又は ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg を，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染患者では 12 週間併用投与したときの，投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）が認められた被験者の割合を評価する。 • HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg，又は ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg を，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では 12 週間及び 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では 12 週間併用投与したときの，投与終了時の反応（以下「EOTR」）を評価する。	
被験者数 (計画時と解析時) ： 予定被験者数は最少 96 例–最大 120 例であった。登録数は 110 例であり（投与群 1：18 例，投与群 2：18 例，投与群 3：19 例，投与群 4：18 例，投与群 5：19 例，投与群 6：18 例），すべての被験者に治験薬を 1 回以上投与した。	
診断と主要な組み入れ基準：HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人の成人患者（18–75 歳）。女性では閉経から 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は妊娠が可能な場合は治験薬の投与期間中に 2 種類の有効な避妊法を行っていた。男性では避妊手術を受けている，又は治験薬の投与期間中に 2 種類の有効な避妊法を行っていることとした。pegIFN/RBV 併用投与の治療歴は，以下のとおりであった。	

- HCV ジェノタイプ 1b に感染した無反応例又は部分反応例，若しくは
- HCV ジェノタイプ 2 に感染した無反応例，部分反応例又は再燃例

前治療に対する反応は，以下のように定義した。

- 無反応例：HCV に対する治療に pegIFN/RBV を 10 週間以上投与し，投与 12 週（許容範囲：10–16 週）時点で HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった患者。
- 部分反応例：HCV に対する治療に pegIFN/RBV を 20 週間以上投与し，投与 12 週（許容範囲：10–16 週）時点で HCV RNA 量が 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上減少し，投与終了時に HCV RNA を検出（HCV RNA が検出限界［LLOD］）した患者。
- 再燃例：HCV に対する治療に pegIFN/RBV を 1 治療単位以上投与し，投与終了時に HCV RNA を検出しなかったが，後観察期の 24 週間以内に HCV RNA を検出した患者。

被験者は，HCV ジェノタイプ 1 又は 2 に慢性的に感染し，血漿中 HCV RNA 量がベースラインで 10000 IU/mL を上回っていた。スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間に肝生検の記録に基づく肝硬変がない患者（例：METAVIR 若しくは新犬山分類の肝線維化スコアが 3 以下，又は Ishak のスコアが 4 以下）；肝生検の記録がない場合は，スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間に以下のいずれかに該当する患者：

フィブロテスト®のスコアが 0.72 以下であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）と血小板の比の指標（APRI）が 2 以下，フィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満；以下の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」でのスコア（z）が 0 未満；

$z = 0.124 \times$（γ-グロブリン［%］）$+ 0.001 \times$（ヒアルロン酸［μg/L］）$- 0.075 \times$（血小板数［$\times 10^4$ counts per /mm^3］）$- 0.413 \times$姓（男性：1，女性：2）$- 2.005$.

治験方法：

本試験は，前期第 II 相，多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間，併用投与試験であり，日本人での pegIFN/RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染患者を対象に，ABT-450/r 及び ABT-267 併用投与した時の抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を評価する。

本試験は，治療期及び後観察期の 2 つの期間から構成された。治療期及び後観察期を完了した被験者は，試験への参加期間は 60-72 週間であった。

治療期は，日本人被験者において，抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態，ABT-450/r 及び ABT-267 を 12 週間又は 24 週間投与したときの用量範囲を探索するデザインであった。後観察期は，ABT-450/r 及び ABT-267 に曝露された日本人 HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染被験者において，ABT-450 及び ABT-267 に対するウイルス耐性の発現及び持続を観察評価する期間であった。

本試験は，2 つの並行するコホートから構成された。コホート 1 は HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のみで，コホート 2 は HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のみを対象とした。コホート 1 の被験者は 1：1：1：1 の割合で 4 つの投与群（投与群 1 – 4）に，無反応例（1 投与群あたり 5 例以上）及び部分反応例を登録し無作為割付けされた。コホート 2 では，2 つの投与群（投与群 5 及び 6）に，無反応例，部分反応例及び再燃例を登録し 1：1 の割合で無作為割付けした。

投与群の設定は以下のとおりであった。

コホート 1（HCV ジェノタイプ 1b）

投与群 1：ABT-450/r 100/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間
投与群 2：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間
投与群 3：ABT-450/r 100/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 24 週間
投与群 4：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 24 週間

コホート 2（HCV ジェノタイプ 2）

投与群 5：ABT-450/r 100/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間
投与群 6：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間

主要評価項目の解析は，後観察 24 週の来院が終了又は投与を中止後に行った。治験薬を 1 回以上投与した被験者は，安全性，HCV RNA 量，耐性ウイルス変異の発現 / 持続について治験薬の最終投与後から 48 週間まで観察した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	製造	投与経路	剤形	含量	バルクのロット番号
ABT-450	AbbVie	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
リトナビル	AbbVie	経口	カプセル	100 mg	[redacted][a]
ABT-267	AbbVie	経口	錠剤	25 mg	[redacted]

a. バルクベンダーでのロット番号，AbbVie でのバルクのロット番号は [redacted] であった。

治療期間：
ABT-450/r 及び ABT-267 を 12 週間又は 24 週間併用投与

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
該当なし

評価基準：
有効性：
ウイルス学的反応は，投与 1 日目から投与終了後 48 週までの複数時点で HCV RNA 量（単位：$\log_{10}$ IU/mL 単位）を測定した。

ウイルス学的耐性
ウイルス学的治療不成功となった被験者には，ポピュレーションシークエンスにより HCV のアミノ酸配列を解析し，ベースライン及び標準プロトタイプアミノ酸配列と比較した。

薬物動態：
ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中濃度は，表を作成して要約した。

ファーマコゲノミクス：
IL28B の遺伝子型（CC，CT 又は TT）は，被験者ごとに測定し，治療に対する被験者の反応に寄与する因子を解析した。

安全性：
安全性及び忍容性は，試験期間中の有害事象の観察，バイタルサイン，身体的所見，心電図検査（ECG）及び臨床検査に基づいて評価した。

統計手法：

有効性，安全性，人口統計学的特性の解析は，治験薬を 1 回以上投与した被験者を対象とした。ベースライン後の来院で HCV RNA が検出不能又は定量不能であった被験者の割合である反応例（responder）の解析を除き，有効性又は安全性の解析にデータの補完は行わなかった。HCV RNA 量は，規定の範囲内で来院に基づき解析した。規定の範囲内での来院日に HCV RNA が測定されていない場合は，前後にかかわらず時間枠に近い値で補完した。

有効性：

主要評価項目は以下のとおりである。

- 治験薬を投与した被験者において治験薬の投与終了後 24 週時点で持続性ウイルス学的著効（SVR24actual：実際の治験薬投与終了後 24 週が経過した時点で HCV RNA 量が定量下限［LLOQ］未満）が認められた被験者の割合（%）

被験者の割合を，2 項分布の正確検定による両側 95%信頼区間を，投与群ごとに算出した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のコホートでは，投与期間（12 週間及び 24 週間）及び ABT-450 の投与量（100 mg 及び 150 mg）の影響は，ロジスティック回帰モデルによって，ベースラインでの $\log_{10}$ HCV RNA 量，投与期間，ABT-450 の投与量，前治療での効果（無反応例，部分反応例）を予測因子として検討した。投与期間及び ABT-450 の投与量の相互作用について評価した。投与期間及び ABT-450 の投与量に相互作用がある場合は，投与期間の影響は，ABT-450 の 100 mg と 150 mg の治療レジメンで別々に検討し，ABT-450 の投与量の影響は，12 週間と 24 週間の治療レジメンで別々に検討した。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のコホートでは，ABT-450 の投与量（100 mg 及び 150 mg）の影響は，ロジスティック回帰モデルによって，ベースラインでの $\log_{10}$ HCV RNA 量，投与期間，ABT-450 の投与量，前治療での効果（無反応例，部分反応例及び再燃例）を予測因子として検討した。

副次的評価項目は以下のとおりである。

- 治験薬を投与した被験者での投与終了後 12 週時点で持続的ウイルス的著効（SVR12actual：実際の治験薬の最終投与から 12 週が経過した時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満）が認められた被験者の割合（%）
- 投与 12 週及び投与 24 週でウイルス学的反応が認められた被験者の割合（すなわち，投与終了時の反応：12 週間投与群で 12 週時に HCV RNA 量が LLOQ 未満，及び 24 週間投与群で 24 週時に HCV RNA 量が LLOQ 未満）

副次的評価項目のそれぞれについて，2 項分布の正確検定による両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者コホートでの投与期間及び ABT-450 の投与量の影響，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者コホートでの ABT-450 の投与量の影響は，主要評価項目に示したのと同様に副次的評価項目でも検討した。

その他の評価項目として，急速ウイルス学的反応が認められた被験者の割合（投与 4 週時点で HCV RNA が LLOQ 未満），HCV RNA が定量不能であった被験者の割合，SVR12 actual であった被験者の割合，SVR24 planned であった被験者の割合，ウイルスの抑制が治療不成功であった被験者の割合、ウイルス学的リバウンドであった被験者の割合、再燃が認められた被験者の割合，HCV RNA の抑制までの期間、ウイルスの再燃までの期間，ウイルスの抑制が治療不成功までの期間、ウイルス学的リバウンドでまでの期間及びベースラインからの HCV RNA 量の変動であった。

その他の評価項目では，HCV RNA の抑制までの期間、ウイルスの再燃までの時間、治療期間中にウイルスの抑制が治療不成功となる、又はウイルス学的リバウンドが認められるまでの期間、ベースラインからの HCV RNA 量（$\log_{10}$）の変動を除き、それぞれの追加評価項目に該当する被験者の割合について投与群ごとに 2 項分布の正確検定による両側 95%信頼区間を算出した。

薬物動態：

C_{max}，T_{max} 及び AUC_{24} は，ノンコンパートメント解析により算出し，ABT-450/r 及び ABT-267 の初回投与 1 日目の結果を要約した。ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの血漿中濃度は，被験者及び投与群ごとに集計した。

ウイルス学的耐性：
ウイルス学的治療不成功となった被験者に対して，ポピュレーションシークエンスによりアミノ酸配列を解析し，ベースライン及び標準のプロトタイプ配列と比較した。アミノ酸配列がベースライン又はプロトタイプ基準配列のどちらかにも該当しなかった被験者数を，全被験者数から除外して要約した。治療不成功時にポピュレーションシークエンスにより各標的遺伝子の置換の影響を評価するため，SVR24 に到達しなかった被験者に対して投与群別（及び一覧表）に要約した。

安全性：
有害事象が発現した被験者数及び割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語により集計した。MedDRA は version 16.1 を使用した。事象の定義は，治験薬投与開始から投与終了後 30 日以内に発現又は重症度が悪化したいかなる事象とした。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のコホートでは，投与期間及び ABT-450 の投与量を基準とした制御した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて，投与期間及び ABT-450 の投与量間で有害事象の発現率を比較した。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のコホートでは，有害事象の発現率は，Fisher の直接確率法を用いて ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 の 12 週間投与群と ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 の 12 週間投与群を比較した。有害事象の発現した被験者数は，重症度別及び治験薬（ABT-450/r 又は ABT-267）との因果関係別に集計した。同一被験者で同一の MedDRA 基本語で 2 件以上報告のあった有害事象は，最も高い重症度で最も高い因果関係の事象を 1 事象として計数した。同一被験者で同一の器官別大分類で 2 件以上の事象が認められた場合は，1 つの器官別大分類で計数した。

2.7.6.57.2 成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.57-2 に要約する。

本試験では 144 例でスクリーニングを行い，110 例を登録し無作為に割付けた。110 例に治験薬を投与し，10 例が治験薬の投与を中止した。このうち，主な中止理由は，ウイルス学的治療不成功 8 例（80%）であり，その他，有害事象が 1 例及び服薬不遵守が 1 例であった。

表 2.7.6.57-2.　被験者の内訳（無作為割付けされたすべての被験者）

	HCV GT1b					HCV GT2			合計
	投与群 1	投与群 2	投与群 3	投与群 4	合計 HCV GT1b	投与群 5	投与群 6	合計 HCV GT2	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150		100	150		
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24		12	12		
無作為化	18	18	19	18	73	19	18	37	110
投与	18	18	19	18	73	19	18	37	110
治験薬の投与状況									
治験薬の投与完了	18	17	18	18	71	12	17	29	100
治験薬の投与中止	0	1[b]	1[c]	0	2	7[d]	1[d]	8	10
試験の状況									
試験を完了	18	18	19	18	73	19	18	37	110
中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg。投与期間は，予定した治験薬を投与する期間（12 又は 24 週間）を示した。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

b. 症例番号 9028 の被験者は有害事象のために治験薬の投与を中止した。

c. 症例番号 9022 の被験者は服薬の不遵守，うつ病の悪化の恐れのため，治験薬服薬の同意を撤回した。

d. ウイルス学的治療不成功のために治験薬の投与を中止した。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__1.1, Table 14.1__1.2.1, Appendix 16.2__1

(2)　被験者背景

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.57-3 に，ベースラインでの疾患特性を表 2.7.6.57-4 に示す。

1)　人口統計学的特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性は，男性が 46.4%であり，年齢は平均 59.2 歳，BMI は 23.6 kg/m^2 であり，すべての被験者が日本人であった。ABT-450 100 mg 12 週間投与（投与群 1 及び投与群 5 の統合），ABT-450 150 mg 12 週間投与（投与群 2 及び投与群 6 の統合），ABT-450 100 mg 24 週間投与（投与群 3）及び ABT-450 150 mg 24 週間投与（投与群 4）では HCV ジェノタイプにかかわらず投与群間で統計学的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.57-3.　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N=18)	投与群 2 (N=18)	投与群 3 (N=19)	投与群 4 (N=18)	投与群 5 (N=19)	投与群 6 (N=18)	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150	合計
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12	(N=110)
性別, n (%)							
女性	8 (44.4)	7 (38.9)	12 (63.2)	10 (55.6)	12 (63.2)	10 (55.6)	59 (53.6)
男性	10 (55.6)	11 (61.1)	7 (36.8)	8 (44.4)	7 (36.8)	8 (44.4)	51 (46.4)
年齢, n (%)							
< 65 歳	11 (61.1)	14 (77.8)	10 (52.6)	13 (72.2)	9 (47.4)	6 (33.3)	63 (57.3)
≥ 65 歳	7 (38.9)	4 (22.2)	9 (47.4)	5 (27.8)	10 (52.6)	12 (66.7)	47 (42.7)
年齢, 歳							
平均値 (SD)	55.3 (15.06)	54.8 (11.96)	61.9 (8.14)	57.5 (10.15)	62.5 (8.34)	62.8 (7.89)	59.2 (10.84)
中央値	59.5	58.5	63.0	59.0	65.0	65.5	61.0
最小値–最大値	24.0 - 70.0	33.0 - 72.0	46.0 - 72.0	31.0 - 69.0	46.0 - 74.0	49.0 - 71.0	24.0 - 74.0
体重, n (%)							
< 60 kg	7 (38.9)	9 (50.0)	12 (63.2)	10 (55.6)	10 (52.6)	9 (50.0)	57 (51.8)
≥ 60 kg	11 (61.1)	9 (50.0)	7 (36.8)	8 (44.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	53 (48.2)
体重, kg							
平均値 (SD)	62.3 (9.91)	60.4 (9.58)	59.2 (10.37)	59.8 (10.27)	62.1 (11.82)	63.3 (15.20)	61.2 (11.19)
中央値	63.7	60.3	57.8	58.8	58.9	59.9	59.5
最小値-最大値	44.5 - 80.1	43.3 - 77.3	45.5 - 77.3	47.7 - 82.5	48.1 - 87.3	44.7 - 111.0	43.3 - 111.0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は，100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg であった。投与期間は，予定した治験薬を投与する期間（12 又は 24 週間）を示した。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.2.1, Table 14.1__2.2.2, Table 14.2__2.2.3

2)　ベースラインでの疾患特性

安全性解析対象集団では，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者が 73 例（66.4%），HCV ジェノタイプ 2 感染被験者が 37 例（33.6%）であった。ベースラインでの疾患特性及び喫煙又はアルコール摂取歴に関して，投与群間でおおむね均衡していた。HCV ジェノタイプ，前治療での反

応性，IL28B 遺伝子型及び IP-10 濃度以外のベースラインでの疾患特性に，ABT-450 100 mg 12 週間投与（投与群 1 及び投与群 5 の統合），ABT-450 150 mg 12 週間投与群（投与群 2 及び投与群 6 の統合），ABT-450 100 mg 24 週間投与（投与群 3），及び ABT-450 150 mg 24 週間投与群（投与群 4）の投与群間で統計学的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.57-4.　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N=18)	投与群 2 (N=18)	投与群 3 (N=19)	投与群 4 (N=18)	投与群 5 (N=19)	投与群 6 (N=18)	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150	合計 (N=110)[b]
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12	
HCV サブタイプ* (LiPA 2.0 アッセイ), n (%)							
1b	18 (100)	18 (100)	19 (100)	19 (100)	0	0	73 (66.4)
2	0	0	0	0	19 (100)	18 (100)	37 (33.6)
HCV サブタイプ (LiPA 2.0 アッセイ), n (%)							
1b	18 (100)	18 (100)	19 (100)	19 (100)	0	0	73 (66.4)
2b	0	0	0	0	8 (42.1)	8 (44.4)	16 (43.2)
non-2b[d]	0	0	0	0	11 (57.9)	10 (55.5)	21 (56.8)
HCV サブタイプ (phylogenetic 解析)[c] n (%)							
1b	NA	NA	NA	NA	1 (5.3)	1 (5.6)	2
2a	NA	NA	NA	NA	11 (57.9)	9 (50.0)	20 (57.1)
2b	NA	NA	NA	NA	7 (36.8)	8 (44.4)	15 (42.8)
IL28B 遺伝子型*, n (%)							
CC	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	14 (73.7)	16 (88.9)	33 (30.0)
CT	16 (88.9)	17 (94.4)	16 (84.2)	16 (88.9)	4 (21.1)	2 (11.1)	71 (64.5)
TT	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	6 (5.5)
ベースラインでの HCV RNA のレベル (log_{10} IU/mL)							
平均値 (SD)	6.48 (0.64)	6.71 (0.35)	6.51 (0.49)	6.53 (0.40)	6.93 (0.42)	6.67 (0.55)	6.64 (0.50)
中央値	6.72	6.69	6.49	6.57	7.01	6.75	6.70
最小値-最大値	5.35 - 7.26	6.16 - 7.32	5.86 - 7.30	5.49 - 7.16	6.05 - 7.59	5.12 - 7.31	5.12 - 7.59

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N=18)	投与群 2 (N=18)	投与群 3 (N=19)	投与群 4 (N=18)	投与群 5 (N=19)	投与群 6 (N=18)	合計 (N=110)[b]
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150	
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12	
ベースラインでの HCV RNA のレベル, n (%)							
< 800000 IU/mL	5 (27.8)	0	2 (10.5)	2 (11.1)	0	1 (5.6)	10 (9.1)
≥ 800000 IU/mL	13 (72.2)	18 (100)	17 (89.5)	16 (88.9)	19 (100)	17 (94.4)	100 (90.9)
ベースラインでの HCV RNA レベル, n (%)							
< 100000	0	0	0	0	0	0	0
≥ 100000	18 (100)	18 (100)	19 (100)	18 (100)	19 (100)	18 (100)	110 (100)
pegIFN/RBV 前治療時の反応, n (%)							
無反応例	13 (72.2)	12 (66.7)	13 (68.4)	13 (72.2)	0	0	51 (46.4)
部分反応例	5 (27.8)	6 (33.3)	6 (31.6)	5 (27.8)	2 (10.5)	1 (5.6)	25 (22.7)
再燃例	0	0	0	0	17 (89.5)	17 (94.4)	34 (30.9)
ベースラインでの IP-10*, n (%)							
< 600 ng/L	13 (72.2)	13 (72.2)	13 (68.4)	10 (55.6)	19 (100)	16 (88.9)	84 (76.4)
≥ 600 ng/L	5 (27.8)	5 (27.8)	6 (31.6)	8 (44.4)	0	2 (11.1)	26 (23.6)
ベースラインでの IP-10, ng/L							
平均値 (SD)	531.5 (277.80)	494.2 (170.95)	584.2 (427.98)	604.7 (300.33)	241.8 (81.26)	297.7 (201.42)	458.2 (296.91)
中央値	460.9	529.9	428.3	564.6	215.7	227.2	377.4
最小値–最大値	254.0 - 1181.9	227.4 - 774.3	195.0 - 1794.2	169.6 - 1308.0	120.8 - 383.4	141.8 - 949.5	120.8 - 1794.2
ベースラインでの HOMA-IR 値 (mmol/L × μIU/mL), n (%)							
< 3	16 (88.9)	17 (94.4)	14 (73.7)	14 (77.8)	16 (84.2)	14 (87.5)	91 (84.3)
≥ 3	2 (11.1)	1 (5.6)	5 (26.3)	4 (22.2)	3 (15.8)	2 (12.5)	17 (15.7)
ベースラインでの肝線維化のスコア							
F0–F1	3 (33.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (44.4)	8 (72.7)	24 (45.3)
F2	4 (44.4)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (18.2)	20 (37.7)
F3 又はそれ以上	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (9.1)	9 (17.0)
欠測	9	10	11	10	10	7	57

* ABT-450 100 mg 12 週間投与群（投与群 1+5 の統合），ABT-450 150 mg 12 週間投与群（投与群 2 + 6 の統合），ABT-450 100 mg 24 週間投与群（投与群 3）及び ABT-450 150 mg 24 週間投与群（投与群 4）での有意差検定は，分類変数の場合には χ^2 検定，連続変数の場合には一元配置分散分析で実施した：$P \leq 0.05$。

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg。投与期間は，予定した治験薬を投与する期間（12 又は 24 週間）を示した。ABT-267 の投与量は 25 mg，投与群 1，2，3 及び 4 では HCVGT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

b. N = 110（phylogenetic 法での分析を除く）；phylogenetic 法は投与群 5 及び 6 （HCV GT2）に割付けられた被験者の治験薬投与後の試料でのみ実施した。

c. スクリーニング時の HCV のジェノタイプの検査には LiPA 2.0 アッセイを使用した。LiPA アッセイに基づいて投与群 5 及び 6（HCV GT2）に割付けられた 2 例の被験者が，試験期間中の phylogenetic 法での解析により HCV GT1b に感染していたことが明らかとなった。

d. LiPA 2.0 アッセイでの HCV GT2 サブタイプ non-2b には 2a，2c 及び不明を含む。

e. ベースラインでの肝線維化のスコアの割合は欠測値を除外して求めた。肝硬変の有無は血清検査に基づいており，肝線維化のスコア計算時には肝硬変の検査結果は含まれていなかったために，多くの欠測が認められた。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR，Table 14.1__2.1.1–Table 14.1__2.1.3，Table 14.1__2.2.1–Table 14.1__2.2.3，Table 14.2__5.12

(3) 有効性の結果

有効性の結果を表 2.7.6.57-5 に示す。

1) 主要評価項目

HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，ABT-450/r（100/100 mg 又は 150/100 mg）1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回を 12 週間及び 24 週間併用投与したときに SVR24 の達成率は高かった。SVR24 達成率は，投与群 1，投与群 3 及び投与群 4 で 100%，投与群 2 で 88.9%であった。SVR24 達成率が高かったため，ABT-450 の投与量（150 mg 及び 100 mg）との明らかな相関はなく，部分集団解析で臨床的に意味のある差は認められなかった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち，2 例が SVR24 を達成しなかった。このうち，1 例は投与終了後の再燃であり，1 例は重篤な有害事象による治験薬の投与中止であった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，SVR24 達成後の再燃は認められなかった。

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，SVR24 達成率は HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に比べて低かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，ABT-450 をリトナビル 100 mg 及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回を 12 週間併用投与したとき，SVR24 達成率は，ABT-450 150 mg（72.2%）では ABT-450 100 mg（57.9%）と比べ高かったが，統計学的に有意でなかった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，SVR24 を達成できなかった最大の理由は，投与期間中のウイルス学的治療不成功であり，次いで後観察期中の再燃であった。SVR24 を達成した HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の投与群 5 及び投与群 6 でサブジェノタイプ別の SVR24 達成率は，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（投与群 5：81.8%，投与群 6：100%）が HCV ジェノタイプ 2b（投与群 5：25.0%及び投与群 6：37.5%）に比べて高かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者で SVR24 を達成しなかった 11/13 例が HCV ジェノタイプ 2b であった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，SVR24 達成後に再燃した被験者は認められなかった。

2） 副次的評価項目

HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち，全例が EOTR を達成し，2 例を除く全例が SVR12 を達成した。EOTR 達成率及び SVR12 達成率は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に比べて低かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，EOTR 達成率及び SVR12 達成率は，ABT-450 150 mg 投与群（投与群 6）で ABT-450 100 mg 投与群（投与群 5）に比べて高かった（EOTR 達成率：83.3%，63.2%；SVR12 達成率：72.2%，57.9%）。

