表 2.7.6.59-11.　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

N (%)

投与期間	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
有害事象	67 (83.8)	36 (87.8)	71 (89.9)	68 (86.1)	71 (89.9)	77 (96.3)	390 (89.0)	42 (93.3)	39 (86.7)	37 (86.0)	118 (88.7)
DAA との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象[a]	58 (72.5)	29 (70.7)	53 (67.1)	51 (64.6)	57 (72.2)	68 (85.0)*	316 (72.1)	35 (77.8)	30 (66.7)	28 (65.1)	93 (69.9)
高度の有害事象	3 (3.8)	0	3 (3.8)	5 (6.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	17 (3.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (2.3)
重篤な有害事象	0	0	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (1.4)	0	0	2 (4.7)	2 (1.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.8)	3 (3.8)	7 (1.6)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	2 (1.5)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	5 (1.1)	0	0	0	0

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-11.　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
RBV の用量調節を必要とした有害事象	2 (2.5)**	2 (4.9)	4 (5.1)	0**	9 (11.4)	10 (12.5)	27 (6.2)	3 (6.7)	1 (2.2)	3 (7.0)	7 (5.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡 [b]	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	2 (0.5)	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)

*：P ≤ 0.05. グループ[M + N] との有意差

**：P ≤ 0.05, グループ [F + G] との有意差

a.　治験責任医師による治験薬との因果関係の評価

b.　治験薬の投与に関連しない死亡も含む。

相互参照：Table 14.3__1.1.4, Table 14.3__1.2.1, Table 14.3__1.2.3, Table 14.3__1.2.4, Table 14.3__1.2.6, Table 14.3__1.2.7, Table 14.3__1.2.13, Table 14.3__1.2.15, Table 14.3__1.2.17, Table 14.3__1.2.18

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.59-12 に示す。

未治療例及び無反応例においてよく見られた有害事象は，疲労（未治療例 30.1%，無反応例 24.8%）及び頭痛（未治療例 29.2%，無反応例 31.6%）であった。本試験全体の有害事象プロファイルは，ABT-450/r を他の DAA 及び RBV と併用した過去の試験結果と類似していた。

重要ないずれの対比較でも，おおむね類似する有害事象プロファイルが得られた。有害事象の発現率は DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与時と比較して 24 週間投与時に高く，また，不眠症の発現率は DAA 3 剤の RBV 非併用時と比較して RBV 併用時に高かった。

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%) 未治療群 8 週間投与 A (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 B (N = 41) ABT-450/r + dasabuvir*+ RBV	未治療群 12 週間投与 C + D (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	未治療群 12 週間投与 E (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	未治療群 12 週間投与 F + G (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 24 週間投与 H + I (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 合計 (N = 438)	前治療反応群 12 週間投与 J (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	前治療反応群 12 週間投与 K + L (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療反応群 24 週間投与 M + N (N = 43) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療反応群 合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
有害事象	67 (83.8)	36 (87.8)	71 (89.9)	68 (86.1)	71 (89.9)	77 (96.3)	390 (89.0)	42 (93.3)	39 (86.7)	37 (86.0)	118 (88.7)
血液およびリンパ系障害											
貧血	5 (6.3)	1 (2.4)	3 (3.8)	1 (1.3)	7 (8.9)	6 (7.5)	23 (5.3)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.7)	8 (6.0)
耳および迷路障害											
耳鳴	1 (1.3)	3 (7.3)	0	1 (1.3)	0	3 (3.8)	8 (1.8)	0	0	0	0
胃腸障害											
腹部膨満	0	1 (2.4)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	5 (6.3)	13 (3.0)	0	2 (4.4)	0	2 (1.5)
腹痛	1 (1.3)	3 (7.3)	4 (5.1)	3 (3.8)	3 (3.8)	7 (8.8)	21 (4.8)	1 (2.2)	6 (13.3)	0	7 (5.3)
上腹部痛	0	2 (4.9)	5 (6.3)	3 (3.8)	4 (5.1)	4 (5.0)	18 (4.1)	0	1 (2.2)	2 (4.7)	3 (2.3)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%) 未治療群 8 週間投与 A (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 B (N = 41) ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 C + D (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	未治療群 12 週間投与 E (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	未治療群 12 週間投与 F + G (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 24 週間投与 H + I (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 合計 (N = 438)	前治療無反応群 12 週間投与 J (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	前治療無反応群 12 週間投与 K + L (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 24 週間投与 M + N (N = 43) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
胃腸障害（続き）											
便秘	3 (3.8)	1 (2.4)	5 (6.3)	5 (6.3)	1 (1.3)	9 (11.3)	24 (5.5)	2 (4.4)	1 (2.2)	4 (9.3)	7 (5.3)
下痢	8 (10.0)	10 (24.4)	8 (10.1)	13 (16.5)	10 (12.7)	11 (13.8)	60 (13.7)	7 (15.6)	8 (17.8)	8 (18.6)	23 (17.3)
口内乾燥	4 (5.0)	0	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	11 (2.5)	1 (2.2)	2 (4.4)	2 (4.7)	5 (3.8)
消化不良	7 (8.8)	1 (2.4)	9 (11.4)	2 (2.5)	4 (5.1)	6 (7.5)	29 (6.6)	2 (4.4)	2 (4.4)	2 (4.7)	6 (4.5)
鼓腸	0	1 (2.4)	4 (5.1)	4 (5.1)	2 (2.5)	1 (1.3)	12 (2.7)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (1.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	0	2 (2.5)	3 (3.8)	2 (2.5)	2 (2.5)	10 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	4 (9.3)	6 (4.5)
悪心	12 (15.0)	7 (17.1)	16 (20.3)	11 (13.9)	19 (24.1)	20 (25.0)	85 (19.4)	6 (13.3)	9 (20.0)	8 (18.6)	23 (17.3)
嘔吐	7 (8.8)	4 (9.8)	4 (5.1)	4 (5.1)	4 (5.1)	4 (5.0)	27 (6.2)	4 (8.9)	4 (8.9)	3 (7.0)	11 (8.3)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
投与期間	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir*+ 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
一般・全身障害および投与部位の状態											
無力症	7 (8.8)	1 (2.4)	8 (10.1)	5 (6.3)	3 (3.8)	12 (15.0)	36 (8.2)	10 (22.2)	4 (8.9)	4 (9.3)	18 (13.5)
胸痛	0	1 (2.4)	2 (2.5)	0	1 (1.3)	4 (5.0)	8 (1.8)	1 (2.2)	3 (6.7)	0	4 (3.0)
悪寒	4 (5.0)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	11 (2.5)	1 (2.2)	0	2 (4.7)	3 (2.3)
疲労	29 (36.3)	13 (31.7)	22 (27.8)	16 (20.3)	22 (27.8)	30 (37.5)	132 (30.1)	12 (26.7)	12 (26.7)	9 (20.9)	33 (24.8)
易刺激性	1 (1.3)	4 (9.8)	5 (6.3)	5 (6.3)	1 (1.3)	10 (12.5)	26 (5.9)	7 (15.6)	2 (4.4)	3 (7.0)	12 (9.0)
肝胆道系障害											
黄疸	3 (3.8)	0	1 (1.3)	0	3 (3.8)	3 (3.8)	10 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.3)	5 (3.8)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
感染症および寄生虫症											
インフルエンザ	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (1.4)	1 (2.2)	3 (6.7)	0	4 (3.0)
鼻咽頭炎	4 (5.0)	3 (7.3)	4 (5.1)	8 (10.1)	7 (8.9)	7 (8.8)	33 (7.5)	2 (4.4)	4 (8.9)	3 (7.0)	9 (6.8)
口腔ヘルペス	2 (2.5)	0	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)	10 (2.3)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.7)	8 (6.0)
鼻炎	1 (1.3)	0	5 (6.3)	2 (2.5)	0	0	8 (1.8)	0	1 (2.2)	0	1 (0.8)
副鼻腔炎	4 (5.0)	0	7 (8.9)	2 (2.5)	5 (6.3)	3 (3.8)	21 (4.8)	1 (2.2)	2 (4.4)	3 (7.0)	6 (4.5)
歯感染	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	4 (5.1)	4 (5.0)	11 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (1.5)
上気道感染	5 (6.3)	1 (2.4)	5 (6.3)	5 (6.3)	4 (5.1)	5 (6.3)	25 (5.7)	3 (6.7)	4 (8.9)	0	7 (5.3)
尿路感染	4 (5.0)	3 (7.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	6 (7.5)	16 (3.7)	2 (4.4)	3 (6.7)	2 (4.7)	7 (5.3)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
臨床検査											
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.5)	0	1 (2.2)	4 (9.3)	5 (3.8)
代謝および栄養障害											
食欲減退	8 (10.0)	1 (2.4)	5 (6.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (7.5)	26 (5.9)	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.3)	5 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害											
関節痛	2 (2.5)	2 (4.9)	6 (7.6)	7 (8.9)	5 (6.3)	9 (11.3)	31 (7.1)	3 (6.7)	5 (11.1)	7 (16.3)	15 (11.3)
背部痛	2 (2.5)	1 (2.4)	3 (3.8)	4 (5.1)	2 (2.5)	5 (6.3)	17 (3.9)	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (9.3)	8 (6.0)
筋痙縮	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	5 (6.3)	2 (2.5)	13 (3.0)	2 (4.4)	0	0	2 (1.5)
筋肉痛	4 (5.0)	3 (7.3)	5 (6.3)	2 (2.5)	3 (3.8)	9 (11.3)	26 (5.9)	5 (11.1)	4 (8.9)	6 (14.0)	15 (11.3)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%) 未治療群 8 週間投与 A (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 B (N = 41) ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 C + D (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	未治療群 12 週間投与 E (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	未治療群 12 週間投与 F + G (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 24 週間投与 H + I (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 合計 (N = 438)	前治療無反応群 12 週間投与 J (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	前治療無反応群 12 週間投与 K + L (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 24 週間投与 M + N (N = 43) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
筋骨格系および結合組織障害（続き）											
四肢痛	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (3.8)	8 (1.8)	0	3 (6.7)	0	3 (2.3)
神経系障害											
注意力障害	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	9 (11.3)	17 (3.9)	3 (6.7)	3 (6.7)	3 (7.0)	9 (6.8)
浮動性めまい	5 (6.3)	7 (17.1)	2 (2.5)	4 (5.1)	3 (3.8)	8 (10.0)	29 (6.6)	4 (8.9)	1 (2.2)	4 (9.3)	9 (6.8)
味覚異常	2 (2.5)	1 (2.4)	3 (3.8)	2 (2.5)	3 (3.8)	4 (5.0)	15 (3.4)	0	4 (8.9)	4 (9.3)	8 (6.0)
頭痛	28 (35.0)	13 (31.7)	23 (29.1)	15 (19.0)	21 (26.6)	28 (35.0)	128 (29.2)	15 (33.3)	13 (28.9)	14 (32.6)	42 (31.6)
嗜眠	0	0	2 (2.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	4 (0.9)	1 (2.2)	3 (6.7)	2 (4.7)	6 (4.5)
記憶障害	0	0	1 (1.3)	3 (3.8)	0	5 (6.3)	9 (2.1)	1 (2.2)	0	2 (4.7)	3 (2.3)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
投与期間	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir*+ 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 +dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
神経系障害（続き）											
錯感覚	0	0	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	7 (1.6)	1 (2.2)	0	5 (11.6)	6 (4.5)
精神障害											
異常な夢	1 (1.3)	2 (4.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (6.3)	12 (2.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (2.3)
不安	2 (2.5)	2 (4.9)	0	3 (3.8)	4 (5.1)	6 (7.5)	17 (3.9)	4 (8.9)	1 (2.2)	3 (7.0)	8 (6.0)
抑うつ気分	1 (1.3)	3 (7.3)	1 (1.3)	0	0	0	5 (1.1)	0	2 (4.4)	1 (2.3)	3 (2.3)
うつ病	3 (3.8)	3 (7.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	12 (15.0)	25 (5.7)	2 (4.4)	5 (11.1)	1 (2.3)	8 (6.0)
不眠症	10 (12.5)	8 (19.5)	9 (11.4)	6 (7.6)	16 (20.3)	20 (25.0)	69 (15.8)	8 (17.8)	6 (13.3)	7 (16.3)	21 (15.8)
睡眠障害	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (2.5)	3 (0.7)	0	4 (8.9)	2 (4.7)	6 (4.5)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
呼吸器，胸郭および縦隔障害											
咳嗽	12 (15.0)	5 (12.2)	11 (13.9)	2 (2.5)	8 (10.1)	12 (15.0)	50 (11.4)	7 (15.6)	3 (6.7)	9 (20.9)	19 (14.3)
呼吸困難	8 (10.0)	3 (7.3)	4 (5.1)	1 (1.3)	5 (6.3)	8 (10.0)	29 (6.6)	4 (8.9)	3 (6.7)	3 (7.0)	10 (7.5)
労作性呼吸困難	2 (2.5)	0	3 (3.8)	0	4 (5.1)	9 (11.3)	18 (4.1)	0	0	2 (4.7)	2 (1.5)
口腔咽頭痛	3 (3.8)	0	4 (5.1)	0	1 (1.3)	4 (5.0)	12 (2.7)	2 (4.4)	4 (8.9)	2 (4.7)	8 (6.0)
副鼻腔うっ血	4 (5.0)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	8 (1.8)	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害											
脱毛症	0	0	0	2 (2.5)	0	6 (7.5)	8 (1.8)	0	0	4 (9.3)	4 (3.0)
皮膚乾燥	4 (5.0)	3 (7.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (5.1)	6 (7.5)	21 (4.8)	6 (13.3)	4 (8.9)	4 (9.3)	14 (10.5)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
投与期間	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + 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	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
皮膚および皮下組織障害（続き）											
そう痒症	12 (15.0)	3 (7.3)	8 (10.1)	3 (3.8)	6 (7.6)	11 (13.8)	43 (9.8)	6 (13.3)	7 (15.6)	6 (14.0)	19 (14.3)
全身性そう痒症	2 (2.5)	5 (12.2)	0	1 (1.3)	4 (5.1)	3 (3.8)	15 (3.4)	5 (11.1)	0	1 (2.3)	6 (4.5)
発疹	10 (12.5)	2 (4.9)	6 (7.6)	6 (7.6)	11 (13.9)	15 (18.8)	50 (11.4)	2 (4.4)	4 (8.9)	6 (14.0)	12 (9.0)

相互参照：Tables 14.3__1.3.1 - 14.3__1.3.3, Table 14.3__1.5.1, Table 14.3__1.5.3, Table 14.3__1.5.4, Table 14.3__1.5.18

*新薬承認情報提供時に置き換え

因果関係の否定できない有害事象

治験責任医師により DAA との因果関係があると判断された主な有害事象（未治療例又は無反応例のいずれかで発現率が 10.0%以上）は，頭痛（未治療 21.0%，無反応例 25.6%，以下同順），疲労（24.9%，18.0%），悪心（15.5%，13.5%），不眠症（10.7%，11.3%），下痢（8.7%，11.3%），無力症（6.6%，12.8%）及びそう痒症（6.6%，11.3%）であった。

DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された有害事象のうち，重要な 10 件の対比較で 5.0%以上のグループ間差は，因果関係を考慮しない有害事象の発現率のグループ間差とおおむね同程度であった。

(b) 死亡に至った有害事象

試験期間中，死亡例は認められなかった。3 例が，治験薬の最終投与後 60 日以降に，DAA と関連なし又は多分関連なしと判断される事象により死亡した。

(c) 重篤な有害事象

試験期間中，8 例（1.4%）に重篤な有害事象が認められ，このうち 1 件（関節痛）は治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

(d) 中止に至った有害事象

9 例（1.6%）に，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，2 例以上に認められた特定の事象（基本語）はなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

胆嚢関連及び発疹関連の事象を特に重要な有害事象として評価した。DAA による安全性上の問題として胆嚢炎が発現する可能性があること，また，RBV などの HCV 治療薬による安全性上の問題として発疹が特定されていることを考慮し，これらの事象を特に注目すべき有害事象に設定した。胆嚢関連の有害事象は SMQ，発疹関連の有害事象は CMQ を用いて評価した。3 例（0.5%）において，「胆嚢関連障害（SMQ）」に該当する有害事象が 1 件以上認められたが，このうち治験責任医師により DAA と関連ありと判断された事象はなかった。したがって，本試験では，胆嚢関連の事象との関連を示唆する結果は得られなかった。

皮膚の有害事象については，155 例において，「薬剤誘発性発疹（CMQ）」に該当する有害事象が 1 件以上認められた。未治療例及び無反応例の両被験者集団でよく見られた事象は，発疹，そう痒症及び全身性そう痒症であった。これらの事象はほとんどが軽度であり，大部分が治験責任医師により DAA 及び / 又は RBV と関連があるかもしれない又は多分関連ありと判断された。1 例が全身性そう痒症により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与後，高度又は生命

を脅かす発疹事象は認められなかった。発疹及びそう痒症は RBV による既知の有害事象であり，RBV 併用グループと比較して RBV 非併用グループで当該 CMQ の発現例数が少なかったことからも RBV との関連が示唆される。これらの皮膚の有害事象のうち何割程度が DAA に起因していたかを確認するには，RBV 併用及び非併用下で DAA を投与する，より大規模な試験が必要である。

3） 臨床検査値

ヘモグロビン，好中球絶対数及び肝機能検査を特に重要な臨床検査項目として評価した。

貧血は RBV による毒性として広く認識されており，HCV の DAA として上市されている boceprevir 及びテラプレビルでも報告されている。本試験中にグレード 2 以上のヘモグロビン値を示した被験者の割合はいずれのグループでも低く，グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。2 例が貧血又はヘモグロビン減少により治験薬の投与を中止した。RBV の特徴的な毒性の 1 つに溶血性貧血があることから，DAA 併用療法自体がヘモグロビン値にどの程度の影響を及ぼすかを確認するには，RBV 併用及び非併用下で DAA を投与する，より大規模な試験が必要である。

DAA と pegIFN の併用投与による先行試験で得られた結果を踏まえ，好中球減少症を重要な臨床検査値異常として評価した。今回の試験結果によると，インターフェロン非併用下では，DAA の投与と好中球数減少との間に関連性はないことが示唆される。