3） その他の評価項目

その他の有効性の評価項目である RVR 及び SVR4 の結果は，主要評価及び副次的評価項目と一貫性を示した。

表 2.7.6.57-5. すべての投与群でのウイルス学的反応（SVR24）（ITT 集団）

	HCV GT1b				HCV GT2	
	投与群 1	投与群 2	投与群 3	投与群 4	投与群 5	投与群 6
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12
SVR24						
n/N (%)	18/18 (100)	16/18 (88.9)	19/19 (100)	18/18 (100)	11/19 (57.9)	13/18 (72.2)
95% CI (%)	81.47, 100.00	65.29, 98.62	82.35, 100.00	81.47, 100.00	33.50, 79.75	46.52, 90.31
無効の理由, n						
合計	0	2	0	0	8	5
投与期間中の治療不成功,	0	0	0	0	7	3
リバウンド	0	0	0	0	7	3
十分な抑制に失敗（HCV ウイルス量が LLOQ に未達）	0	0	0	0	2	0
投与終了後 24 週時までの再燃	0	1	0	0	1	2
治験薬の投与中止	0	1	0	0	0	0
SVR24 の欠測	0	0	0	0	0	0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg；ABT-267 の投与量は 25 mg。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

b. 治験薬投与中に治療不成功となった被験者には，リバウンド及び十分な抑制に失敗の両方が含まれる。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2__1.1.1，Table 14.2__1.1.2，Table 14.2__1.3.1

4) ウイルス学的耐性検査

耐性検査の結果を表 2.7.6.57-6 に示す。

耐性の解析は，ベースラインでの全被験者及びウイルス学的治療不成功となった被験者から採取したサンプルを対象に行った。本試験では，HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 の感染被験者で，ベースラインの NS3 領域又は NS5A 領域の耐性に関連するアミノ酸配列での変異と治療の転帰に明らかな関連はなかった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で治療不成功時にみられた耐性関連変異は，NS3 領域では D168V であり，NS5A 領域では L28V，L31F 及び Y93H であった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功時に認められた変異のほとんどは，NS3 領域では D168 及び NS5A 領域では L28F であった。NS3 領域の変異は，投与終了後 24 週時におおむね認められなかったのに対し，NS5A 領域の変異では，すべての変異が投与終了 24 週時及び / 又は 48 週時に検出された。

表 2.7.6.57-6. SVR24 達成／未達成別でのベースライン時での耐性に関連するアミノ酸配列に変異が認められた HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者数及び割合の比較

	ベースラインでの変異 [a]	SVR24 未達成, n/N (%)[b]	SVR24 達成, n/N (%)[b]	*P* 値 [c]
NS3	Y56F	1/2 (50.0)	24/71 (33.8)	1.0
	D168E	0/2	1/71 (1.4)	1.0
NS5A	L28M	1/2 (50.0)	4/72 (5.6)	0.131
	R30Q	2/2 (100)	7/72 (9.7)	0.013*
	L31M	0/2	3/72 (4.2)	1.0
	P58A	0/2	1/72 (1.4)	1.0
	P58L	0/2	1/72 (1.4)	1.0
	P58Q	0/2	1/72 (1.4)	1.0
	P58S	0/2	3/72 (4.2)	1.0
	P58T	0/2	2/72 (2.8)	1.0
	Y93H	0/2	4/72 (5.6)	1.0
NS3 と NS5A の両方	すべての変異	1/2 (50.0)	12/71 (16.9)	0.326

a. ベースラインのサンプルで耐性に関連するアミノ酸配列に認められた変異

b. アミノ酸配列の結果を有する被験者において，SVR24 未達成又は SVR24 達成の被験者の中で該当のアミノ酸変異を有する被験者数

c. SVR 未達成及び SVR 達成被験者間でのアミノ酸変異の分布の比較（Fisher の直接確率）

* *P* = 0.05 のレベルで統計学的な有意差あり。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR，Table 14.2__5.3

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

曝露状況を表 2.7.6.57-7 に示す。

12 週間投与に割付けられた被験者（投与群 1 及び投与群 5 の統合，投与群 2 及び投与群 6 群の統合）では，投与期間の中央値は各群 84 日であり，投与期間が 76 日以上の被験者の割合は各群 81.1%以上であった。24 週間投与に割付けられた被験者（投与群 3，投与群 4）では，投与期間の中央値は各投与群 168 日であり，150 日を超えた被験者の割合は各群 94.7%以上であった。

表 2.7.6.57-7.　　投与期間（安全性解析対象集団）

	投与群 1 + 5 (N = 37)	投与群 2 + 6 (N = 36)	投与群 3 (N = 19)	投与群 4 (N = 18)
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24
実際の投与期間				
平均値 (SD)	76.4 (16.29)	82.0 (12.62)	165.7 (7.97)	167.8 (0.55)
中央値	84	84	168	168
最小値–最大値	35 – 86	9 – 88	133 – 168	166 – 168
実際の投与期間(日数), n (%)				
1–15	0	1 (2.8)	0	0
16–30	0	0	0	0
31–45	5 (13.5)	0	0	0
46–60	1 (2.7)	0	0	0
61–75	1 (2.7)	0	0	0
76–90	30 (81.1)	35 (97.2)	0	0
91–105	--	--	0	0
106–120	--	--	0	0
121–135	--	--	1 (5.3)	0
136–150	--	--	0	0
> 150	--	--	18 (94.7)	18 (100)

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

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

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.57-8 に示す。

安全性解析対象集団 110 例のうち、1 件以上の有害事象が 81.8%に発現し、1 件以上の治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が 40.0%に発現した。有害事象の発現率は、ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）又は投与期間（12 週間又は 24 週間）

で同程度であった。有害事象の重症度は、中等度の 8 例及び高度の 1 例を除き，すべての被験者が軽度であった。比較的よく見られた有害事象（10%以上）は、鼻咽頭炎（29.1%）及び頭痛（13.6%）であった。有害事象の発現率には、投与期間（12 週間又は 24 週間）又は ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）で一定の傾向は認められなかったものの、一部の有害事象で統計学的に有意差が認められた。これら有意差は、被験者数が少ないことが原因の一部と考えられ臨床的な意義はないと考えられた。鼻咽頭炎の発現率は、ABT-450 150 mg を投与した被験者（投与群 2 及び 6 の統合：36.1%，投与群 4：50%）では、ABT-450 100 mg を投与した被験者（投与群 1 及び 5 の統合：16.2%，投与群 3：21.1%）と比べて高かった（$P = 0.008$）。ABT-450 の投与量及び鼻咽頭炎との生理学的な関連は「明らかでなく、被験者数が少ないことから、臨床的な意義はないと考えられた。

発熱の発現率は、ABT-450 100 mg 及び 150 mg との間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.048$）ものの、ABT-450 150 mg（投与群 2 及び投与群 6 の統合：0%，又は投与群 4：0%）では、ABT-450 100 mg（投与群 1 及び投与群 5 の統合：5.4%、投与群 3：10.5%）と比べて低かった。ABT-450 の投与量と発熱の生理学的な関連は明らかではなく、被験者数が少ないことから臨床的意義はないと考えられた。発疹の発現率は、24 週間投与では 12 週間投与に比べて高く（投与群 3：10.5%，投与群 4：16.7%；投与群 1 及び投与群 2：各 0%；$P = 0.024$）、胃腸炎の発現率も同様に 24 週間投与群が 12 週間投与群に比べて高かった（投与群 3：10.5%，投与群 4：11.1%；投与群 1 及び投与群 2：各 0%；$P = 0.045$）。24 週間投与を行った被験者では，発疹又は胃腸炎のほとんどが投与開始後の 12 週間で発現したことから、投与期間とは明らかな関連はないと考えられた。

表 2.7.6.57-8.　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	例数（%）				
	投与群 1 + 5 N = 37	投与群 2 + 6 N = 36	投与群 3 N = 19	投与群 4 N = 18	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	合計
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	N = 110
有害事象	28 (75.7)	31 (86.1)	16 (84.2)	15 (83.3)	90 (81.8)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象[b]	14 (37.8)	15 (41.7)	7 (36.8)	8 (44.4)	44 (40.0)
高度の有害事象	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
重篤な有害事象	1 (2.7)	2 (5.6)	2 (10.5)	0	5 (4.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡[c]	0	0	0	0	0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg。治験薬の投与期間は，12 週間又は 24 週間であった。投与群 1，2，3，4 には HCV GT1b 感染被験者が，投与群 5 及び 6 には HCV GT2 感染被験者を登録した。

b. 治験責任医師による判断。治験薬との因果関係は，特別に記載がない限り治験責任医師の判断に基づいた。

c. すべての死亡を含む.

相互参照：M[redacted]536 試験 CSR Table 14.3__1.1.3

(b)　死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

(c)　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 5 例に発現し，その内訳は，自己免疫性肝炎，体液貯留，大腿骨骨折，脛骨骨折及び虚血性大腸炎であった。このうち，体液貯留を発現した被験者のみ，投与を中止した。重篤な有害事象の叙述は表 2.7.6.57-18 に示した。

(d)　中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，1 例（症例番号 9028，体液貯留）のみに発現した。この事象は，重篤な有害事象であった。

(e) 注目すべき有害事象

MedDRA 標準検索式「肝毒性関連事象」（高度の事象のみ、広域検索）は，自己免疫性肝炎が 1 例に発現した。この被験者は、自己免疫性肝炎の病歴があり、投与を完了して SVR24 に到達した。また、外部肝機能評価委員会で基準に該当すると評価されたのは，この被験者のみであった。

MedDRA 標準検索式「胆嚢関連障害」（狭域検索）が 2 例に発現した。このうち，1 例では病歴に再発することが知られている胆嚢疾患（ポリープ）があった。胆石症の危険因子として加齢及び女性が知られており，両被験者は閉経後の女性であった。発現した胆石症は，治験責任医師により，軽度及び治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。これらの有害事象は，非重篤で治験薬投与を継続した。

Company MedDRA query（以下「CMQ」）「薬剤性発疹」の重症度は，投与群 4 の 1 例（症例番号 9123，中等度，関連あり）の発疹を除き，すべての被験者が軽度であった。すべての CMQ「薬剤性発疹」は，非重篤であり，いずれの被験者も治験薬投与を継続した。

3) 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，免疫学的検査及びバイタルサインでは，いずれの投与期間及び ABT-450 の投与量に関連した変動は認められなかった。RBV 非併用下では，ヘモグロビンのベースラインから最終投与来院日までの減少は，日本人での ABT-450/r 及び ABT-267 の DAA 2 剤併用療法は，外国人での ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の DAA 3 剤併用療法の M[redacted]-389 試験と比べて同程度であった（DAA 2 剤併用療法：–1.9– –6.7 g/L，3 剤併用療法：–4.4 g/L）。特にヘモグロビンのベースラインから最終投与来院日までの平均変化量は，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者での投与期間である 12 週間及び 24 週間との間に有意な差は認められず，同様に HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 感染被験者では ABT-450 の投与量 100 mg 及び 150 mg との間で統計学的に有意な差はなかった。

貧血に対してエリスロポエチンを投与した被験者はなく，血液学的影響は boceprevir 及びテラプレビルのような他の DAA と比べて弱かった。

臨床的に重要ではないものの，ベースラインから最終投与来院日までのアルカリホスファターゼの平均変化量は，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者コホートで 24 週間投与では 12 週間投与に比べて統計学的に有意に大きく，ABT-450 150 mg で ABT-450 100 mg より統計学的に有意に大きかった。しかし，ベースラインから投与終了後 4 週までのアルカリホスファターゼの平均変化量は，12 週間及び 24 週間の投与期間の間に統計学的に有意な差が認められず，ABT-450 100 mg 及び 150 mg の投与量間にも有意な差が認められなかった。さらに，アルカリホスファターゼでは，ベースラインから最終投与来院日までの平均変化量について投与期間及び投与量で統計学的に「有意な差が認められたものの，最終投与来院日での各投与群内での平均値は，基準値の範囲内であった。アルカリホスファターセの PCS 基準に該当する被験者は 1 例のみであり，この上昇は単発的で，グレード 2 以上に上昇した被験者はみられなかった。

臨床的に意義があると判断する基準（以下「PCS」）クレアチニン・クリアランス及び eGFR は，24 週間投与では 12 週間投与に比べて多くの被験者で認められた。しかし，24 週間投与で

*新薬承認情報提供時に置き換え

は，確定した PCS に該当するクレアチニン・クリアランス又は eGFR が最初に認められた被験者では，投与開始から 12 週間以内での発現であった。減少が認められた数例では，ABT-450/r と薬物相互作用があることが知られている併用薬の投与を受けていた。なお，M[redacted]-536 試験で登録可能な被験者のスクリーニング時のクレアチニン・クリアランスは 50 mL/min 以上であった。

PCS クレアチニン・クリアランス及び PCS eGFR の発現率は投与期間と関連がないと考えられた。尿検査，バイタルサイン及び ECG 検査では，臨床的に意義のある異常は認められなかった。

ヘモグロビン，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンにグレード 3 又は 4 の臨床検査異常は認められず，グレード 3 の ALT 又は AST の異常変動が各 1 例に発現した。グレード 3 の ALT 上昇が発現した被験者は，独立外部肝臓評価委員会で評価された。この被験者は Hy's law の基準に該当せず，ALT 上昇が治験薬の投与開始前からあり投与中止後も継続し，肝生検では前治療の IFN によると考えられる自己免疫性肝炎が示されたことから，評価委員会は DILIN スコアを関連なしであると結論した。評価委員会は，突発性の自己免疫性肝炎は IFN との関連する可能性を示したが，治験薬投与による状態の悪化も否定できないと判断した。

グレード 2 のビリルビン上昇が 2 例に発現したが，ALT 又は AST 上昇との関連はなく，いずれの被験者も処置なく回復した。有害事象として黄疸又は強膜黄疸は発現しなかった。間接型の高ビリルビン血症が主に認められ，ビリルビン上昇の発現時期から，ABT-450 の輸送の関与が知られている OATP1B1 輸送担体の阻害によると推定された。グレード 2 のヘモグロビン減少が 1 例に認められた。

(5) 薬物動態の結果

薬物動態の結果を表 2.7.6.57-9，表 2.7.6.57-10 及び表 2.7.6.57-11 に記載する。

ABT-450 の曝露量は，日本人の既治療の HCV 感染被験者で，リトナビル及び ABT-267 併用投与時に非線形であり，用量比例より大きく増加した。この結果は，日本人での健康被験者及び欧米での健康被験者並びに HCV 感染被験者での結果と一貫性があった。ABT-450/r 100/100 mg の投与量では，投与 1 日目の ABT-450 の曝露量（C_{max} 及び AUC）の幾何平均値が日本人の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 の感染被験者で同程度であった。しかし，ABT-450/r 150/100 mg の投与量では，日本人の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での投与 1 日目の ABT-450 の曝露量の幾何平均値は，日本人の HCV ジェノタイプ 1b の感染被験者に比べて高く，この変化は ABT-450 の曝露量のばらつきによると考えられる。同様に ABT-450 の投与量にかかわらず ABT-267 の投与 1 日目の曝露量の幾何平均値は，日本人の HCV ジェノタイプ 2 の感染被験者で，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者よりもわずかに高かった。一方，リトナビルは，投与 1 日目の平均曝露量は，ABT-450 の投与量にかかわらず，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 の感染被験者で同程度であった。

表 2.7.6.57-9. 投与 1 日目の ABT-450 の薬物動態パラメータの幾何平均値（算術平均値及び変動係数［%］）

	ABT-450 100 mg + リトナビル 100 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群 1 (GT1b) (N = 18)	投与群 3 (GT1b) (N = 19)	投与群 5 (GT2) (N = 19)
C_{max} (ng/mL)[b]	555 (755, 69)	891 (1270, 68)	653 (1120, 109)
T_{max} (hr)[c]	3.72 ± 0.96	3.84 ± 1.07	3.79 ± 0.98
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	4860 (6650, 85)	8040 (10700, 74)	5640 (8990, 104)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	5.55 (7.55, 69)	8.91 (12.7, 68)	6.53 (11.2, 109)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	48.6 (66.5, 85)	80.4 (107, 74)	56.4 (89.9, 104)
	ABT-450 150 mg + リトナビル 100 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群 2 (GT1b) (N = 18)	投与群 4 (GT1b) (N = 18)	投与群 6 (GT2) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)[b]	1950 (2460, 66)	1890 (2960, 103)	2650 (3860, 92)
T_{max} (hr)[c]	3.67 ± 1.08	4.17 ± 1.29	3.83 ± 1.15
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	15600 (19100, 64)	16100 (23000, 79)	18100 (26700, 87)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	13.0 (16.4, 66)	12.6 (19.7, 103)	17.7 (25.7, 92)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	104 (128, 64)	108 (153, 79)	120 (178, 87)

a. 投与方法
投与群 1 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 2 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 3 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 4 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 5 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
投与群 6 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）

b. 幾何平均値（算術平均値，%CV）

c. 算術平均値± SD

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.2__9.1.2, Table 14.2__9.2.2, Table 14.2__9.3.2, Table 14.2__9.4.2, Table 14.2__9.5.2, Table 14.2__9.6.2

表 2.7.6.57-10. 投与 1 日目のリトナビルの薬物動態パラメータの幾何平均値（算術平均値及び変動係数［%］）

	リトナビル 100 mg + ABT-450 100 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群 1 (GT1b) (N = 18)	投与群 3 (GT1b) (N = 19)	投与群 5 (GT2) (N = 19)
C_{max} (ng/mL)[b]	909 (1140, 57)	1000 (1300, 65)	901 (1110, 60)
T_{max} (hr)[c]	4.44 ± 1.34	4.37 ± 1.34	4.00 ± 1.53
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	9770 (11600, 54)	10100 (12400, 71)	8930 (10700, 60)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	9.09 (11.4, 57)	10.0 (13.0, 65)	9.01 (11.1, 60)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	97.7 (116, 54)	101 (124, 71)	89.3 (107, 60)
	リトナビル 100 mg + ABT-450 150 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群(GT1b) (N = 18)	投与群 4 (GT1b) (N = 18)	投与群 6 (GT2) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)[b]	931 (1150, 58)	724 (1070, 80)	1070 (1210, 49)
T_{max} (hr)[c]	5.33 ± 4.86	7.78 ± 7.59	3.78 ± 1.40
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	9100 (10600, 52)	8600 (11400, 68)	9180 (10500, 47)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	9.31 (11.5, 58)	7.24 (10.7, 80)	10.7 (12.1, 49)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	91.0 (106, 52)	86.0 (114, 68)	91.8 (105, 47)

a. 投与方法
投与群 1 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 2 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 3 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 4 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 5 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
投与群 6 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）

b. 幾何平均値（算術平均値，CV%）

c. 算術平均値± SD.

相互参照：M[redacted]536 試験 CSR，Table 14.2__9.1.3，Table 14.2__9.2.3，Table 14.2__9.3.3，Table 14.2__9.4.3，Table 14.2__9.5.3，Table 14.2__9.6.3

表 2.7.6.57-11. 投与 1 日目の ABT-267 の薬物動態パラメータの幾何平均値（算術平均値及び変動係数［%］）

	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 100/100 mg[a]		
	投与群 1 (GT1b) (N = 18)	投与群 3 (GT1b) (N = 19)	投与群 5 (GT2) (N = 19)
C_{max} (ng/mL)[b]	121 (125, 25)	138 (147, 38)	161 (166, 26)
T_{max} (hr)[c]	4.11 ± 0.96	4.21 ± 1.18	4.05 ± 0.97
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	1390 (1430, 24)	1610 (1680, 29)	1730 (1780, 24)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	4.84 (5.02, 25)	5.51 (5.88, 38)	6.43 (6.63, 26)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	55.5 (57.0, 24)	64.5 (67.1, 29)	69.3 (71.3, 24)
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg[a]		
	投与群 2 (GT1b) (N = 18)	投与群 4 (GT1b) (N = 18)	投与群 6 (GT2) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)[b]	128 (133, 26)	121 (130, 38)	154 (158, 22)
T_{max} (hr)[c]	4.17 ± 1.10	4.39 ± 1.24	4.06 ± 1.21
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	1430 (1470, 23)	1420 (1500, 34)	1720 (1760, 21)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	5.13 (5.31, 26)	4.86 (5.21, 38)	6.18 (6.32, 22)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	57.2 (58.6, 23)	56.9 (60.0, 34)	68.7 (70.3, 21)

a. 投与方法
投与群 1 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 2 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 3 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 4 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 5 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
投与群 6 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
b. 幾何平均値（算術平均値，%CV）
c. 算術平均値± SD
相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Table 14.2__9.1.1，Table 14.2__9.2.1，Table 14.2__9.3.1，Table 14.2__9.4.1，Table 14.2__9.5.1，Table 14.2__9.6.1

(6) 結論

本試験において，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）又は投与期間（12 週間又は 24 週間）にかかわらず，高い SVR24 達成率が認められた。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，SVR24 達成率は，3 つの投与群で 100%であり，残りの投与群でも 88.9%（16/18 例）であった。HCV ジェノタイプ 1b に感染被験者で SVR24 を達成しなかったのは 2 例であり，投与終了後の再燃と重篤な有害事象による中止によるものであった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，いずれのコホートでも SVR24 達成率は高く，部分集団間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

SVR24 達成率は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のコホートで HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に比べ低かった。HCV ジェノタイプ 2 の感染被験者では，SVR24 達成率はリトナビル 100 mg 及び ABT-267 25 mg を 1 日 1 回 12 週間併用投与したとき ABT-450 150 mg 投与（72.2%）は，ABT-450 100 mg 投与（57.9%）と比べ統計学的に有意な差はなかったが数値的に高かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者で SVR24 を達成しなかった理由は，ウイルス学的治療不成功及び投与終了後の再燃であった。SVR24 を達成しなかった HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のほとんどは，HCV ジェノタイプが 2b であった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR24 達成率は，ジェノタイプ 2a がジェノタイプ 2b に比べて統計学的には有意ではないが，数値的に高かった（ジェノタイプ 2a：投与群 5：81.8%，投与群 6：100%，ジェノタイプ 2b：投与群 5：25.0%，投与群 6：37.5%）。

SVR12 及び SVR24 は，すべての被験者で一致していた（100%）。SVR24 を達成した後に再燃となった被験者は認められなかった。

ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 又は ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 を 12 週間，ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 又は ABT-450/r 150 /100 mg + ABT-267 を 24 週間併用投与したときの安全性及び忍容性は，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染した成人被験者で同様であった。さらに，治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，投与期間（12 週間又は 24 週間）又は ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）にかかわらず，低かった。

本試験の結果から，ABT-450/r（100/100 mg 又は 150/100 mg）及び ABT-267（25 mg）の 2 剤併用療法は，本試験の患者集団で有効性及び安全性が確認され，更なる第 III 相臨床試験での評価の妥当性を裏付けるものであった。

2.7.6.57.3 付録

表 2.7.6.57-12.　コホート 1 における器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	ABT-450 100 mg vs 150 mg	Duration 12 wks vs 24 wks
有害事象	14 (77.8)	15 (83.3)	16 (84.2)	15 (83.3)	60 (82.2)		
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
白血球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
好中球減少症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
好中球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
心臓障害	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (2.7)		
心室性期外収縮	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (2.7)		
耳および迷路障害	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
突発難聴	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
眼障害	1 (5.6)	0	4 (21.1)	0	5 (6.8)	0.024*	
眼精疲労	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
結膜炎	0	0	2 (10.5)	0	2 (2.7)		
複視	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
点状角膜炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
斜視	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
胃腸障害	9 (50.0)	2 (11.1)	6 (31.6)	4 (22.2)	21 (28.8)	0.026*	
腹部不快感	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
腹痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
上腹部痛	0	1 (5.6)	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
便秘	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
齲歯	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
下痢	3 (16.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	5 (6.8)		
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
消化不良	2 (11.1)	0	1 (5.3)	0	3 (4.1)	0.083	
腸炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
胃炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
歯肉痛	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
舌痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
悪心	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	3 (4.1)		0.075
歯根嚢胞	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
口内炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
嘔吐	3 (16.7)	0	0	0	3 (4.1)	0.074	0.067