第 III 相試験の実施前に行った DAA 3 剤併用時に，無症候性の血清 ALT 上昇が認められたことから，臨床開発を進める上で，この異常の解明を重要事項に位置付けることとした。また，ABT-450 はビリルビントランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（以下「OATP1B1」）の阻害剤であることが知られており，ABT-450 投与時に一過性の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）増加が認められている。高ビリルビン血症は，RBV 投与時に見られる溶血との関連も疑われた。

HCV の複製阻害作用に伴う肝細胞損傷の改善を反映して，すべてのグループで ALT 及び AST の平均値が低下した。6 例（1.1%）において，無症候性のグレード 3 の ALT 上昇が認められた。このうち 1 例では，ベースラインと比較して ALT 値は低下したものの，投与 3 日目にもグレード 3 のままであった。これらの ALT 上昇はいずれも処置なく消失し，治験薬の投与中断や中止に至ったものはなかった。Hy's Law の基準に該当する症例はなかった。ベースライン後に ALT 値が最低値に達した後，グレード 3 の ALT 上昇が認められた被験者の割合は，ABT-450/r 200 / 100 mg 投与時（4/85 例，4.7%）が 150 / 100 mg 投与時（1/322 例，0.3%）又は 100 / 100 mg 投与時（1/164 例，0.6%）より高く，ABT-450 曝露量との関連が示唆された。そのほかに特定された危険因子はなかった。以上の結果から，ABT-450/r の用量を 1 日あたり 200 / 100 mg 未満に設定することで，グレード 3 の ALT 上昇の発現率を低くできると考えられる。ALT 値が Temple's quadrant（総ビリルビンの最大値が基準値上限［以下「ULN」］の 2 倍未満）に該当した被験者は 4 例，Hy's quadrant（総ビリルビンの最大値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者は 2 例であり，このうち potential Hy's Law case と判定された被験者はいなかった。

総ビリルビンの平均値は，いずれのグループでもベースラインと比較して投与 1 週時に増加したが，以降は改善した。RBV 併用グループと比較して RBV 非併用グループで投与 1 週時の増加幅が小さかったことから，高ビリルビン血症の発現機序として ABT-450 によるトランスポーター阻害と RBV による溶血の両者が関与していると考えられる。治療中にグレード 3 の総ビリルビン値を示した 11 例中 4 例に症候性の関連事象が認められ，2 例が治験薬の投与を中止又は中断した。これらの増加のほとんどは投与開始後 15 日以内に認められ，投与を継続したまま減少した。

アルカリホスファターゼ値は試験期間をとおしてベースライン付近で推移し，治験薬の投与後，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

残りの血液学的検査項目（ヘモグロビン及び好中球絶対数以外）及び血液生化学的検査項目（肝機能検査以外）の平均変化量は小さく，臨床的に重要な変動ではなかった。尿検査値，バイタルサイン及び心電図データを検討した結果，臨床的に意味のある差は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

ABT-450/r の用量増加に伴い，用量比を上回る ABT-450 濃度の増加が認められた。DAA，リトナビル及び RBV の濃度は，HCV 感染被験者の未治療例と既治療例で同程度であった。RBV は，DAA 及びリトナビルの濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

(6) 患者報告アウトカムの結果：

SF-36® のバージョン 2（以下「SF-36v2」），5 項目，5 段階の質問に回答する EuroQol 調査票（以下「EQ-5D-5L」）及び HCV 患者用の患者報告アウトカム評価ツール（以下「HCV-PRO」）を用いて患者報告アウトカムを評価した結果，投与終了時までに有意な改善は認められなかった。SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコア及び HCV-PRO の総スコアは，投与終了後 24 週時点でベースラインと比較して改善した。

(7) 結論

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1 感染患者の未治療例及び前治療無反応例を対象として，RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r を ABT-267 及び / 又は dasabuvir* と併用投与したとき，有害事象による中止率は低く，忍容性はおおむね良好であった。検討したいずれの投与法でも，大部分の被験者が SVR24 を達成した。未治療例及び無反応例の両コホート共に，SVR12 及び SVR24 達成率は ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV の併用投与時に最も高かった。SVR を達成する可能性は 12 週間投与で最も高く，投与期間を 12 週間から 24 週間に延長しても，SVR 達成率の上昇は見られなかった。ABT-450/r の用量については，検討したいずれの用量でも同程度の有効性が示されたが，耐性の解析の結果，R155K 変異の抑制という点では 150/100 mg 以上の用量でより有効であることが示唆された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

部分集団解析において，一貫した傾向又は治療不成功の予測因子はほとんど確認されていないが，ジェノタイプ 1b 感染被験者では，検討した投与法（RBV 非併用時を含む）を問わず，一貫して高い有効性が得られると考えられる。

重篤な有害事象又は投与中止に至った事象の発現率は，すべての投与法で低かった。安全性プロファイルは，未治療例と既治療例で類似していた。無症候性のグレード 3 の ALT 上昇の発現率は低かったが，ABT-450/r の 1 日投与量が 200/100 mg の場合，発現率が上昇する可能性がある。 dasabuvir* 又は ABT-267 の非併用時には，安全性及び忍容性に意味のある差は認められなかったが，RBV の非併用時には，一部の有害事象の発現率が低く，ヘモグロビン減少も少なかった。したがって，ジェノタイプ 1b 感染被験者など，より少ない種類の抗ウイルス薬で治療効果が得られると考えられる集団では，RBV 非併用下での投与法を検討することは妥当である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.60 M[redacted]-389 試験（5.3.5.1-5 項）［参考資料］

2.7.6.60.1 試験方法

表 2.7.6.60-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT−450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（43 施設） /米国，オーストリア，ベルギー，イタリア，ポルトガル，プエルトリコ，スウェーデン，スイス，オランダ，トルコ	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
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 1 月 16 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 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，ABT-450/r /ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの安全性を RBV 併用時と非併用時との間で比較すること，並びに両群の SVR12 達成率（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の HCV RNA が定量限界下限｛以下「LLOQ」｝未満］を認めた被験者の割合）をテラプレビル + ペグインターフェロン（以下「pegIFN」） + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証することであった。 本試験の副次的目的は，ABT-450/r /ABT-267 及び dasabuvir* の併用投与終了時にヘモグロビン量が基準値下限（以下「LLN」）未満に減少した被験者の割合を RBV 併用時と非併用時との間で比較すること，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率に対する，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r /ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間併用投与時の SVR12 達成率の優越性を検証すること，SVR12 達成率について，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間併用投与に対する，RBV 非併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間併用投与の非劣性を検証すること，並びに治療中にウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合及び治療後に再燃を認めた被験者の割合を投与群別に要約することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の予定登録症例数は約 210 例であり，187 例が無作為化され，186 例（投与群 1：91 例，投与群 2：95 例）が治験薬を 1 回以上投与された。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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 に感染している既治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）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，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV サブジェノタイプ 1b に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回り，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していない（例えば，Metavir スコア ≤3 又は Ishak スコア ≤4）又はフィブロテスト®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，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない pegIFN / RBV 既治療の HCV サブジェノタイプ 1b 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir* 併用投与を評価する第 III 相，非盲検，無作為化，多施設共同試験であった。

約 45 施設において，約 210 例の成人 HCV サブジェノタイプ 1b 感染被験者を投与群 1（ABT-450/r /ABT-267, dasabuvir* 及び RBV）又は投与群 2（ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir*）に 1：1 の比で無作為に割付けた。投与群は以下のとおりであった。

- 投与群 1：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + 体重換算用量 RBV を 12 週間投与した。
- 投与群 2：ABT-450/r / ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回を 12 週間投与した。

RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1 日 1000mg 又は 1200 mg を 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg/1 日を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1 日 1200 mg/1 日を 1 日 2 回投与）。

試験期間は，12 週間の治療期と 48 週間の後観察期を合わせて最長 60 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

前治療 pegIFN / RBV に対する無効の種類に応じて被験者を層別化した（無反応例，無効例 / 部分反応例及び再燃例）。無反応例を 80 例以上登録するため，無効例 / 部分反応例 + 再燃例の登録例数の上限を投与群 1 と投与群 2 で計 130 例とした。また，再燃例の登録例数を最大 60 例（全登録例数の約 30%）とした。

pegIFN / RBV に対する反応を以下の定義に従って分類した。

- 無反応例：HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 12 週間以上投与したが，投与 12 週時の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ 国際単位（以下「IU」）/mL 未満であった被験者。投与 10 週後から 16 週後に治療効果なしと判断された被験者は，本基準に該当するものとした。
- 無効例 / 部分反応例：HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 20 週間以上投与し，投与 12 週時の 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 が検出可能であった被験者。投与 10 週後から 16 週後に治療効果なしと判断された被験者は，本基準に該当するものとした。
- 再燃例：HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 36 週間以上投与し，投与終了時に HCV RNA 量が検出不能であったが，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。

治験薬を 1 回以上投与された全被験者を対象に，治験薬の最終投与後も，安全性，HCV RNA，ウイルス耐性変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」）の評価結果を 48 週間にわたり調査した。

すべての被験者が投与終了後 12 週時の来院を完了した時点又は本試験を中止した時点で主解析を実施した。主解析の対象データは，適宜データクリーニングを行った後に固定した。投与終了後 12 週以降に収集したデータは，新たなバージョンのデータベースに追加し，試験終了時にクリーニング・固定した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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/ Ritonavir/ ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	75 mg/ 50 mg/ 12.5 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
RBV	[redacted] or [redacted] [redacted][a]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	25 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
ABT-450	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
Ritonavir	Abbott/AbbVie	経口	カプセル剤	100 mg	[redacted]

a 試験期間中，[redacted]が[redacted]及び[redacted]に対して製造した。[redacted]は[redacted]を買収した。RBV 錠は市販品を封入に使用した（[redacted]製：lots [redacted]，[redacted]，[redacted]製：lots [redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）。

治療期間：
治験薬（ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir*，RBV 併用又は非併用）を 12 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：

治療期及び後観察期中のすべての来院時に，HCV RNA 量（単位：log_{10} IU/mL）を測定した。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成しなかった被験者について次の評価を行い，表にまとめた。

1）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関連する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決定により確認された各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評価ツール（以下「HCV-PRO」）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。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36®のバージョン 2（以下「SF-36v2」）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測定した ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV の血漿中濃度を被験者及び投与群別に示した。治験薬の最終投与時刻も記録した。

安全性：

有害事象，身体的所見，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：

有効性評価項目はすべて，intent-to-treat（以下「ITT」）集団の HCV ジェノタイプ 1b 有効性解析対象例について解析した。ITT 集団で ABT-450/r / ABT-267 に割付けられ，投与を受けた HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を有効性解析対象とした。

主要評価項目及び副次的評価項目における多重性を調整するため，固定順検定を行った。主要評価項目は以下のとおりとした。

1. 投与群 2 の，既存対照であるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性（投与群 2 の SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 64%を上回った場合，非劣性が示されたこととした）。
2. 投与群 1 の，既存対照であるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性（投与群 1 の SVR_{12} 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 64%を上回った場合，非劣性が示されたこととした）。

各群の SVR12 を達成した被験者の割合（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。点推定値が 100%の場合は，Wilson score 法により調整した 95%信頼区間を算出した。各群で主要評価項目を実証するためには，SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 64%を上回ることとした。

主要評価項目である投与群 2 の SVR_{12} 達成率の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性が達成された場合のみ，順位 2 の主要評価項目である投与群 1 の SVR_{12} 達成率の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性の検定を行った。

引き続いて，以下に示す有効性の副次的評価項目について固定順検定を行った。

1. 投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合を，RBV 併用下での ABT-450/r / ABT-267 及びdasabuvir* 併用投与と RBV 非併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与との間で比較。

2. SVR12：投与群 1 の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。信頼区間下限値が 75%を上回った場合に，優越性が示されたこととした。
3. SVR12：投与群 2 の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。信頼区間下限値が 75%を上回った場合に，優越性が示されたこととした。
4. SVR12：非劣性マージンを–10.5%に設定した場合の，投与群 2 の投与群 1 に対する非劣性。

順位 2 の主要評価項目が達成された場合のみ，順位 1 の副次的評価項目である投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合における，RBV 併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与と RBV 非併用下での ABT-450/r / ABT-267 及びdasabuvir* 併用投与との比較の検定を行った。その他の副次的評価項目についても同様に，1 つ上の順位の評価項目が達成された場合のみ，次の評価項目の検定を行った。

副次的評価項目のうち，各群における治療中にウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合及び治療後に再燃を認めた被験者の割合については，固定順検定の対象外とした。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成できず，主要なウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）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決定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標準配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された各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た。3）母集団の塩基配列決定で最も高頻度に認められたアミノ酸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変異を要約した。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，非疾患特異的な HRQoL，HCV 特異的な機能及び福祉，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，コンポーネント・サマリースコア / 総スコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアを用いて解析した。各 PRO 指標のベースラインからの変化量を集計し，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

また，HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコアについて，ベースラインから治療中の最終来院時までの減少量が臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）に達しなかった被験者の割合を投与群間で比較した。HCV-PRO の総スコア及び EQ-5D-5L の HRQoL スコアの MID は，SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアの減少量（5 点）をアンカー（anchor）とした受信者操作特性曲線により同定した。

薬物動態：

最終投与時点と各被験者の ABT-450，リトナビル, dasabuvir* , dasabuvir* の代謝物[redacted]，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度とを表にまとめた。

安全性：

有害事象が報告された被験者数とその割合を 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，Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。また，各群で有害事象が報告された被験者数を重症度別（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から治療期中の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し，投与群を要因とする分散分析を用いて投与群間で比較した。また，臨床的に意味のある（以下「PCS」）臨床検査値及びバイタルサインの基準を事前に設定し，同基準に該当する被験者を特定した。治療期中に同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

2.7.6.60.2 成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.60-2 に要約する。

計 324 例がスクリーニング検査を受け，このうち 137 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組入れ基準への不適合（94.2%）であった。したがって，43 施設において 187 例が登録された。187 例中 186 例が治験薬を 1 回以上投与された。DAA 3 剤 + RBV 群の 1 例が，無作為化後に，治験責任医師により本試験への参加に不適切であると判断され，治験薬を 1 回も投与されなかった。当該被験者は治験薬投与中止例及び治験中止例として集計している。治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，DAA 3 剤 + RBV 群の 2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。その他に，理由（ウイルス学的治療不成功を含む）を問わず，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。その他の理由であるホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。登録された 187 例中 180 例が，2014 年 1 月 16 日時点で試験を継続中であった。

表 2.7.6.60-2. 被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

	投与群		
	3-DAA + RBV	3-DAA	合計
無作為化	92	95	187
投与	91	95	186
治験薬の投与状況			
投与完了	89	95	184
投与の中止	3[a]	0	3[a]
治験の状況			
治験を完了	3	2	5
治験を中止	2[a]	0	2
継続中	87	93	180
ITT GT1b 有効性の部分集団[b]	88	91	179

a. 3-DAA + RBV 投与群の被験者（症例番号 10202）は無作為化されたが治験薬の投与は受けておらず，治験薬の投与中止，治験の中止の両方に含まれている。

b. 無作為化され治験薬の投与を受けた被験者の 7 例が ITT GT1b 有効性の部分集団から除外した。7 例のうち，3 例（症例番号：10003, 10005, 10007]）は HCV GT1a 感染被験者，3 例は（症例番号：10010, 10014, 10015）GT1b 感染被験者であったが，治験実施計画書改訂（No. 5）の前に登録されたために ABT-450/r/ABT-267 を投与されなかった，残りの 1 例（症例番号 10171）は中央検査機関での HCV のサブタイプの同定ができなかった。

相互参照: Table 14.1__1, Appendix 16.2__2.2

無作為化後に治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 集団及び安全性解析対象集団とした（N = 186）。有効性の解析は，ITT 集団の HCV サブジェノタイプ 1b 有効性解析対象例について実施した（N = 179）。無作為化後に治験薬を投与された 7 例が，ITT 集団の HCV サブジェ

ノタイプ 1b 有効性解析対象例から除外された。このうち 6 例（HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者 3 例［症例番号：10003，10005，10007］及び 1b 感染被験者 3 例［症例番号：10010，10014，10015］は治験実施計画書改訂第 5 版の発効前に登録）は ABT-450/r / ABT-267 を投与されなかった。残り 1 例については，中央検査機関による HCV サブジェノタイプの診断が行われていなかった。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.60-3 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.60-4 に示す。

1) 人口統計学的特性

安全性解析対象集団では，91.4%の被験者が白人，54.8%が男性であり，平均年齢は 54.2 歳であった。無作為化された全被験者のうち 9 例（4.8%）が黒人であり，米国の施設で無作為化された 33 例のうちの 27.3%を占めた。6 例（3.2%）がヒスパニック系 / ラテン系であった。平均体重，平均 BMI 及び誕生年を除き，統計学的に有意な群間差は認められなかった。平均体重は，DAA 3 剤併用群で 79.7 kg，DAA 3 剤 + RBV 群で 74.6 kg であった。平均 BMI は，DAA 3 剤併用群で 27.5 kg/m^2，DAA 3 剤 + RBV 群で 26.2 kg/m^2 であった。誕生年が 1945 年より前の被験者は，DAA 3 剤併用群で 6 例，DAA 3 剤 + RBV 群では該当例はいなかった。これらの差は，臨床的に意味のある差ではないと判断された。

表 2.7.6.60-3.　人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

	投与群		
	3-DAA + RBV	3-DAA	合計
性別, n (%)	N = 91	N = 95	N = 186
女性	46 (50.5)	38 (40.0)	84 (45.2)
男性	45 (49.5)	57 (60.0)	102 (54.8)
人種, n (%)	N = 91	N = 95	N = 186
白人	84 (92.3)	86 (90.5)	170 (91.4)
黒人	3 (3.3)	6 (6.3)	9 (4.8)
アジア人	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (1.6)
アメリカ系インディアン，アラスカ原住民	1 (1.1)	0	1 (0.5)
その他	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
混血	1 (1.1)	0	1 (0.5)
民族, n (%)	N = 91	N = 95	N = 186
ヒスパニック /ラテンアメリカ人	4 (4.4)	2 (2.1)	6 (3.2)
上記以外	87 (95.6)	93 (97.9)	180 (96.8)
年齢, n (%)	N = 91	N = 95	N = 186
< 55 歳	37 (40.7)	43 (45.3)	80 (43.0)
≥ 55 歳	54 (59.3)	52 (54.7)	106 (57.0)
年齢, n (%)	N = 91	N = 95	N = 186
< 65 歳	76 (83.5)	79 (83.2)	155 (83.3)
≥ 65 歳	15 (16.5)	16 (16.8)	31 (16.7)
年齢, 歳	N = 91	N = 95	N = 186
平均 ± SD	54.2 ± 10.90	54.2 ± 10.51	54.2 ± 10.67
中央値	57.0	56.0	57.0
最小値 – 最大値	26.0 – 68.0	28.0 – 70.0	26.0 – 70.0
体重, kg*	N = 91	N = 95	N = 186
平均 ± SD	74.6 ± 12.89	79.7 ± 16.99	77.2 ± 15.30
中央値	75.0	78.4	76.0
最小値 – 最大値	51.0 – 112.0	46.0 – 129.0	46.0 – 129.0