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	 ARM 2 (N=18) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	 Duration 12 wks vs 24 wks
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (27.8)	1 (5.6)	3 (15.8)	1 (5.6)	10 (13.7)	0.047*	
胸部不快感	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
疲労	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
倦怠感	2 (11.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (5.5)		
浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
末梢性浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
発熱	1 (5.6)	0	2 (10.5)	0	3 (4.1)	0.086	
肝胆道系障害	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (4.1)		0.086
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	7 (38.9)	8 (42.1)	13 (72.2)	33 (45.2)	0.071	0.040*
気管支炎	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
膀胱炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
胃腸炎	0	0	2 (10.5)	2 (11.1)	4 (5.5)		0.045*
ウイルス性胃腸炎	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
歯肉炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
インフルエンザ	0	0	0	2 (11.1)	2 (2.7)		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	 Duration 12 wks vs 24 wks
鼻咽頭炎	1 (5.6)	6 (33.3)	4 (21.1)	9 (50.0)	20 (27.4)	0.006**	
歯周炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
肺炎	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
上気道感染	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.6)	3 (15.8)	0	4 (5.5)		
節足動物刺傷	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
挫傷	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
大腿骨骨折	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
処置による疼痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
脛骨骨折	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
臨床検査	2 (11.1)	3 (16.7)	3 (15.8)	4 (22.2)	12 (16.4)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
血中非抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (4.1)		
血中クレアチニン増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
血中ブドウ糖増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	 ARM 2 (N=18) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	 Duration 12 wks vs 24 wks
血圧上昇	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
リンパ球数減少	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
尿中蛋白陽性	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	0	4 (5.5)		
食欲減退	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	3 (4.1)		
体液貯留	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
低カリウム血症	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (22.2)	2 (11.1)	4 (21.1)	4 (22.2)	14 (19.2)		
関節痛	0	1 (5.6)	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
背部痛	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (10.5)	2 (11.1)	8 (11.0)		
側腹部痛	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
筋骨格硬直	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
筋肉痛	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
神経系障害	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (15.8)	1 (5.6)	8 (11.0)		
頭痛	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (15.8)	1 (5.6)	7 (9.6)		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	 Duration 12 wks vs 24 wks
片頭痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
傾眠	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
精神障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (4.1)		
うつ病	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
不快気分	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
不眠症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
腎および尿路障害	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
蛋白尿	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
上気道の炎症	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	4 (22.2)	4 (21.1)	5 (27.8)	15 (20.5)		
円形脱毛症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
皮膚エリテマトーデス	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
皮膚炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
アレルギー性皮膚炎	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
湿疹	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	 ARM 2 (N=18) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	 Duration 12 wks vs 24 wks
多汗症	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
そう痒症	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (5.5)		
発疹	0	0	2 (10.5)	3 (16.7)	5 (6.8)		0.024*
皮膚剥脱	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
血管障害	1 (5.6)	3 (16.7)	2 (10.5)	1 (5.6)	7 (9.6)		
深部静脈血栓症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
ほてり	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
高血圧	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	6 (8.2)		

ARM 1, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THESAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUES FROM THE TEST OF GENERAL ASSOCIATION USING THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST, STRATIFYING BY DURATION FOR THE TEST OF DOSE, AND BY DOSE FOR THE TEST OF DURATION. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR, TABLE 14.3__1.2.1

表 2.7.6.57-13.　コホート 2 における器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 5 (N=19) n (%)	ARM 6 (N=18) n (%)	TOTAL (N=37) n (%)	P-VALUE@
有害事象	14 (73.7)	16 (88.9)	30 (81.1)	
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
低色素性貧血	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
白血球減少症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
心臓障害	1 (5.3)	2 (11.1)	3 (8.1)	
心房細動	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
動悸	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
頻脈	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
眼障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
眼瞼炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
霰粒腫	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
眼乾燥	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
胃腸障害	5 (26.3)	3 (16.7)	8 (21.6)	
腹部不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
上腹部痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
虚血性大腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
消化不良	0	2 (11.1)	2 (5.4)	
小腸炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
悪心	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
口内炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
疲労	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
末梢性浮腫	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (8.1)	
疼痛	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
発熱	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
肝胆道系障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
胆道仙痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
免疫系障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
季節性アレルギー	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
感染症および寄生虫症	8 (42.1)	9 (50.0)	17 (45.9)	
気管支炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
胃腸炎	2 (10.5)	0	2 (5.4)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
細菌性胃腸炎	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
ウイルス性胃腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
歯肉炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
インフルエンザ	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
鼻咽頭炎	5 (26.3)	7 (38.9)	12 (32.4)	
歯周炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (16.7)	3 (8.1)	
動物咬傷	0	2 (11.1)	2 (5.4)	
挫傷	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
臨床検査	1 (5.3)	4 (22.2)	5 (13.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血圧上昇	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
ヘモグロビン減少	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
好中球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
白血球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
代謝および栄養障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
糖尿病	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
低カリウム血症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
椎間板突出	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
関節腫脹	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
筋痙縮	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
変形性脊椎症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
神経系障害	5 (26.3)	7 (38.9)	12 (32.4)	
自律神経失調	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
頚髄神経根障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
浮動性めまい	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
頭部不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
頭痛	3 (15.8)	5 (27.8)	8 (21.6)	
傾眠	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
精神障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
不眠症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
腎および尿路障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
血尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
夜間頻尿	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
蛋白尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (8.1)	
咳嗽	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
口腔咽頭不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
口腔咽頭痛	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
皮膚および皮下組織障害	4 (21.1)	3 (16.7)	7 (18.9)	
皮膚炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
湿疹	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (8.1)	
そう痒症	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
発疹	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血管障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
高血圧	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	

ARM 5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN ARM 5 AND ARM 6 USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.2

表 2.7.6.57-14.　器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2					P-VALUE@
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)	100 mg vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg
有害事象	28 (75.7)	31 (86.1)	16 (84.2)	15 (83.3)	90 (81.8)	
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	2 (5.6)	0	1 (5.6)	4 (3.6)	
低色素性貧血	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
白血球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
白血球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
好中球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
好中球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
心臓障害	2 (5.4)	3 (8.3)	0	0	5 (4.5)	
心房細動	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
動悸	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
頻脈	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
心室性期外収縮	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
耳および迷路障害	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
突発難聴	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
眼障害	2 (5.4)	1 (2.8)	4 (21.1)	0	7 (6.4)	0.059
眼精疲労	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
眼瞼炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
霰粒腫	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
結膜炎	0	0	2 (10.5)	0	2 (1.8)	
複視	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
眼乾燥	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
点状角膜炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
斜視	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
胃腸障害	14 (37.8)	5 (13.9)	6 (31.6)	4 (22.2)	29 (26.4)	0.025*
腹部不快感	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
腹痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
上腹部痛	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)	
虚血性大腸炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
便秘	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0	3 (2.7)	0.087
齲歯	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)	
下痢	3 (8.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	5 (4.5)	
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
消化不良	2 (5.4)	2 (5.6)	1 (5.3)	0	5 (4.5)	
小腸炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
腸炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
胃炎	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
歯肉痛	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
舌痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
悪心	4 (10.8)	1 (2.8)	0	0	5 (4.5)	
歯根嚢胞	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
口内炎	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
嘔吐	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)	0.083
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (21.6)	3 (8.3)	3 (15.8)	1 (5.6)	15 (13.6)	0.063
胸部不快感	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
疲労	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
倦怠感	3 (8.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	5 (4.5)	
浮腫	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
末梢性浮腫	3 (8.1)	1 (2.8)	0	0	4 (3.6)	
疼痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
発熱	2 (5.4)	0	2 (10.5)	0	4 (3.6)	0.048*

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
肝胆道系障害	1 (2.7)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	4 (3.6)	
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
胆道仙痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)	
免疫系障害	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
季節性アレルギー	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
感染症および寄生虫症	13 (35.1)	16 (44.4)	8 (42.1)	13 (72.2)	50 (45.5)	0.085
気管支炎	2 (5.4)	1 (2.8)	0	0	3 (2.7)	
膀胱炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
胃腸炎	2 (5.4)	0	2 (10.5)	2 (11.1)	6 (5.5)	
細菌性胃腸炎	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
ウイルス性胃腸炎	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
歯肉炎	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
インフルエンザ	0	1 (2.8)	0	2 (11.1)	3 (2.7)	0.074
鼻咽頭炎	6 (16.2)	13 (36.1)	4 (21.1)	9 (50.0)	32 (29.1)	0.008**
歯周炎	0	1 (2.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
肺炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
上気道感染	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (11.1)	3 (15.8)	0	7 (6.4)	
動物咬傷	0	2 (5.6)	0	0	2 (1.8)	
節足動物刺傷	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
挫傷	0	1 (2.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
大腿骨骨折	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
処置による疼痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
脛骨骨折	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
臨床検査	3 (8.1)	7 (19.4)	3 (15.8)	4 (22.2)	17 (15.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5.6)	0	1 (5.6)	3 (2.7)	0.076
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)	
血中非抱合ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)	
血中クレアチニン増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
血圧上昇	1 (2.7)	1 (2.8)	0	1 (5.6)	3 (2.7)	
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
リンパ球数減少	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
好中球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
白血球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
代謝および栄養障害	2 (5.4)	2 (5.6)	2 (10.5)	0	6 (5.5)	
食欲減退	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)	
糖尿病	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
体液貯留	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
低カリウム血症	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
筋骨格系および結合組織障害	7 (18.9)	4 (11.1)	4 (21.1)	4 (22.2)	19 (17.3)	
関節痛	0	1 (2.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
背部痛	3 (8.1)	1 (2.8)	2 (10.5)	2 (11.1)	8 (7.3)	
側腹部痛	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
椎間板突出	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
関節腫脹	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
筋痙縮	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
筋骨格硬直	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
筋肉痛	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
変形性脊椎症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
神経系障害	7 (18.9)	9 (25.0)	3 (15.8)	1 (5.6)	20 (18.2)	
自律神経失調	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
頚髄神経根障害	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
浮動性めまい	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
頭部不快感	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
頭痛	5 (13.5)	6 (16.7)	3 (15.8)	1 (5.6)	15 (13.6)	
片頭痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
傾眠	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)	0.083
精神障害	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (3.6)	
うつ病	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
不快気分	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
不眠症	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
腎および尿路障害	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)	
血尿	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
夜間頻尿	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
蛋白尿	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.1)	1 (2.8)	0	1 (5.6)	5 (4.5)	
咳嗽	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
口腔咽頭不快感	1 (2.7)	0	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
口腔咽頭痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
上気道の炎症	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
皮膚および皮下組織障害	6 (16.2)	7 (19.4)	4 (21.1)	5 (27.8)	22 (20.0)	
円形脱毛症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
皮膚エリテマトーデス	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
皮膚炎	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
湿疹	3 (8.1)	1 (2.8)	0	0	4 (3.6)	
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
多汗症	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
そう痒症	2 (5.4)	2 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)	6 (5.5)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
発疹	0	1 (2.8)	2 (10.5)	3 (16.7)	6 (5.5)	
皮膚剥脱	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
血管障害	2 (5.4)	4 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	9 (8.2)	
深部静脈血栓症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
ほてり	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
高血圧	2 (5.4)	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	8 (7.3)	

ARMS 1+5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARMS 2+6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUES FROM THE TEST OF GENERAL ASSOCIATION USING THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST, STRATIFYING BY DURATION FOR THE TEST OF DOSE. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

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

表 2.7.6.57-15.　コホート 1 における器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	ABT-450 100 mg vs 150 mg	Duration 12 wks vs 24 wks
有害事象	6 (33.3)	6 (33.3)	7 (36.8)	8 (44.4)	27 (37.0)		
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
好中球減少症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
胃腸障害	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	6 (8.2)	0.088	0.076
腹部不快感	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
腹痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
上腹部痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
便秘	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
下痢	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
舌痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
悪心	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (27.8)	1 (5.6)	0	0	6 (8.2)	0.078	0.009**
疲労	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
倦怠感	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
末梢性浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	Duration 12 wks vs 24 wks
発熱	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
肝胆道系障害	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (4.1)		0.086
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
臨床検査	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (15.8)	3 (16.7)	9 (12.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
血中非抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (4.1)		
血中クレアチニン増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
尿中蛋白陽性	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	3 (4.1)		
食欲減退	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
体液貯留	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
背部痛	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
筋肉痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
神経系障害	1 (5.6)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	4 (5.5)		
頭痛	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (4.1)		0.086
傾眠	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
精神障害	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
不眠症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
腎および尿路障害	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
蛋白尿	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
皮膚および皮下組織障害	0	2 (11.1)	0	3 (16.7)	5 (6.8)	0.020*	
円形脱毛症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
そう痒症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
発疹	0	0	0	2 (11.1)	2 (2.7)		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B ARM 1 (N=18) n (%)	 ARM 2 (N=18) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=73) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg	 Duration 12 wks vs 24 wks
血管障害	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
高血圧	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		

ARM 1, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUES FROM THE TEST OF GENERAL ASSOCIATION USING THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST, STRATIFYING BY DURATION FOR THE TEST OF DOSE, AND BY DOSE FOR THE TEST OF DURATION. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.
相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.1

表 2.7.6.57-16.　コホート 2 における器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 5 (N=19) n (%)	ARM 6 (N=18) n (%)	TOTAL (N=37) n (%)	P-VALUE@
有害事象	8 (42.1)	9 (50.0)	17 (45.9)	
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
低色素性貧血	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
白血球減少症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
心臓障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
動悸	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
胃腸障害	4 (21.1)	1 (5.6)	5 (13.5)	
腹部不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
上腹部痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
消化不良	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
悪心	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
口内炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
末梢性浮腫	1 (5.3)	0	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
感染症および寄生虫症	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
細菌性胃腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
臨床検査	1 (5.3)	3 (16.7)	4 (10.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
ヘモグロビン減少	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
好中球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
白血球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
筋痙縮	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
神経系障害	3 (15.8)	4 (22.2)	7 (18.9)	
自律神経失調	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
浮動性めまい	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
頭痛	1 (5.3)	3 (16.7)	4 (10.8)	
傾眠	1 (5.3)	0	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
腎および尿路障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
血尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
蛋白尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
口腔咽頭不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	2 (11.1)	3 (8.1)	
そう痒症	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
発疹	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血管障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
高血圧	0	1 (5.6)	1 (2.7)	

ARM 5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN ARM 5 AND ARM 6 USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 2.7.6.57-17.　器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	14 (37.8)	15 (41.7)	7 (36.8)	8 (44.4)	44 (40.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	2 (5.6)	0	0	3 (2.7)
低色素性貧血	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
白血球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
好中球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
心臓障害	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
動悸	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
胃腸障害	8 (21.6)	2 (5.6)	1 (5.3)	0	11 (10.0)
腹部不快感	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
腹痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
上腹部痛	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)
便秘	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0	3 (2.7)
下痢	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
消化不良	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
舌痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
悪心	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARMS 1+5 (N=37) n (%)	ARMS 2+6 (N=36) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=110) n (%)
口内炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (18.9)	1 (2.8)	0	0	8 (7.3)
疲労	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
倦怠感	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)
浮腫	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
末梢性浮腫	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
発熱	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (2.7)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
細菌性胃腸炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
臨床検査	2 (5.4)	5 (13.9)	3 (15.8)	3 (16.7)	13 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
好中球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
尿中蛋白陽性	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
白血球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)
食欲減退	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
体液貯留	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)
背部痛	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
筋痙縮	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
筋肉痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
神経系障害	4 (10.8)	4 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	11 (10.0)
自律神経失調	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
浮動性めまい	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
頭痛	1 (2.7)	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	7 (6.4)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傾眠	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
精神障害	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
不眠症	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)
血尿	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
蛋白尿	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
口腔咽頭不快感	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.7)	4 (11.1)	0	3 (16.7)	8 (7.3)
円形脱毛症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
そう痒症	1 (2.7)	2 (5.6)	0	0	3 (2.7)
発疹	0	1 (2.8)	0	2 (11.1)	3 (2.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)
血管障害	0	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)
高血圧	0	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)

ARMS 1+5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARMS 2+6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.3

表 2.7.6.57-18.　重篤な有害事象の叙述

Subject 9022 (47460)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
大腿骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
47460	9022	COHORT 1, ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	NOT REPORTED
HEPATITIS C	NOT REPORTED
OSTEOARTHRITIS	NOT REPORTED
POST MENOPAUSAL	NOT REPORTED

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
No information.	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 133	133
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 133	133
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 133	133

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MEXAZOLAM	1 MG	QD	Y: 2011	115
MILNACIPRAN	25 MG	QD	Y: 2011	115
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 2011	20
FLUOROMETHOLONE	1 DROP	TID	11	18
LEVOFLOXACIN	1 DROP	TID	11	18
HYALURONIC ACID	25 MG	PRN	14	14
LOXOPROFEN	60 MG	TID	14	17

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	SUBCHONDRAL INSUFFICIENCY FRACTURE OF THE FEMORAL HEAD
Preferred term	FEMUR FRACTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	218 (85 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	205 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	EXCESSIVE EXERCISES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

6[redacted] 歳日本人女性被験者に大腿骨骨折が発現した。本被験者は関連する病歴として変形性関節症を有していた。

臨床経過

投与 14 日目に右膝に疼痛が認められ，loxoprofen の服薬と hyaluronic acid の関節内注射が行われた。その後，整形外科医による X 線と MRI の検査により，過激な運動（ストレス骨折）に伴う大腿骨骨頭軟骨下脆弱性骨折との確定診断を受けた。loxoprofen の服薬と hyaluronic acid の関節内注射は継続され，投与 30 日目から ketoprofen が追加された。治験薬の投与は継続されていた。投与 100 日目に被験者のうつ病が悪化し，治験薬の服薬不遵守となった。被験者からの同意の撤回により投与 133 日目の服薬を最後に，治験薬の投与は中止された。継続している右膝

の疼痛に対し，投与 142 日目（投与終了後 9 日目）に triamcinolone と mepivacaine の注射が行われた。投与 191 日目（投与終了後 58 日目）に人工膝関節片側置換術が施行された。疼痛は diclofenac と硬膜外麻酔により管理されていた。被験者は投与 207 日目（投与終了後 74 日目）にリハビリテーション施設に転院し，投与 217 日目（投与終了後 84 日目）に退院した。投与 218 日目（投与終了後 85 日目）に大腿骨骨折は回復したと判断された。被験者は引き続き本試験の後観察期間中である。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腿骨骨折と治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，過激な運動によるものと判断した。

Subject 9028 (45998)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
体液貯留	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45998	9028	COHORT 1, ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	[redacted]
HYPERTENSION	APR[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	SEP[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BRONCHITIS	DEC[redacted]
CONSTIPATION	JUN[redacted]
HYPOKALEMIA	NOV[redacted]
INSOMNIA	JUN[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (FORMER, 50 YEARS, 3 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	150 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 9	9
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 9	9
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 9	9

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TIOTROPIUM	5 MCG	QD	Y: 2007	ONGOING
TULOBUTEROL	2 MG	QD	Y: 2007	ONGOING
SUCRALFATE	1 G	TID	-112	36
ZOLPIDEM	10 MG	PRN	-97	9
NIFEDIPINE	20 MG	BID	-94	ONGOING
STRONG NEO-MINOPHAGEN C	40 ML	OTHER: 3TIMES A WEEK	-91	-23
SODIUM PICOSULFATE	15 DROPS	QD	-9	-2
GLYCEROL	60 ML	QD	4	4

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	BODY FLUID RETENTION
Preferred term	FLUID RETENTION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 5
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	36 (27 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	32 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

7[redacted] 歳日本人男性被験者に体液貯留が発現した。本被験者は，喫煙歴（50 年間 1 日 3 箱）を有し，慢性気管支炎，低カリウム血症，関連する病歴として高血圧を有していた。

臨床経過

[redacted] 年以降高血圧治療のために nifedipine を服用し，血圧は良好にコントロールされていた。IFN 投与を受けていた [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に被験者が呼吸困難を訴え，慢性気管支炎及び心不全の推定診断により入院した。当時，超音波検査診断と心臓カテーテルの検査では異常は認められなかった。本治験実施計画書に従い，スクリーニング期間中に glycyrrhizin の投与は中止され，

nifedipine は candesartan に変更された。しかしながら，用量調節及び furosemide，doxazosin，aldactone の追加後も血圧コントロールは不良のままであったが悪化した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日と [redacted] 日に glycyrrhizin と nifedipine の投与をそれぞれ再開した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にスクリーニング脱落し，血圧コントロールは良好となった。再スクリーニングが実施され，nifedipine の投与は継続したまま 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為化された。被験者は投与 4 日目に便秘を訴え来院した。腹部 X 線検査の結果，イレウスの兆候は認められず，グリセリン浣腸を実施し帰宅した。投与 5 日目の運動中に呼吸困難を訴えた。胸部 X 線検査での心胸郭比は正常範囲であった。投与 9 日目に治験薬の投与が中止された。投与 10 日目（投与終了後 1 日目）に被験者は入院し，うっ血性心不全と診断された。投与 10 日目（投与終了後 1 日目）にベースラインから 5.2 kg の体重増加が認められた。入院時の臨床検査で臨床的に意義のある値として，カリウムが 2.6 mEq/L（基準範囲：3.5 - 4.9 mEq/L），B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 60.1 pg/mL（正常範囲：0 - 18.4 pg/mL）が認められた。入院時の胸部 CT 検査では両側胸水が認められ，胸部 X 線検査では心胸郭比が投与 5 日目に比較して 52%の増加が認められた。心エコー検査では，左心室壁運動は正常であったが，左室駆出率は 72%であった。他の心エコー検査は正常範囲内であり，心不全の可能性は除外された。被験者は乏尿傾向であったので，HCV に起因する二次的なネフローゼ症候群の可能性が示唆された。被験者は，酸素吸入及び carperitide の静脈内投与，zosemide，aldactone の投与が実施された。更に，低カリウム血症治療のためにカリウムの投与が行われた。入院中の有害事象として，血中クレアチニン増加，悪心，食欲減退，血中ブドウ糖増加が発現した。悪心は投与 12 日目（投与終了後 3 日目）に消失したと判断された。投与 13 日目（投与終了後 4 日目）に，胸部 X 線検査で心胸郭比が 44%に改善したことが確認され，胸部/腹部 CT 検査では胸水の減少が認められた。食欲減退は投与 13 日目（投与終了後 4 日目）に回復したと判断され，血中ブドウ糖増加は投与 22 日目（投与終了後 13 日目）に回復したと判断された。被験者は投与 22 日目（投与終了後 13 日目）に退院し，血中クレアチニン増加と体液貯留は投与 36 日目（投与終了後 27 日目）に回復したと判断された。

治験責任医師は，これらの症状が腎機能不全による体液貯留により発現したと判断した。しかしながら，投与 1 日目にはその症状が発現していなかったこと，呼吸困難は投与 5 日目に発現したことより，治験薬との因果関係は関連ありと判断した。有害事象名は「体液貯留」に変更された。治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，基礎疾患の慢性気管支炎及び体液貯留の悪化と関連しており，治験薬の直接の作用ではないとして，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Subject 9108 (45614)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
自己免疫性肝炎	X			X
グレード 2/3/4 ALT@				X

@ Based on laboratory finding; corresponding AE is included in the clinical course of event narrative

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45614	9108	ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
AUTOIMMUNE HEPATITIS: AUTOIMMUNE HEPATITIS SUSPECTED	NOT REPORTED
EYE DISEASE/DISORDER: ASTIGMATISM	APR[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT OF THE LEFT EYE	
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT PSEUDOPHAKIA	NOT REPORTED
HEPATITIS C	JUN[redacted]
HYPERTENSION	JUN
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): FATTY LIVER	SEP
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
No information.	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 168	168

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CILNIDIPINE	10 MG	QD	-34	ONGOING
OLMESARTAN	10 MG	QD	-34	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	QD	18	18
REBAMIPIDE	100 MG	QD	20	20

Event #1: Serious Adverse Event, Event of Interest*

Event Description	AUTOIMMUNE HEPATITIS WORSENED
Preferred term	AUTOIMMUNE HEPATITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 44
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	508 (340 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	465 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

7[redacted] 歳の日本人女性が投与 156 日目にグレード 3 の ALT 増加及び自己免疫性肝炎を発現した。本被験者は，関連する病歴として，自己免疫性肝炎の疑い（発現時期不明），過去の IFN 投与中に発現した ALT 増加（[redacted] 年），及び脂肪肝を有していた。スクリーニング時の HBsAg は陰性であった。治験薬投与開始の約 3 年前に IFN 治療の開始前に実施された肝生検では自己免疫性肝炎を示唆する所見は認められていない。

臨床経過

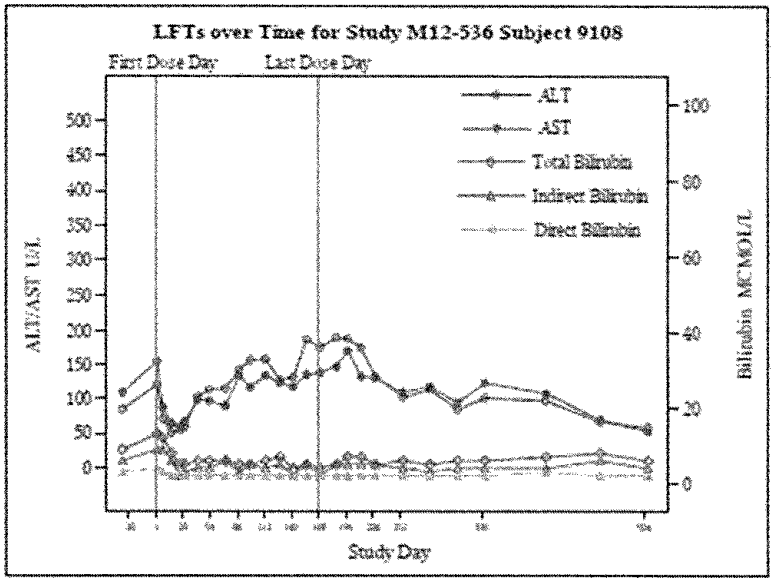
投与 1 日目の ALT のベースラインは 120 U/L（グレード 2，基準範囲：6-32 U/L）であった。治験薬投与開始後に ALT は減少したが正常範囲には至らなかった。投与 44 日目に，ALT 増加（103 U/L）を発現した。この事象は無症候性であり，被験者には，娯楽薬の使用，アルコールの摂取，発現時直近の海外渡航歴，及び A 型又は B 型肝炎ワクチンの接種もなかった。投与 156 日目に ALT は 186 U/L（グレード 3）まで増加した。追加で実施した臨床検査値は以下のとおりである。HBsAg = 陰性，HBsAb = 陰性，HBcAb = 陰性，IgM HBcAb = 陰性，HBeAg = 陰性，HBeAb = 陰性，HAAb = 陽性，HAAb IgM = 陰性，HEVAb IgA = 陰性，CMV IgG = 陽性，CMV IgM = 境界値（titer = 1.13，陰性：< 0.8; 陽性：> 1.21），Anti-Smooth Muscle Ab = 陰性，