*：$p \leq 0.05$，一元配置分散分析により群間の差の p 値を求めた。

注：カテゴリー変数（性別，人種，民族，年齢の分布）は χ^2 検定で，連続変数（年齢，体重）は一元配置分散分析により p 値を求めた。

相互参照：　Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1

2） ベースラインの疾患特性

安全性解析対象集団では，97.8%の被験者が HCV サブジェノタイプ 1b，1.6%が HCV サブジェノタイプ 1a に感染していた。ABT-450/r / ABT-267 を投与された HCV サブジェノタイプ 1b 感染被験者 179 例を，ITT 集団の HCV サブジェノタイプ 1b 有効性解析対象例とした。

ITT（安全性）集団におけるベースラインの疾患特性は，2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型及びベースライン時の HCV RNA 量のいずれについても，統計学的に有意又は顕著な群間差は認められなかった。IL28B の遺伝子型は，9.1%の被験者が CC，67.7%が CT，23.1%が TT であった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は全体で 6.52（4.69-7.52）$\log_{10}$ IU/mL であった。前治療 pegIFN / RBV に対する反応の分布（無反応例［34.9%］，部分反応例［28.5%］及び再燃例［36.6%］）は両投与群で類似していた。

表 2.7.6.60-4.　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	N (%)		
	3-DAA + RBV N = 91	3-DAA N = 95	合計 N = 186
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)			
1a	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)
1b	89 (97.8)	93 (97.9)	182 (97.8)
その他 [a]	0	1 (1.1)	1 (0.5)
IL28B 遺伝子型, n (%)			
CC	10 (11.0)	7 (7.4)	17 (9.1)
CT	59 (64.8)	67 (70.5)	126 (67.7)
TT	22 (24.2)	21 (22.1)	43 (23.1)
ベースラインの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)			
平均 (SD)	6.56 (0.56)	6.48 (0.53)	6.52 (0.54)
中央値	6.59	6.48	6.56
最小値 – 最大値	4.69 – 7.52	4.88 – 7.26	4.69 – 7.52
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)			
< 800000 IU/mL	13 (14.3)	9 (9.5)	22 (11.8)
≥ 800000 IU/mL	78 (85.7)	86 (90.5)	164 (88.2)
pegIFN/RBV 前治療での反応, n (%)			
無反応例	32 (35.2)	33 (34.7)	65 (34.9)
無効 / 部分反応例	26 (28.6)	27 (28.4)	53 (28.5)
再燃例	33 (36.3)	35 (36.8)	68 (36.6)
ベースラインの IP-10, n (%)			
< 600 ng/L	60 (70.6)	65 (73.0)	125 (71.8)
≥ 600 ng/L	25 (29.4)	24 (27.0)	49 (28.2)
欠測	6	6	12
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)			
< 3	52 (71.2)	49 (64.5)	101 (67.8)
≥ 3	21 (28.8)	27 (35.5)	48 (32.2)
欠測	18	19	37

表 2.7.6.60-4. ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)		
	3-DAA + RBV N = 91	3-DAA N = 95	合計 N = 186
糖尿病の病歴			
あり	9 (9.9)	10 (10.5)	19 (10.2)
なし	82 (90.1)	85 (89.5)	167 (89.8)
うつ病あるいは双極性障害の病歴			
あり	17 (18.7)	9 (9.5)	26 (14.0)
なし	74 (81.3)	86 (90.5)	160 (86.0)

a. この被験者の HCV サブタイプは中央検査機関において同定できなかったために，ITT GT1b の有効性の部分集団から除外した。この被験者は NS3/4A, NS5 及び NS5B の全長の Basic Local Alignment Search Tool 法の結果，GT1b と判定された。

相互参照: Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

有効性の要約を表 2.7.6.60-5 に示す。

SVR_{12} 達成率は，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤 + RBV 群で 88 例中 85 例（96.6%）（95%信頼区間：92.8%-100.0%），DAA 3 剤併用群で 91 例中 91 例（100%）（95%信頼区間：95.9%-100.0%）であった。信頼区間下限値は，両群で 64%（非劣性の閾値）を上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成され，既存対照であるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する両群の非劣性が示された。

投与後の有効性データの欠測値を補完した場合の感度分析を行った結果，主解析と同様の結果が得られた。各群内での不均一性については，DAA 3 剤 + RBV 群及び DAA 3 剤併用群共に，無作為化の層別因子である前治療 pegIFN / RBV に対する反応（無反応例，無効例 / 部分反応例，再燃例）間で有意な不均一性は認められなかった。試験全体で治療効果が極めて高かったため，部分集団の層別因子による SVR12 達成率への意味のある影響は認められなかった。投与群別に部分集団解析を行った結果，すべての部分集団で SVR12 達成率は事前に規定した非劣性閾値の 64%を上回った。信頼区間下限値も，95%信頼区間を算出できたすべての部分集団で，事前に規定した非劣性閾値を上回った。

表 2.7.6.60-5. 3-DAA + RBV 群及び 3-DAA 群におけるウイルス学的反応（SVR12）（ITT GT1b 有効性部分集団）

	3-DAA + RBV N = 88 n/N (%)	3-DAA N = 91 n/N (%)
SVR12	85/88 (96.6)	91/91 (100)
	95% CI[a]: 92.8, 100.0	95% CI[b]: 95.9, 100.0
無効の理由		
投与期間中の治療不成功	0	0
リバウンド	0	0
十分な抑制に失敗（HCV ウイルス量が LLOQ に未達）	0	0
後観察期 12 週時までに再燃	0	0
治験薬の投与中止	2/88 (2.3)	0
SVR12 の欠測	1/88 (1.1)	0
その他	0	0
テラプレビル，pegIFN 及び RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率に基づいた閾値[c]		
非劣性を示すための閾値	64%	64%
優越性を示すための閾値	75%	75%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 点推定値が 100%であったために Wilson スコア法で算出した。
c. 閾値はテラプレビル + pegIFN + RBV を肝硬変の認められない未治療例に投与した時の SVR に基づいた。
相互参照: Table 14.2__1.1, Table 14.2__1.2.1

2） 副次的評価項目

副次的評価項目の解析結果は以下のとおりであった。

- 投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合は，DAA 3 剤併用群（5.5%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（42.0%）で統計学的に有意に高かった。
- DAA 3 剤 + RBV 群における SVR12 達成率は 96.6%（95%信頼区間：92.8%-100.0%）であった。信頼区間の下限値が事前に規定した閾値の 75%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- DAA 3 剤併用群における SVR12 達成率は 100.0%（95%信頼区間：95.9%-100.0%）であった。信頼区間の下限値が事前に規定した閾値の 75%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- SVR12 達成率において，DAA 3 剤 + RBV 群に対する DAA 3 剤併用群の非劣性が示された（群間差 3.4% [95%信頼区間：–0.4%–7.2%] であり，信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンの–10.5%を上回った）。

以上のとおり，肝硬変を認めない既治療の成人 HCV サブジェノタイプ 1b 感染被験者において，DAA 3 剤 + RBV 及び DAA 3 剤併用投与の SVR12 達成率の，テラプレビル + pegIFN +

RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合は，DAA 3 剤併用群（5.5%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（42.0%）で統計学的に有意に高かった。SVR_{12} 達成率において，DAA 3 剤 + RBV に対する DAA 3 剤併用投与の非劣性が示された。DAA 3 剤 + RBV 群及び DAA 3 剤併用群のいずれでも，ウイルス学的治療不成功（治療期中の HCV RNA 量の再増加又は治療期後の再燃）は認められなかった。

3） ウイルス学的耐性の結果

耐性の解析では，治験薬の投与を中止した非 PVF 集団の 2 例を解析対象例とした。被験者 10040 については，ベースライン時に非構造たん白質 3（以下「NS3」）領域及び非構造たん白質 5B（以下「NS5B」）領域に耐性関連変異は認められなかったが，非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）領域に R30Q を保有しており，また，投与中止時点で NS5A 領域に R30Q + Y93H が認められた。被験者 10303 については，ベースライン時及び投与中止時共に，NS3 領域及び NS5A 領域に耐性関連変異は認められなかったが，両時点で NS5B 領域に C316N + S556G が認められた。

4） 患者報告アウトカムの結果

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，投与終了時に HRQoL，機能又は福祉について臨床的に意味のある低下を認めた被験者は，両群共に半数未満であった。

(4) 安全性の結果

1） 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.60-6 に示す。

投与期間の中央値は各群 84 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群 98%以上であった。

表 2.7.6.60-6. 投与期間（安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 91	3-DAA N = 95	合計 N = 186
投与期間(日)			
平均 (SD)	82.9 (9.00)	84.4 (0.83)	83.6 (6.35)
中央値	84	84	84
最小値 –最大値	13 – 88	83 – 88	13 – 88
投与期間 (日), n (%)			
1 – 15	1 (1.1)	0	1 (0.5)
16 – 30	0	0	0
31 – 45	1 (1.1)	0	1 (0.5)
46 – 60	0	0	0
61 – 75	0	0	0
> 75	89 (97.8)	95 (100)	184 (98.9)

相互参照: Table 14.1__6

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

比較的よく見られた有害事象（5%以上）を表 2.7.6.60-7 に示す。

肝硬変を認めない pegIFN / RBV 既治療の成人 HCV サブジェノタイプ 1b 感染被験者に RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したとき，有害事象による治験薬の投与中止率は低く（DAA 3 剤 + RBV 群 2.2%，DAA 3 剤併用群 0%），おおむね良好な忍容性を示した。治療期にほとんどの被験者で 1 件以上の有害事象が認められたが，そのほとんどは軽度な有害事象のみであった。

両群 共に，大部分の被験者（DAA 3 剤 + RBV 群 79.1%，DAA 3 剤併用群 77.9%）で 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の重症度は，高度の有害事象（蜂巣炎）が認められた DAA 3 剤併用群の 1 例（1.1%）を除き，いずれも軽度又は中等度であった。

よく見られた有害事象は，DAA 3 剤 + RBV 群では疲労，頭痛，悪心，不眠症，そう痒症，下痢，無力症及び貧血，DAA 3 剤併用群では疲労，頭痛及び下痢であった。これらの有害事象の種類及び発現率は，DAA 3 剤併用投与による別試験で報告されたものと類似していた。いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方が DAA 3 剤併用群よりも統計学的に有意に高かった事象は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 31.9%，DAA 3 剤併用群 15.8%，以下同順），悪心（20.9%，6.3%），不眠症（14.3%，3.2%），貧血（11.0%，0%），血中ビリルビン増加（8.8%，0%）及び発疹（8.8%，1.1%）であった。

これらの有害事象はすべて，RBV の既知の安全性プロファイルと一致した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.60-7.　いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 91		 3-DAA N = 95	
有害事象	72	(79.1)	74	(77.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	10	(11.0)	0	*
心臓障害				
動悸	5	(5.5)	2	(2.1)
胃腸障害				
便秘	5	(5.5)	1	(1.1)
下痢	12	(13.2)	12	(12.6)
悪心	19	(20.9)	6	(6.3)*
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	11	(12.1)	7	(7.4)
疲労	29	(31.9)	15	(15.8)*
易刺激性	5	(5.5)	1	(1.1)
発熱	6	(6.6)	8	(8.4)
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	5	(5.5)	2	(2.1)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	2	(2.2)	6	(6.3)
鼻咽頭炎	6	(6.6)	6	(6.3)
臨床検査				
血中ビリルビン増加	8	(8.8)	0	*
代謝および栄養障害				
食欲減退	8	(8.8)	2	(2.1)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	6	(6.6)	6	(6.3)
筋肉痛	6	(6.6)	4	(4.2)

表 2.7.6.60-7. いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 91		 3-DAA N = 95	
神経系障害				
浮動性めまい	8	(8.8)	3	(3.2)
頭痛	22	(24.2)	22	(23.2)
精神障害				
不眠症	13	(14.3)	3	(3.2)*
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	3	(3.3)	7	(7.4)
呼吸困難	8	(8.8)	2	(2.1)
労作性呼吸困難	5	(5.5)	1	(1.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	13	(14.3)	8	(8.4)
発疹	8	(8.8)	1	(1.1)*
血管障害				
高血圧	5	(5.5)	4	(4.2)

* $p \leq 0.05$，Fisher の直接確率法により p 値を求めた。
相互参照: Table 14.3__1.2

<u>因果関係が否定できない有害事象（関連あるかもしれない：多分関連あり）</u>

治験責任医師により DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された有害事象が認められた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 59 例（64.8%），DAA 3 剤併用群で 49 例（51.6%）であった。DAA と関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，DAA 3 剤 + RBV 群では疲労（27.5%），頭痛（17.6%）及び悪心（14.3%），DAA 3 剤併用群では頭痛（15.8%）及び疲労（14.7%）であった。DAA と関連ありと判断された有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方が DAA 3 剤併用群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 27.5%，DAA 3 剤併用群 14.7%，以下同順），悪心（14.3%，4.2%），血中ビリルビン増加（8.8%，0%）及び貧血（7.7%，0%）であった。DAA と関連ありと判断された有害事象のうち，DAA 3 剤併用群の発現率の方が統計学的に有意に高かった事象はなかった。

治験責任医師により RBV と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された有害事象が認められた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 65 例（71.4%）であった。DAA 3 剤 + RBV 群において RBV と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（29.7%），頭痛（17.6%），そう痒症（13.2%），無力症（12.1%），悪心（12.1%），貧血（11.0%）及び不眠症（11.0%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

死亡例は認められなかった。

(c) 重篤な有害事象

治療期に，4 例（各群 2 例）から重篤な有害事象が報告された。このうち，治験責任医師又は治験依頼者により DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された事象はなかった。報告された事象に共通性はみられなかった。

(d) 中止に至った有害事象

治療期に，2 例（いずれも DAA 3 剤 + RBV 群）において，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた。このうち 1 件（膵炎）は投与 1 日目の治験薬投与前に既に発現していた。当該事象は試験期間中の入院が必要であり，投与 13 日目に投与中止となった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，2 例以上に認められた特定の事象はなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象のうち，ビリルビン関連の有害事象（DAA 3 剤 + RBV 群 8.8%，DAA 3 剤併用群 2.1%，以下同順），発疹関連事象（24.2%，13.7%）及び貧血関連の有害事象（12.1%，0%）の発現率が DAA 3 剤 + RBV 群と比較して DAA 3 剤併用群で低かったことから，RBV がこれらの事象の原因又は一因であったことが示唆される。これらの事象はおおむね軽度と判断された。

発疹に関連する特定の MedDRA 標準検索式（SMQ）を検討した結果，発疹及びそう痒症の発現率は RBV 併用群の方が高かった。DAA 3 剤 + RBV 群と DAA 3 剤併用群の両群で報告された事象は主に軽度であり，いずれも投与中断又は中止には至らなかった。皮膚関連の重篤な有害事象は認められなかった。

3) 臨床検査値

血液学的検査では，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球，網状赤血球数，血小板数，リンパ球，単球及び APTT のベースラインから治療期中の最終来院時までの平均変化量に，統計学的に有意な群間差が認められた。ただし，これらの検査項目のうち，PCS 基準に該当する検査値を示した被験者はいなかった。ヘモグロビンの平均減少量は，DAA 3 剤併用群より DAA 3 剤 + RBV 群で 17.2 g/L 大きかった。なお，DAA 3 剤併用群におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（ベースライン時の平均値 147.1 g/L，治療期中の最終来院時の平均値 142.7 g/L）から，DAA を RBV と併用しない場合，ヘモグロビンへの影響はほとんど又はまったくなかったと考えられた。いずれの群でも，グレード 3 以上のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。

血液生化学的検査では，尿酸，カルシウム，アルブミン，マグネシウム，ブドウ糖，コレステロール，インスリン，トリグリセリド及び総蛋白のベースラインから治療期中の最終来院時までの平均変化量に，わずかではあるが統計学的に有意な群間差が認められた。これらの変化は臨床的に重要なものではないと判断された。総ビリルビンを除き，検討したいずれの検査項目でも，PCS 基準に該当する検査値を示した被験者の割合は低かった。

総ビリルビンのベースラインから治療期中の最終来院時までの平均変化量は，DAA 3 剤 + RBV 群で+3.7 μmol/L，DAA 3 剤併用群で–1.0 μmol/L であり，統計学的に有意な群間差が認められた。グレード 3 以上の総ビリルビンを示した被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群で 8.8%であったのに対し，DAA 3 剤併用群では該当例はいなかった。以上の結果から，ABT-450 によるビリルビントランスポーターの阻害による血清ビリルビン値への影響は，RBV の溶血作用によって更に増大する可能性がある。グレード 3 のビリルビン値を示した 8 例中 3 例に，症候性の関連事象として黄疸又は黄疸眼が認められたが，すべて消失した。

治療中の最終来院時及び投与終了後 4 週時点での両時点で，ALT，AST 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの平均値の減少が認められた。減少量は両群で同程度であり，肝臓から HCV が排除されたことを示していた。いずれの群でも，ベースライン後に ULN の 5 倍を超える ALT 上昇が認められた被験者はいなかった。Hy's Law に該当すると判断された症例はなかった。

臨床的にいみのある尿検査値，バイタルサイン又は心電図は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

トラフ濃度（以下「C_{trough}」）をヒストグラムに示した結果，本試験における pegIFN / RBV 既治療の HCV サブジェノタイプ 1b 感染被験者での ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び RBV の曝露量は，第 III 相臨床試験の M[redacted]-646 試験及び M[redacted]-098 試験における HCV 感染被験者のそれぞれ未治療例及び既治療例での曝露量と同程度であった（25%未満の差）。一方，ABT-450 の C_{trough} 値は M[redacted]-646 試験及び M[redacted]-098 試験での C_{trough} 値より 37%から 48%高く，ABT-450 の薬物動態に大きなばらつきがみられることがこの差の一因と考えられた。RBV による DAA 及びリトナビルの濃度への影響はないと考えられる（17%以下の差）。