Anti-Nuclear Ab = 1:80，Anti-Liver-Kidney Microssomal-1 Ab = 1:7，血清トランスフェリン = 500 mg/dL，血清鉄 = 37 mcg/dL，血清フェリチン= 24 ng/dL，高γグロブリン血症を伴う高蛋白血症はスクリーニング時から投与 20 週時まですべての時点で認められた。

投与 168 日目に，24 週間の治験薬投与を完了した。治験薬の投与が完了したにも関わらず，投与 212 日目（投与終了後 44 日目）にも血清 ALT はグレード 3 の高値（174 U/L）を示したままであった。投与 227 日目（投与終了後 59 日目）に，血清 ALT はグレード 2 の値（132 U/L）に減少した。投与 283 日目（投与終了後 115 日目）に，肝庇護剤である ursodeoxycholic acid が投与され，ALT はグレード 1 まで減少し，投与 508 日目（投与終了後 340 日目）の最終来院時には 58 U/L にまで減少した。投与 311 日目（投与終了後 143 日目）に被験者は肝生検実施のために入院した。その結果，線維化の程度は F4（肝硬変）を示し，壊死/炎症のグレードは A2-3 であった。門脈領域の高度なインターフェイス肝炎と肝細胞の rosette 形成が認められ，自己免疫性肝炎（AIH）の合併を示唆していた。高度の脂肪沈着が認められ，軽度の肝細胞の balooning 及び細胞周囲線維化も伴っていた。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）又はアルコール性肝炎（AH）の可能性も考えられるが， AIH の存在は否定できなかった。被験者の検査結果を精査し，自己免疫性肝炎（AIH）の確定診断が行われ，有害事象名は自己免疫性肝炎に更新された。ALT，AST 及び ALP の上昇は自己免疫性肝炎の悪化に関連すると考えられた。治験責任医師は，生検の結果及び過去の臨床検査値を比較して，過去の HCV に対する IFN 治療（[redacted]年[redacted]月[redacted]日-[redacted]年[redacted]月[redacted]日）と本治験薬投与開始との間に自己免疫性肝炎が発症したのかを明確にするのは難しいと考えた。被験者は投与 312 日目（投与終了後 144 日目）に退院した。投与 508 日目（投与終了後 340 日目）に自己免疫性肝炎は回復したと判断された。HCV RNA 量は投与 25 日目に検出限界以下に達し，その後も検出されることはなかった。

治験責任医師は，基礎疾患としての自己免疫性肝炎の存在と治験薬との因果関係は関連ありと判断した。治験依頼者は，肝生検により自己免疫性肝炎が確認されたこと（以前の IFN 投与時に ALT フレアが見られ，自己免疫性肝炎は治験薬投与開始前に高蛋白血症及び高γグロブリン血症が存在したことから，治験開始前より存在していたと考えられる），更にベースライン時に有していた脂肪肝も交絡因子として関連する可能性もあることから，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。これらの所見から治験依頼者は，自己免疫性肝炎は基礎疾患の肝障害によるものと判断した。

臨床検査値を以下の図表に示す。



Date	Study Day	Study End Day	ALT	AST	Total Bilirubin	Indirect Bilirubin	Direct Bilirubin	Alkaline Phosphatase	GGT
07NOV2012	-34	-201	84	109	9	6	3	126	30
11DEC2012	1	-167	126	154	13	9	4	117	57
17DEC2012	7	-161	70	87	12	9	3	117	47
26DEC2012	16	-152	51	64	8	6	2	116	34
04JAN2013	25	-143	55	80	5	3	3	119	29
09JAN2013	30	-138	60	87	5	3	2	118	27
23JAN2013	44	-124	103	98	6	4	2	131	28
04FEB2013	56	-112	113	96	6	4	2	133	28
20FEB2013	72	-96	114	90	8	6	2	135	28
06MAR2013	86	-82	142	134	5	3	2	137	24
18MAR2013	98	-70	155	116	5	3	2	130	24
03APR2013	114	-54	157	133	6	4	2	141	26
17APR2013	128	-40	127	122	7	5	2	125	25
01MAY2013	142	-26	131	117	4	2	2	147	24
15MAY2013	156	-12	166	135	5	3	2	137	28
29MAY2013	170	2	179	138	4	2	2	130	29
14JUN2013	186	18	188	146	5	3	2	136	41
26JUN2013	198	30	167	169	7	5	2	130	43
10JUL2013	212	44	174	132	7	5	2	129	46
25JUL2013	227	59	122	130	5	3	2	128	51
22AUG2013	255	87	102	109	6	4	2	133	37
19SEP2013	283	115	113	117	5	3	2	130	32
17OCT2013	311	143	85	94	6	4	2	114	23
19NOV2013	340	172	101	123	6	4	2	129	25
17JAN2014	403	235	97	107	7	4	3	129	21
14MAR2014	459	291	87	69	8	6	2	134	20
02MAY2014	508	340	56	53	6	4	2	134	16

Subject 9111 (45613)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脛骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45613	9111	COHORT 1, ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POLLINOSIS	NOT REPORTED
PYLORIC STENOSIS	NOT REPORTED
PYLOROPLASTY	NOT REPORTED

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	150 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 82	82
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted]2 / 1	[redacted] / 82	82
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 82	82

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
No information.				

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	FRACTURES OF PROXIMAL END OF RIGHT TIBIA
Preferred term	TIBIA FRACTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 92 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FELL DOWN WITH A SKI
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

4[redacted]歳日本人男性被験者が脛骨骨折を発現した（関連する病歴なし）。

臨床経過

投与 82 日目に本治験の治療期間を完了した。投与 92 日目（投与終了後 10 日目）に被験者はスキーで転倒した。投与 93 日目（投与終了後 11 日目）に 38.4°C（101.1°F）の発熱と右脛骨近位端骨折で入院した。発熱は 96 日目（投与終了後 14 日目）に回復し，投与 97 日目（投与終了後 15 日目）に右脛骨の観血的整復固定術（ORIF）が実施された。術後疼痛に対し，celecoxib, flurbiprofen, hydroxyzine 及び pentazocine が処方された。投与 99 日目（投与終了後 17 日目）にリハビリテーション療法が開始された。投与 107 日目（投与終了後 25 日目）に，右腓骨静脈に深部静脈血栓症（DVT）が認められ，warfarin と heparin が処方された。投与 112 日目（投与終了後 30 日目）に被験者は退院し，外来での治療を継続した。投与 197 日目（投与終了後 115 日目），深部静脈血栓症（DVT）は回復したと判断された。投与 266 日目（投与終了後 184 日目）に再度右脛骨の観血的整復固定術（ORIF）が実施された。投与 360 日目（投与終了後 278 日目），被験者は退院し，外来での治療を継続した。治験責任医師は，脛骨骨折は安定しているものの継続中と判断した。

治験責任医師は，脛骨骨折は転倒によるもので，治験薬との因果関係は関連なしと判断した。治験依頼者は，時間的な関連性が薄く（治験薬の投与終了後 10 日目に発現），偶発性外傷との関連性が考えられるため，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject 9118 (45617)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性大腸炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45617	9118	COHORT 2, ARM 5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: PHOTOPSIA	[redacted]
HEPATITIS C	JAN[redacted]
HYSTERECTOMY	
OSTEOARTHRITIS	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	[redacted]
JOINT PROSTHESIS INSERTION	
POLLINOSIS	OCT[redacted]
UTERINE NEOPLASMS BENIGN	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
KETOPROFEN	1 APPLICATION	PRN	Y: 2002	207
LORAZEPAM	0.5 MG	BID	Y: 2002	ONGOING
PAROXETINE	10 MG	BID	Y: 2002	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	ISCHAEMIC ENTEROCOLITIS
Preferred term	COLITIS ISCHAEMIC
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 109 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	116 (33 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TWO WEEKS AFTER COMPLETION OF THE DRUG ADMINISTRATION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

6[redacted] 歳日本人女性被験者に虚血性大腸炎が発現した。本被験者は，関連する病歴として子宮の良性新生物，家族歴（母）として結腸癌を有していた。

臨床経過

投与 24 日目に軽度の胃腸炎（非重篤）を発現し，経口及び静脈内での治療薬の投与を受けた。この事象は投与 32 日目に回復したと判断された。投与 83 日目に本治験の治療期間を完了した。109 日目（投与終了後 26 日目）に腹痛，腹鳴，メレナ，及び下痢の症状を伴った虚血性大腸炎を発現した。投与 110 日目（投与終了後 27 日目）に入院し，静脈内投与での治療を受けた。投与 113 日目（投与終了後 30 日目）に結腸内視鏡検査により，びらん性 S 状結腸が確認された。投与 116 日目（投与終了後 33 日目）に退院し，虚血性大腸炎は回復したと判断された。被験者は投与 417 日目（投与終了後 334 日目）で本試験を完了したが，再発は見られなかった。

治験薬の最終投与後 3 週間以上経過して本事象が発現していることから時間的関連性はなしとして，治験責任医師及び治験依頼者はいずれも，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

相互参照：M[redacted]-536 試験 CSR Section 14.3__3

2.7.6.58 M[redacted]-393 試験（5.3.5.1-3 項）［参考資料］

2.7.6.58.1 試験方法

表 2.7.6.58-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（47 施設） / 米国，フランス，ハンガリー，イタリア，ポーランド，ルーマニア，スペイン，トルコ	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 抄録 3 報	
治験期間（年）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 8 月 14 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 6 月 6 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 II 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，非盲検試験	
目的： M[redacted]-393 試験の主要な目的は，以下に示す投与の安全性及び有効性（治験薬の実際の投与終了後 12 週時点で C 型肝炎ウイルス［以下「HCV」］リボ核酸［以下「RNA」］量が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満を認めた被験者の割合［実際の投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効｛以下「SVR12」｝］）を評価することであった。 • 以下の被験者に対する ABT-450 + リトナビル + ABT-267 の投与（直接作用型抗ウイルス剤［以下「DAA」］ 2 剤投与） ・ 肝硬変を認めない，未治療及びペグインターフェロン（以下「pegIFN」） / リバビリン（以下「RBV」）前治療に対して無反応例である HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 ・ 代償性肝硬変を有する，未治療及び pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 • 以下の被験者に対する RBV との併用又は非併用による DAA 2 剤の投与 ・ 未治療及び pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 4 感染の被験者 本試験の副次的目的は，投与した全被験者を対象に，治験薬の実際の投与終了後 24 週時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満の割合（以下「SVR24」），治療中のウイルス学的治療不成功の割合，及び治療後の再燃の割合を評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：約 320 例（各投与群 40 例） 解析時：316 例を登録し，治験薬を 1 回以上投与した（投与群 1：44 例，投与群 2：42 例，投与群 3：40 例，投与群 4：42 例，投与群 5：0 例，投与群 6：49 例，投与群 7：47 例，及び投与群 8：52 例）	

診断と主要な組み入れ基準：

全被験者を対象とした主要な組入れ基準：年齢 18 歳以上，70 歳以下の男女；BMI が 18 kg/m^2 以上，38 kg/m^2 未満；慢性 HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 4 に 6 ヵ月以上感染；血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL 超える；更に被験者は以下の基準のいずれかに適合することを必須とした：

- 未治療：HCV 感染に対して過去に抗ウイルス治療を受けたことがない被験者［肝硬変を有する，若しくは肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者，又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 1，2，4，及び 7）］

又は

- 無反応例：pegIFN/RBV の投与を過去に 10 週間以上受けたが，投与 12 週時（投与 10 週目から 16 週目）の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者［代償性肝硬変を有する，若しくは代償性肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 3，5，6，及び 8）］。

又は

- 部分反応例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV の投与を 20 週間以上受けており，投与 12 週時（投与 10 週目から 16 週目）の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$IU/mL 以上であったが，投与終了時に HCV RNA 量が検出可能であった被験者（代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者［投与群 5，6，及び 8］）

又は

- 再燃例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV の投与を 36 週間以上受けており，投与終了時に HCV RNA が検出不能となったが，投与終了後 52 週間以内に HCV RNA 量が検出可能となった被験者［代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 5，6，及び 8）］

Substudy 1 を対象とした追加的な主要な組入れ基準：肝生検によって肝硬変が存在しないことが立証されている。スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング時に生検を実施していない場合には，被験者は，スクリーニング時のフィブロテストスコアが 0.72 以下，かつ，Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比，以下「APRI」）が 2 以下である，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満であることを必須とした。

Substudy 2 を対象とした主要な組入れ基準：Child-Pugh スコアが 6 以下であり，以下の方法のいずれかによって肝硬変が確認されていること：過去の肝生検による組織学的診断（例えば，Metavir スコア ＞3［3/4 若しくは 3–4 を含む］，Ishak スコア ＞4），又はスクリーニング前 6 ヵ月以内若しくはスクリーニング期でのフィブロスキャンスコアが 14.6 kPa 以上。

全被験者を対象とした主要な除外基準：高度で生命を脅かすものなど，何らかの薬物に対する重大な感受性の既往；妊娠中又は授乳中の女性；治験実施計画書遵守を妨げると考えられる薬物又はアルコール乱用の既往；及び B 型肝炎表面抗原又は抗 HIV 抗体の検査結果陽性。

Substudy 1 を対象とした主要な除外基準：腹水若しくは食道静脈瘤など，肝硬変を示す現在若しくは過去の何らかの臨床的エビデンス，又は肝硬変を示す生検歴を有する。

Substudy 2 を対象とした主要な除外基準：Child-Pugh 分類 B 又は C を示す現在若しくは過去の臨床的エビデンス，又は腹水，静脈瘤出血，若しくは肝性脳症など，肝代償不全の臨床歴を有する。

治験方法：

本試験は，代償性肝硬変を有する，又は代償性肝硬変を認めない，未治療及び pegIFN /RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染の成人被験者を対象とした，DAA 2 剤投与（ABT-450 150 mg 1 日 1 回 + リトナビル 100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回）の第 II 相，無作為化，非盲検，併用投与試験であった。更に，本試験は，未治療及び pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 4 感染の成人被験者を対象とした，RBV との併用又は非併用による DAA 2 剤の投与試験でもあった。

本試験の構成：

- 治療期：投与群 2 及び 3 のジェノタイプ 1b 感染被験者に対して DAA 2 剤を 12 週間投与し，投与群 1，4，及び 6 のジェノタイプ 4 感染被験者に対して RBV との併用又は非併用により，DAA 2 剤を 12 週間投与した。投与群 7 及び 8 のジェノタイプ 1b 感染被験者に対して DAA 2 剤を 24 週間投与した。
- 後観察期：治療期を完了した，又は治療期を早期中止した被験者を対象に追跡調査を実施し，HCV RNA，並びにウイルス耐性変異株の出現及び持続性を 48 週間にわたり観察した。

本試験は，計画した 8 つの投与群それぞれに被験者約 40 例を組み入れ，計約 320 例を対象に実施する予定であった。本試験は以下の 2 つのサブ試験によって構成した：

Substudy 1（肝硬変を認めない被験者）

投与群 2 及び 3 を並行して登録し，投与群 1 及び 4 はその後登録した。治療期において，未治療及び無反応例の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を投与群 2 及び 3 に登録し，未治療の HCV ジェノタイプ 4 感染被験者を投与群 1 及び 4 に登録した。本試験から入手したデータを検討及び評価したところ，RBV との併用によって SVR 達成率の上昇が認められたため，投与群 6 を登録する一方で，投与群 5 を登録しなかった。

- 投与群 1（未治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与
- 投与群 2（未治療のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与
- 投与群 3（無反応のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与
- 投与群 4（未治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤 + RBV*1 日 2 回を 12 週間投与
- 投与群 5（既治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与（登録せず）
- 投与群 6（既治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤 + RBV*1 日 2 回を 12 週間投与

* RBV は，体重に基づき用量 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分割して投与した。

Substudy 2（代償性肝硬変を有する被験者）

投与群 7 及び 8 は，本試験及び継続中のその他の試験から入手したデータの検討及び評価に基づいて登録するように設定した。Substudy 2 の治療期において，代償性肝硬変を有する，未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を投与群 7 及び 8 に登録した：

- 投与群 7（未治療のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 24 週間投与
- 投与群 8（既治療のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 24 週間投与

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	製造	投与経路	剤形	含量	バルクのロット番号
ABT-450	AbbVie[a]	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
リトナビル	AbbVie[a]	経口	[redacted]カプセル	100 mg	[redacted]
ABT-267	AbbVie[a]	経口	錠剤	25 mg	[redacted]
RBV	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]

a 製造時は旧 Abbott Laboratories 社

治療期間：

RBV との併用又は非併用により DAA 2 剤を，投与群 1，2，3，4，及び 6 の被験者に対して 12 週間，投与群 7 及び 8 の被験者に対して 24 週間投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

該当なし

評価基準：

有効性：

治療期注及び後観察期中のすべての来院時に，HCV RNA 量（単位：IU/mL）を測定した。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成できず，HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった被験者について次の解析を行い，表に要約した。1）ベースライン時に，母集団のヌクレオチド配列により確認された耐性に関連する各アミノ酸位置の変異を適切なプロトタイプの参考アミノ酸配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団及び / 又はクローンのヌクレオチド配列により確認された各アミノ酸位置の変異をベースライン時の配列及び適切なプロトタイプの参考アミノ酸配列と比較した。

患者報告アウトカム：

HCV 患者用の患者報告アウトカム（以下「HCV-PRO」）評価ツールを用いて，疾患特異的な機能及び健康感の変化を評価した。健康状態については，5 項目，5 段階の質問に回答する EuroQol 調査票（以下「EQ-5D-5L」）を用いて効用値を算出した。治療満足度については，HCV 治療満足度質問票（以下「HCVTSat」）を用いて評価した。

薬物動態：

各来院時に採取した検体を用いて，ABT-450，リトナビル，ABT-267，及び RBV の血漿中濃度を測定し，治験薬の最終投与日時も記録した。

安全性：

有害事象，身体所見，臨床検査値，12 誘導心電図，及びバイタルサインに基づき安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

有効性の主要評価項目は，SVR12（治験薬の最終投与後 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満）を達成した被験者の割合であった。各投与群（投与群 1–4，6–8）について，SVR12 を達成した被験者数とその割合を 95%信頼区間とともに要約した。投与群，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），及びインターロイキン IL28B（以下「IL28B」）の遺伝子型（CC 又は非 CC）を予測因子とするロジスティック回帰モデルを用いて，投与群 1 及び 4 と投与群 2 及び 3 との対比較を行った。特定の比較に関する治療差（95%信頼区間を含む）については，階層によって調整し，比率及び連続性を補正した Mantel-Haenszel の分散を使用し，IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）に関して調整のうえ推定した。

有効性の副次的評価項目は以下のとおりとした。

- SVR24（治験薬の最終投与後 24 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満）を達成した被験者の割合。
- 治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA 量が治療中に一旦 LLOQ 未満に低下した後，LLOQ 以上となったことが確認された場合，治療中に HCV RNA 量の最低値からの増加［2 回連続で最低値から 1 log_{10} IU/mL を超える HCV RNA 量の増加］が確認された場合，又は 6 週間［36 日間］以上投与したが，治療中の HCV RNA 量の全測定値が LLOQ 以上であった場合と定義）に該当した被験者の割合。
- 治療後の再燃（治療完了例で，投与終了時の HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，投与終了時から最終投与 12 週間後までの間に HCV RNA 量が LLOQ 以上であることが確認された場合と定義）に該当した被験者の割合。

SVR24 に関して，投与群，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），及び IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）を予測因子とするロジスティック回帰モデルを用いて，投与群 1 及び 4 と投与群 2 及び 3 との対比較を行った。

各投与群（投与群 1–4，6–8）について，有効性の副次的評価項目を達成した被験者数とその割合を 95%正確信頼区間とともに要約した。

SVR24 のほか，特定の比較に関する治療差（95%信頼区間を含む）については，階層によって調整し，比率及び連続性を補正した Mantel-Haenszel の分散を使用し，IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）に関して調整のうえ推定した。

ウイルス学的耐性：

実薬投与後に SVR を達成できず，主要なウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）解析対象集団とされた被験者について，ウイルス学的耐性に関する次の解析を行った。すなわち，理由を問わず，SVR を達成できなかった全被験者を対象に，1）ベースライン時に，母集団のヌクレオチド配列により確認された耐性に関連するアミノ酸配列の変異を適切なプロトタイプの参考アミノ酸配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団及び/又はクローンのヌクレオチド配列決定により確認された変異をベースライン時の配列及び適切なプロトタイプのアミノ酸配列と比較した。3）母集団の塩基配列で最も高頻度に認められたアミノ酸配列変異及び同じサブジェノタイプに感染している 2 例以上の被験者から採取した分離株で出現又は増加が認められたアミノ酸配列変異を要約した。

薬物動態：

各被験者及び各投与群の ABT-450，ABT-267，リトナビル，及びリバビリン の各血漿中濃度を表に示した。また，要約統計量を評価時点及び来院時別に算出した。ジェノタイプ 4 及びジェノタイプ 1b 感染被験者の血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」）をヒストグラムにより要約した。

安全性：

各投与群で有害事象を発現した被験者数とその割合について，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 16.0）の器官別大分類別及び基本語別に表にまとめた。別の表では，有害事象を発現した被験者数とその割合を重症度別（軽度，中等度又は高度）及び治験薬との因果関係別に示した。臨床検査値及びバイタルサインのベースライン時から各測定時点までの変化量を投与群別に要約した。また，臨床的に重要な可能性がある（以下「PCS」）治療期の臨床検査値及びバイタルサインの基準を事前に設定し，同基準に合致する結果を示した被験者数とその割合を要約した。

2.7.6.58.2 成績

（1） 被験者の内訳

46 施設において，計 316 例が登録された。内訳は，肝硬変を認めない C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 4 に感染した被験者が 135 例（投与群 1，4，及び 6），肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者が 82 例（投与群 2 及び 3），及び代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1b に感染した被験者が 99 例（投与群 7 及び 8）であった。全被験者 316 例に対して投与を実施し，全被験者が投与後 12 週時までの来院を完了したか，又はデータベースロック時点までに本試験を中止した。

計 151 例がスクリーニング脱落例とされ，本試験に登録されなかった。スクリーニング脱落の理由は，組入れ基準への不適格が 129 例（85.4%），同意撤回が 9 例（6.0%），追跡不能が 1 例（0.7%），及びその他が 12 例（7.9%）であった。

1） HCV ジェノタイプ 4 群

ジェノタイプ 4 群の被験者の内訳を表 2.7.6.58-2 に，中止理由を表 2.7.6.58-3 に示す。

ジェノタイプ 4 投与群（投与群 1 + 4 + 6）は治療期を完了し，データカットオフ日時点で後観察期を継続中であった。HCV ジェノタイプ 4 感染の被験者 135 例のうち，4 例が本試験を中止した。うち 1 例は治療期において治験薬及び本試験をいずれも中止し，3 例は治療期完了後に本試験を中止した。計 2 例が治験薬を中止した（後観察期において本試験を継続した 1 例を含む）。中止理由は，追跡不能が 1 例，ウイルス学的治療不成功が 1 例であった。

表 2.7.6.58-2. 被験者の内訳： GT4 グループ（安全性解析対象集団）

	N			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
予定症例数	40	40	40	120
無作為化	44	42	49	135
投与	44	42	49	135
治験を完了[a]	0	0[a]	0[a]	0[a]
治験を中止	3[b]	1[c]	0	4

a. グループ 1，4，及び 6 にはデータベースロック時に後観察期を完了した被験者はいなかった。しかしながら，実施施設での CRF への不適切な記載のため，Table 14.1__1.1 ではグループ 4 の 1 例，グループ 6 の 2 例が治験完了となっている。

b. グループ 1：1 例（被験者 30194）は治験薬投与期間に治験薬の投与を中止し，治験も中止した。2 例（30140，30180）は治験薬投与完了後に治験を中止した。1 例（被験者 30182）は治験薬の投与を中止したが，後観察期での治験は継続した。

c. グループ 4：被験者 30222 は治験薬の投与完了後に治験を中止した。

相互参照：Table 14.1__1.1, Appendix 16.2__1.1

表 2.7.6.58-3. 治験薬投与中止のすべての理由の要約：GT4 感染被験者 （安全性解析対象集団）

	N (%)			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
治験薬の投与中止	2 (4.5)	0	0	2 (1.5)
理由:				
有害事象	0	0	0	0
同意の撤回	0	0	0	0
追跡不能	1 (2.3)[a]	0	0	1 (0.7)
投薬の不遵守	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	1 (2.3)[b]	0	0	1 (0.7)
その他	0	0	0	0

a. 被験者 30194 はおおよそ投与 4 週目以降追跡不能となり，治験を中止した。
b. 被験者 30182 は後観察期間中治験を継続した。
相互参照: Table 14.1__1.2.1.1, Table 14.1__1.2.1.4