(6) 結論

肝硬変を認めない pegIFN / RBV 既治療の成人 HCV サブジェノタイプ 1b 感染被験者に RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。RBV の併用の有無を問わず，高い SVR12 達成率が得られた。いずれの群でも，治療中のウイルス学的治療不成功又は治療後の再燃が認められた被験者はいなかった。両群共に，投与中止率及び重篤な有害事象の発現率は低く，良好な忍容性を示した。RBV 非併用時の方が，疲労，悪心，不眠症及び発疹の発現件数が少なく，ビリルビン増加及びヘモグロビン減少などの臨床検査値異常の発現率も低かった。以上の結果から，本試験で検討した被験者集団では，RBV 非併用下での DAA 3 剤併用投与により高い安全性及び有効性が得られると考えられる。

2.7.6.61 M[redacted]-098 試験（5.3.5.1-6 項）［参考資料］

2.7.6.61.1 試験方法

表 2.7.6.61-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（76 施設） / オーストラリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，メキシコ，オランダ，ポルトガル，ロシア，スペイン，イギリス，米国 / プエルトリコ	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 11 月 14 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 12 月 03 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	
目的： 本試験の主要な目的は，肝硬変を認めないペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*（DAA 併用投与）を 12 週間投与したときの投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）（投与終了 12 週後の 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，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較すること，並びに 12 週間の DAA 併用投与の安全性をプラセボと比較することであった。 本試験の副次的目的は，12 週間の DAA 併用投与がアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値の正常化に及ぼす影響をプラセボと比較すること，並びに DAA 併用投与が HCV ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b 感染被験者の SVR12 に及ぼす影響と，治療中及び治療後の HCV RNA 量に及ぼす影響（それぞれ治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃から判定）を評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の登録例数は約 400 例であり，394 例（投与群 A 297 例，投与群 B 97 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。投与群 B の 96 例は OL 治療期に実薬を投与された。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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 に感染している既治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）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，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV 感染を除き，全身状態が良好であることとした。更に，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回ることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである（例えば，Metavir スコア ≤ 3 又は Ishak スコア ≤4）又はフィブロテスト®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数の比）が 2 以下である，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir* 併用投与を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

約 80 施設において，DB 治療期に，約 400 例の既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を投与群 A 又は投与群 B に 3：1 の比で無作為に割付けた。

- 投与群 A：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted] mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した（DAA 3 剤 + RBV）。
- 投与群 B：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV のプラセボを 12 週間投与後，ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した。

RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg/日を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1200 mg/日を 1 日 2 回投与）。

本試験は，DB 治療期，OL 治療期（プラセボ群に割付けられた被験者）及び後観察期（実薬投与を受けた全被験者）の 3 期からなり，試験期間は最長 72 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

pegIFN/RBV に対する反応を以下の定義に従って分類した。

- 無反応例：
  - HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 12 週間以上投与したが，投与 12 週時（投与 10 週後から 16 週後）の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ 国際単位（以下「IU」）/mL 未満であった被験者。
  - HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 4 週間以上投与したが，投与 4 週時（投与 25 日後以降）の HCV RNA 量の減少が 1 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者。
- 部分反応例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 20 週間以上投与し，投与 12 週時（投与 10 週後から 16 週後）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 が検出可能であった被験者。
- 再燃例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 36 週間以上投与し，投与終了時以降に 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。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験方法（続き）：

DB 治療期中は，前治療 pegIFN/RBV に対する反応の分類（無反応例，部分反応例又は再燃例）及び HCV サブジェノタイプ（1a 対 1a 以外）を層別因子として無作為割付けを行った。治療困難と予想される無反応例集団において適切な再現性が得られるよう，前治療 pegIFN/RBV の再燃例の登録例数を最大で 120 例とし，前治療 pegIFN/RBV の部分反応例 + 再燃例の総登録例数を最大で 300 例とした。

プラセボ群に割付けられた被験者には，DB 治療期終了後に 12 週間，非盲検下で実薬を投与した。また，実薬を投与された全被験者を対象に，投与終了後 48 週間にわたり，安全性，HCV RNA 量，耐性ウイルス変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」［プラセボ群については，OL 期及び後観察期は不要］）の評価結果を調査した。

本試験では，最初に実薬投与群に割付けられた被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を早期中止し，かつ，最初にプラセボ群に割付けられた被験者が OL 治療期に 12 週間の実薬投与を完了したか，治験薬の投与を早期中止した時点で主解析を実施した。また，OL 治療期に実薬を投与された被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を中止した時点（ただし，120 日安全性アップデート［120-day Safety Update］の報告対象期間中）で追加解析を実施する予定であった。投与終了後 48 週時までに収集した残りのデータはすべて，試験終了時解析で要約した。

安全性は，試験期間をとおしてデータモニタリング委員会が評価した。また，DB 治療期をとおして有効性評価を実施し，DAA 3 剤 +RBV の投与完了後に再燃を認めた被験者の割合が無反応例又は部分反応例の 50%以上に達しているかを確認した。50%以上に達した場合，治験薬を投与中の被験者における投与期間を 24 週間に延長するか否かを決めることとしたが，投与延長基準には該当しなかった。

また，個々の被験者について，ウイルス学的中止基準への該当を評価した。ウイルス学的中止基準に該当した場合（すなわち，ウイルス学的治療不成功が確認された場合），治験責任医師及び治験依頼者に連絡して当該被験者の盲検を解除し，治験薬の投与を中止することとした。

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	バルクロット番号
ABT-450/r/ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	75 mg/ 50 mg/ 12.5 mg	[redacted]
ABT-450/r/ ABT-267 プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
dasabuvir* プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
RBV 錠	[redacted][a]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
RBV カプセル	Abbott/AbbVie[b] 用に [redacted] がカプセル封入	経口	硬カプセル剤	200 mg	[redacted]
カプセル封入した RBV プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	硬カプセル剤	0 mg	[redacted]

a 試験期間中，[redacted] が [redacted] 及び [redacted] に対して製造した。[redacted] は [redacted] を買収した。

b RBV 剤は市販品を使用した（[redacted] 製：lots [redacted] 及び [redacted]，[redacted] 製：lots [redacted] 及び [redacted] を封入に使用した）。

治療期間：

DB 治療期に，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir* 又はこれらと識別不能なプラセボを 12 週間併用投与した。DB 治療期にプラセボ群に割付けられた被験者には，OL 治療期に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir* を 12 週間併用投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

対照薬としてプラセボを上記のとおり用いた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準：

有効性：

各治療期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 を達成しなかった被験者について次の評価を行い，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決定により確認された耐性に関連する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福祉の変化を評価した。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。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36®のバージョン 2（以下「SF-36v2」）を用いて評価した。

薬物動態：

投与群 A の被験者を対象に，DB 治療期中の各来院時に採取した検体を用いて，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物[redacted]，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を測定した。治験薬の最終投与日時も記録した。

安全性：

有害事象，身体的所見，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以下のとおりとした。

- SVR12：DAA 3 剤 + RBV 群の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。95%信頼区間の下限値が 60%を上回った場合，非劣性が示されたとした。
- SVR12：DAA 3 剤 + RBV 群の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。95%信頼区間の下限値が 70%を上回った場合，優越性が示されたとした。

以下の仮説については，intent-to -treat（以下「ITT」）集団のうち実薬投与群（投与群 A）に割付けられた被験者を対象に検定した。既治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 +dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性又は優越性を示すとの仮説を検定するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を百分率（%）及び分散で算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて推定した。ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + RBV の信頼区間下限値が 60%を上回った場合，肝硬変を認めない既治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性が示されたとし，同様に，信頼区間下限値が 70%を上回った場合，優越性が示されたとした。

有効性の副次的評価項目について以下の順で固定順検定を行った。

1. 治療中の ALT 正常化率を投与群 A と投与群 B の間で比較。
2. 投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効（SVR12）：HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 65%を上回った場合に，優越性が示されたとした。
3. SVR12：HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 77%を上回った場合に，優越性が示されたとした。

統計手法（続き）：

有効性（続き）：

ITT 集団のうちベースライン時の ALT 値が基準値上限（以下「ULN」）を上回った全被験者を対象に，ALT 正常化率（DB 治療期の最終評価時の ALT 値が ULN 以下であった被験者の割合）を算出した。DB 治療期の最終来院時に ALT 正常化を達成した被験者の割合が，プラセボ群よりも実薬投与群で高いとの仮説の検定は，Fisher の直接確率法を用いて群間比較した。有意水準 0.05 以下で実薬投与群の優越性が検証された場合，DAA 併用投与は，本評価項目について成功とした。既治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における投与群 A の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検定するため，SVR12 を達成した被験者の割合と，二項分布の正規近似を用いたその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間下限値が 65%を上回った場合，DAA 併用投与は，本評価項目について成功とした。投与群 A の既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検定するため，SVR12 を達成した被験者の割合と，二項分布の正規近似を用いたその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間下限値が 77%を上回った場合，DAA 併用投与は，本評価項目について成功したとした。

ウイルス学的耐性：

実薬投与後に SVR を達成できず，主要解析でウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）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決定により確認された耐性に関連する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標準配列と比較した。3）母集団の塩基配列決定で最も高頻度に認められたアミノ酸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変異を要約した。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，非疾患特異的な HRQoL，HCV 特異的な機能及び福祉，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，コンポーネント・サマリースコア / 総スコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアを用いて解析した。各 PRO 指標のベースラインからの変化量を集計し，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

また，HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコアについて，ベースラインから DB 治療期の最終来院時までの減少量が臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）に達しなかった被験者数とその割合を算出し，投与群間で比較した。HCV-PRO の総スコア及び EQ-5D-5L の HRQoL スコアの MID は，SF-36 v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアの減少量（5 点）をアンカー（anchor）とした受信者操作特性曲線に基づいた。

薬物動態：

DB 治療期に実薬投与を受けた被験者（投与群 A）を対象に，最終投与時点の各被験者の ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物 [redacted]，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を表に示した。

安全性：

各群で有害事象が報告された被験者数とその割合を 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，Fisher の直接確率法により DB 治療期中の実薬投与群とプラセボ群の間で比較した。別の表では，各群で有害事象（MedDRA 用語）が報告された被験者数を重症度別（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から DB 治療期中の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し，投与群を要因とする分散分析を用いて投与群間で比較した。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を特定した。DB 治療期中に同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.61.2　成績

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.61-2 に要約する。

計 562 例がスクリーニング検査を受け，このうち 167 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組み入れ基準違反（91.6%）であった。したがって，76 施設において 395 例が登録された。治験薬を 1 回以上投与された被験者 394 例のうち，DB 治療期に治験薬の投与を中止した被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 5 例（1.7%）及びプラセボ群で 1 例（1.0%）であった。DB 治療期中の主な投与中止理由は，有害事象（DAA 3 剤 + RBV 群 3 例［1.0%］，プラセボ群は該当例なし）であった。ウイルス学的治療不成功により，DB 治療期中に治験薬の投与を中止した被験者はいずれの群でもいなかった。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。

表 2.7.6.61-2.　被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

		DB 治療期			OL 治療期			試験全体		
投与群	無作為化	投与	完了	中止	投与	完了	中止	完了	中止	継続中 [a]
3-DAA + RBV	297	297	292	5	NA	NA	NA	0	6	291
プラセボ	98[b]	97	96	2[b]	96	94	2	0	2[b]	96
合計	395	394	388	7	96	94	2	0	8	387

NA = 該当なし

a.　後観察期間として継続中

b.　治験薬の投与を受けなかった 1 例を含む。

相互参照：Table 14.1__1.1

OL 治療期に非盲検下で実薬を 1 回以上投与された被験者を，OL 治療期解析対象集団（以下「OL 集団」）とした（N = 96）。OL 集団の 2 例が DAA 3 剤 + RBV の投与を中止した。

DAA 3 剤 + RBV 群の 21 例（7.1%）及びプラセボ群の 2 例（2.1%）が，投与終了前に盲検を解除された。大部分の被験者における盲検解除の理由は，治験実施計画書の毒性管理規定で定められたとおり，治験実施計画書に従ってヘモグロビン値の変動を管理する必要が生じたためであった。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 集団とした（N = 394）。ITT 集団から収集したデータは，無作為に割付けられた投与群別に示した。有効性の解析は ITT 集団を対象に実施し，無作為に割付けられた投与群別に結果を示した。

OL 治療期に非盲検下で実薬を 1 回以上投与された被験者を，OL 集団とした（N = 96）。OL 治療期及びそれ以降に収集したデータの解析はすべて，OL 集団を対象に実施した。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，安全性解析対象集団とした。安全性及び人口統計学的特性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施し，割付けられた投与群と異なる場合であっても，DB 治療期に実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

すべての被験者が割付けられた治験薬を投与されたため，安全性解析対象集団は ITT 集団と一致した。中止理由を表 2.7.6.61-3 に示す。

表 2.7.6.61-3. DB 治療期及び OL 治療期に治験薬の投与を中止した理由の要約（安全性解析対象集団）

	N (%)			
	DB 治療期			OL 治療期
	3-DAA + RBV N = 297	プラセボ N = 97	合計 N = 394	3-DAA + RBV N = 96
治験薬の中止	5 (1.7)	1 (1.0)	6 (1.5)	2 (2.1)
理由				
有害事象	3 (1.0)	0	3 (0.8)	1 (1.0)
ウイルス学的治療不成功	0	0	0	0
被験者の投薬不順守	0	0	0	1 (1.0)
同意の撤回 [a]	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)	0
追跡不能	0	0	0	0
その他	1 (0.3)[b]	0	1 (0.3)	0

a. 3-DAA + RBV 群での被験者による判断及びプラセボ群でのエイズ患者での治験薬の服薬の拒否を含む。
b. 被験者の個人的理由により予定されたスケジュールでの来院が不可能となった。
相互参照：Table 14.1__1.2.1.1, Table 14.1__1.2.1.3, Appendix 16.2__1.1

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.61-4 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.61-5 に示す。

1) 人口統計学的特性

全体の 90.1%の被験者が白人であり，32 例（8.1%）が黒人，25 例（6.3%）がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者全体の 57.6%が男性であり，全体の平均年齢は 52.5 歳であった。年齢（$P = 0.005$），年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上，$P = 0.040$）及び誕生年（$P = 0.045$）に，統計学的に有意な群間差が認められた。平均年齢は，DAA 3 剤 + RBV 群で 51.7 歳，プラセボ群で 54.9 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群（6.7%）よりもプラセボ群（13.4%）で高かった。その他のベースラインの人口統計学的特性はいずれも両群で類似していた。

表 2.7.6.61-4.　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV	プラセボ	合計	p 値
性別, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.330
女性	130 (43.8)	37 (38.1)	167 (42.4)	
男性	167 (56.2)	60 (61.9)	227 (57.6)	
人種, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.584
白人	269 (90.6)	86 (88.7)	355 (90.1)	
黒人/アフリカ系米国人	22 (7.4)	10 (10.3)	32 (8.1)	
アジア人	6 (2.0)	0	6 (1.5)	
混血	0	1 (1.0)	1 (0.3)	
民族, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.130
ヒスパニック系/ラテン系	22 (7.4)	3 (3.1)	25 (6.3)	
上記以外	275 (92.6)	94 (96.9)	369 (93.7)	
年齢, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.080
< 55 歳	159 (53.5)	42 (43.3)	201 (51.0)	
≥ 55 歳	138 (46.5)	55 (56.7)	193 (49.0)	
年齢, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.040*
< 65 歳	277 (93.3)	84 (86.6)	361 (91.6)	
≥ 65 歳	20 (6.7)	13 (13.4)	33 (8.4)	
年齢, 歳	N = 297	N = 97	N = 394	0.005*
平均 ± SD	51.7 ± 10.26	54.9 ± 8.46	52.5 ± 9.93	
中央値	54.0	56.0	54.0	
最小値 – 最大値	19.0 – 71.0	30.0 – 69.0	19.0 – 71.0	
体重, kg	N = 297	N = 97	N = 394	0.977
平均 ± SD	77.6 ± 15.04	77.7 ± 15.01	77.6 ± 15.01	
中央値	77.0	76.0	76.5	
最小値 – 最大値	44.7 – 127.0	45.0 – 122.5	44.7 – 127.0	

カテゴリカル変数（性別，人種，民族，年齢の分布）は χ^2 検定，連続変数（年齢，体重）は一元配置分散分析で p 値を求めた。

*：$p \leq 0.05$.

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1

投与群 B のうち OL 治療期に移行しなかった被験者は 1 例のみであったため，OL 集団の人口統計学的特性は DB 治療期にプラセボを投与された被験者とおおむね類似していた。

2) ベースラインの疾患特性

HCV のジェノタイプは，被験者全体の 58.4%が 1a，41.4%が 1b であった。ベースラインの疾患特性は 2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型は，10.4%の被験者が CC，68.5%が CT，21.1%が TT であった。したがって，89.6%の被験者が CC 以外の遺伝子型であった。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は 6.55（4.61–7.70）$\log_{10}$ IU/mL であり，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.61-5.　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV N = 297	プラセボ N = 97	合計 N = 394	p 値
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)				
1a	173 (58.2)	57 (58.8)	230 (58.4)	0.848
1b	123 (41.4)	40 (41.2)	163 (41.4)	
その他 [a]	1 (0.3)	0	1 (0.3)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	34 (11.4)	7 (7.2)	41 (10.4)	0.468
CT	200 (67.3)	70 (72.2)	270 (68.5)	
TT	63 (21.2)	20 (20.6)	83 (21.1)	
ベースラインの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)				
平均 (SD)	6.55 (0.54)	6.52 (0.48)	6.55 (0.52)	0.605
中央値	6.66	6.55	6.64	
最小値 – 最大値	4.61 – 7.70	5.20 – 7.55	4.61 – 7.70	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	42 (14.1)	9 (9.3)	51 (12.9)	0.215
≥ 800000 IU/mL	255 (85.9)	88 (90.7)	343 (87.1)	
ベースラインの IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	199 (72.1)	70 (73.7)	269 (72.5)	0.766
≥ 600 ng/L	77 (27.9)	25 (26.3)	102 (27.5)	
欠測	21	2	23	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
< 3	173 (75.5)	55 (77.5)	228 (76.0)	0.741
≥ 3	56 (24.5)	16 (22.5)	72 (24.0)	
欠測	68	26	94	
糖尿病の病歴				
あり	14 (4.7)	4 (4.1)	18 (4.6)	0.809
なし	283 (95.3)	93 (95.9)	376 (95.4)	
うつ病あるいは双極性障害の病歴				
あり	68 (22.9)	13 (13.4)	81 (20.6)	0.045*
なし	229 (77.1)	84 (86.6)	313 (79.4)	

カテゴリカル変数（HC 遺伝子型/サブタイプ, IL28B 遺伝子型, ベースラインの HCV RNA 量のカテゴリカル変数, ベースラインの IP-10, ベースラインの HOMA-IR, 糖尿病の病歴, うつ病あるいは双極性障害の病歴）は χ^2 検定で，連続変数（ベースラインの HCV RNA レベルの連続データ）一元配置分散分析で p 値を求めた。

*：$p \leq 0.05$.

a. COVANCE において HCV ジェノタイプ 1 であることは同定できたが，HCV1 のサブタイプの同定は不能であった。

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

OL 集団のベースライン特性もおおむね類似していた。

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

有効性の主要評価項目である SVR12 達成率の既存対照に対する DAA 3 剤 + RBV の非劣性については，DAA 3 剤 + RBV 群の 297 例中 286 例（96.3%）が達成した（95%信頼区間：94.1%–98.4%）。信頼区間下限値は，非劣性閾値である 60%及び優越性閾値である 70%のいずれも上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成された。ITT 解析対象例とされた 297 例のうち，ウイルス学的治療不成功が認められた被験者（いずれも治療後の再燃）の割合はわずか 2.4%であった。

表 2.7.6.61-6. 3-DAA + RBV 投与群でのウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 297 n/N (%)
SVR12	286/297 (96.3) 95% CI[a]: 94.1, 98.4
無反応の理由	
治験薬投与中の治療不成功	0/297
リバウンド	0/297
十分な抑制に失敗	0/297
後観察期 12 週時までの再燃	7/293 (2.4)
治験薬の投与中止	4/297 (1.3)
SVR12 の欠測	0/297
その他	0/297
テラプレビルのヒストリカル SVR 達成率[b]に基づく閾値	
非劣性を示すための閾値	60%
優越性を示すための閾値	70%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 閾値は肝硬変の認められない pegIFN/RBV 既治療患者にテラプレビル + pegIFN + RBV を投与した時の SVR 達成率を基準とした。

相互参照：Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.1.2.1

2) 副次的評価項目

投与後の有効性データの欠測値を補完した場合の感度分析を行った結果，主解析と同様の結果が得られた。また，DAA 3 剤 + RBV 群内で不均一性を検定した結果，無作為化の層別因子である前治療 pegIFN/RBV に対する反応性（無反応例，部分反応例及び再燃例）及び HCV サブジェノタイプ（1a 対 1a 以外）の間で有意な不均一性は認められなかった（p = 0.573）。SVR12 達成率の信頼区間下限値は，事前に規定したすべての部分集団で事前に規定した非劣性閾値の 60%を上回った。

順位付けした 3 つの副次的評価項目はすべて，以下のとおり達成された。

- 治療中の ALT 正常化率は，プラセボ群（12.8%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群に割付けられた被験者（96.9%）で統計学的に有意に高かった。
- HCV ジェノタイプ 1a の部分集団における SVR12 達成率は 96.0%（95%信頼区間：93.0%–98.9%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 65%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- HCV ジェノタイプ 1b の部分集団における SVR12 達成率は 96.7%（95%信頼区間：93.6%–99.9%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 77%を上回ったこ

とから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

以上のとおり，肝硬変を認めない pegIFN/RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者において，DAA 3 剤 + RBV の SVR12 達成率（96.3%）の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示され，全 ITT 解析対象例のうちウイルス学的治療不成功が認められた被験者（いずれも治療後の再燃）の割合はわずか 2.4%であった。ジェノタイプ 1a の SVR12 達成率（96.0%）及びジェノタイプ 1b の SVR12 達成率（96.7%）共に，本試験と同じ HCV サブジェノタイプの感染被験者におけるテラプレビルを中心とした既存対照のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

前治療 pegIFN/RBV に対する反応別にみた SVR12 達成率は，無反応例で 95.2%，部分反応例で 100%，再燃例で 95.3%であった。

3) ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，DB 治療期に実薬を投与された 7 例（投与群 A）を解析対象例とした。投与群 B では，本試験における PVF の定義を満たした被験者はいなかった。ベースライン時に認められた，耐性に関連するその他のアミノ酸位置の変異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。PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では D168V，NS5A 領域では M28V 及び Q30R，NS5B 領域では S556G であった。PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者 5 例中 3 例では，治療不成功の時点で NS5B 領域に耐性関連変異は認められなかった。治療不成功の時点で耐性関連変異が認められたジェノタイプ 1b 感染被験者 1 例における主な変異は，NS3 領域では Y56H 及び D168A，NS5A 領域では Y93H，NS5B 領域では C316N + S556G であった。ジェノタイプ 1a 感染被験者の投与中止例では，投与中止時に NS3 領域及び NS5B 領域に耐性関連変異は認められなかったが，NS5A 領域に M28V 及び Q30R が認められた。

4) 患者報告アウトカムの結果

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，DAA 3 剤 + RBV 群に割付けられた被験者のうち，投与終了時に HRQoL，機能又は福祉の著しい低下を認めた被験者は半数未満であった。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

DB 治療期における治験薬の投与期間を表 2.7.6.61-7 に示す。

投与期間の中央値は DAA 3 剤 + RBV 群で 84 日，プラセボ群で 85 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群 97%を上回った。

表 2.7.6.61-7. DB 治療期における投与期間（日）（安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 297	プラセボ N = 97	合計 N = 394
平均 (SD)	83.7 (6.67)	83.5 (8.65)	83.7 (7.20)
中央値	84	85	84
最小値 – 最大値	3 – 88	5 – 88	3 – 88
投与期間 (日)			
1 – 15	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
16 – 30	1 (0.3)	0	1 (0.3)
31 – 45	1 (0.3)	0	1 (0.3)
46 – 60	0	1 (1.0)	1 (0.3)
61 – 75	1 (0.3)	0	1 (0.3)
> 75	293 (98.7)	95 (97.9)	388 (98.5)

相互参照：Table 14.1__6.1

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

全有害事象

DB 治療期においていずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.61-8 に示す。

DAA 3 剤及び RBV 併用時の有害事象による投与中止率は低く（1.0%），おおむね良好な忍容性を示した。DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群（91.2%）及びプラセボ群（82.5%）の大部分の被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。ただし，両群共に，その重症度はほとんどが軽度であった。

DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群で多く認められた有害事象の上位 2 つは，頭痛（36.4%，35.1%）及び疲労（33.3%，22.7%）であった。これらの事象の発現率に統計学的に有意な群間差は認められなかった。いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象は，そう痒症，嘔吐及び貧血であった。

OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における有害事象プロファイルは，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者のものと類似していた。よく見られた有害事象は，頭痛，疲労，無力症，呼吸困難，悪心，咳嗽，そう痒症及び不眠症であった。

表 2.7.6.61-8. DB 治療期においていずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 297		 プラセボ N = 97	
有害事象	271	(91.2)	80	(82.5)*
血液およびリンパ系障害				
貧血	16	(5.4)	0	*
胃腸障害				
上腹部痛	16	(5.4)	6	(6.2)
便秘	4	(1.3)	6	(6.2)*
下痢	39	(13.1)	12	(12.4)
消化不良	17	(5.7)	3	(3.1)
悪心	60	(20.2)	17	(17.5)
嘔吐	20	(6.7)	0	*
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	47	(15.8)	11	(11.3)
疲労	99	(33.3)	22	(22.7)
易刺激性	16	(5.4)	8	(8.2)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	21	(7.1)	5	(5.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	20	(6.7)	2	(2.1)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	19	(6.4)	7	(7.2)
背部痛	15	(5.1)	3	(3.1)
筋肉痛	23	(7.7)	10	(10.3)
神経系障害				
浮動性めまい	26	(8.8)	5	(5.2)
味覚異常	10	(3.4)	5	(5.2)
頭痛	108	(36.4)	34	(35.1)

表 2.7.6.61-8. DB 治療期においていずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 297		 プラセボ N = 97	
精神障害				
抑うつ気分	5	(1.7)	5	(5.2)
不眠症	42	(14.1)	7	(7.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	32	(10.8)	5	(5.2)
呼吸困難	37	(12.5)	10	(10.3)
労作性呼吸困難	12	(4.0)	5	(5.2)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	22	(7.4)	3	(3.1)
そう痒症	41	(13.8)	5	(5.2)*
全身性そう痒症	11	(3.7)	5	(5.2)
発疹	26	(8.8)	6	(6.2)

*：$p \leq 0.05$，Fisher の直接確立法により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.3__1.2.1

因果関係の否定できない有害事象

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）の種類は両群で類似していたが，発現率はおおむね DAA 3 剤 + RBV 群の方がプラセボ群より高かった。これらの事象は，頭痛（DAA 3 剤 + RBV 群 30.0%，プラセボ群 28.9%，以下同順），疲労（24.9%，16.5%），悪心（19.2%，13.4%），無力症（14.5%，10.3%），不眠症（11.8%，6.2%）及びそう痒症（11.1%，3.1%）であった。治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方が統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）はそう痒症のみであった。

治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，頭痛（DAA 3 剤 + RBV 群 24.6%，プラセボ群 22.7%，以下同順），疲労（30.6%，17.5%），悪心（15.8%，13.4%），無力症（14.5%，11.3%），呼吸困難（10.8%，9.3%）及びそう痒症（10.8%，3.1%）であった。RBV と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 30.6%，プラセボ群 17.5%，以下同順），そう痒症（10.8%，3.1%）及び貧血（5.4%，0%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

試験期間中，死亡例は認められなかった。

(c) 重篤な有害事象

DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群の 6 例（2.0%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）から重篤な有害事象が報告された。報告された事象に共通性は見られなかった。

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された重篤な有害事象は，DAA 3 剤 + RBV 群の 1 例（0.3%）に認められた 1 件（基本語：脳血管発作）のみであった。2 例（0.7%）に認められた重篤な有害事象（基本語：脳血管発作及び急性腎不全）は，治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された。

また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 3 例（3.1%）から重篤な有害事象が報告された。このうち 2 件（胆管結石及び尿管結石）は，治験責任医師及びアッヴィ社により DAA との因果関係はないと判断されたが，尿管結石により治験薬の投与が中断された。残り 1 件（血管浮腫）は DAA 及び RBV と因果関係があると判断され，治験薬の投与が中止された。

(d) 中止に至った有害事象

DB 治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 3 例（1.0%），プラセボ群では該当例はいなかった。このうち重篤と判断された事象は 1 件（急性腎不全）のみであり，2 例以上で治験薬の投与中止に至った特定の有害事象（基本語）は認められなかった。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 1 例（1.0%）において，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（血管浮腫）が認められた。その他に，OL 治療期中に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。DB 治療期又は OL 治療期を問わず，DAA 3 剤 + RBV 投与時に投与中止率（1.0%）が低かったことから，DAA 3 剤 + RBV の忍容性はおおむね良好であると考えられる。

(e) 特に注目すべき有害事象

本試験中に認められた発疹関連事象，ヘモグロビン値及び貧血関連事象，肝機能検査値及び肝臓関連事象，並びにビリルビン関連事象を，アッヴィ社で実施した DAA と RBV の併用によるその他の臨床試験と比較した結果，新たな傾向や異なる傾向は認められなかった。

DB 治療期に，Company MedDRA Query（CMQ）の「薬剤性発疹」に該当する有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群とプラセボ群で同程度であり，よく見られた「薬剤誘発性発疹」はそう痒症及び発疹であった。これらの事象のほとんどは軽度であり，MedDRA 標準検索式（SMQ）の「重症皮膚副作用」に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における「薬剤誘発性発疹（CMQ）」の発現率は，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者と同程度であった。

3) 臨床検査値

ベースラインからDB治療期の最終来院時までのヘモグロビンの平均減少量（-25.2 g/L）から，DAA 3剤 + RBV群でヘモグロビンの減少が認められた。DB治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された被験者の4.7%がベースライン後にグレード2，1例がグレード3のヘモグロビン値を示し，グレード4のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。貧血の発現率もヘモグロビン値異常と同様に低かった（5.4%）。輸血を受けた及びエリスロポエチンを投与された被験者はいなかった。更に，DAA 3剤 + RBV群の平均ヘモグロビン値は，投与終了後4週時までにベースライン値付近まで回復した。同様に，OL治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された被験者の2.1%がグレード2のヘモグロビン値を示した。

ビリルビンについては，DAA 3剤 + RBV群の2.4%の被験者に，ULNの3倍を超える総ビリルビン増加が認められたが，黄疸（2.0%）又は強膜黄疸（0.3%）の発現率は低かった。総ビリルビン増加によりDAA 3剤 + RBVの投与を中断又は中止した被験者はいなかった。同様にOL治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された被験者でも，ULNの3倍を超える総ビリルビン増加の発現率は5.2%と低かった。

DB治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された5例（1.7%）において，治療中にグレード3以上のALT上昇が認められ，このうち2例では，ホルモン配合剤の経口避妊薬（Eugynon）の投与中止後にALT値が正常値まで回復した。3例が重篤な薬物肝毒性の評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットでHy's Law quadrantに分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価でHy's Lawの基準に該当しないと判断された。このうち2例は，ALT値が正常範囲まで回復し，治験薬の投与を完了した。残り1例は，有害事象のトランスアミナーゼ上昇により治験薬の投与を中止した。中止時のALT値はピーク時より低く，ビリルビン値は正常範囲まで回復していた。治験薬の投与中止後193日目に追加検査を行った結果，ALT値及び総ビリルビン値は正常範囲内であった。また，OL治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された3例（3.1%）に，グレード3以上のALT上昇が認められた。2例はeDISHのプロットでHy's Law quadrantに分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価でHy's Lawの基準に該当しないと判断された。

臨床的に意味のある尿検査値，バイタルサイン又は心電図は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

ヒストグラムに示した結果，本試験における HCV 既治療例での ABT-450，ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び RBV の曝露量は，第 III 相試験の M[redacted]-646 試験における HCV 未治療例での曝露量と同程度であった（20%未満の差）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

(6) 結論

肝硬変を認めない既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの SVR12 達成率は 96.3%であり，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。ITT 集団のうち，治療中又は治療後のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合はわずか 2.4%であった。既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したとき，有害事象による投与中止率は 1.0%にとどまり，おおむね良好な忍容性を示した。本試験で報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び DAA 3 剤 + RBV による過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.62 M[redacted]-646 試験（5.3.5.1-7 項） [参考資料]

2.7.6.62.1 試験方法

表 2.7.6.62-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（79 施設） / 米国，オーストラリア，オーストリア，カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ニュージーランド，スペイン，スウェーデン，スイス，イギリス	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 11 月 27 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 11 月 04 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	
目的： 本試験の主要な目的は，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*（直接作用型抗ウイルス剤［以下「DAA」］併用投与）を 12 週間投与したときの SVR12 達成率（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の 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）をテラプレビル + ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）+ RBV 投与時のヒストリカル持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）達成率と比較し，非劣性を検証すること，並びに 12 週間の DAA 併用投与の安全性をプラセボと比較することであった。 本試験の副次的目的は，12 週間の DAA 併用投与のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値の正常化に及ぼす影響をプラセボと比較すること，並びに DAA 併用投与が HCV ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b 感染被験者の SVR12，治療中及び治療後の HCV RNA 量（それぞれ治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃から判定）における効果を評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の被験者数は約 600 例であり，631 例（投与群 A 473 例，投与群 B 158 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。投与群 B の 157 例は OL 治療期に実薬を投与された。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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 ジェノタイプ 1 に感染している未治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）を本試験の対象とした。女性の場合は，性交渉を控えている，女性パートナーのみと性的関係がある，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている若しくは男性パートナーのみと性的関係がある，又は女性パートナーと性的関係があるが，試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV 感染を除き，全身状態が良好であることとした。更に，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染し，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回ることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していない（例えば，Metavir スコア ≤3 又は Ishak スコア ≤4）又はフィブロテスト®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，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

約 80 施設において，DB 治療期に，約 600 例の未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を投与群 A 又は投与群 B に 3：1 の比で無作為に割付けた。

- 投与群 A：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した（DAA 3 剤 + RBV）。
- 投与群 B：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV のプラセボを 12 週間投与後，ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した。

RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1200 mg を 1 日 2 回投与）。

本試験は，DB 治療期，OL 治療期（プラセボ群に割付けられた被験者）及び後観察期（実薬投与を受けた全被験者）の 3 期からなり，試験期間は最長 72 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

DB 治療期中は，HCV サブタイプ（1a 対 1a 以外）及びインターロイキン 28B（以下「IL28B」）遺伝子型（CC 対 非 CC）を層別因子として無作為割付けを行った。プラセボ群に割付けられた被験者には，DB 治療期終了後に 12 週間，非盲検下で実薬を投与した。

また，実薬を投与された全被験者について，投与終了後 48 週間にわたり，安全性，HCV RNA 量，耐性ウイルス変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」［プラセボ群の OL 期及び後観察期は不要］）の評価結果を調査した。

本試験では，最初に実薬投与群に割付けられた被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を早期中止し，かつ，最初にプラセボ群に割付けられた被験者が OL 治療期に 12 週間の実薬投与を完了したか，治験薬の投与を早期中止した時点で主解析を実施した。また，OL 治療期に実薬を投与された被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を中止した時点（ただし，120 日安全性アップデート［120-day Safety Update］の報告対象期間中）で追加解析を実施する予定であった。投与終了後 48 週時までに収集した残りのデータはすべて，試験終了時の解析で要約した。

安全性は，試験期間をとおしてデータモニタリング委員会が評価した。有効性は，DB 治療期及び OL 治療期をとおして評価した。ウイルス学的治療不成功の基準に合致した場合，当該被験者の所見を治験責任医師と協議した。