2) HCV ジェノタイプ 1b 群

ジェノタイプ 1b 群の被験者の内訳を表 2.7.6.58-4 及に，中止理由を表 2.7.6.58-5 に示す。

肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 群（投与群 2 + 3）は，データカットオフ日時点で本試験を完了していた。肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 82 例のうち，79 例が本試験（投与終了後 48 週時まで）を完了し，3 例が本試験を中止した。うち 1 例は治療期において治験薬及び本試験をいずれも中止し，2 例は治療期完了後に本試験を中止した。計 3 例が治験薬を中止した（後観察期において本試験を継続した 2 例を含む）。中止理由は，追跡不能が 1 例，ウイルス学的治療不成功が 1 例，及びその他（被験者の転居）が 1 例であった。

代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者を組入れた投与群（投与群 7 + 8）は治療期を完了し，データカットオフ日時点で後観察期を継続中であった。肝硬変を有する被験者 99 例のうち，3 例が本試験を中止した。2 例は治療期において治験薬及び本試験をいずれも中止し，1 例は治療期完了後に本試験を中止した。いずれも未治療の計 4 例が治験薬を中止した（後観察期において本試験を継続した 2 例を含む）。中止理由は，有害事象が 3 例，その他（被験者が海外に転勤）が 1 例であった。

表 2.7.6.58-4.　被験者の内訳：GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	N					
	非肝硬変（12 週間投与 2-DAA）			肝硬変（24 週間投与 2-DAA）		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
予定症例数	40	40	80	40	40	80
無作為化	42	40	82	47	52	99
投与	42	40	82	47	52	99
治験を完了	39	40	79	0[a]	0[a]	0[a]
治験を中止	3[b]	0[c]	3	2[d]	1[e]	3

a. 投与群 7 及び 8 では後観察期のベータベースロック時に治験を完了していた被験者はいなかった。しかしながら，実施施設での CRF への不適切な記載のため，Table 14.1__1.1 ではグループ 7 の 1 例，グループ 8 の 2 例が治験完了となっている。

b. 投与群 2：1 例（被験者 30025）が投与期間中に治験薬の投与を中止し，治験を中止した。2 例（被験者 30058，30084）は治験薬の投与完了後に治験を中止した。

c. 投与群 3：1 例（被験者 30089）が投与期間中に治験薬の投与を中止したが，後観察期間中治験を継続した。

d. 投与群 7:：2 例（被験者 30277，30353）が投与期間中に治験薬の投与を中止し，治験も中止した。

e. 投与群 8：被験者 30360 は治験薬の投与完了後に治験を中止した。

相互参照：Table 14.1__1.1, Appendix 16.2__1.1

表 2.7.6.58-5.　治験薬投与中止のすべての理由：GT1b 感染被験者（安全性解析対象集団）

	N (%)					
	非肝硬変（12 週間投与 2-DAA）			肝硬変（24 週間投与 2-DAA）		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
治験薬の投与中止	2 (4.8)	1 (2.5)	3 (3.7)	4 (8.5)	0	4 (4.0)
理由:						
有害事象	0	0	0	3 (6.4)[d]	0	3 (3.0)
同意の撤回	0	0	0	0	0	0
追跡不能	1 (2.4)[a]	0	1 (1.2)	0	0	0
投薬の不遵守	0	0	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	0	1 (2.5)[c]	1 (1.2)	0	0	0
その他[a]	1 (2.4)[b]	0	1 (1.2)	1 (2.1)[e]	0	1 (1.0)

a. 被験者 30025 (投与群 2) はおおよそ投与 4 週目以降に追跡不能となり，治験を中止した。

b. 被験者 30001 (投与群 2) はおおよそ投与 8 週目以降転居のため治験薬の投与を中止し，後観察期間を継続した。

c. 被験者 30089 (投与群 3) はおおよそ投与 11 週目以降治験薬の投与を中止し，後観察期間を継続した。

d. 投与群 7 において，被験者 30262 はおおよそ投与 23 週目以降に腹水のために治験薬の投与を中止し，後観察期間を継続した。被験者 30353 は食道静脈瘤出血のために投与 4 週目以降治験薬の投与を中止し，治験を中止した。被験者 30316 は末梢性浮腫のためにおおよそ投与 12 週目以降に治験薬の投与を中止し後観察期間で治験を継続した(Section 12.3.1.3.1)。

e. 被験者 30277 (投与群 7) は海外転勤のためにおおよそ投与 12 週目以降治験薬の投与を中止し，治験も中止した。

相互参照：Tables 14.1__1.2.1.2 - 14.1__1.2.1.4, Appendix 16.2__1.1, Appendix 16.2__4.1

被験者計 12 例において組入れ / 除外基準に関する治験実施計画書からの逸脱が認められた。組入れ基準 3 は，以下に示すように被験者 4 例以上が関係した唯一の基準であった：

- 組入れ基準 3：被験者 5 例（被験者：30048，30063，30066，30067，及び 30114）は，投与 1 日目に実施した必須の尿妊娠検査を受けなかった。しかし，全 5 例がスクリーニング時及び投与 1 日目の血清妊娠検査が陰性であり，かつ，外科的不妊であるか，又は閉経後が確認された。

その他の治験実施計画書からの逸脱を以下に列挙する。

- 被験者計 3 例が誤った用量の治験薬の投与を受けた：
  - 被検者 30444（投与群 6）は，ジェネリックリバビリン（以下「RBV」）の現地の製品概要（以下「SmPC」）で規定する RBV 1200 mg（被験者の体重は 80 kg であった）ではなく，治療期を通じて 1000 mg の投与を受けた。
  - 被検者 30411（投与群 6）は，治療期の最初の 3 週間にわたり，RBV 1200 mg（被験者の体重は 75 kg を超えていた）ではなく，1000 mg の投与を受けた。
  - 被検者 30048（投与群 2）は，投与 1 日目に ABT-450 150mg ではなく，200 mg の投与を受けた。
- 被験者 1 例が禁止併用薬を使用した：
  - 被検者 30047（投与群 2）はプロゲステロン子宮内避妊具を使用した。

(2) 被験者背景

1) 人口統計学的特性

(a) HCV ジェノタイプ 4 群

ジェノタイプ 4 群の人口統計学的特性を表 2.7.6.58-6 に示す。

HCV ジェノタイプ 4 感染の被験者 135 例の 65.2%が男性，88.9%が白人であり，平均年齢は 48.2 歳（範囲：19–70 歳）であった。

表 2.7.6.58-6. 人口統計学的特性の要約：GT4 グループ （安全性解析対象集団）

	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
性別, n (%)				
女性	20 (45.5)	14 (33.3)	13 (26.5)	47 (34.8)
男性	24 (54.5)	28 (66.7)	36 (73.5)	88 (65.2)
人種, n (%)				
白人	37 (84.1)	38 (90.5)	45 (91.8)	120 (88.9)
黒人	6 (13.6)	3 (7.1)	3 (6.1)	12 (8.9)
その他	0	1 (2.4)	1 (2.0)	2 (1.5)
混血	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
民族, n (%)				
ヒスパニック / ラテンアメリカ人	4 (9.1)	1 (2.4)	3 (6.1)	8 (5.9)
上記以外	40 (90.9)	41 (97.6)	46 (93.9)	127 (94.1)
年齢, n (%)				
< 50 歳	19 (43.2)	22 (52.4)	16 (32.7)	57 (42.2)
≥ 50 歳	25 (56.8)	20 (47.6)	33 (67.3)	78 (57.8)
年齢, n (%)				
< 65 歳	42 (95.5)	41 (97.6)	48 (98.0)	131 (97.0)
≥ 65 歳	2 (4.5)	1 (2.4)	1 (2.0)	4 (3.0)
年齢, 歳				
平均 ± SD	48.9 ± 10.03	44.2 ± 12.67	50.9 ± 10.13	48.2 ± 11.23
中央値	50.5	48.5	52.0	51.0
最小値 – 最大値	22.0 – 66.0	20.0 – 65.0	19.0 – 70.0	19.0 – 70.0
体重, kg				
平均 ± SD	72.6 ± 15.25	74.3 ± 13.04	79.4 ± 14.58	75.6 ± 14.54
中央値	70.8	72.0	80.0	77.4
最小値 – 最大値	52.0 – 115.6	49.0 – 111.0	49.0 – 127.0	49.0 – 127.0

表 2.7.6.58-6. 人口統計学的特性の要約：GT4 グループ （安全性解析対象集団）（続き）

	12 週間投与 2-DAA	12 Wks 2-DAA + RBV		
	グループ 1 未治療 N = 44	グループ 4 未治療 N = 42	グループ 6 既治療の合計 N = 49	グループ 1 + 4 + 6 N = 135
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)
国, n (%)				
米国	6 (13.6)	6 (14.3)	7 (14.3)	19 (14.1)
フランス	21 (47.7)	17 (40.5)	16 (32.7)	54 (40.0)
イタリア	5 (11.4)	4 (9.5)	7 (14.3)	16 (11.9)
ポーランド	4 (9.1)	7 (16.7)	5 (10.2)	16 (11.9)
スペイン	8 (18.2)	8 (19.0)	14 (28.6)	30 (22.2)

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 1__2.1.4, Table 14.1__2.2

(b) HCV ジェノタイプ 1b 群

ジェノタイプ 1b 群の人口統計学的特性を表 2.7.6.58-7 に示す。

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 82 例では，男性（48.8%）及び女性（51.2%）の割合が同程度であった。被験者の 80.5%が白人であり，年齢の平均は 55.0 歳（範囲：29–69 歳） であった。

肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 99 例の 56.6%が男性，97.0%が白人であり，年齢の平均は 57.4 歳（範囲：40–70 歳）であった。

表 2.7.6.58-7. 人口統計学的特性の要約：GT1b グループ （安全性解析対象集団）

	非 - 肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	グループ 2 未治療 N = 42	グループ 3 既治療 無反応例 N = 40	グループ 2 + 3 N = 82	グループ 7 未治療 N = 47	グループ 8 既治療 N = 52	グループ 7 + 8 N = 99
性別, n (%)						
女性	17 (40.5)	25 (62.5)	42 (51.2)	24 (51.1)	19 (36.5)	43 (43.4)
男性	25 (59.5)	15 (37.5)	40 (48.8)	23 (48.9)	33 (63.5)	56 (56.6)
人種, n (%)						
白人	27 (64.3)	39 (97.5)	66 (80.5)	44 (93.6)	52 (100)	96 (97.0)
黒人	11 (26.2)	1 (2.5)	12 (14.6)	0	0	0
アジア人	3 (7.1)	0	3 (3.7)	1 (2.1)	0	1 (1.0)
アメリカ系インディアン，アラスカ原住民	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
その他	1 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
民族, n (%)						
ヒスパニックあるいはラテンアメリカ人	4 (9.5)	2 (5.0)	6 (7.3)	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
上記以外	38 (90.5)	38 (95.0)	76 (92.7)	45 (95.7)	51 (98.1)	96 (97.0)
年齢, n (%)						
< 50 歳	7 (9.5)	2 (5.0)	19 (23.2)	5 (10.6)	6 (11.5)	11 (11.1)
≥ 50 歳	35 (83.3)	28 (70.0)	63 (76.8)	42 (89.4)	46 (88.5)	88 (88.9)
年齢, n (%)						
< 65 歳	42 (100)	36 (90.0)	78 (95.1)	40 (85.1)	42 (80.8)	82 (82.8)
≥ 65 歳	0	4 (10.0)	4 (4.9)	7 (14.9)	10 (19.2)	17 (17.2)
年齢, 歳						
平均 ± 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
中央値	58.5	56.0	57.5	60.0	56.0	58.0
最小値 – 最大値	35.0 – 64.0	29.0 – 69.0	29.0 – 69.0	40.0 – 70.0	44.0 – 70.0	40.0 – 70.0
体重, kg						
平均 ± 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
中央値	76.5	77.9	77.4	73.0	77.1	75.0
最小値 – 最大値	44.7 – 126.2	45.0 – 100.0	44.7 – 126.2	57.0 – 99.0	53.0 – 102.0	53.0 – 102.0

表 2.7.6.58-7. 人口統計学的特性の要約：GT1b グループ （安全性解析対象集団）（続き）

	非 - 肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投 2-DAA)		
	グループ 2 未治療 N = 42	グループ 3 既治療 無反応例 N = 40	グループ 2 + 3 N = 82	グループ 7 未治療 N = 47	グループ 8 既治療 N = 52	グループ 7 + 8 N = 99
BMI, n (%)						
$< 30\ kg/m^2$	32 (76.2)	30 (75.0)	62 (75.6)	37 (78.7)	43 (82.7)	80 (80.8)
$\geq 30\ kg/m^2$	10 (23.8)	10 (25.0)	20 (24.4)	10 (21.3)	9 (17.3)	19 (19.2)
国, n (%)						
米国	35 (83.3)	2 (5.0)	19 (14.1)	4 (8.5)	3 (5.8)	7 (7.1)
フランス	6 (14.3)	5 (12.5)	54 (40.0)	5 (10.6)	4 (7.7)	9 (9.1)
ハンガリー	0	0	0	8 (17.0)	10 (19.2)	18 (18.2)
イタリア	0	0	0	7 (14.9)	1 (1.9)	8 (8.1)
ポーランド	0	0	0	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
ルーマニア	1 (2.4)	19 (47.5)	20 (24.4)	12 (25.5)	17 (32.7)	29 (29.3)
スペイン	0	14 (35.0)	14 (17.1)	8 (17.0)	8 (15.4)	16 (16.2)
トルコ	0	0	0	1 (2.1)	8 (15.4)	9 (9.1)

相互参照：Tables 14.1__2.1.2 through 14.1__2.1.4

2) ベースラインの疾患特性

(a) HCV ジェノタイプ 4 群

ジェノタイプ 4 群のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.58-8 に示す。

ジェノタイプ 4 感染の投与群 1 の全被験者 44 例及び投与群 4 の全被験者 42 例が未治療であった。投与群 6 の全被験者 49 例がペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV の投与歴を有していた。内訳は，無反応例が 23 例（46.9%），再燃例が 17 例（34.7%），及び部分反応例が 9 例（18.4%）であった。

IL28B の遺伝子型は，CC が被験者の 21.5%，CT が 60.7%，及び TT が 17.8%であった。遺伝子型 CC の被験者の割合は，既治療群（投与群 6：12.2%）の方が未治療群（投与群 1：27.3%，投与群 4：26.2%）よりも低かった。ベースラインの平均 HCV リボ核酸（以下「RNA」）量は 6.17 $\log_{10}$ IU/mL であり，被験者の 69.6%の値が 800000 IU/mL 以上であった。

登録の適格性に関して HCV ジェノタイプを判定するため，スクリーニング時に LiPA 2.0 アッセイを使用した。しかし，多くの症例において，同アッセイは HCV ジェノタイプ 4 ウイルスのサブタイプを正確に判定することができなかった。したがって，ベースラインでの検体についての系統発生解析も実施した。系統発生解析によると，被験者の大部分がサブタイプ 4d 又は 4a に感染していた。

表 2.7.6.58-8.　ベースラインにおける疾患特性：GT4 グループ（安全性解析対象集団）

	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
HCV 遺伝子型/サブタイプ (LiPA 2.0 アッセイ), 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 遺伝子型, 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 量, $\log_{10}$ IU/mL				
平均 ± SD	6.10 ± 0.58	6.11 ± 0.59	6.27 ± 0.49	6.17 ± 0.55
中央値	6.15	6.15	6.31	6.22
最小値 – 最大値	5.05 – 7.05	4.09 – 7.17	4.84 – 7.04	4.09 – 7.17
HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	17 (38.6)	12 (28.6)	12 (24.5)	41 (30.4)
≥ 800000 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)
欠測	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)
欠測	10	6	8	24
pegIFN/RBV 前治療での反応, n (%)				
無反応例	NA	NA	23 (46.9)	23 (46.9)
部分反応例	NA	NA	9 (18.4)	9 (18.4)
再燃例	NA	NA	17 (34.7)	17 (34.7)

表 2.7.6.58-8. ベースラインにおける疾患特性：GT4 グループ（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 未治療 N = 49	投与群 1 ; 4 + 6 未治療 N = 135
肝線維化ステージ, 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)

a. 不明又は同定不能

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2

(b) HCV ジェノタイプ 1b 群

ジェノタイプ 1b 群のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.58-9 に示す。

投与群 2 の肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 感染の全被験者 42 例が未治療であり，投与群 3 の全被験者 40 例が pegIFN/RBV 前治療に対する無反応例であった。肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 群 82 例の IL28B の遺伝子型は，CC が 18.5%，CT が 56.8%，及び TT が 24.7%であった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量は 6.42 $\log_{10}$ IU/mL であり，被験者の 85.4%の値が 800000 IU/mL 以上であった。

代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1b 群では，投与群 7 の全被験者 47 例が未治療であり，投与群 8 の全被験者 52 例が pegIFN/RBV の投与歴を有していた。内訳は，無反応例が 25 例（48.1%），再燃例が 12 例（23.1%），及び部分反応例が 15 例（28.8%）であった。肝硬変を有するジェノタイプ 1b 群 99 例の IL28B の遺伝子型は，CC が 13.1%，CT が 67.7%，及び TT が 19.2%であった。遺伝子型 CC の被験者の割合は，既治療群（投与群 8：9.6%）のほうが未治療群（投与群 7：17.0%）よりも低かった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量は 6.38 $\log_{10}$ IU/mL であり，被験者の 80.8%の値が 800000 IU/mL 以上であった。スクリーニング時の Child-Pugh スコアは全被験者が 5 又は 6 であった。ベースライン時では，被験者の大部分の Child-Pugh スコアが 5 又は 6 であった（投与群 7：97.9%，投与群 8：96.1%）。Child-Pugh スコアが 6 を上回った被験者は 5%未満であった。

表 2.7.6.58-9.　ベースラインにおける疾患特性：GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	非肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療 無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
pegIFN/RBV 前治療での反応, n (%)						
無反応例	NA	40 (100)	40 (100)	NA	25 (48.1)	25 (48.1)
部分反応例	NA	0	0	NA	15 (28.8)	15 (28.8)
再燃例	NA	0	0	NA	12 (23.1)	12 (23.1)
IL28B 遺伝子型, 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)
欠測	1	0	1	0	0	0
HCV RNA 量, $\log_{10}$ IU/mL						
平均 ± 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
中央値	6.64	6.42	6.53	6.36	6.54	6.42
最小値 – 最大値	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 量, n (%)						
< 800000 IU/mL	7 (16.7)	5 (12.5)	12 (14.6)	13 (27.7)	6 (11.5)	19 (19.2)
≥ 800000 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)
欠測	3	3	6	4	2	6
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)
欠測	10	10	20	4	1	5
肝線維化ステージ, 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 以上	6 (14.3)	5 (12.5)	11 (13.4)	47 (100)	52 (100)	99 (100)

表 2.7.6.58-9. ベースラインにおける疾患特性：GT1b グループ（安全性解析対象集団）（続き）

	非 - 肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
アルブミン, n (%)						
< 28 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	0	1 (1.9)	--
28 - < 33 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	2 (4.3)	2 (3.8)	--
33 - < 40 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	20 (42.6)	13 (25.0)	--
40 - ≤ 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	--
血小板数, n (%)						
$< 60 \times 10^9$/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	2 (4.3)	1 (1.9)	--
$60 - < 90 \times 10^9$/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	7 (14.9)	9 (17.3)	--
$90 - < 120 \times 10^9$/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	11 (23.4)	11 (21.2)	--
$\geq 120 \times 10^9$/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	27 (57.4)	31 (59.6)	--
Child-Pugh スコア, 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)	--

a. 肝硬変を認めない被験者群ではアルブミン及び血小板数のベースラインでの分類は要約しなかった。肝硬変を認めない被験者群では Child-Pugh スコアの評価は実施しなかった。

相互参照：Tables 14.1__3.1.2 - 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

本試験は継続中であるが，有効性の主要評価項目に関して作成した中間報告書のデータカットオフ日時点（2014 年 6 月 18 日）において，登録した全投与群が治験薬による治療期を完了し，かつ，後観察期の 12 週時までを完了していた。投与群 2 及び 3 は本試験（投与終了後 48 週時まで）を完了し，投与群 1 及び 4 は投与終了後 24 週時までを完了していた。また，投与群 6，7，及び 8 は投与終了後 12 週時までを完了していた。治験薬への曝露期間の中央値は，12 週間投与した各投与群が 84 日，24 週間投与した各投与群が 168 日であった。

(a) HCV ジェノタイプ 4 の反応

ジェノタイプ 4 群の有効性の要約を表 2.7.6.58-10 に示す。

DAA 2 剤 + RBV を 12 週間併用投与した，未治療で肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 4 感染の全被験者が，有効性の主要評価項目である SVR12 を達成した。それに対して，RBV の非併

用により DAA 2 剤を 12 週間投与した未治療の被験者では SVR12 の達成率が 90.9%であり，RBV との併用が SVR の最大化に寄与することを示している。そこで，既治療のジェノタイプ 4 感染被験者を対象に DAA 2 剤 + RBV の併用投与のみを評価したところ，同コホートの全被験者が SVR12 を達成したことが明らかになった。ジェノタイプ 4 感染の各投与群における SVR12 達成率を以下に列挙する。

- DAA 2 剤の 12 週間投与
  - 未治療の被験者：90.9%（40/44 例）（95%信頼区間：78.3–97.5）（投与群 1）
- DAA 2 剤 +RBV の 12 週間投与
  - 未治療の被験者：100.0%（42/42 例）（95%信頼区間：91.6–100.0）（投与群 4）
  - 既治療の被験者：100.0%（49/49 例）（95%信頼区間：92.7–100.0）（投与群 6）

DAA 2 剤のみを投与した未治療の HCV ジェノタイプ 4 感染被験者のコホート（投与群 1）と，DAA 2 剤 + RBV を投与した未治療の HCV ジェノタイプ 4 感染被験者のコホート（投与群 4）との間における SVR12 達成率の差異の未調整推定値は 9.09%（95%信頼区間：0.60–17.59）であった。Mantel-Haenszel 法を用いて IL28B CC 被験者の比率の差を（非 CC に対して）調整すると，差異の信頼区間に統計学的な有意性は認められなかった（差 9.16%［95%信頼区間：–1.29–19.61］）。

各未治療群の 86%を超える被験者が有効性の副次的評価項目である SVR24 を達成したが，SVR12 の達成率と同様に，DAA 2 剤と RBV を併用投与しない場合（86.4%［38/44］，95%信頼区間：72.6–94.8）と比較すると，DAA 2 剤と RBV を併用投与した場合（97.6%［41/42］，95%信頼区間：–87.4–99.9）により高い反応率が認められた。投与終了後 12 週時より後では新たな再燃が認められなかったことから，観察された SVR24 の達成率が SVR12 達成率よりも低いのは，SVR_{12} を達成した被験者 3 例（投与群 1：2 例，投与群 4：1 例）に関して SVR24 データが欠測したことが原因であった。

DAA 2 剤 + RBV を投与した HCV ジェノタイプ 4 群において，治療期を通じてウイルス学的治療不成功は認められず，また，後観察期のデータカットオフ日時点でも再燃は認められなかった。RBV の非併用により DAA 2 剤を投与した未治療のジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 1）では，44 例のうち 1 例で治療中のウイルス学的治療不成功が認められ，2 例で投与終了後 12 週間以内の再燃が認められた。

表 2.7.6.58-10. 後観察 12 週時での有効性の主要評価項目（SVR12）；GT4 グループ（ITT 集団）

	HCV GT4 グループ			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 4 + 6 N = 91
SVR12[a], n/N (%)	40/44 (90.9)	42/42 (100.0)	49/49 (100.0)	91/91 (100.0)
95% CI[b]	78.3, 97.5	91.6, 100.0	92.7, 100.0	96.0, 100.0
無反応例[c], n/N (%)	4/44 (9.1)	0/42	0/49	0/91
無反応例の理由, n/N (%)				
投与期間中の治療不成功	1/44 (2.3)	0/42	0/49	0/91
リバウンド[d]	1/44 (2.3)	0/42	0/49	0/91
十分な抑制に失敗（HCVRNA ウイルス量が LLOQ に未達）[e]	0/44	0/42	0/49	0/91
後観察 12 週時での再燃[f]	2/42 (4.8)	0/42	0/49	0/91
治験薬の投与中止[g]	1/44 (2.3)	0/42	0/49	0/91

a. SVR12 = SVR12 来院時（治験薬の最終投与から 12 週後）に HCV RNA < LLOQ（投与終了から SVR 来院時に定量的に検出された場合を除く）。
b. 信頼区間は Clopper-Pearson exact 法で構築した。
c. 無反応例 = SVR12 未達.
d. リバウンド = HCV RNA ≥ LLOQ が確認 (治験薬投与期間中に LLOQ 未満となった後), 又は治験薬投与期間中に最下点からの上昇を確認 (2 回の連続する HCV RNA の測定で最下点を超える 1 log10 IU/mL 超の値)。
e. 十分な抑制に失敗 = 最低 6 週間の治験薬投与期間中に HCV RNA が LLOQ 未満を 1 度も達成できなかった (治験薬の投与期間が 36 日間以上の場合に限る)。
f. 後観察 12 週時での再燃 = 治験薬最終投与時に HCV RNA < LLOQ となり，SVR12 の来院時あるいはそれ以前に HCV RNA ≥ LLOQ が確認された場合。
g. ウイルス学的治療不成功以外での治験薬投与の中止。