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/r/ ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	75 mg/ 50 mg/ 12.5 mg	[redacted]
ABT-450/r/ ABT-267 プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
dasabuvir* プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
RBV 錠	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
RBV カプセル	[redacted] で Abbott/AbbVie[b] のためにカプセル封入	経口	[redacted]カプセル	200 mg	[redacted]
カプセル封入した RBV プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	[redacted]カプセル	0 mg	[redacted]

a 試験期間中，[redacted]が[redacted]及び[redacted]のために製造を実施した。[redacted]は[redacted]を買収した。

b RBV 錠剤は市販品（[redacted]製：lot[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]製：lot[redacted]）を封入に使用した。

治療期間：

DB 治療期に，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 又はこれらと識別不能なプラセボを 12 週間併用投与した。DB 治療期にプラセボ群に割付けられた被験者には，OL 治療期に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

対照薬としてプラセボを上記のとおり用いた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準：

有効性：

各治療期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 を達成しなかった被験者について次の評価を行い，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決定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標準配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団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。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36® Health status survey のバージョン 2（以下「SF-36v2」）を用いて評価した。

安全性：

有害事象，身体的所見，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。

薬物動態：

投与群 A の被験者について，DB 治療期中の各来院時に採取した検体を用いて，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物[redacted]，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を測定した。治験薬の最終投与日時も記録した。

統計手法：

有効性：

有効性の主要評価項目は以下のとおりとした。

- SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 群の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。95%信頼区間の下限値が 70%を上回った場合，非劣性が示されたこととした。
- SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 群の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。95%信頼区間の下限値が 80%を上回った場合，優越性が示されたこととした。

以下の仮説については，intent-to-treat（以下「ITT」）集団のうち実薬投与群（投与群 A）に割付けられた被験者を対象に検証した。未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 +dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性又は優越性を示すとの仮説を検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を百分率（%）及び分散として算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + RBV の信頼区間下限値が 70%を上回った場合，肝硬変を認めない未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性が示されたとし，同様に，信頼区間下限値が 80%を上回った場合，優越性が示されたこととした。

引き続いて，以下に示す有効性の副次的評価項目について以下の順で固定順検定を行った。

1. 治療中の ALT 正常化率を投与群 A と投与群 B の間で比較。
2. 投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効（SVR12）：HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 75%を上回った場合に，優越性が示されたとした。
3. SVR12：HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 84%を上回った場合に，優越性が示されたとした。

ITT 集団のうちベースライン時の ALT 値が基準値上限（以下「ULN」）を上回った全被験者を対象に，ALT 正

常化率（ベースライン時の ALT 値が ULN を上回った被験者のうち，治療期の最終評価時の ALT 値が ULN 以下であった被験者の割合）を算出した。DB 治療期の最終来院時に ALT 正常化を達成した被験者の割合が，プラセボ群よりも実薬投与群で高いとの仮説を検証するため，Fisher の直接確率法で群間比較した。

有意水準 0.05 以下で実薬投与群の優越性が検証された場合，DAA 併用投与について，本評価項目が実証されたこととした。投与群 A の未治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 +dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。信頼区間下限値が 75%を上回った場合，DAA 併用投与について，本評価項目が実証されたこととした。また，投与群 A の未治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 +dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。信頼区間下限値が 84%を上回った場合，DAA 併用投与について，本評価項目が実証されたこととした。

以下の副次的評価項目は固定順検定の対象外とした。

- 投与群 A のうち，DB 治療期に治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA が治療中に一旦 LLOQ 未満に低下した後，LLOQ 以上の HCV RNA が確認された場合又は投与終了時に LLOQ 以上の HCV RNA が確認された場合と定義）に該当した被験者の割合
- 投与群 A のうち，治療後の再燃（治療完了例で，投与終了時の HCV RNA 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 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

治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃を認めた被験者の割合（%）と二項分布の正規近似による両側 95%信頼区間を算出し，要約した。なお，この 2 評価項目については，仮説の検定を行わないため，固定順検定の対象外とした。

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，1）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関連するアミノ酸の変異を適切な標準配列と比較した。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標準配列と比較した。3）母集団の塩基配列決定で最も高頻度に認められたアミノ酸位置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。4）ウイルス学的耐性の持続性を要約した。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，非疾患特異的な HRQoL，HCV 特異的な機能及び健康感，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，コンポーネントの総スコア / サマリースコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアを用いて解析した。各 PRO 指標のベースラインからの変化量を集計し，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。また，すべての被験者を対象に，HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコアについて，ベースラインから DB 治療期の最終来院時までの減少量が臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）に達しなかった被験者数とその割合を投与群別に算出した。HCV-PRO の総スコア及び EQ-5D-5L の HRQoL スコアの MID は，SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアの減少量（5 点）をアンカー（anchor）とした受信者操作特性曲線に基づいた。

安全性：

有害事象が報告された被験者数とその割合を各投与群ごとに 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，Fisher の直接確率法により DB 治療期中の実薬投与群とプラセボ群の間で比較した。また，各群で有害事象（MedDRA 用語）が報告された被験者数を重症度別

（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から DB 治療期中の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し，投与群を要因とする分散分析を用いて投与群間で比較した。

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を特定した。DB 治療期中に同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

薬物動態：

DB 治療期に実薬投与を受けた被験者（投与群 A）を対象に，最終投与後の各被験者の ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物[redacted]，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を表に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.62.2 成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.62-2 に要約する。

計 855 例がスクリーニング検査を受け，このうち 219 例が脱落し，主な脱落理由は組み入れ基準違反（92.7%）であった。その結果，79 施設で 636 例が登録された。636 例中 631 例が治験薬を 1 回以上投与され，5 例は無作為化後，治験薬を投与されなかった。治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，DB 治療期に治験薬の投与を中止した被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 9 例（1.9%）及びプラセボ群で 1 例（0.6%）であった。DB 治療期での主な投与中止理由は，有害事象（DAA 3 剤 + RBV 群で 3 例［0.6%］，プラセボ群で 1 例［0.6%］）及び同意撤回（DAA 3 剤 + RBV 群で 3 例［0.6%］，プラセボ群は該当例なし）であった。ウイルス学的治療不成功により，DB 治療期中に治験薬の投与を中止した被験者はいずれの群でも認められなかった。有害事象による DB 治療期中の投与中止率は，DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群共に全体で 0.6% と同一であった。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。

表 2.7.6.62-2. 被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

		無作為化されたが投与されなかった被験者	DB 治療期			OL 治療期			試験全体		
投与群	無作為化		投与	完了	中止[a]	投与	完了	中止	完了	中止[a]	継続中[b]
3-DAA + RBV	477	4	473	464	13	NA	NA	NA	0	13	464
プラセボ	159	1	158	157	2	157	150	8	0	7	152
合計	636	5	631	621	15	157	150	8	0	20	616

a. 無作為化されたが 1 度も治験薬を投与されなかった被験者を含む。

b. 後観察期間を継続中。

相互参照：Table 14.1__1.1

OL 治療期に非盲検下で実薬を 1 回以上投与された被験者を，OL 治療期解析対象集団（以下「OL 集団」）とした（N = 157）。OL 集団の 7 例が DAA 3 剤 + RBV の投与を中止した。

中止理由を表 2.7.6.62-3 に示す。

表 2.7.6.62-3. DB 治療期及び OL 治療期における中止例数及び中止理由（安全性解析対象集団）

	N (%)			
	DB 治療期			OL 治療期
	3-DAA + RBV N = 473	プラセボ N = 158	合計 N = 631	3-DAA + RBV N = 157
治験薬の投与中止	9 (1.9)	1 (0.6)	10 (1.6)	7 (4.5)
理由				
有害事象	3 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.6)	3 (1.9)
ウイルス学的治療不成功	0	0	0	2 (1.3)
被験者の服薬の不順守	2 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.6)
同意の撤回	3 (0.6)[a]	0	3 (0.5)	3 (1.9)[b]
追跡不能	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
その他	1 (0.2)[c]	0	1 (0.2)	0

a. 被験者が治験薬を飲み込むことができなかった例を含む。この被験者は服薬の中止を希望し，それ以上の治験の継続を希望しなかった。

b. 次回の来院を希望しなかった被験者を含む。この被験者は個人的な理由により治験の継続を希望せず，治験薬の投与継続も希望しなかった。

c. 施設の理由 / 7 日間を超える休薬。この被験者の中止理由には有害事象も含まれる。

相互参照：Table 14.1__1.2.1.1, Table 14.1__1.2.1.3

DAA 3 剤 + RBV 群の 32 例（6.8%）及びプラセボ群の 1 例（0.6%）で，投与終了前に盲検が解除された。大部分の被験者における盲検解除の理由は，ヘモグロビン減少に対して治験実施計画書で規定された毒性の管理を行うためであった。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 集団とした（N = 631）。ITT 集団から収集したデータは，無作為に割付けられた投与群別に示した。有効性の解析は ITT 集団を対象とした。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，安全性解析対象集団とした。安全性及び人口統計学的特性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施し，割付けられた投与群と異なる場合であっても，DB 治療期の大部分で実際に投与された治験薬に基づいて解析した。すべての被験者が割付けられた治験薬を投与されたため，安全性解析対象集団は ITT 集団と一致した。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.62-4 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.62-5 に示す。

1） 人口統計学的特性

全体の 90.6%が白人であり，34 例（5.4%）が黒人，32 例（5.1%）がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者全体の 54.5%が男性であり，全体の平均年齢は 49.9 歳であった。性別に統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.015）。DAA 3 剤 + RBV 群では男性（57.3%）の方が多かったが，プラセボ群では女性（53.8%）の方が多かった。その他のベースラインの人口統計学的特性はいずれも両群で類似していた。

表 2.7.6.62-4.　人口統計学的特性（安全性解析集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV	プラセボ	合計	p 値
性別, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.015*
女性	202 (42.7)	85 (53.8)	287 (45.5)	
男性	271 (57.3)	73 (46.2)	344 (54.5)	
人種, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.807
白人	428 (90.5)	144 (91.1)	572 (90.6)	
黒人/アフリカ系アメリカ人	26 (5.5)	8 (5.1)	34 (5.4)	
アジア人	11 (2.3)	3 (1.9)	14 (2.2)	
アメリカ系インディアン/アラスカ原住民	3 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.6)	
ハワイ原住民/他の太平洋諸島原住民	1 (0.2)	1 (0.6)	2 (0.3)	
混血	4 (0.8)	1 (0.6)	5 (0.8)	
民族, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.207
ヒスパニック系/ラテン系	27 (5.7)	5 (3.2)	32 (5.1)	
上記以外	446 (94.3)	153 (96.8)	599 (94.9)	
年齢, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.096
< 55 歳	290 (61.3)	85 (53.8)	375 (59.4)	
≥ 55 歳	183 (38.7)	73 (46.2)	256 (40.6)	
年齢, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.229
< 65 歳	454 (96.0)	148 (93.7)	602 (95.4)	
≥ 65 歳	19 (4.0)	10 (6.3)	29 (4.6)	
年齢, 歳	N = 473	N = 158	N = 631	0.068
平均 ± SD	49.4 ± 10.98	51.2 ± 10.23	49.9 ± 10.82	
中央値	52.0	52.0	52.0	
最小値 – 最大値	18.0 – 70.0	21.0 – 70.0	18.0 – 70.0	
体重, kg	N = 473	N = 158	N = 631	0.717
平均 ± SD	75.7 ± 15.45	76.2 ± 15.56	75.8 ± 15.47	
中央値	74.0	74.9	74.5	
最小値 – 最大値	45.0 – 124.2	51.0 – 129.0	45.0 – 129.0	

*：$P \leq 0.05$.

注：　カテゴリー変数（性別, 人種, 民族, 年齢の分布）は χ^2 検定で，連続変数（年齢，体重）は一元配置分散分析により P 値を求めた。

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1

投与群 B のうち OL 治療期に移行しなかった被験者は 1 例のみであったため，OL 集団の人口統計学的特性は DB 治療期にプラセボを投与された被験者とおおむね類似していた。

2) ベースラインの疾患特性

HCV のサブジェノタイプは，被験者の 67.7%が 1a，32.3%が 1b であった。全体として，ベースラインの疾患特性は 2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型は，30.7%の被験者が CC，53.2%が CT，16.0%が TT であった。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は 6.42（3.58–7.60）$\log_{10}$ IU/mL であり，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.62-5.　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV N = 473	プラセボ N = 158	合計 N = 631	p 値
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)				
1a	322 (68.1)	105 (66.5)	427 (67.7)	0.706
1b	151 (31.9)	53 (33.5)	204 (32.3)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	144 (30.4)	50 (31.6)	194 (30.7)	0.926
CT	254 (53.7)	82 (51.9)	336 (53.2)	
TT	75 (15.9)	26 (16.5)	101 (16.0)	
ベースラインの HCV RNA レベル (log_{10} IU/mL)				
平均 (SD)	6.40 (0.62)	6.47 (0.65)	6.42 (0.63)	0.243
中央値	6.51	6.64	6.53	
最小値 – 最大値	3.58 – 7.60	3.71 – 7.51	3.58 – 7.60	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	104 (22.0)	28 (17.7)	132 (20.9)	0.254
≥ 800000 IU/mL	369 (78.0)	130 (82.3)	499 (79.1)	
ベースラインの IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	375 (85.0)	118 (79.2)	493 (83.6)	0.096
≥ 600 ng/L	66 (15.0)	31 (20.8)	97 (16.4)	
欠測	32	9	41	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
< 3	297 (83.7)	92 (82.9)	389 (83.5)	0.847
≥ 3	58 (16.3)	19 (17.1)	77 (16.5)	
欠測	118	47	165	
糖尿病の病歴				
あり	19 (4.0)	5 (3.2)	24 (3.8)	0.628
なし	454 (96.0)	153 (96.8)	607 (96.2)	
うつ病あるいは双極性障害の病歴				
あり	70 (14.8)	26 (16.5)	96 (15.2)	0.616
なし	403 (85.2)	132 (83.5)	535 (84.8)	

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

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

有効性の主要評価項目であるSVR12達成率の既存対照に対するDAA 3剤 + RBVの非劣性については，DAA 3剤 + RBV群の473例中455例（96.2%）がSVR12を達成した（95%信頼区間：94.5%–97.9%）（表2.7.6.62-6）。信頼区間下限値は，非劣性閾値である70%及び優越性閾値である80%のいずれも上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成された。ITT解析対象例とされた473例のうち，ウイルス学的治療不成功（治療中のHCV RNA量の再増加又は治療後の再燃）が認められた被験者の割合はわずか1.7%であった。

投与後のウイルス学的データの欠測値を補完した場合の感度分析を行った結果，主解析と同様の結果が得られた。また，DAA 3剤 + RBV群内で不均一性を検定した結果，無作為化の4つの層別因子（IL28Bの遺伝子型［CC 対 非CC］及びHCVのジェノタイプ［1a 対 1a以外］）の間で有意な不均一性は認められなかった（p = 0.177）。SVR12達成率の信頼区間下限値は，すべての部分集団（被験者数が15例未満であったEU 2ヵ国を除く）で事前に規定した非劣性閾値の70%を上回った。

表 2.7.6.62-6. 3-DAA + RBV 群でのウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 473 n/N (%)
SVR12	455/473 (96.2) 95% CI[a]: 94.5, 97.9
無効の理由	
投与期間中の治療不成功	1/473 (0.2)
リバウンド	1/473 (0.2)
十分な抑制に失敗（HCV ウイルス量が LLOQ に未達）	0/473
後観察期 12 週時までに再燃	7/463 (1.5)[b]
治験薬の投与中止	7/473 (1.5)[c]
SVR12 の欠測	3/473 (0.6)
その他	0/473
テラプレビルのヒストリカル SVR 達成率[d]に基づく閾値	
非劣性を示すための閾値	70%
優越性を示すための閾値	80%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 後観察期 12 週時までに再燃した 7 例中, 6 例は GT1a, 1 例が GT1b の被験者であった。
c. 治験を中止した 7 例中 2 例は重篤な有害事象，他の被験者は同意の撤回あるいは追跡不能が理由であった。
d. 閾値はテラプレビル + pegIFN + RBV を肝硬変の認められない未治療例に投与した時の SVR に基づいた。
相互参照：Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.1.2.1, Table 14.2__1.1.2.2, Table 14.2__6.1.1, Appendix 16.2__1.1

2） 副次的評価項目

順位付けした 3 つの副次的評価項目はすべて，以下のとおり達成された。

- 治療中の ALT 正常化率は，プラセボ群（15.8%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（97.0%）で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。
- HCV ジェノタイプ 1a の部分集団における SVR12 達成率は 95.3%（95%信頼区間：93.0%–97.6%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 75%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- HCV ジェノタイプ 1b の部分集団における SVR12 達成率は 98.0%（95%信頼区間：95.8%–100.0%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 84%を上回ったことから，テラプレビル+ pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

以上のとおり，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者において，DAA 3 剤 + RBV の SVR12 達成率（96.2%）の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示され，ITT 集団 473 例のうちウイルス学的治療不成功（治療中の

HCV RNA 量の再増加又は治療後の再燃）が認められた被験者は 8 例（1.7%）のみであった。ジェノタイプ 1a の SVR12 達成率（95.3%）及びジェノタイプ 1b の SVR12 達成率（98.0%）共に，ヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

3) ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，DB 治療期に実薬を投与された 8 例（投与群 A）及び OL 治療期に実薬を投与された 2 例（投与群 B）を解析対象例とした。ベースライン時に認められた，耐性に関連するその他のアミノ酸位置の変異と治療成績との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では D168V 及び R155K，NS5A 領域では M28T 及び Q30R，NS5B 領域では S556G であった。ジェノタイプ 1b 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では Y56H + D168V，NS5A 領域では Y93H，NS5B 領域では S556G であった。ジェノタイプ 1a 感染被験者では，投与中止時に NS3 領域，NS5A 領域及び NS5B 領域のいずれにも耐性関連変異は認められなかった。一方，ジェノタイプ 1b 感染被験者では，ベースライン時に NS3 領域及び NS5B 領域に耐性変異は認められなかったが，NS5A 領域に R30Q を保有しており，また，投与中止時に NS5A 領域に R30Q + Y93H が認められた。

4) 患者報告アウトカムの結果：

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，DAA 3 剤 + RBV 群の被験者のうち，投与終了時に HRQoL，機能又は健康感の著しい低下を認めた被験者は半数未満であった。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