相互参照：Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.1.4, Table 14.2__4.1.1, Table 14.2__4.1.4

(b) HCV ジェノタイプ 1b の反応

ジェノタイプ 1b 群の有効性の要約を表 2.7.6.58-11 に示す。

ジェノタイプ 1b 感染被験者の全コホートに対して，RBV の非併用により DAA 2 剤を投与した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，12 週間の DAA 2 剤投与による有効性の主要評価項目 SVR12 の達成率は，肝硬変を認めない未治療の被験者では 95.2%，既治療の無反応例の被験者では 90.0%であった。代償性肝硬変を有し，未治療及び既治療の被験者においても，24 週間の DAA 2 剤投与によってそれぞれ 97.9%及び 96.2%の高い SVR12 達成率が認められた。ジェノタイプ 1b 感染の各投与群における SVR12 達成率を以下に列挙する。

- DAA 2 剤を 12 週間投与した肝硬変を認めない被験者
  - 未治療の被験者：95.2%（40/42）（95%信頼区間：83.8–99.4）（投与群 2）

- 既治療の無反応例：90.0%（36/40）（95%信頼区間：76.3–97.2）（投与群 3）

- DAA 2 剤を 24 週間投与した代償性肝硬変を有する被験者
  - 未治療の被験者：97.9%（46/47）（95%信頼区間：88.7–99.9）（投与群 7）
  - 既治療の被験者：96.2%（50/52）（95%信頼区間：86.8–99.5）（投与群 8）

HCV RNA 量及び IL28B の遺伝子型を予測因子とするロジスティック回帰モデルによると，肝硬変を認めない未治療被験者コホートと既治療被験者コホートとの間における SVR12 の差に統計学的な有意差は認められなかった。しかし，本試験の症例数は，投与群間の差 25%以上を明らかにできる十分な検出力に基づいていた。肝硬変を認めない各投与群における有効性の副次的評価項目 SVR24 の達成率は 90%以上であり，未治療（92.9%［39/42 例］，95%信頼区間：80.5–98.5）と既治療の無反応例（90.0%［36/40 例］，95%信頼区間：76.3–97.2）との間で同程度であった。投与終了後 12 週時より後では新たな再燃が認められなかったことから，未治療の被験者で観察された SVR24 の達成率が SVR12 達成率よりも低いのは，SVR12 を達成した被験者 1 例に関して SVR24 データが欠測したことが原因であった。

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 群において，治療期を通じて未治療被験者 42 例（投与群 2）にウイルス学的治療不成功は認められず，また，48 週間の後観察期でも再燃は認められなかった。既治療の無反応例 40 例（投与群 3）のうち，1 例で 8 週時にウイルス学的治療不成功が認められ，3 例で投与終了後 12 週間以内の再燃が認められた。

代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 投与群 99 例では，治療期を通じてウイルス学的治療不成功は認められなかった。既治療の被験者 52 例（投与群 8）のうち，1 例で投与終了後 12 週間以内の再燃が認められた。

表 2.7.6.58-11. 後観察 12 週時での有効性の主要評価項目（SVR12）；GT1b グループ（ITT 集団）

	HCV GT1b グループ					
	非肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療 無効例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
SVR12[a], n/N (%)	40/42 (95.2)	36/40 (90.0)	76/82 (92.7)	46/47 (97.9)	50/52 (96.2)	96/99 (97.0)
95% CI[b]	83.8, 99.4	76.3, 97.2	84.8, 97.3	88.7, 99.9	86.8, 99.5	91.4, 99.4
無反応例[c], n/N (%)	2/42 (4.8)	4/40 (10.0)	6/82 (7.3)	1/47 (2.1)	2/52 (3.8)	3/99 (3.0)
無反応例の理由, n/N (%)						
投与期間中の治療不成功	0/42	1/40 (2.5)	1/82 (1.2)	0/47	0/52	0/99
リバウンド[d]	0/42	1/40 (2.5)	1/82 (1.2)	0/47	0/52	0/99
十分な抑制に失敗（HCVRNA 量が LLOQ に未達）[e]	0/42	0/40	0/82	0/47	0/52	0/99
後観察 12 週時までの再燃[f]	0/42	3/39 (7.7)	3/79 (3.8)	0/44	1/52 (1.9)	1/96 (1.0)
治験薬の投与中止[g]	1/42 (2.4)	0/40	1/82 (1.2)	1/47 (2.1)	0/52	1/99 (1.0)
SVR12 の欠測	1/42 (2.4)	0/40	1/82 (1.2)	0/47	1/52 (1.9)	1/99 (1.0)

a. SVR12 = SVR12 の来院時（治験薬最終投与から 12 週後）に HCV RNA < LLOQ （投与終了から SVR 来院時又はそれ以前に HCV RNA が定量的に検出された場合を除く）。

b. 信頼区間は Clopper-Pearson exact 法で構築した。

c. 無反応例 = SVR12 未達.

d. リバウンド = HCV RNA ≥ LLOQ が確認 (治験薬投与期間中に LLOQ 未満となった後), 又は治験薬投与期間中に最下点からの上昇を確認

e. 十分な抑制に失敗 = 最低 6 週間の治験薬投与期間中に HCV RNA 量 が LLOQ 未満を 1 度も達成できなかった (治験薬の投与期間が 36 日間以上の場合に限る)。

f. 後観察 12 週時での再燃 = 治験薬最終投与時に HCV RNA < LLOQ となり，SVR12 の来院時又はそれ以前に HCV RNA ≥ LLOQ が確認された場合。

g. ウイルス学的治療不成功以外での治験薬投与の中止。

相互参照：Tables 14.2__3.1.2 - 14.2__3.1.4, Tables 14.2__4.1.2 - 14.2__4.1.4

2) ウイルス学的耐性

ウイルス学的耐性の解析には，ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 4 のウイルス学的治療不成功のほか，ベースラインの検体が入手可能な全被験者のベースライン配列も組入れた。ジェノタイプ 1b に関して，ベースライン時に認められた，NS3 領域内で耐性に関与するアミノ酸配列の変異の存在と治療成績との間に明らかな関連性は認められなかった。その一方で，ジェノタイプ 1b 感染被験者の非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）領域における変異 Y93H は，SVR12 を達成できなかった被験者でより多く認められた。SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 1b

感染被験者において観察された，試験治療下で発現した耐性関連の主な変異は，NS3 領域では D168V，NS5A 領域では Y93H であった。

ジェノタイプ 4 感染被験者のベースラインでの検体の配列に関して系統発生解析を実施すると，被験者の大部分がサブタイプ 4a 又は 4d のいずれかに感染していたことが認められた。ウイルス学的治療不成功のために SVR12 を達成できなかった HCV ジェノタイプ 4 感染の全被験者がサブタイプ 4d に感染していた。ジェノタイプ 4 感染被験者において，ベースライン時に認められた，NS3 又は NS5A 領域内で耐性に関与するアミノ酸配列の変異の存在と治療成績との間に明らかな関連性は認められなかった。SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 4 感染被験者 3 例において，治療不成功の時点で観察された，試験治療下で発現した耐性関連の主な変異は，NS3 領域では D168V，NS5A 領域では L28S 及び L28V であった。

3) 患者報告アウトカム

各投与群において，ベースライン時から最終来院時及び投与終了後 24 週時までの HCV-PRO 総スコアの改善が認められ，平均スコア増加の範囲はジェノタイプ 4 群全体で 1.48–8.88（0–100 の尺度による），ジェノタイプ 1b 群全体で 7.07–12.14 であった。全体として，投与群間の差異に臨床的な重要性は認められなかった。同様に，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び EQ-5D-5L の視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアのベースライン時からの平均変化量はわずかであり，投与群間の差に臨床的な重要性は認められなかった。各投与群の HCVTSat の平均総スコアは 9 を上回った（尺度は 1［全く満足しない］から 10［非常に満足している］まで）。治療満足度に関する被験者の認識に対して各項目がどのように影響を及ぼした可能性があるかを評価する平均総合指数スコアは，各投与群で 3.5 を上回った（尺度は 1［全く影響しない］から 5［非常に影響する］まで）。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.58-12 及び表 2.7.6.58-13 に示す。

全被験者に対する直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤投与の用量は，ABT-450 150 mg 1 日 1 回 + リトナビル 100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回であった。投与群 4 及び 6 の被験者には，体重に基づき用量 1000 mg 又は 1200 mg の RBV も 1 日 2 回に分割して併用投与した。治療期は，肝硬変を認めない被験者（投与群 1，2，3，4，及び 6）が 12 週間，代償性肝硬変を有する被験者（投与群 7 及び 8）が 24 週間であった。

(a) 肝硬変を認めない被験者

DAA 2 剤を投与した，肝硬変を認めない被験者 126 例の治験薬への曝露期間は平均 83.3 日（中央値：84 日）であった。治験薬への曝露期間の範囲は 30–89 日であり，被験者の 97.6%（123/126 例）が 61 日以上にわたって治験薬の投与を受けた。いずれも既治療の無反応例である被験者 2 例（投与群 3）において，毒性への対処のために治験薬の投与中断を必要とした。

DAA 2 剤 + RBV を併用投与した，肝硬変を認めない被験者 91 例の治験薬への曝露期間は平均 84.4 日（中央値：84 日）であった。治験薬への曝露期間の範囲は 83–89 日であった。毒性への対処のためにすべての治験薬の投与中断を必要とする被験者はいなかった。被験者 7 例が RBV の投与変更を必要とした。うち 6 例は毒性への対処が理由であり（ヘモグロビン減少が理由の 4 例を含む），1 例は，RBV の開始用量として誤って 1000 mg が処方されたため，その後，1200 mg に増量されたものである。RBV 投与を中断又は中止した（すなわち，0 mg への RBV の投与変更を必要とした）被験者はいなかった。

表 2.7.6.58-12. 治験薬の曝露：肝硬変を認めない GT4 及び GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	12 週間投与 2-DAA				12 週間投 2-DAA + RBV		
曝露	投与群 1 未治療 GT4 N = 44	投与群 2 未治療 GT1b N = 42	投与群 3 既治 無反応例 GT1b N = 40	投与群 1 + 2 + 3 N = 126	投与群 4 未治療 GT4 N = 42	投与群 6 既治療の合計 GT4 N = 49	投与群 4 + 6 N = 91
投与期間, n (%)							
1 – 15 日	0	0	0	0	0	0	0
16 – 30 日	1 (2.3)	1 (2.4)	0	2 (1.6)	0	0	0
31 – 60 日	0	1 (2.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
61 – 90 日	43 (97.7)	40 (95.2)	40 (100)	123 (97.6)	42 (100.0)	49 (100.0)	91 (100.0)
平均 (SD)	83.3 (8.34)	82.3 (9.47)	84.2 (1.30)	83.3 (7.38)	84.4 (0.91)	84.4 (0.60)	84.4 (0.75)
中央値	84	84	84	84	84	84	84
最小値 – 最大値	30 – 89	30 – 86	78 – 88	30 – 89	83 – 89	84 – 86	83 – 89

注：投与期間 = 治験薬の最終投与日 – 治験薬の投与開始日 + 1.
相互参照：Table 14.1__6.1

(b) 肝硬変を有する被験者

肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 99 例の治験薬への曝露期間は平均 164.9 日（中央値：168 日）であった。治験薬への曝露期間の範囲は 24–175 日であり，被験者の 97.0%（96/99 例）が 150 日以上にわたって治験薬の投与を受けた。

毒性への対処のために治験薬の投与中断を必要とした肝硬変の被験者はいなかった。

表 2.7.6.58-13.　治験薬の曝露：肝硬変 GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	肝硬変 GT1b, 24 週間投与 2-DAA		
曝露	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
期間, n (%)			
1 – 15 日	0	0	0
16 – 30 日	1 (2.1)	0	1 (1.0)
31 – 60 日	0	0	0
61 – 90 日	2 (4.3)	0	2 (2.0)
91 – 120 日	0	0	0
121 – 150 日	0	0	0
> 150 日	44 (93.6)	52 (100)	96 (97.0)
平均 (SD)	161.2 (26.75)	168.3 (1.26)	164.9 (18.69)
中央値	168	168	168
最小値 – 最大値	24 – 172	167 – 175	24 – 175

注：投与期間 = 治験薬の最終投与日–治験薬の投与開始日 + 1.
相互参照: Table 14.1__6.1

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

<u>肝硬変を認めない被験者</u>

肝硬変を認めない被験者で比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 10%以上）を表 2.7.6.58-14 に示す。

有害事象は，DAA 2 剤を最長 12 週間投与した肝硬変を認めない被験者の 77.0%（97/126 例）で報告され，登録した HCV 集団全体（すなわち，未治療のジェノタイプ 4，未治療のジェノタイプ 1b，及び既治療のジェノタイプ 1b 無反応例）を通じて発現率は同程度であった。DAA 2 剤 + RBV を最長 12 週間投与した肝硬変を認めない被験者において，有害事象は被験者の 87.9%（80/91 例）で報告され，登録した HCV 集団間（すなわち，未治療のジェノタイプ 4 と既治療のジェノタイプ 4 との間）で発現率は同程度であった。

DAA 2 剤又は DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者のいずれかの群で 10%以上で報告された有害事象は，頭痛（DAA 2 剤：29.4%，DAA 2 剤 + RBV：30.8%），無力症（DAA 2 剤：12.7%，DAA 2 剤 + RBV：28.6%），疲労（DAA 2 剤：7.1%，DAA 2 剤 + RBV：15.4%），悪心（DAA 2 剤：9.5%，DAA 2 剤 + RBV：14.3%），及び不眠症（DAA 2 剤：2.4%，DAA 2 剤 + RBV：13.2%）であった。治験薬の DAA と少なくとも関連があるかもしれないと治験責任医師によって判断され，かつ，DAA 2 剤又は DAA 2 剤 + RBV を併用投与した肝硬変を認めない被験者の 10%以上で報告された有害事象は，頭痛（DAA 2 剤：20.6%，DAA 2 剤 + RBV：20.9%），無力症（DAA 2 剤：11.9%，DAA 2 剤 + RBV：23.1%），及び疲労（DAA 2

剤：4.8%，DAA 2 剤 + RBV：12.1%）であった。治験薬の RBV と少なくとも関連があるかもしれないと判断され，かつ，DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者の 10%以上で報告された有害事象は，無力症（25.3%），頭痛（19.8%），疲労（13.2%），及び悪心（12.1%）であった。

全有害事象の大部分の重症度は軽度であった。高度の有害事象の報告はわずかであり，肝硬変を認めない被験者 217 例のうち 5 例での発現にとどまった。2 例以上で高度と報告された MedDRA 基本語はなかった。

表 2.7.6.58-14. いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象：肝硬変を認めない GT4 及び GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	N (%)						
	12 週間投与 2-DAA				12 週間投与 2-DAA + RBV		
器官別大分類 基本語 (MedDRA v16.0)	投与群 1 未治療 GT4 N = 44	投与群 2 未治療 GT1b N = 42	投与群 3 既治療 無反応例 GT1b N = 40	投与群 1 + 2 + 3 N = 126	投与群 4 未治療 GT4 N = 42	投与群 6 既治療 GT4 N = 49	投与群 4 + 6 N = 91
胃腸障害							
下痢	2 (4.5)	6 (14.3)	0	8 (6.3)	6 (14.3)	3 (6.1)	9 (9.9)
悪心	4 (9.1)	8 (19.0)	0	12 (9.5)	7 (16.7)	6 (12.2)	13 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態							
無力症	11 (25.0)	3 (7.1)	2 (5.0)	16 (12.7)	10 (23.8)	16 (32.7)	26 (28.6)
疲労	3 (6.8)	6 (14.3)	0	9 (7.1)	5 (11.9)	9 (18.4)	14 (15.4)
易刺激性	3 (6.8)	0	0	3 (2.4)	6 (14.3)	2 (4.1)	8 (8.8)
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	2 (4.5)	1 (2.4)	2 (5.0)	5 (4.0)	2 (4.8)	6 (12.2)	8 (8.8)
筋骨格系および結合組織障害							
筋肉痛	0	2 (4.8)	2 (5.0)	4 (3.2)	0	5 (10.2)	5 (5.5)
神経系障害							
頭痛	13 (29.5)	14 (33.3)	10 (25.0)	37 (29.4)	14 (33.3)	14 (28.6)	28 (30.8)
精神障害							
不眠症	2 (4.5)	1 (2.4)	0	3 (2.4)	4 (9.5)	8 (16.3)	12 (13.2)
皮膚および皮下組織障害							
皮膚乾燥	0	7 (16.7)	0	7 (5.6)	0	3 (6.1)	3 (3.3)
そう痒症	2 (4.5)	6 (14.3)	0	8 (6.3)	1 (2.4)	5 (10.2)	6 (6.6)

相互参照：Table 14.3__1.2.2.1, Table 14.3__1.2.2.2, Table 14.3__1.2.2.4

肝硬変を有する被験者

肝硬変を有する被験者で比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 10%以上）を表 2.7.6.58-15 に示す。

DAA 2 剤を最長 24 週間投与した，肝硬変を有するジェノタイプ 1b 感染被験者の 77.8%（77/99 例）で有害事象が報告されたが，登録した HCV 集団（すなわち，未治療及び既治療）において発現率は同程度であった。肝硬変を有する被験者の 10%以上で報告された有害事象は，頭痛（18.2%），無力症（17.2%），そう痒症（16.2%），下痢（14.1%），疲労（10.1%），悪心（10.1%），及び背部痛（10.1%）であった。治験薬の DAA と少なくとも関連があるかもしれないと治験責任医師によって判断され，かつ，肝硬変を有する被験者の 10%以上で報告された唯一の有害事象は，そう痒症（16.2%）であった。

全有害事象の大部分の重症度は軽度であった。高度の有害事象の報告はわずかであり，肝硬変を有する被験者 99 例のうち 5 例で発現した。2 例以上で高度と報告された MedDRA 基本語はなかった。

表 2.7.6.58-15. いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象：肝硬変 GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	N (%)		
	肝硬変 GT1b, 24 週間投与 2-DAA		
器官別大分類 基本語 (MedDRA v16.0)	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
胃腸障害			
下痢	7 (14.9)	7 (13.5)	14 (14.1)
悪心	5 (10.6)	5 (9.6)	10 (10.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	10 (21.3)	7 (13.5)	17 (17.2)
疲労	4 (8.5)	6 (11.5)	10 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	6 (12.8)	4 (7.7)	10 (10.1)
神経系障害			
頭痛	9 (19.1)	9 (17.3)	18 (18.2)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	8 (17.0)	8 (15.4)	16 (16.2)
血管障害			
高血圧	7 (14.9)	1 (1.9)	8 (8.1)

相互参照：Table 14.3__1.1.3, Table 14.3__1.1.4

因果関係が否定できない有害事象

a） DAA 関連有害事象

治験薬の DAA と少なくとも関連があるかもしれない（DAA 関連）と治験責任医師によって判断された有害事象は，DAA 2 剤を投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 1 + 2 + 3）の 47.6%，DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 4 + 6）の 62.6%，及び DAA 2 剤を併用投与した肝硬変を有する被験者（投与群 7 + 8）の 49.5%で報告された。

DAA 2 剤を併用投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 1 + 2 + 3）において，全体の 10%以上で報告された DAA 関連有害事象は頭痛（20.6%）及び無力症（11.9%）であった。被験者全体の 5%以上で報告されたその他の DAA 関連有害事象は，悪心（7.1%），皮膚乾燥（5.6%），及びそう痒症（5.6%）であった。

DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 4 + 6）において，全体の 10%以上で報告された DAA 関連有害事象は無力症（23.1%），頭痛（20.9%），及び疲労（12.1%）であった。以上の有害事象のうち，無力症及び疲労の発現率は，DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した被験者（投与群 1 + 2 + 3）で報告された発現率の 2 倍を超えた。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者全体の 5%以上で報告されたその他の DAA 関連有害事象は，悪心（9.9%），不眠症（7.7%），易刺激性（6.6%），及びそう痒症（5.5%）であった。

DAA 2 剤を投与した肝硬変を有する被験者（投与群 7 + 8）において，全体の 10%以上で唯一報告された DAA 関連有害事象はそう痒症（16.2%）であった。被験者全体の 5%以上で報告されたその他の DAA 関連有害事象は，悪心（9.1%），無力症（9.1%），頭痛（9.1%），下痢（6.1%），及び疲労（5.1%）であった。

b） RBV 関連有害事象

治験薬の DAA 2 剤に加えて治験薬の RBV を投与した群は，投与群 4 及び 6 のみであった。RBV と少なくとも関連があるかもしれない（RBV 関連）と治験責任医師によって判断された有害事象は，投与群 4 及び 6 の被験者全体の 65.9%（60/91 例）で報告された。被験者の 10%以上で報告された RBV 関連有害事象は，無力症（25.3%），頭痛（19.8%），疲労（13.2%），及び悪心（12.1%）であった。被験者全体の 5%を超えて報告されたその他の RBV 関連有害事象は，不眠症（6.6%），そう痒症（6.6%），及び労作性呼吸困難 （5.5%）であった。

(b) 死亡・重篤な有害事象・中止に至った有害事象

肝硬変を認めない被験者

重篤な有害事象の発現率は低く，DAA 2 剤を投与した被験者 3 例で報告された（挫傷及び交通事故が 1 例，慢性閉塞性肺疾患の増悪が 1 例，並びに医療機器排出［伸縮性のある陰茎プロステーシス］が 1 例）。すべての重篤な有害事象は回復しており，治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止又は投与中断に至った重篤な有害事象はなかった。DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者において重篤な有害事象は報告されなかった。肝硬変を認めない被験者において，死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

肝硬変を有する被験者

重篤な有害事象の発現率は低く，肝硬変を有する全被験者の 5.1%（5/99 例）で報告された。内訳は，肝新生物が 1 例，既存の食道静脈瘤及びかなり年月が経過した胃食道出血の既往を伴う食道静脈瘤出血が 1 例，ALT 及び AST 上昇（グレード 4）が 1 例，総腸骨動脈瘤が 1 例，並びに上腕骨骨折及び焦点性てんかんが 1 例であった。これらの重篤な有害事象は，被験者 4 例では治験薬の投与変更を生じなかったが，食道静脈瘤出血の被験者では治験薬の投与中止に至った。治験薬との関連性がない焦点性てんかんと診断された 1 例を除き，すべての重篤な有害事象が回復した。死亡に至った有害事象はなかった。食道静脈瘤出血を理由に中止した被験者において，治験薬の最終投与 94 日後に有害事象以外（胃腸出血）に起因する死亡が 1 例発現した。

肝硬変を有する被験者 99 例のうち 3 例（3.0%）において，治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。3 例すべてで有害事象は回復した。治験責任医師は，カルシウムチャネル遮断薬の投与と同時に孤発性の末梢性浮腫を発現した被験者 1 例については，治験薬と多分関連ありと評価した。重篤な有害事象の食道静脈瘤出血のため中止した被験者（上記の既存の食道静脈瘤を有する被験者）については，治験薬とは関連なしと判断した。重篤な有害事象の肝新生物に続いて発現した腹水が原因で中止した 1 例については，治験薬と多分関連なしと判断した。

(c)　特に注目すべき有害事象

肝硬変を認めない被験者

肝硬変を認めない被験者において，特に注目すべき肝毒性関連事象は報告されなかった。また，特に注目すべきその他の有害事象（ビリルビン関連，貧血関連，又は薬剤性発疹）が重篤化したり，治験薬の投与中止又は投与中断を必要としたりすることはなかった。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 2.2%（2/91 例）において，ビリルビン関連の有害事象である高ビリルビン血症が報告されたが，RBV との非併用により DAA 2 剤を投与した被験者では報告されなかった（0/126）。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 5.5%（5/91 例）において，特に注目すべき有害事象の貧血が認められたが，RBV との非併用により DAA 2 剤を投与した被験者では認められなかった（0/91 例）。RBV の非併用により DAA 2 剤を投与した被験者の 10.3%（13/126）及び DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 12.1%（11/91 例）において，特に注目すべき有害事象の発疹が報告されたが，主に報告された MedDRA 基本語はそう痒症であった（DAA 2 剤：6.3%，DAA 2 剤 + RBV：6.6%）。

DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者 91 例のうち，4 例がヘモグロビン減少，溶血性貧血，又は貧血のために RBV の投与変更を必要とした。更に 2 例がその他の理由により RBV の投与変更を必要とした（不安，不眠症，及び動悸が 1 例，並びに紅斑が 1 例）。

RBV の投与中止又は投与中断に至ったヘモグロビン減少はなかった。

血液学的検査の結果では平均ヘモグロビン値の減少はわずかであり，DAA 2 剤 + RBV の投与（最終来院時–20.6 g/L）のほうが DAA 2 剤の投与（最終来院時–5.3 g/L）よりも減少量が大きいことを示した。投与開始後 4 週間以内に平均値の減少が観察されたが，時間の経過と共に減少が進行することはなく，DAA 2 剤 + RBV の投与の場合の値は投与終了後 4 週間以内にほぼベー

スライン値まで回復した。被験者 1 例のみ（DAA 2 剤 + RBV）が「有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）グレード 3 のヘモグロビン低値を 1 回発現したが，これは孤発性であり，次回の評価時には正常値まで回復した。更に被験者 3 例（DAA 2 剤投与が 1 例，DAA 2 剤 + RBV 投与が 2 例）がグレード 2 のヘモグロビン低値を発現した。以上のグレード 2 又は 3 のヘモグロビン低値はいずれも有害事象として報告されず，高度，重篤，又は治験薬の投与中止若しくは RBV の投与変更に至る有害事象を伴わなかった。