DB 治療期における治験薬の投与期間を表 2.7.6.62-7 に示す。

投与期間の中央値は各群 84 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群 98%を上回った。

表 2.7.6.62-7. DB 治療期投与期間の要約（日：安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 473	プラセボ N = 158	合計 N = 631
平均 (SD)	83.2 (9.36)	84.0 (5.22)	83.4 (8.51)
中央値	84	84	84
最小値 – 最大値	1 – 93	20 – 89	1 – 93
投与期間(日)			
1 – 15	7 (1.5)	0	7 (1.1)
16 – 30	0	1 (0.6)	1 (0.2)
31 – 45	0	0	0
46 – 60	0	0	0
61 – 75	2 (0.4)	0	2 (0.3)
> 75	464 (98.1)	157 (99.4)	621 (98.4)

相互参照：Table 14.1__6.1

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

DB 治療期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.62-8 に示す。

DAA 3 剤及び RBV 併用時に 1 件以上の有害事象による投与中止率は低く（0.6%），おおむね良好な忍容性を示した。DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群（87.5%）及びプラセボ群（73.4%）の大部分の被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。ただし，DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群共に，そのほとんどは重症度は軽度であった。

DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群でよく見られた有害事象は，疲労（34.5%，28.5%）及び頭痛（33.0%，26.6%）であった。これらの事象の発現率に統計学的に有意な群間差は認められなかった。いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，悪心，そう痒症，不眠症，下痢，無力症，呼吸困難，皮膚乾燥及び貧血であった。これらの事象はいずれも治験責任医師によりおおむね軽度と判断された。

DAA 3 剤 + RBV 群で認められた貧血及び皮膚関連障害（そう痒症，発疹，皮膚乾燥など）については，HCV 感染者を対象とした過去の試験で RBV との関連が報告されている。

OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における有害事象プロファイルは，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者のものと類似していた。よく見られた有害事象は，疲労，頭痛，悪心，不眠症及び下痢であった。

表 2.7.6.62-8. DB 治療期中に 5.0%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 473		 プラセボ N = 158	
有害事象	414	(87.5)	116	(73.4)*
血液およびリンパ系障害				
貧血	25	(5.3)	0	*
胃腸障害				
上腹部痛	29	(6.1)	5	(3.2)
下痢	65	(13.7)	11	(7.0)*
口内乾燥	18	(3.8)	9	(5.7)
消化不良	26	(5.5)	7	(4.4)
悪心	112	(23.7)	21	(13.3)*
嘔吐	24	(5.1)	6	(3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	57	(12.1)	6	(3.8)*
疲労	164	(34.7)	45	(28.5)
易刺激性	25	(5.3)	4	(2.5)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	33	(7.0)	10	(6.3)
上気道感染	22	(4.7)	8	(5.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	36	(7.6)	5	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	23	(4.9)	9	(5.7)
筋肉痛	21	(4.4)	8	(5.1)
神経系障害				
浮動性めまい	38	(8.0)	6	(3.8)
頭痛	156	(33.0)	42	(26.6)
精神障害				
不眠症	66	(14.0)	12	(7.6)*
睡眠障害	24	(5.1)	4	(2.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	35	(7.4)	8	(5.1)
呼吸困難	38	(8.0)	4	(2.5)*
労作性呼吸困難	24	(5.1)	3	(1.9)

表 2.7.6.62-8. DB 治療期中に 5.0%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 473		 プラセボ N = 158	
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	27	(5.7)	1	(0.6)*
そう痒症	80	(16.9)	6	(3.8)*
発疹	51	(10.8)	9	(5.7)

*：$p \leq 0.05$，Fisher の直接確率法により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.3__1.2.1

因果関係の否定できない有害事象

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）の種類は DAA 3 剤 + RBV 群とプラセボ群で類似していたが，発現率は DAA 3 剤 + RBV 群の方が高かった。これらの事象は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 27.9%，プラセボ群 22.2%，以下同順），頭痛（25.6%，20.9%），悪心（21.4%，10.8%），そう痒症（12.7%，3.8%）及び下痢（10.4%，3.8%）であった。治験責任医師により DAA と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$P \leq 0.05$）は，悪心（DAA 3 剤 + RBV 群 21.4%，プラセボ群 10.8%，以下同順），そう痒症（12.7%，3.8%），下痢（10.4%，3.8%），不眠症（9.9%，4.4%），発疹（8.5%，1.3%），無力症（8.5%，2.5%）及び呼吸困難（6.1%，1.3%）であった。

治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 30.4%，プラセボ群 22.8%，以下同順），頭痛（24.5%，20.3%），悪心（19.2%，11.4%），そう痒症（13.7%，3.8%）及び無力症（11.2%，3.2%）であった。RBV と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，悪心（DAA 3 剤 + RBV 群 19.2%，プラセボ群 11.4%，以下同順），そう痒症（13.7%，3.8%），無力症（11.2%，3.2%），発疹（9.1%，2.5%），下痢（7.8%，3.2%），呼吸困難（7.4%，1.9%），浮動性めまい（6.1%，1.9%）及び貧血（5.3%，0%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

本試験の解析対象期間中（2013 年 11 月 4 日まで）に 1 例が死亡した。本被験者（症例番号 112201，DAA 3 剤 + RBV 群）は，治験薬の最終投与 15 日後に発現した非小細胞肺癌及び縦隔

腫瘤により死亡した。これらの事象は，治験責任医師により DAA 又は RBV との因果関係はないと判断され，喫煙 / タバコ使用によるものと報告された。

(c) 重篤な有害事象

DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群の 10 例（2.1%）で重篤な有害事象が報告された。これらの事象に共通性は見られなかった。このうち，治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された事象が認められた被験者は 2 例（0.4%）のみであった（急性呼吸不全及び低酸素症 1 例，腹痛，悪寒，下痢，悪心，洞性頻脈，心室性期外収縮及び嘔吐 1 例）。別の 1 例（0.2%）に認められた貧血は，RBV のみと関連ありと判断された。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 2 例（1.3%）で重篤な有害事象が報告された。2 例共に，DAA との因果関係はないと判断された。

(d) 中止に至った有害事象

DB 治療期に，各群 0.6%の被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。DAA 3 剤 + RBV 群で治験薬投与を中止した 3 例全員に重篤な有害事象が認められ，このうち 2 例は治験薬と関連ありと判断された。DAA 3 剤 + RBV 群での治験薬の投与中止率が全般的に低かったことから，DAA 3 剤 + RBV の忍容性はおおむね良好であると考えられる。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 3 例（1.9%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され，いずれの事象も治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された。このうち重篤と判断された事象はなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

本試験中に認められた発疹関連事象，ヘモグロビン値及び貧血関連事象，肝機能検査値及び肝臓関連事象，並びにビリルビン関連事象を，アッヴィ社で実施した DAA と RBV の併用によるその他の臨床試験と比較した結果，新たな傾向やそれらの試験と異なる傾向は認められなかった。

DB 治療期に，Company MedDRA Query（CMQ）の「薬剤誘発性発疹」に該当する有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，プラセボ群よりも DAA 3 剤 + RBV 群で高く，発現頻度が高かったのはそう痒症及び発疹であった。MedDRA 標準検索式（SMQ）の「重症皮膚副作用」に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における「薬剤誘発性発疹（CMQ）」の発現率は，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者と同程度であった。

3) 臨床検査値

ベースラインから DB 治療期の最終来院時までのヘモグロビンの平均減少量及びベースライン後にグレード 2 のヘモグロビン値を示した被験者の割合を評価した結果，DAA 3 剤 + RBV 群で

ヘモグロビンの減少が確認された。DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者の 5.8%がベースライン後にグレード 2 のヘモグロビン値を示したが，グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。輸血を受けた被験者はなく，エリスロポエチンを投与された被験者は 1 例のみであった。更に，DAA 3 剤 + RBV 群の平均ヘモグロビン値は，投与終了後 4 週時までにベースライン値付近まで回復した。同様に，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者の 7.7%がグレード 2 のヘモグロビン値を示した。

DAA 3 剤 + RBV 群の 55 例（11.7%）に，ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加が認められたが，黄疸（0.8%）又は黄疸眼（0.6%）の発現率は低かった。総ビリルビン増加により DAA 3 剤 + RBV の投与を中断又は中止した被験者はいなかった。OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加の発現率は，DAA 3 剤 + RBV 群と同程度であった。

DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 4 例（0.9%）において，治療中にグレード 3 の ALT 上昇が認められた。2 例が重篤な薬剤誘発性肝毒性の評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットで Hy's Law quadrant に分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価で Hy's Law の基準に該当しないと判断された。このうち 1 例で ALT 上昇時に経口避妊薬（マーベロン）の投与を中止した後，ALT 値が低下した。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 2 例（1.3%）に，グレード 3 の ALT 上昇が認められた。2 例は eDISH のプロットで Hy's Law quadrant に分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価で Hy's Law の基準に該当しないと判断された。このうち 1 例（閉経女性）でエストロゲンとテストステロンの併用治療を中止し，治験薬の投与を 9 日間中断した後，ALT 値は正常値に回復し，当該被験者は治験薬の投与を完了した。ALT 上昇が認められたすべての被験者が治験薬の投与を完了し，SVR12 を達成した。投与終了時の ALT 上昇はピーク時よりも改善しており，投与終了後 4 週時には正常値又はグレード 1 であった。

臨床的に重要な尿検査値，バイタルサイン又は心電図の結果は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

血漿中トラフ濃度をヒストグラムに示した結果，本試験における ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び RBV の曝露量は，第 II 相臨床試験の M[redacted]-652 試験における曝露量と同程度であり（25%未満の差），ABT-450 の曝露量は M[redacted]652 試験における曝露量よりわずかに（33%）高かった。

(6) 結論

肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの SVR12 達成率は 96.2%であり，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒスト

*新薬承認情報提供時に置き換え

リカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。ITT 集団のうち，治療中又は治療後のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合はわずか 1.7%であった。DAA 3 剤及び RBV 投与時に 1 件以上の有害事象による投与中止率は 0.6%にとどまり，おおむね良好な忍容性を示した。報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び DAA 3 剤 + RBV による過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。

2.7.6.63 M[redacted]-961 試験（5.3.5.1-8 項） [参考資料]

2.7.6.63.1 試験方法

表 2.7.6.63-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-III)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（50 施設） / オーストリア，ベルギー，スペイン，ハンガリー，イスラエル，イタリア，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，米国	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 12 月 11 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 12 月 12 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，薬剤併用比較試験	
目的： 本試験の主要な目的は，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象として，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの安全性を RBV 併用時と非併用時との間で比較すること，並びに RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの SVR12 達成率（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の 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）をテラプレビル + ペグインターフェロン（以下「pegIFN」） +RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証することであった。 本試験の副次的目的は以下のとおりであった。 • SVR12 達成率について，RBV 併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間投与に対する，RBV 非併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間投与の非劣性を検証する。 • 投与終了時にヘモグロビン量が基準値下限（以下「LLN」）未満に減少した被験者の割合を投与群間で比較する。 • テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率に対する，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間投与時の SVR12 達成率の優越性を検証する。 • 治療中にウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合及び治療後に再燃を認めた被験者の割合を投与群別に要約する。	
被験者数 (計画時と解析時)： 計画時の登録予定症例数は約 400 例であり，419 例（投与群 A：210 例，投与群 B：209 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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 ジェノタイプ 1b に感染している未治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）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，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意した若しくは女性パートナーのみと性的関係があることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意した若しくは男性パートナーのみと性的関係があることとした。また，男女共に，HCV ジェノタイプ 1b に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回ることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである（例えば，Metavir スコア ≤3 又は Ishak スコア ≤4），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，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* 投与を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

約 60 施設において，約 400 例の肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を投与群 A（DAA 3 剤 ＋RBV）又は投与群 B（DAA 3 剤併用投与）に 1：1 の比率で無作為に割付けた。

- 投与群 A：ABT-450/r / ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 ＋dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回 ＋RBV[a] を 12 週間投与した。
- 投与群 B：ABT-450/r / ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 ＋dasabuvir*[redacted]mg 1 日 2 回 ＋RBV[a] のプラセボを 12 週間投与した。

a. RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1000 mg –1200 mg/1 日を 1 日 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 ＝1000 mg/1 日を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 ＝ 1200 mg/1 日を 1 日 2 回投与）。

試験期間は，治療期と後観察期を合わせて最長 60 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

治療期中は，インターロイキン 28B（以下「IL28B」）の遺伝子型（CC 対 非 CC）を層別因子として無作為割付けを行い，治験薬を 12 週間投与した。後観察期中は，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を対象に，安全性，HCV RNA 量，ウイルス耐性変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」）の評価結果を 48 週間にわたり調査した。

すべての被験者が SVR12 に達した時点又は本試験を中止した時点で主解析を実施した。安全性及び有効性は，試験期間をとおしてデータモニタリング委員会が評価した。

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/ リトナビル / ABT-267	AbbVie	経口	錠剤	75/50/12.5 mg	[redacted]
dasabuvir*	AbbVie	経口	錠剤	[redacted] mg	[redacted]
RBV カプセル (米国で市販されている [redacted])	AbbVie[a] のために [redacted] で重カプセル封入	経口	カプセル	200 mg	[redacted]
重カプセル封入された RBV のプラセボ	AbbVie	経口	カプセル	0 mg	[redacted]
RBV カプセル (EU で市販されている [redacted])	AbbVie[a] のために [redacted] で重カプセル封入	経口	カプセル	200 mg	[redacted]

a. RBV の錠剤は重カプセル封入された市販品を使用した（[redacted] 製：lots [redacted]，[redacted] 及び [redacted]，[redacted] 製：lot [redacted]）。

注：試験期間中，[redacted] が [redacted] 及び [redacted] のために製造を実施した。[redacted] は [redacted] を買収した。

治療期間：
治験薬（ABT-450/r/ABT-267 及びdasabuvir*，RBV 併用又は非併用）を 12 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：

治療期中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（投与終了後 48 週時点まで）。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成しなかった被験者について次の解析を行い，表にまとめた。

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アミノ酸の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。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配列の変異をベースライン時の配列と比較した。適切な標準配列は表にまとめた。

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，機能的健康感（functional wellbeing）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。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36®のバージョン 2（以下「SF-36v2」）を用いて評価した。

薬物動態：

各来院日に，個々の被験者の ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* , dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV の血漿中濃度を測定した。

安全性：

試験期間中，有害事象，バイタルサイン，身体所見，心電図及び臨床検査の結果に基づき安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

第一種の過誤が起こる確率を制御するため，主要評価項目及び副次的評価項目について以下の順序で固定順検定を行った。

有効性の主要評価項目は以下のとおりとした。

1. SVR12：直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。DAA 3 剤群の SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 73%を上回った場合，非劣性が示されたこととした。
2. SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。DAA 3 剤 ＋RBV 群の SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 73%を上回った場合，非劣性が示されたこととした。

いずれかの投与群の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性であるとの仮説を検証するため，各群の SVR12 を達成した被験者の割合（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。各群で主要評価項目を実証するためには，SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 73%を上回ることとした。

引き続いて，以下に示す有効性の副次的評価項目について固定順検定を行った。

1. SVR12：非劣性マージンを 10.5%に設定した場合の，DAA 3 剤投与の DAA 3 剤 ＋RBV 投与に対する非劣性。
2. LLN 以上であったヘモグロビン量が，投与終了時に LLN 未満に減少した被験者の割合を，RBV 併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* 投与と RBV 非併用下での ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与との間で比較。
3. SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。信頼区間下限値が 84%を上回った場合に，優越性が示されたこととした。

統計手法（続き）：

有効性（続き）：

4. SVR12：DAA 3 剤投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。信頼区間下限値が 84%を上回った場合に，優越性が示されたこととした。

DAA 3 剤併用群の SVR12 達成率が，DAA 3 剤 ＋RBV 群の SVR12 達成率に対して非劣性であるとの仮説を検証するため，各投与群の SVR12 を達成した被験者の割合（%）及び SVR12 達成率の差（DAA 3 剤 - DAA 3 剤 ＋RBV 群）の両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。差の両側 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンの–10.5%を上回った場合に，DAA 3 剤 ＋RBV 投与に対する DAA 3 剤投与の非劣性が示されることとした。

投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合に群間差が認められるとの仮説を検証するため，Fisher の直接確率法により群間差を解析した。

いずれかの投与群の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率より優れているとの仮説を検証するため，各投与群の SVR12 を達成した被験者の割合（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。各群で本評価項目を実証するためには，SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 84%を上回ることとした。

以下の副次的評価項目は固定順検定の対象外とした。

- 各群で治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが確認された場合，又は治療中の任意の時点で，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，HCV RNA 量が 1 度も LLOQ 未満に低下しなかった場合と定義）に該当した被験者の割合
- 各群で治療後の再燃（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

治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃を認めた被験者の割合（%）と二項分布の正規近似による両側 95%信頼区間を算出し，要約した。なお，この 2 項目については，仮説の検定を行わないため，固定順検定の対象外とした。

中間解析を実施し，無益性を評価した。ウイルス学的 breakthrough 率又は治療後の再燃率が RBV 非併用下で顕著に高かった場合は登録を中止し，治療期を継続中の RBV 非併用下の被験者には非盲検下で RBV を提供することとした。

ウイルス学的耐性：

治験薬投与後に 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標準プロトタイプ配列と比較した。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各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プロトタイプ配列と比較した。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。4）ウイルス学的耐性の持続性を要約した。

患者報告アウトカム：

探索的な PRO 解析を行った。

HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコアと VAS スコア及び SF-36v2 の身体的側面と精神的側面のサマリースコアについて，各来院時の要約統計量（n，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値）並びにベースラインから各来院時までの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。また，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて，各スコアのベースラインから治療中の最終来院時までの平均変化量を投与群間で比較した。

HCV-PRO 総スコアについては，ベースラインからの変化率を横軸，各変化率に達した被験者の累積発生率を縦軸とした連続変数のプロットを投与群別に作成した。これらのプロットにより，ベースラインから治療中の最終

来院時までの変化などを示した。

さらに，SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアのベースラインから治療中の最終来院時までの減少量を 5 段階に分け，これをアンカー（anchor）とし，HCV-PRO 総スコアについて，治療中の臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）を受信者動作特性解析により同定した。HCV-PRO 総スコアのベースラインから治療中の最終来院時までの変化量が MID を上回った被験者の割合を，χ^2 検定又は Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

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群別に表に示した。また，要約統計量を評価時点及び来院日別に算出した。最終投与後の各血漿中濃度を表にまとめた。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 16.0）に読み替えた。有害事象は，治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに新たに発現した事象又は重症度が悪化した事象と定義した。各群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，Fisher の直接確率法で群間比較した。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。