DAA 2 剤 + RBV の投与に伴い，平均ビリルビン値のわずかな上昇が観察されたが，2 週時において上昇量が最大に達し（5.6 μmol/L），その後，ベースラインの平均値に向かって減少した。投与終了後では平均値のわずかな減少が認められた。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，DAA 2 剤のみを投与した被験者と比較して，グレード 2 以上のビリルビン値の個別測定結果がより多く認められた（15.4%対 6.4%）。DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者 3 例（3.3%）においてグレード 3 以上のビリルビン値が報告されたが，DAA 2 剤のみを投与した被験者では報告されなかった。

肝硬変を有する被験者

肝硬変を有する被験者 4 例において肝毒性関連有害事象が認められたが，すべての有害事象について，治験責任医師によって治験薬との関連なし又は多分関連なしと評価された。前述のように，被験者 2 例において重篤な有害事象及び／又は治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（重篤な肝新生物が発現した後，腹水のために中止が 1 例，及び中止に至った重篤な食道静脈瘤出血が 1 例）。

特に注目すべきその他の有害事象（ビリルビン関連，貧血関連，又は薬剤性発疹）が重篤化したり，治験薬の投与中止又は投与中断を必要としたりすることはなかった。ビリルビン関連の有害事象である高ビリルビン血症及び特に注目すべき有害事象の貧血がそれぞれ肝硬変を有する被験者の 1.0%（1/99 例）及び 2.0%（2/99 例）で報告された。肝硬変を有する被験者の 21.2%（21/99 例）において，特に注目すべき有害事象の発疹が報告されたが，主に報告された MedDRA 基本語はそう痒症であった（16.2%）。薬物療法によって回復した重症度が高度のそう痒症 1 例を除き，全有害事象が軽度又は中等度であった。

時間の経過に伴うヘモグロビンの変化はわずかであり，最終来院時において平均 3.1 g/L の減少であった。治療期に被験者 1 例でグレード 2 のヘモグロビン値が認められただけであり，グレード 3 以上の値を示した被験者はいなかった。

3) 臨床検査値

肝硬変を認めない被験者

グレード 2 以上のその他の肝機能検査結果は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）について被験者の 5%未満で報告されたが，アルカリホスファターゼについては報告されなかった。DAA 2 剤を投与した被験者 3 例においてグレード 3 以上の ALT 値又は AST 値が認められたが，DAA 2 剤 +

RBV を投与した被験者では認められなかった。DAA 2 剤のみを投与した被験者 1 例において，グレード 3 の肝機能検査値上昇によって治験薬の投与中断に至ったが，同被験者は治験薬の投与を再開し，再発は認められなかった。肝機能検査結果が原因で治験薬の投与中止を生じることはなかった。外部肝機能評価委員会による評価で Hy's law の基準に該当すると判断された被験者はいなかった。2 例の ALT 値及び総ビリルビン値が Hy's law quadrant に分類されたが，いずれの症例も，独立した外部肝機能評価委員会による評価で潜在的な Hy's law の症例に明らかに該当しないと判断された。

DAA 2 剤又は DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者において，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，又は心電図測定に関する臨床的に重要なその他の所見は認められなかった。

肝硬変を有する被験者

グレード 2 以上の個別の肝機能検査結果は，ビリルビンについては被験者の 14.1%，ALT については同 6.1%，AST については 3.0%で認められたが，アルカリホスファターゼについては認められなかった。グレード 3 又は 4 の値を示した被験者の割合は非常に低く（ビリルビン：3.0%，ALT：2.0%，AST：1.0%），報告は計 4 例であった。被験者 1 例においてグレード 4 の ALT 値及び AST 値が重篤な有害事象として報告されたが，これは治験薬の DAA 2 剤との関連があるかもしれないと判断された。値は最終来院時までに正常値まで回復した。同被験者の ALT 値及び総ビリルビン値は Hy's law quadrant に分類された。同被験者は外部肝機能評価委員会による評価を受け，治験薬との関連があるかもしれない潜在的な Hy's law の症例に該当すると判断された。同委員会は更に，Hy's law は基礎的な肝障害のシナリオに対する適用を意図していないことから，適応させた Hy's law の特殊な症例であるとコメントした。また，ALT がピークに達する前にビリルビンが上昇し始めたことは，ビリルビン上昇の軌跡が ALT 上昇と無関係であることを示唆したほか，肝臓の全体的な合成機能障害で予測されるように，国際標準化比（以下「INR」）が有意に上昇しなかった。同被験者は引き続き無症状であり，ALT，AST，及びビリルビンの各値は DAA 投与の継続と共に低下した。肝機能検査結果が原因で試験の中止又は治験薬の投与中断に至った被験者はいなかった。

DAA 2 剤を投与した肝硬変を有する被験者において，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，又は心電図測定に関する臨床的に重要なその他の所見は認められなかった。

4) 有害事象の部分集団解析

有害事象に関して，性別（男性，女性），年齢（65 歳未満，65 歳以上），及び人種（黒人，黒人以外）の部分集団に基づいて解析した。

これらの部分集団のいずれについても，固有の安全性の懸念は認められなかった。しかし，一部の投与については，一部の部分集団内の症例数が少なかったことから，確定的な結論が得られなかった。

部分集団の被験者が 10 例未満の投与については表示しなかった。DAA 2 剤 + RBV 投与群において，被験者 2 例が 65 歳以上であり（頭痛，無力症，及び疲労が各 1 例報告された），6 例が黒人であった（頭痛及び無力症が各 2 例，疲労及び筋肉痛が各 1 例報告された）。肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 投与群において，被験者 6 例が 65 歳以上であった（鼻咽頭炎が 2 例報告された）。

(5) 薬物動態の結果

ジェノタイプ 1b 感染被験者に対する投与 1 日目の治験薬投与 4 時間後の血漿中濃度は，ABT-450 が 459–601 ng/mL，リトナビルが 608–755 ng/mL，ABT-267 が 89–99 ng/mL であった。一方，ジェノタイプ 4 感染被験者の同血漿中濃度は，ABT-450 が 185–417 ng/mL，リトナビルが 500–544 ng/mL，ABT-267 が 73–88 ng/mL であった。ジェノタイプ 4 感染被験者において，投与 1 日目の投与 4 時間後の RBV 濃度は 397–442 ng/mL であった。以上の結果は，ジェノタイプ 4 感染被験者において ABT-450，リトナビル，及び ABT-267 の曝露量が低いことを示した。C_{trough} 値を表す濃度をヒストグラムに示した場合においても同様の結果が認められた。

(6) 結論

DAA 2 剤の 12 週間投与は，肝硬変を認めないジェノタイプ 4 及びジェノタイプ 1b 感染被験者において有効性を立証した。また，DAA 2 剤の 24 週間投与は，肝硬変を有するジェノタイプ 1b 感染被験者において有効性を立証した。

DAA 2 剤 + RBV を 12 週間投与した，未治療の肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 4 感染の全被験者が，有効性の主要評価項目である SVR12 を達成した。それに対して，RBV 非併用により DAA 2 剤を 12 週間投与した未治療の被験者では SVR12 の達成率が 90.9%であり，RBV との併用が SVR の最大化に寄与することを示している。しかし，未治療の被験者コホートで観察されたより高い SVR12 及び IFN を含まない使用可能な治療選択肢が限られていることを考慮すると，RBV 非併用による DAA 2 剤の投与は，RBV に対する忍容性がない，又は RBV 治療に対して不適格とされる HCV ジェノタイプ 4 感染患者に対してベネフィットをもたらす可能性がある。

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者においても，RBV 非併用による DAA 2 剤を 12 週間投与した後で高い SVR12 達成率が認められた。 具体的には，未治療の被験者の SVR12 達成率が 95.2%，pegIFN/RBV 前治療に対して無反応例であった既治療の被験者が 90.0%であった。24 週間の治療期による DAA 2 剤の投与に関して，未治療（SVR12：97.9%）及び既治療（SVR12：96.2%）のいずれの代償性肝硬変を有する被験者においても有効性が立証された。

RBV との併用又は非併用による DAA 2 剤の投与は，代償性肝硬変を有する被験者，及び代償性肝硬変を認めない被験者のいずれにおいてもおおむね良好な忍容性を示した。

2.7.6.59 M[redacted]-652 試験（5.3.5.1-4 項）［参考資料］

2.7.6.59.1 試験方法

表 2.7.6.59-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT−450 with Ritonavir (ABT-450/r) in combination with ABT-267 and/ordasabuvir* With and Without Ribavirin (RBV) for 8, 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Null Responder Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（92 施設） / 米国，プエルトリコ，カナダ，フランス，ドイツ，スペイン，イギリス，オーストラリア，ニュージーランド	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 抄録 12 報	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2011 年 10 月 3 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 9 月 19 日	開発のフェーズ：第 II 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，非盲検試験	
目的： 本試験の主要な目的は，未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤及び RBV によるすべての投与法の安全性を評価すること，並びに投与終了後 24 週時点での持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）（投与終了 24 週後の C 型肝炎ウイルスリボ核酸［以下「HCV RNA」］量が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満）を認めた被験者の割合を，DAA 3 剤及び RBV の 8 週間併用投与と DAA 3 剤及び RBV の 12 週間併用投与の間で比較することであった。 本試験の副次的目的は，SVR24 達成率を以下の投与法及び被験者集団の間で比較することであった。 • DAA 3 剤 + RBV の 8 週間投与と 24 週間投与の比較（未治療例）及び 12 週間投与と 24 週間投与の比較（未治療例及び無反応例） • DAA 2 剤（ABT-450/r 及び dasabuvir*）+ RBV の 12 週間投与と DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与の比較（未治療例） • DAA 2 剤（ABT-450/r 及び ABT-267）+ RBV の 12 週間投与と DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与の比較（未治療例及び無反応例） • RBV 併用下での DAA 3 剤 12 週間投与と RBV 非併用下での DAA 3 剤 12 週間投与の比較（未治療例） • 各種用量の ABT-450/r（100 / 100 mg，150 / 100 mg）を用いて DAA 3 剤 + RBV を 12 週間又は 24 週間併用投与したときの未治療例と無反応例の比較 • 混合集団及び / 又はクローンの塩基配列決定によりベースライン後に出現又は増加が確認された変異の検討	
被験者数（計画時と解析時）：	

*新薬承認情報提供時に置き換え

計画時の登録予定症例者数は約 560 例であった。571 例が治験薬を 1 回以上投与され，解析対象例とされた。
診断と主要な組み入れ基準： BMI 18 kg/m^2 以上，38 kg/m^2 未満で，HCV に感染している 18 歳以上，70 歳以下の未治療患者又は前治療 pegIFN + RBV に無反応の患者を本試験の対象とした。女性の場合は，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は避妊法を使用していることとした。男性及び / 又はそのパートナーは，2 種類以上の有効な避妊法を使用していることとした。また，男女共に，登録前に 6 ヵ月以上，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染しており，スクリーニング時のフィブロテストスコアが 0.72 以下で Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比）が 2 以下である，フィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である，又は過去 36 ヵ月以内の肝生検の結果で肝硬変を有していない患者を登録した。
治験方法： 本試験は，HCV ジェノタイプ 1 感染患者の未治療例又はペグインターフェロン（以下「pegIFN」） + RBV による前治療無反応例を対象として，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r，ABT-267 及び/又は dasabuvir* の反復投与を評価する第 II 相，非盲検，無作為化，併用投与試験であった。 試験は，8，12 又は 24 週間の治療期と，持続性ウイルス学的著効及びウイルス学的耐性を評価する 48 週間の後観察期の 2 期に分けて実施した。スクリーニング評価は治験薬の初回投与前 35 日以内に完了することとした。計 14 の投与グループを設定し，各グループに約 20～80 例を登録した。各被験者集団内で，インターロイキン 28B（以下「IL28B」）の遺伝子型（CC，非 C/C）及び HCV のサブタイプ（1a，1a 以外）を層別因子として無作為割付けを行った。 投与 1 日目の投与 4 時間後まで，薬物動態解析用の血漿検体を採取した。被験者は投与 3 日目に治験実施施設を外来受診し，薬物動態解析用の追加検体の採取とその他の試験手順（有害事象評価，耐性検査及び HCV RNA 検査など）を行った。耐性検査，HCV RNA 検査，並びに各投与法の安全性及び忍容性評価を目的とした外来受診は，最長で投与 8，12 又は 24 週時まで継続した。また，規定来院日に患者報告アウトカム（以下「PRO」）を評価した。中止基準への該当性を判断するため，被験者のデータを継続的に評価することとした。 DAA の最終投与後も 48 週間にわたり，早期中止例又は試験完了例を問わず，DAA を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象にウイルス学的効果及び耐性の有無を外来で確認した。DAA を 1 回以上投与されたが，ウイルス抑制効果が認められなかった場合又は DAA 投与中のウイルス学的 breakthrough 若しくは DAA 投与後の再燃が認められた場合，治験責任医師により治療上適切であると判断される被験者には pegIFN + RBV を最長 48 週間投与した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	製造	投与経路	剤形	含量	バルクのロット番号
ABT-450	AbbVie/Abbott	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
リトナビル	AbbVie/Abbott	経口	[redacted]カプセル	100 mg	[redacted]
ABT-267	AbbVie/Abbott	経口	錠剤	25 mg	[redacted]
dasabuvir*	AbbVie/Abbott	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
RBV	[redacted]が[redacted]の製品を，[redacted]が[redacted]の製品をそれぞれ製造	経口	錠剤	200 mg	[redacted]a [redacted]a [redacted]a [redacted]a [redacted]b [redacted]b [redacted]b [redacted]b

a [redacted]が製造
b [redacted]が製造

治療期間：
割付けられた投与グループに従って，治験薬（RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r，ABT-267 及び / 又はdasabuvir* ）を 8，12 又は 24 週間投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
該当なし

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準：

有効性：

有効性の主要評価項目は，未治療例を対象として，SVR24（SVR24 評価期間中［治験薬の最終投与後 24 週間］に HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者の割合を，DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 8 週間併用投与と DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 12 週間併用投与の間で比較することであった（グループ A 対 グループ G）。有効性の副次的評価項目は，SVR24 達成率を各投与グループ間及び規定の併合グループ間（必要に応じて）で比較すること，投与期間を評価すること，未治療例と無反応例を比較すること，ABT-450 の各用量を比較すること，ABT-267 及び dasabuvir* の影響を評価すること，並びに RBV の影響を評価することであった。また，事前に規定したその他の対比較でも，同様の評価項目を評価した。SVR12（SVR12 評価時点［治験薬の最終投与後 12 週間］に HCV RNA が LLOQ 未満）についても，有効性評価項目として解析した。その他の有効性評価項目は，急速ウイルス反応（以下「RVR」）（投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満），投与終了時の反応（以下「EOTR」）（8，12 又は 24 週間の投与終了時の HCV RNA が LLOQ 未満）及び SVR4（SVR4 評価時点［治験薬の最終投与後 4 週間］に HCV RNA が LLOQ 未満）であった。

ウイルス学的耐性：

耐性に関する評価項目は，各評価時点において HCV のベースライン検体と標準試料とを比較した，各評価時点における 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）の倍率変化を評価すること，母集団及び/又はクローンのヌクレオチド配列決定により確認された各アミノ酸位置の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較すること，並びに各投与法でのウイルス学的耐性の出現及び持続性を評価することであった。

薬物動態：

ABT-450，ABT-267, dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物[redacted]，リトナビル及び RBV の血漿中濃度を要約した。

安全性：

有害事象，臨床検査値及びバイタルサインに基づき安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

投与グループ，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），HCV のサブジェノタイプ（1a 又は 1a 以外），地域及び IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）を予測因子とするロジスティック回帰により，SVR24 達成率のグループ間比較を行った。有効性の副次的解析，並びに SVR24 達成率，RVR，早期ウイルス反応，EOTR 及び SVR12 の追加比較には，投与グループ，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），HCV のサブジェノタイプ（1a 又は 1a 以外），地域，IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC），ABT-450/r の用量及び被験者集団（未治療例 対 無反応例［該当する場合］）を予測因子とするロジスティック回帰を用いた。RVR，EOTR 及び SVR 達成率（すべての SVR 評価期間）については，特定の投与グループ間で，ベースラインの層別因子（IL28B の遺伝子型［CC 対 非 CC］及び HCV のサブジェノタイプ［1a 対 1a 以外］）を調整した Mantel-Haenszel（以下「MH」）法による比較も行った。

ウイルス学的耐性：

すべての被験者を対象に，DAA の各領域（非構造たん白質 3［以下「NS3」］，非構造たん白質 5A［以下「NS5A」］及び / 又は非構造たん白質 5B［以下「NS5B」］）において，ベースライン時に母集団のヌクレオチド配列決定により確認された耐性に深く関与するアミノ酸位置の変異を適切な標準配列と比較し，要約した。

また，ウイルス学的治療不成功又はその他の理由により SVR を達成できなかった被験者（HCV RNA が 1000 IU/mL 以上）を対象に，ベースライン後の各評価時点で，母集団及び / 又はクローンのヌクレオチド配列決定により確認されたアミノ酸配列の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較し，要約した。

要約は，データが得られた全被験者について，ベースライン時に確認された耐性に関連するアミノ酸位置の変異別に示した。

投与終了後 24 週及び 48 週時点で，各領域（NS3，NS5A 及び / 又は NS5B）に出現した耐性関連変異の持続性を母集団の塩基配列決定により評価した。

DAA の各領域（NS3，NS5A 及び / 又は NS5B）におけるベースライン時の EC_{50} 値を適切な標準試料と比較し，倍率変化を算出したほか，DAA の各領域におけるベースライン後の各評価時点での EC_{50} 値をベースライン及び適切な標準試料と比較し，倍率変化で比較した。各評価時点の倍率変化は，投与グループ別に平均値，標準誤差，中央値，最小値及び最大値で示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法（続き）：

薬物動態：

ABT-450，ABT-267, dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]，リトナビル及び RBV の血漿中濃度を被験者及び投与グループ別に表に示した。また，要約統計量を来院及び投与後経過時間別に算出した。

投与 2 週時以降の血漿中濃度データについては，すべての投与グループを対象に，各来院時の最終投与からの経過時間を横軸としたヒストグラムも作成した。

安全性：

治験薬の DAA を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析の対象例とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 16.0 を用いて読み替えた。各グループで有害事象が報告された被験者数とその割合を MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に表にまとめた。別の表では，有害事象が報告された被験者数を重症度別及び治験薬との因果関係別に示した。Fisher の直接確率法により，その他の有効性評価項目についての比較と同じ投与グループ間で，有害事象が報告された被験者の割合を比較した。

本試験における発疹事象の特定には，薬剤性発疹事象について Company MedDRA Query（CMQ）を用いた。また，胆嚢関連の有害事象の特定には，MedDRA 標準検索式（SMQ）の「胆嚢関連障害」を用いた。

臨床検査値を来院別に要約した。ベースライン値は，治験薬初回投与前の最後の測定値とした。ベースラインからベースライン後の各来院時までの平均変化量を投与グループ別に要約した。臨床検査値は，本試験で使用した基準範囲を基に，「低値」，「正常」又は「高値」に分類した。ベースライン後に，臨床検査値が「低値」 / 「正常」から「高値」及び「高値」 / 「正常」から「低値」に変化した被験者数とその割合を投与グループ別に要約した。また，臨床的に意味のあるものと判断する（以下「PCS」）臨床検査値の基準を事前に設定し，ベースライン後に同基準に合致する結果を示した被験者数とその割合を投与グループ別に要約した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンについては，有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）の最dasabuvir*下別の要約も示した。

体温，収縮期血圧（座位），拡張期血圧（座位），脈拍数（座位）及び体重のベースラインからベースライン後の各来院日までの平均変化量を投与グループ別に記述的に要約した。ベースライン及び治療中の最終来院時からの平均変化量を，その他の有効性評価項目についての比較と同じ投与グループ間で比較し，投与グループを要因とする分散分析によりグループ間差を解析した。ベースラインからの平均変化量のグループ間差は，95%信頼区間，標準誤差及び p 値と共に示した。また，バイタルサインの PCS 基準を事前に設定し，ベースライン後に同基準に合致する結果を示した被験者数と割合を投与グループ別に要約した。Fisher の直接確率法により，その他の有効性評価項目についての比較と同じ投与グループ間で，PCS 基準に該当した被験者の割合を比較した。

2.7.6.59.2 成績

（1） 被験者の内訳

未治療例（コホート 1），無反応例（コホート 2）の治験薬の投与中止理由の要約をそれぞれ表 2.7.6.59-2，表 2.7.6.59-3 に要約する。

92 施設において，計 580 例が無作為化された。580 例中 571 例（コホート 1：438 例，コホート 2：133 例）が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬を 1 回以上投与された全被験者のうち，コホート 1（未治療例）の 25 例（5.7%）及びコホート 2（無反応例）の 5 例（3.8%）がすべての治験薬の投与を中止した。すべての治験薬の投与を中止した主な理由は，コホート 1 では有害事象及び「その他」（各 7 例，各 1.6%）であり，コホート 2 ではウイルス学的治療不成功（3 例，2.3%）であった。治験薬投与中止の理由としての有害事象の発現率は，両コホート共に低かった（コホート 1：1.6%，コホート 2：1.5%）。

表 2.7.6.59-2. 治験薬の投与中止理由の要約：コホート 1（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%) 未治療群									
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		
	A (N = 80)	B (N = 41)	C (N = 39)	D (N = 40)	E (N = 79)	F (N = 39)	G (N = 40)	H (N = 40)	I (N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)
治験薬の投与中止	1 (1.3)	3 (7.3)	0	2 (5.0)	2 (2.5)	2 (5.1)	3 (7.5)	5 (12.5)	7 (17.5)	25 (5.7)
投与中止の理由										
有害事象	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (5.1)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	7 (1.6)
同意の撤回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)	1 (1.3)	0	0	1 (2.5)	0	4 (0.9)
ウイルス学的治療不成功	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0	2 (0.5)
被験者の服薬不順守	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	6 (1.4)
その他[a]	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	7 (1.6)

a. 治験薬の投与継続を希望しなかった被験者（グループ F に 1 例，グループ G に 1 例，グループ H に 1 例，グループ I に 3 例）及び来院の時間を取れなかった被験者（グループ B に 1 例）を含む。

相互参照：Tables 14.1__1.2.1.1, Table 14.3__1.2.1.2, Table 14.3__1.2.1.4, Appendix 162__1

表 2.7.6.59-3.　治験薬の投与中止理由の要約：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%)					
	前治療無反応群					
	12 週間投与			24 週間投与		
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)	
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
治験薬の投与中止	1 (2.2)	2 (8.7)	0	2 (8.7)	0	5 (3.8)
投与中止の理由						
有害事象	1 (2.2)	0	0	1 (4.3)	0	2 (1.5)
同意の撤回	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	0	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	3 (2.3)
被験者の服薬不順守	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0

相互参照：Table 14.1__1.2.1.3, Table 14.1__1.2.1.4

DAA を 1 回以上投与された被験者を，ITT 集団及び安全性解析対象集団とした（N = 571）。両解析対象集団共に，無作為に割付けられた投与グループに基づいて被験者を分類した。

(2)　被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.59-4（コホート 1）及び表 2.7.6.59-5（コホート 2）に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.59-6（コホート 1）及び表 2.7.6.59-7（コホート 2）に示す。

1)　人口統計学的特性

両コホート共に，大部分の被験者が白人（コホート 1：83.6%，コホート 2：83.5%）であり，全被験者の 55.0%が男性であった。全体の平均年齢は 50.3 歳であった。いずれの人口統計学的特性についても，コホート間で統計学的に有意な差は認められなかった。両コホートで計 78 例（13.7%）が黒人であり，計 46 例（8.1%）がヒスパニック系又はラテン系であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-4.　人口統計学的特性：コホート 1（安全性解析対象集団）

投与期間	未治療群									合計
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*+RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
性別, n (%)										
男性	46 (57.5)	18 (43.9)	25 (64.1)	20 (50.0)	45 (57.0)	20 (51.3)	24 (60.0)	18 (45.0)	16 (40.0)	232 (53.0)
女性	34 (42.5)	23 (56.1)	14 (35.9)	20 (50.0)	34 (43.0)	19 (48.7)	16 (40.0)	22 (55.0)	24 (60.0)	206 (47.0)
人種, n (%)										
白人	68 (85.0)	35 (85.4)	31 (79.5)	30 (75.0)	64 (81.0)	30 (76.9)	33 (82.5)	38 (95.0)	37 (92.5)	366 (83.6)
黒人	9 (11.3)	5 (12.2)	8 (20.5)	8 (20.0)	13 (16.5)	8 (20.5)	5 (12.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	60 (13.7)
アジア人	2 (2.5)	0	0	1 (2.5)	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.5)	5 (1.1)
アメリカ系インディアン/アラスカ原住民	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.2)
その他	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0	0	2 (5.0)	0	0	4 (0.9)
混血	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.5)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-4.　人口統計学的特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	未治療群									
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*+RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
民族, n (%)										
ヒスパニック系/ラテン系	5 (6.3)	4 (9.8)	3 (7.7)	3 (7.5)	7 (8.9)	3 (7.7)	3 (7.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	33 (7.5)
上記以外	75 (93.8)	37 (90.2)	36 (92.3)	37 (92.5)	72 (91.1)	36 (92.3)	37 (92.5)	36 (90.0)	39 (97.5)	405 (92.5)
年齢 (歳), n (%)										
< 50	30 (37.5)	15 (36.6)	16 (41.0)	19 (47.5)	37 (46.8)	19 (48.7)	15 (37.5)	12 (30.0)	16 (40.0)	179 (40.9)
≥ 50	50 (62.5)	26 (63.4)	23 (59.0)	21 (52.5)	42 (53.2)	20 (51.3)	25 (62.5)	28 (70.0)	24 (60.0)	259 (59.1)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-4.　人口統計学的特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	未治療群									
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*+RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	
体重 (kg)										
平均 (SD)	81.3 (17.23)	77.4 (16.00)	79.7 (18.76)	78.4 (17.61)	78.4 (16.36)	82.7 (20.10)	80.3 (14.63)	75.3 (12.64)	77.2 (12.51)	79.1 (16.43)
中央値	80	77	80	76	79	79	77	72.5	77	77.5
最小値 – 最大値	50.0 – 133.0	46.0 –111.0	46.0 – 123.0	51.0 – 126.0	42.0 – 116.0	51.0 – 136.0	57.0 – 126.0	49.0 – 105.0	54.0 – 103.0	42.0 – 136.0

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-5.　人口統計学的特性：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	前治療無反応群					
	12 週間投与			24 週間投与		
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)	
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
性別, n (%)						
男性	27 (60.0)	16 (69.6)	12 (54.5)	15 (65.2)	12 (60.0)	82 (61.7)
女性	18 (40.0)	7 (30.4)	10 (45.5)	8 (34.8)	8 (40.0)	51 (38.3)
人種, n (%)						
白人	35 (77.8)	19 (82.6)	19 (86.4)	21 (91.3)	17 (85.0)	111 (83.5)
黒人	9 (20.0)	4 (17.4)	2 (9.1)	0	3 (15.0)	18 (13.5)
アジア人	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (0.8)
その他	1 (2.2)	0	1 (4.5)	1 (4.3)	0	3 (2.3)
民族, n (%)						
ヒスパニック系/ラテン系	5 (11.1)	2 (8.7)	2 (9.1)	3 (13.0)	1 (5.0)	13 (9.8)
上記以外	40 (88.9)	21 (91.3)	20 (90.9)	20 (87.0)	19 (95.0)	120 (90.2)
年齢(歳), n (%)						
< 50	17 (37.8)	9 (39.1)	10 (45.5)	8 (34.8)	5 (25.0)	49 (36.8)
≥ 50	28 (62.2)	14 (60.9)	12 (54.5)	15 (65.2)	15 (75.0)	84 (63.2)
体重 (kg)						
平均 (SD)	81.7 (16.22)	83.7 (15.20)	80.6 (21.13)	78.3 (14.41)	81.3 (16.99)	81.2 (16.61)
中央値	81.0	80.0	80.5	79.0	82.5	80.0
最小値 – 最大値	49.0 – 124.0	58.0 – 115.0	49.0 – 137.0	53.0 – 101.0	45.0 – 119.0	45.0 – 137.0

相互参照：Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

2)　ベースラインの疾患特性

全被験者の 66.2%（コホート 1：67.8%，コホート 2：60.9%）が HCV サブジェノタイプ 1a，33.3%（コホート 1：31.5%，コホート 2：39.1%）がサブジェノタイプ 1b に感染していた。各コホートで最も多かった IL28B の遺伝子型は CT（コホート 1：52.1%，コホート 2：60.9%）であった。遺伝子型が CC の被験者の割合は，コホート 1（28.3%）の方がコホート 2（3.0%）より高く，TT の被験者の割合は，コホート 2（36.1%）の方がコホート 1（19.6%）より高かった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）はコホート 1 全体で 6.53（4.65–7.52）log_{10} IU/mL，コホート 2 全体で 6.64（5.12–7.45）log_{10} IU/mL であった。コホート 2 において，ベースライン時の HCV RNA 量に統計学的に有意なグループ間差が認められたが，この差は臨床的に重要な差ではなく，治療効果への影響はなかったと考えられた。

ベースライン時のホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性指数（以下「HOMA-IR」）は，大部分の被験者（コホート 1：74.5%，コホート 2：69.6%）で 3 mmol/L × μIU/mL であった。コホート 1 及びコホート 2 共に，統計学的に有意なグループ間差は認められなかった。

ベースライン時の IP-10 は，大部分の被験者（コホート 1：76.4%，コホート 2：58.6%）で 600 ng/L 未満であった。コホート 1 及びコホート 2 共に，統計学的に有意なグループ間差は認められなかった。

その他のベースラインの疾患特性についても，コホート 1 及びコホート 2 共に，統計学的に有意なグループ間差は認められなかった。

表 2.7.6.59-6.　ベースラインにおける疾患特性：コホート 1（安全性解析対象集団）

	未治療群								
投与期間	8 週間投与	12 週間投与					24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)										
1a	56 (70.0)	29 (70.7)	26 (66.7)	26 (65.0)	52 (65.8)	27 (69.2)	27 (67.5)	27 (67.5)	27 (67.5)	297 (67.8)
1b	24 (30.0)	12 (29.3)	13 (33.3)	14 (35.0)	25 (31.6)	12 (30.8)	13 (32.5)	13 (32.5)	12 (30.0)	138 (31.5)
その他	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)	3 (0.7)
IL28B 遺伝子型, n (%)										
CC	22 (27.5)	14 (34.1)	10 (25.6)	11 (27.5)	23 (29.1)	11 (28.2)	11 (27.5)	11 (27.5)	11 (27.5)	124 (28.3)
CT	41 (51.3)	18 (43.9)	22 (56.4)	23 (57.5)	39 (49.4)	19 (48.7)	20 (50.0)	25 (62.5)	21 (52.5)	228 (52.1)
TT	17 (21.3)	9 (22.0)	7 (17.9)	6 (15.0)	17 (21.5)	9 (23.1)	9 (22.5)	4 (10.0)	8 (20.0)	86 (19.6)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-6. ベースラインにおける疾患特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

	未治療群									
投与期間	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + - ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	
ベースラインの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)										
平均 (SD)	6.60 (0.58)	6.60 (0.53)	6.47 (0.52)	6.48 (0.63)	6.49 (0.51)	6.56 (0.51)	6.36 (0.66)	6.56 (0.51)	6.56 (0.54)	6.53 (0.55)
中央値	6.71	6.76	6.61	6.53	6.49	6.59	6.39	6.66	6.7	6.58
最小値 – 最大値	4.65 – 7.52	5.41 – 7.46	5.09 – 7.28	4.77 – 7.39	5.19 – 7.49	5.41 – 7.48	4.73 – 7.44	5.14 – 7.33	5.28 – 7.18	4.65 – 7.52
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)										
< 800000 IU/mL	9 (11.3)	5 (12.2)	6 (15.4)	6 (15.0)	9 (11.4)	5 (12.8)	9 (22.5)	4 (10.0)	6 (15.0)	59 (13.5)
≥ 800000 IU/mL	71 (88.8)	36 (87.8)	33 (84.6)	34 (85.0)	70 (88.6)	34 (87.2)	31 (77.5)	36 (90.0)	34 (85.0)	379 (86.5)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-6. ベースラインにおける疾患特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

	未治療群									
投与期間	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)										
< 3	56 (77.8)	30 (83.3)	27 (79.4)	26 (68.4)	47 (71.2)	24 (68.6)	22 (61.1)	26 (78.8)	29 (82.9)	287 (74.5)
≥ 3	16 (22.2)	6 (16.7)	7 (20.6)	12 (31.6)	19 (28.8)	11 (31.4)	14 (38.9)	7 (21.2)	6 (17.1)	98 (25.5)
欠測	8	5	5	2	13	4	4	7	5	53
ベースラインの IP-10, n (%)										
< 600 ng/L	58 (78.4)	33 (80.5)	28 (71.8)	26 (65.0)	62 (80.5)	28 (71.8)	33 (84.6)	31 (77.5)	28 (71.8)	327 (76.4)
≥ 600 ng/L	16 (21.6)	8 (19.5)	11 (28.2)	14 (35.0)	15 (19.5)	11 (28.2)	6 (15.4)	9 (22.5)	11 (28.2)	101 (23.6)
欠測	6	0	0	0	2	0	1	0	1	10

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-7.　ベースラインにおける疾患特性：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	前治療無反応群					
	12 週間投与			24 週間投与		
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)	
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)						
1a	26 (57.8)	15 (65.2)	13 (59.1)	14 (60.9)	13 (65.0)	81 (60.9)
1b	19 (42.2)	8 (34.8)	9 (40.9)	9 (39.1)	7 (35.0)	52 (39.1)
IL28B 遺伝子型, n (%)						
CC	1 (2.2)	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.3)	0	4 (3.0)
CT	28 (62.2)	11 (47.8)	17 (77.3)	14 (60.9)	11 (55.0)	81 (60.9)
TT	16 (35.6)	11 (47.8)	4 (18.2)	8 (34.8)	9 (45.0)	48 (36.1)
ベースランの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)*						
平均 (SD)	6.58 (0.50)	6.68 (0.41)	6.41 (0.47)	6.85 (0.28)	6.74 (0.45)	6.64 (0.45)
中央値	6.63	6.76	6.38	6.83	6.78	6.69
最小値 – 最大値	5.37 – 7.34	5.94 – 7.24	5.12 – 7.10	6.12 – 7.45	5.39 – 7.30	5.12 – 7.45
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)						
< 800000 IU/mL	3 (6.7)	0	2 (9.1)	0	1 (5.0)	6 (4.5)
≥ 800000 IU/mL	42 (93.3)	23 (100)	20 (90.9)	23 (100)	19 (95.0)	127 (95.5)
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)						
< 3	27 (71.1)	11 (57.9)	14 (70.0)	17 (89.5)	9 (56.3)	78 (69.6)
≥ 3	11 (28.9)	8 (42.1)	6 (30.0)	2 (10.5)	7 (43.8)	34 (30.4)
欠測	7	4	2	4	4	21
ベースラインの IP-10, n (%)						
< 600 ng/L	25 (58.1)	12 (54.5)	14 (63.6)	14 (63.6)	10 (52.6)	75 (58.6)
≥ 600 ng/L	18 (41.9)	10 (45.5)	8 (36.4)	8 (36.4)	9 (47.4)	53 (41.4)
欠測	2	1	0	1	1	5

*：一元配置分散分析により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

*新薬承認情報提供時に置き換え

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

SVR24 の主要及び副次的解析結果の要約を表 2.7.6.59-8 に示す。

SVR24 達成率は，未治療例全体で 89.7%，前治療無反応例全体で 92.5%であった。両集団共に，SVR24 達成率は DAA 3 剤 + RBV を 12 週間以上投与された被験者で最も高かった。DAA 3 剤 + RBV を 12 週間以上投与された被験者における SVR24 達成率は，未治療例で 93.7%，無反応例で 94.3%であった（p = 0.825）。いずれのグループ間比較においても，SVR24 達成率のグループ間差は統計学的に有意ではなかったが，検討した投与法の中で DAA 3 剤 + RBV の有効性が最も高かったという点において一貫した結果が得られ，その投与法の第 III 相試験への移行が支持された。

表 2.7.6.59-8.　SVR24 の主要及び副次的解析結果（ITT 集団）

	群間の比較 (最初のグループ vs 2 番目のグループ)	SVR24 n/N (%)		ロジスティック回帰[a]		層別で調整した MH 解析[b]	
		最初のグループ	2 番目のグループ	オッズ比 (95% CI)	p 値	差 (95% CI)	p 値
未治療例 3 DAAs + RBV 8 週間投与 vs 未治療例 3 DAAs + RBV 12 週間投与(ABT-450/r 用量 150/100 mg)	A vs. G	70/80 (87.5)	38/40 (95.0)	0.49 (0.09, 2.61)	0.406	–7.30 (–19.43, 4.83)	0.238
未治療例 3 DAAs + RBV 8 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	A vs. [F + G + K + L]	70/80 (87.5)	118/124 (95.2)	0.40 (0.08, 2.02)	0.266	–7.77 (–16.68, 1.14)	0.087
未治療例 3 DAAs + RBV 8 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 24 週間投与	A vs. [H + I + M + N]	70/80 (87.5)	114/123 (92.7)	0.66 (0.18, 2.40)	0.525	–4.29 (–13.69, 5.12)	0.372
未治療例及び治療無反応例 3 DAAs + RBV 12 weeks vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 24 週間投与	[F + G + K + L] vs. [H + I + M + N]	118/124 (95.2)	114/123 (92.7)	1.64 (0.55, 4.92)	0.375	2.55 (–3.89, 8.99)	0.437
未治療例 2 DAA (ABT-267 を含まない) + RBV 12 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	B vs. [F + G + K + L]	34/41 (82.9)	118/124 (95.2)	NA	NA	–12.16 (–25.20, 0.88)	0.068
未治療例 2 DAA (dasabuvir*を含まない) + RBV 12 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	[C + D + J] vs. [F + G + K + L]	110/124 (88.7)	118/124 (95.2)	NA	NA	–6.75 (–13.93, 0.43)	0.065
未治療例 3 DAA 12 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	E vs. [F + G + K + L]	70/79 (88.6)	118/124 (95.2)	NA	NA	–7.13 (–15.77, 1.51)	0.106
未治療例 3 DAAs + RBV 12 あるいは 24 週間投 vs 無反応例 3 DAAs + RBV 12 あるいは 24 週間投与	[F + G + H + I] vs. [K + L + M + N]	149/159 (93.7)	83/88 (94.3)	1.41 (0.37, 5.34)	0.616	0.78 (–6.18, 7.74)	0.825

a. ベースラインでの $\log_{10}$ HCV RNA 量，投与群, IL28B 遺伝子型（CC あるいは 非-CC）, HCV サブタイプ（1a あるいは 非-1a）, 及び 地理的要因（米国あるいは米国以外）を予測因子としたロジスティック回帰分析。

b. IL28B 遺伝子型（CC あるいは非-CC）及び HCV サブタイプ（1a あるいは非-1a）の層別因子を調整した MH 解析。

相互参照：Table 14.2__1.1, Table 14.2__2.3

(a) 至適投与期間の特定

本試験における有効性の主要目的は，未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象として，SVR24 達成率を DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 8 週間併用投与と DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 12 週間併用投与の間で比較することであった（グループ A 対 グループ G）。グループ A 及びグループ G の SVR24 達成率は，それぞれ 87.5%，95.0%であった。この差は統計学的に有意ではなかったが，12 週間投与の方が 8 週間投与よりも優れている傾向が見られる。

一方，未治療例及び前治療無反応例共に，DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与と 24 週間投与の間で有効性に有意な差は認められなかった。DAA 3 剤 + RBV 12 週間投与グループにおける再燃率は低く（未治療例のコホートで 1 例，無反応例のコホートで 0 例），投与期間を 12 週間延長しても再燃率はそれ以上改善しなかったことから，既治療の有無を問わず，12 週間投与に対する 24 週間投与の有効性上の利点はなかったことが本試験の結果から示唆された。無反応例における SVR12 及び SVR24 達成率は，24 週間投与の方が 12 週間投与よりも高かったが，12 週間投与グループ及び 24 週間投与グループの治療不成功はすべて，治療中のウイルス学的 breakthrough であり，投与期間を長くしても回避できなかったと考えられる。

(b) 至適用量の選択

投与法が同じ場合，ABT-450/r の用量間（100 / 100 mg 対 150 / 100 mg 又は 100 / 100 mg 対 200 / 100 mg）で SVR12 及び SVR24 達成率に有意な差は認められなかった。したがって，全般的な有効性を根拠に，第 III 相試験の用量を選択することはできなかった。代わりに，耐性及び安全性解析の結果から ABT-450/r の用量を選択した。

(c) 至適投与法の選択：ABT-267 の影響

ABT-450/r + dasabuvir* + RBV + ABT-267 併用グループ（グループ F 及びグループ G）又は ABT-267 非併用グループ（グループ B）の未治療例を対象に対比較を行った結果，ABT-267 併用グループの方が一貫して良好な成績を示した。グループ［F + G］及びグループ B の SVR24 達成率はそれぞれ 96.2%，82.9%（p = 0.056），SVR12 達成率はそれぞれ 98.7%，85.4%（p = 0.041）であり，ABT-267 により有効性が高まる可能性が示唆された。本試験では，無反応例における ABT-267 の影響は評価しなかった。

(d) 至適投与法の選択：dasabuvir* の影響

dasabuvir* の影響を評価するため，未治療例（グループ［C + D］ 対 グループ［F + G］）及び無反応例（グループ J 対 グループ［K + L］）の両被験者集団で対比較を行った。ABT-450/r の用量が同じ投与グループ間（グループ C 対 グループ F）で比較した結果，dasabuvir* 併用グループの方が良好な成績を示したが（84.6% 対 97.4%，p = 0.090），真の差を検出するための検出力

が乏しかった。投与グループを併合すると検出力は高まるが，ABT-450/r の用量差（グループ C 及びグループ F：100 / 100 mg，グループ G：150 / 100 mg，グループ D 及びグループ J：200 / 100 mg）が交絡因子となり，比較結果の解釈を複雑にしている。ただし，ABT-450/r の用量による有効性へのバイアスは，用量の高い方に有利に働く傾向が見られることから，dasabuvir* と低用量の ABT-450/r を併用投与したときより高い有効性が得られたという結果は，dasabuvir* の真の影響を反映しているものと考えられる。併合グループ間の比較では，dasabuvir* 併用時の方が一貫して良好な成績を示した。

(e) 至適投与法の選択：RBV の影響

未治療例を対象に，DAA 3 剤 12 週間投与の RBV 非併用グループ（グループ E）と RBV 併用グループの間で複数の対比較を行った結果，RBV 併用グループの方が良好な成績を示した。また，グループ E とグループ［F + G］の比較では，SVR12 達成率はそれぞれ 91.1%，98.7%（p = 0.061），SVR24 達成率はそれぞれ 88.6%，96.2%（p = 0.089）であり，RBV 併用グループの方が良好な成績を示した。

2) ウイルス学的治療不成功

未治療例における治療中のウイルス学的治療不成功のほとんどは，DAA 3 剤 + RBV のうち 1 剤を併用しなかった投与グループで認められた（グループ B，グループ［C + D］及びグループ E で各 1 例）。無反応例では，グループ［K + L］の 6.7%，グループ［M + N］の 2.3%に治療中のウイルス学的治療不成功が認められた。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，治療中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。

未治療例の投与完了例における SVR12 評価期間中又は評価期間前の再燃のほとんどは，8 週間投与グループ又は DAA 3 剤 + RBV のうち 1 剤を併用しなかった投与グループで認められた。再燃率は，グループ A が 11.3%，グループ B が 7.9%，グループ［C + D］が 6.6%，グループ［F + G］が 1.3%，グループ［H + I］が再燃例なしであった。無反応例における SVR12 評価期間中又は評価期間前の再燃率は，グループ J が 11.4%，グループ［K + L］が再燃例なし，グループ［M + N］が再燃例なしであった。そのほかに，グループ A の 1 例（1.3%）及びグループ［C + D］の 2 例（2.6%）において SVR24 評価期間中に再燃が認められ，グループ［H + I］の 1 例（1.5%）において SVR24 評価期間後に再燃が認められた。

3) 部分集団解析

部分集団解析の結果，IL28B の遺伝子型，HCV のサブタイプ，人種又はベースライン時の HCV RNA 量を問わず，高い SVR24 達成率が得られた。一方，線維化の程度が F3 以上の被験者では，特に 8 週間投与グループ及び DAA 2 剤のみの投与グループ（すなわち，dasabuvir* 又は ABT-267 非併用グループ）において SVR24 達成率が低かった。また，大部分の投与グループで

は，男性よりも女性，HCV ジェノタイプ 1a よりもジェノタイプ 1b の被験者で SVR24 達成率が高かった。これらのベースライン特性による治療効果への影響については，第 III 相試験でより詳細に検討する。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，治療中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。このことから，ジェノタイプ 1b 感染被験者集団では DAA 3 剤及び RBV をすべて投与する必要はないと考えられ，一部の集団で薬剤数を減らした投与法を検討するという第 III 相試験の方法が支持される。

(a) HCV RNA 量に対する有効性指標の一致率

いずれのグループでも，ほぼすべての被験者（95%を超える）が，その他の有効性評価項目である RVR 及び EOTR を達成した。SVR4 達成率は SVR12 達成率と同程度であり，一致率は 99.0%，SVR4 の SVR12 に対する陽性及び陰性適中率はそれぞれ 98.9%，100.0%であった。SVR12 と SVR24 の一致率は 98.3%であり，SVR12 の SVR24 に対する陽性及び陰性適中率はそれぞれ 98.1%，100.0%であった。

(b) ウイルス学的耐性の結果：

ジェノタイプ 1a 感染被験者 315 例以上及びジェノタイプ 1b 感染被験者 169 例以上から採取したベースラインの検体を用いて，NS3，NS5A 又は NS5B 領域における，投与開始前からの耐性に関連するアミノ酸位置変異の有無を検討した。ベースライン時に認められた耐性関連変異のうち，ウイルス学的治療不成功のリスクを高めると考えられる特定の変異はなかった。

8 週間投与グループ（グループ A）に割付けられ，その後再燃が認められた被験者の大部分では，NS3，NS5A 及び NS5B のいずれの領域にも，耐性関連変異の出現は認められなかった。一方，投与中に HCV RNA 量の再増加又は投与 12 週時以降に再燃が認められた被験者のほとんどで，投与された治験薬の選択圧による既知の変異の出現が認められた。

ジェノタイプ 1a 感染被験者において，ウイルス学的治療不成功の時点で最も保有率の高かった NS3 領域の変異は，V36A/M + R155K，V36A/M + Y56H + D168V，Y56H + D168V，R155K，D168A，D168V 及び D168Y であった。R155K 単独又は R155K + V36A 若しくは R155K + V36M は，主に ABT-450 100 mg 併用グループの被験者で認められたことから，高用量の ABT-450 では R155K 変異の出現が抑えられる可能性が示された。ウイルス学的治療不成功の時点で高頻度に認められた NS3 領域の変異のうち，D168V の保有率は投与終了後 24 週時点までに 51.4%から 14.7%に低下し，投与終了後 48 週時点では検出限界未満となった。R155K 変異は，投与終了後 24 週及び 48 週時点で持続していた。ジェノタイプ 1a 感染被験者において，ウイルス学的治療不成功の時点で最も保有率の高かった NS5A 領域の変異は M28T，M28V，Q30R 及び Y93N であり，NS5B 領域の変異は M414T 及び S556G であった。NS5A 及び NS5B 領域の変異は，ウイルス学的治療不成功の時点以降，投与終了後 24 週及び 48 週時点でもほぼ同程度の保有率を維持していた。いずれの被験者でも，ウイルス学的治療不成功の時点で，RBV 耐性に関連する NS5B 多型の T390I 及び F415Y は認められなかった。

（4） 安全性の結果

1） 曝露状況

コホート 1 及び 2 の DAA，リトナビル及び RBV の投与期間の中央値をそれぞれ表 2.7.6.59-9 及び表 2.7.6.59-10 に投与グループ別に示す。

投与期間の中央値は 8 週間投与グループで 56 日，全 12 週間投与グループで 84 日，全 24 週間投与グループで 168 日であった。

表 2.7.6.59-9.　投与期間の要約：コホート 1（安全性解析対象集団）

投与期間	投与期間の中央値(日)								
	未治療群								
	8 週間投与	12 週間投与						24 Weeks	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C (N = 39)	D (N = 40)	E (N = 79)	F (N = 39)	G (N = 40)	H (N = 40)	I (N = 40)
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV
DAA 投与	56	84	84	84	84	84	84	168	168
リトナビル投与	56	84	84	84	84	84	84	168	168
RBV 投与	56	84	84	84	--	84	84	168	168

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.3.1

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-10.　治験薬投与期間の要約：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	投与期間の中央値（日）				
	前治療無反応群				
	12 週間投与			24 週間投与	
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV
DAA 投与	84	84	84	168	168
リトナビル投与	84	84	84	168	168
RBV 投与	84	84	84	168	168

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.3.1

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.59-11 に示す。

無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（N = 571）。このうち，438 例が未治療例，133 例が無反応例であった。

RBV の投与変更に至った有害事象に関するグループ［F + G］とグループ A（それぞれ未治療例を対象とした DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与グループと 8 週間投与グループ）の対比較及び少なくとも DAA と関連あるかもしれない有害事象に関するグループ［H + I］（未治療例を対象とした DAA 3 剤 + RBV の 24 週間投与グループ）とグループ［M + N］（無反応例を対象とした DAA 3 剤 + RBV の 24 週間投与グループ）の対比較において，統計学的に有意な差が認められた。

大部分の未治療例（89.0%）及び無反応例（88.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の事象は少なかった（未治療例で 3.9%，無反応例で 2.3%）。検討したいずれの投与法でも，高度又は重篤な有害事象の発現率が低かったほか，有害事象による治験薬の投与中止率も低く，忍容性はおおむね良好であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え