臨床検査値は，本試験に参加した臨床検査室の基準値範囲を参考に，「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」）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群別に要約した。各パラメータについて，同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により，投与群間で比較した。

2.7.6.63.2 成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.63-2 に要約する。

計 629 例がスクリーニング検査を受け，このうち 210 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組入れ基準への不適合（88.6%）であった。したがって，50 施設において 419 例が登録された。419 例全員が治験薬を 1 回以上投与された。各群 1 例が治験薬の投与を中止した（いずれも同意撤回による投与中止）。理由（ウイルス学的治療不成功を含む）を問わず，二重盲検期中に治験薬の投与を中止した被験者はいずれの群でもいなかった。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。無作為化された 419 例中 409 例が，2013 年 12 月 12 日時点で試験を継続中であった。

表 2.7.6.63-2. 被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

	投与群		
	3-DAA + RBV	3-DAA	合計
無作為化	210	209	419
投与	210	209	419
治験薬の投与状況			
投与完了	209	208	417
投与の中止	1	1	2
治験の状況			
治験を完了	5	4	9
治験を中止	0	1	1
継続中	205	204	409

相互参照：Table 14.1__1.1

本試験期間中に 22 例の盲検を解除した。このうち 17 例（いずれも DAA 3 剤 + RBV 群）は投与終了前に盲検解除され，5 例（DAA 3 剤 + RBV 群 4 例，DAA 3 剤群 1 例）は後観察期中に盲検解除された。大部分の被験者における盲検解除の理由は，治験実施計画書の毒性管理規定で定められたとおり，治験実施計画書に従ってヘモグロビン値の変動を管理する必要が生じたためであった。

無作為化後に治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 集団とした（N = 419）。有効性の解析は ITT 集団を対象に実施し，無作為に割付けられた投与群別に結果を示した。

無作為化後に治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，安全性解析対象集団とした。安全性及び人口統計学的特性の解析は安全性解析対象集団を対象とし，実際に投与された治験薬に基づいて解析した。すべての被験者が無作為に割付けられた治験薬を投与されたため，安全性解析対象集団は ITT 集団と同じであった。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.63-3 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.63-4 に示す。

1) 人口統計学的特性

安全性解析対象集団では，94.3%の被験者が白人，54.2%が女性であり，平均年齢は 48.8 歳であった。20 例（4.8%）が黒人，7 例（1.7%）がヒスパニック系又はラテンアメリカ人であった。ただし，大部分の被験者は米国以外（オーストリア，ベルギー，ハンガリー，イスラエル，イタリア，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア及びスペイン）の施設で登録された。登録された黒人被験者 20 例は，米国の施設で無作為化された 95 例のうちの 21.3%を占めた。統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.63-3.　人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV	3-DAA	合計	*P* 値
性別, n (%)	N = 210	N = 209	N = 419	0.055
女性	104 (49.5)	123 (58.9)	227 (54.2)	
男性	106 (50.5)	86 (41.1)	192 (45.8)	
人種, n (%)	N = 210	N = 208	N = 418	0.981
白人	198 (94.3)	196 (94.2)	394 (94.3)	
黒人，又はアフリカ系アメリカ人	10 (4.8)	10 (4.8)	20 (4.8)	
アジア人	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	
混血	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	
不明	0	1	1	
民族, n (%)	N = 210	N = 209	N = 419	0.250
ヒスパニック又はラテンアメリカ人	2 (1.0)	5 (2.4)	7 (1.7)	
上記以外	208 (99.0)	204 (97.6)	412 (98.3)	
年齢, n (%)	N = 210	N = 209	N = 419	0.641
< 55 歳	129 (61.4)	133 (63.6)	262 (62.5)	
≥ 55 歳	81 (38.6)	76 (36.4)	157 (37.5)	
年齢, n (%)	N = 210	N = 209	N = 419	0.357
< 65 歳	196 (93.3)	190 (90.9)	386 (92.1)	
≥ 65 歳	14 (6.7)	19 (9.1)	33 (7.9)	
年齢, 歳	N = 210	N = 209	N = 419	0.474
平均 (SD)	48.4 ± 11.94	49.2 ± 12.03	48.8 ± 11.98	
中央値	49.0	51.0	50.0	
最小値 – 最大値	19.0 – 70.0	22.0 – 70.0	19.0 – 70.0	
体重, kg	N = 210	N = 209	N = 419	0.745
平均 (SD)	74.1 ± 13.83	74.6 ± 15.29	74.4 ± 14.56	
中央値	72.8	72.8	72.8	
最小値 – 最大値	41.5 – 115.0	46.0 – 118.0	41.5 – 118.0	

注: カテゴリー変数(性別, 人種, 民族, 年齢の分布)は χ^2 検定で，連続変数（年齢，体重)は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, Table 14.1__2.2

2)　ベースラインの疾患特性

すべての被験者が HCV ジェノタイプ 1b に感染していた。全体として，ベースラインの疾患特性は両群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型及びベースライン時の HCV RNA 量のいず

れについても，統計学的に有意又は顕著な群間差は認められなかった。IL28B の遺伝子型は，21.0%の被験者が CC，61.8%が CT，17.2%が TT であった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は全体で 6.31（1.40–7.65）$\log_{10}$ IU/mL であった。

表 2.7.6.63-4.　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）

	n (%)			
	3-DAA + RBV N = 210	3-DAA N = 209	合計 N = 419	*P* 値
HCV 遺伝子型 1 サブタイプ, n (%)				
1b	210 (100)	209 (100)	419 (100)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	44 (21.0)	44 (21.1)	88 (21.0)	0.743
CT	127 (60.5)	132 (63.2)	259 (61.8)	
TT	39 (18.6)	33 (15.8)	72 (17.2)	
ベースラインの HCV RNA 量 ($\log_{10}$ IU/mL)				
平均 (SD)	6.29 (0.77)	6.33 (0.67)	6.31 (0.72)	0.653
中央値	6.39	6.51	6.45	
最小値 –最大値	1.40 – 7.45	3.93 – 7.65	1.40 – 7.65	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	51 (24.3)	61 (29.2)	112 (26.7)	0.257
≥ 800000 IU/mL	159 (75.7)	148 (70.8)	307 (73.3)	
ベースラインの IP-10, n (%)	n = 198	n = 200	n = 398	
< 600 ng/L	163 (82.3)	161 (80.5)	324 (81.4)	0.640
≥ 600 ng/L	35 (17.7)	39 (19.5)	74 (18.6)	
欠測	12	9	21	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)	n = 183	n = 181	n = 364	
< 3	148 (80.9)	137 (75.7)	285 (78.3)	0.230
≥ 3	35 (19.1)	44 (24.3)	79 (21.7)	
欠測	27	28	55	
糖尿病の病歴				
あり	8 (3.8)	9 (4.3)	17 (4.1)	0.797
なし	202 (96.2)	200 (95.7)	402 (95.9)	
うつ病又は双極性障害の病歴				
あり	20 (9.5)	19 (9.1)	39 (9.3)	0.879
なし	190 (90.5)	190 (90.9)	380 (90.7)	

相互参照：Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

有効性の要約を表 2.7.6.63-5 に示す。

投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効を認めた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 210 例中 209 例（99.5%）（95%信頼区間：98.6%−100.0%），DAA 3 剤群で 209 例中 207 例（99.0%）（95%信頼区間：97.7%−100.%）であった。信頼区間の下限値は，両群で 73%（非劣性の閾値）を上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成され，既存対照であるテラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する両群の非劣性が示された。

DAA 3 剤 + RBV 群では，治療中のウイルス学的治療不成功が 1 例（0.5%）に認められ，治療後の再燃は認められず，ウイルス学的治療不成功率は全体で 0.5%であった。DAA 3 剤群では，ウイルス学的治療不成功は認められなかった。

投与後の有効性データの欠測値を補完した場合の感度分析を行った結果，主解析と同様の結果が得られた。また，各投与群内で不均一性を検討した結果，無作為化の層別因子である IL28B の遺伝子型（CC 対 非 CC）間で有意な不均一性は認められなかった（DAA 3 剤 + RBV 群内：$p = 0.606$，DAA 3 剤群内：$p = 0.313$）。投与群別の部分集団解析では，SVR12 達成率はすべての部分集団で，事前に規定した非劣性閾値の 73%を上回った。信頼区間下限値も，95%信頼区間を算出できたすべての部分集団で，事前に規定した非劣性を示すための閾値を上回った。DAA 3 剤 + RBV 群に対する DAA 3 剤併用群の群間差（算出した場合）の信頼区間の下限値は，症例数が少なかった 3 つの部分集団（BMI ≥ 30 kg/m^2，ベースラインの線維化のレベル ≥ F3 及びうつ病又は双極性障害の病歴あり）を除き，いずれの部分集団でも事前に規定した非劣性マージンを上回った。

表 2.7.6.63-5. ウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 210 n/N (%)	3-DAA N = 209 n/N (%)
SVR12	209/210 (99.5) 95% CI[a]: 98.6, 100.0	207/209 (99.0) 95% CI[a]: 97.7, 100.0
無効例の理由		
投与期間中の治療不成功	1/210 (0.5)	0
リバウンド	1/210 (0.5)	0
十分な抑制に失敗（HCVRNA 量が LLOQ に未達）	0	0
後観察 12 週時までに再燃	0	0
治験薬の投与中止	0	0
SVR12 の欠測	0	2/209 (1.0)
その他	0	0
テラプレビル，pegIFN 及び RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率に基づいた閾値[b]		
非劣性を示すための閾値	73%	73%
優越性を示すための閾値	84%	84%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 達成率は GT1b 未治療例に投与した時の値。
相互参照：able 14.2__1.1, Table 14.2__1.2.1

2) 副次的評価項目

順位 2 の副次的評価項目の解析結果は以下のとおりであった。

ベースラインのヘモグロビン量が LLN 以上であった被験者のうち，投与終了時に LLN 未満に減少した被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群（51.2%）よりも DAA 3 剤群（3.4%）で統計学的に有意に低かった。残り 3 つの副次的評価項目については，以下のとおり達成された。

- SVR12 達成率において，DAA 3 剤 + RBV 群に対する DAA 3 剤群の非劣性が示された（95%信頼区間の下限値が–2.1%であり，事前に規定した非劣性マージンの–10.5%を上回った）。
- DAA 3 剤 + RBV 群では，SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限値が 98.6%であり，事前に規定した閾値の 84%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された（信頼区間の下限値が 84%を上回った場合に，優越性が示されたこととした）。
- DAA 3 剤群では，SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限値が 97.7%であり，事前に規定した閾値の 84%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された（信頼区間の下限値が 84%を上回った場合に，優越性が示されたこととした）。

以上のとおり，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，DAA 3 剤 + RBV 及び DAA 3 剤投与の SVR12 達成率の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。SVR12 達成率において，DAA 3 剤 + RBV に対する DAA 3 剤投与の非劣性が示されたが，投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合は，DAA 3 剤群よりも DAA 3 剤 + RBV 群で統計学的に有意に高かった。DAA 3 剤 + RBV 群の 1 例（0.5%）にウイルス学的治療不成功（治療中の HCV RNA 量のリバウンド又は治療後の再燃）が認められたが，DAA 3 剤群では該当例はいなかった。

3) ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，DAA 3 剤 + RBV 群の被験者 1 例を解析対象例とした。当該被験者では，治療不成功の時点で，非構造たん白質 3 領域に耐性関連変異は認められなかったが，非構造たん白質 5A 領域に Y93H が認められた。また，非構造たん白質 5B 領域の変異 C316H が，ベースラインと治療不成功の両時点で認められた。本試験では，ウイルス学的治療不成功を認めた被験者が極めて少なかったため，治療不成功に関与する可能性のある投与開始前からの変異は特定できなかった。

4) 患者報告アウトカムの結果

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び HCV-PRO 総スコアを評価した結果，投与終了時に HRQoL，機能又は健康感の著しい低下を認めた被験者は，両群共に半数未満であった。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.63-6 に示す。

投与期間の中央値は各投与群 84 日であり，投与期間が 75 日を超える被験者の割合は各投与群 99%を上回った。

表 2.7.6.63-6.　投与期間（安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 210	3-DAA N = 209	合計 N = 419
投与期間(日)			
平均 (SD)	84.0 (1.65)	83.9 (3.12)	84.0 (2.49)
中央値	84	84	84
最小値 – 最大値	65 – 88	41 – 88	41 – 88
投与期間 (日), n (%)			
1 – 15	0	0	0
16 – 30	0	0	0
31 – 45	0	1 (0.5)	1 (0.2)
46 – 60	0	0	0
61 – 75	1 (0.5)	0	1 (0.2)
> 75	209 (99.5)	208 (99.5)	417 (99.5)

相互参照:　Table 14.1__6

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

比較的よく見られた有害事象（5.0%以上）を表 2.7.6.63-7 に示す。

無作為化後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象例とした（N = 419）。

肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したとき，治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現率は低く，有害事象による投与中止例もなく，良好な忍容性を示した。治療期にほとんどの被験者で 1 件以上の有害事象が認められたが，そのほとんどは軽度であった。

よく見られた有害事象は，DAA 3 剤 + RBV 群では頭痛，疲労，そう痒症，悪心及び無力症，DAA 3 剤併用群では頭痛及び疲労であった。これらの有害事象の種類及び発現率は，DAA 3 剤 ± RBV による別試験で報告されたものと類似していた。DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方が DAA 3 剤群よりも統計学的に有意に高かった事象は，そう痒症（DAA 3 剤 + RBV 群 11.9%，DAA 3 剤群 5.3%，以下同順），悪心（11.0%，4.3%），不眠症（9.0%，3.3%），咳嗽（9.0%，2.4%）及び貧血（6.7%，0.5%）であった。これらの有害事象はすべて，RBV の既知の安全性プロファイルと一致した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.63-7.　5.0%以上の被験者に認められた有害事象 （安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 210		 3-DAA N = 209	
有害事象	168	(80.0)	140	(67.0)*
血液およびリンパ系障害				
貧血	14	(6.7)	1	(0.5)*
胃腸障害				
上腹部痛	11	(5.2)	6	(2.9)
下痢	9	(4.3)	13	(6.2)
消化不良	14	(6.7)	9	(4.3)
悪心	23	(11.0)	9	(4.3)*
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	22	(10.5)	11	(5.3)
疲労	45	(21.4)	48	(23.0)
神経系障害				
頭痛	51	(24.3)	49	(23.4)
精神障害				
不眠症	19	(9.0)	7	(3.3)*
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	19	(9.0)	5	(2.4)*
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	25	(11.9)	11	(5.3)*
発疹	12	(5.7)	8	(3.8)

*　$p \leq 0.05$，Fisher の直接確率法により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.3__1.2

因果関係が否定できない有害事象

治験責任医師により DAA 投与との因果関係があると判断された有害事象が認められた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 113 例（53.8%），DAA 3 剤群で 96 例（45.9%）であった。DAA と関連ありと判断された主な有害事象（発現率が 10.0%以上）は，DAA 3 剤 + RBV 群では頭痛（14.8%）及び疲労（13.8%）であり，DAA 3 剤併用群でも頭痛及び疲労（各 16.3%）であった。DAA と関連ありと判断された有害事象のうち，一方の投与群における発現率の方が統計学的に有意に高かった事象はなかった。

治験責任医師により RBV 投与との因果関係がありと判断された有害事象の発現率は，DAA 3 剤併用群（90 例［43.1%］）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（118 例［56.2%］）で統計学的に有意に高かった。治験責任医師により RBV との因果関係があると判断された主な有害事象（いずれ

かの群で発現率 10.0%以上）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 18.6%，DAA 3 剤群 19.1%）及び頭痛（DAA 3 剤 + RBV 群 13.3%，DAA 3 剤群 12.0%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

本試験の解析対象期間中，死亡例は認められなかった。

(c) 重篤な有害事象

治療期に，8 例（各群 4 例）から重篤な有害事象が報告された。このうち，DAA 3 剤群で認められた関節炎の 1 件を除き，治験責任医師又はアッヴィ社により治験薬との因果関係があると判断された事象はなかった。報告された事象に共通性は見られず，これらの発現例全員が SVR12 を達成した。

(d) 中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を MedDRA 標準検索式（SMQ） / Company MedDRA Query を用いて検討した結果，DAA 3 剤 + RBV 群と比較して DAA 3 剤群で，ビリルビン関連の有害事象（DAA 3 剤群 1.0%，DAA 3 剤 + RBV 群 5.7%，以下同順），発疹関連事象（10.5%，17.1%）及び貧血関連事象（0.5%，8.6%）の発現率が低かったことから，RBV がこのうち一部の事象の発現に関与した可能性が示唆される。これらの事象の重症度はおおむね軽度と判断された。

発疹に関連する特定の SMQ を検討した結果，発疹及びそう痒症の発現率は RBV 併用群の方が高かった。DAA 3 剤 + RBV 群と DAA 3 剤群の両群で報告された事象の重症度は主に軽度であり，いずれも投与中断又は中止には至らなかった。皮膚関連の重篤な有害事象は認められなかった。

3) 臨床検査値

血液学的検査では，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球，網状赤血球，血小板数，WBC，リンパ球，単球，好酸球及び好塩基球のベースラインから治療中の最終来院時までの平均変化量に，統計学的に有意な群間差が認められた。ただし，平均変化量はほとんどの検査項目で小さく，PCS 基準該当例がいずれかの群で 3 例以上であった項目はなかった。ヘモグロビンの平均減少量は，DAA 3 剤群より DAA 3 剤 + RBV 群で 17.2 g/L 大きかった。なお，DAA 3 剤併用群におけるヘモグロビンのベースラインからの平均変化量（ベースラインの平均値 142.4 g/L，治療中の最終来院時の平均値 136.7 g/L）から，DAA を RBV と併用しない場合には，ヘモグロビンへの影響はほとんど又はまったくなかったと考えられた。DAA 3 剤 + RBV 群の 1 例に，グレード 3 のヘモグロビン減少が認められた。ヘモグロビン，ヘマトクリット及び網状赤血球に

みられた検査値異常の発現率の差は，RBV と関連あることが知られている溶血性貧血があったことを示している。

血液生化学検査では，推定クレアチニンクリアランス，尿酸，カルシウム，マグネシウム，クロール，重炭酸塩，ブドウ糖，総蛋白，コレステロール及び中性脂肪のベースラインから治療中の最終来院時までの平均変化量に，わずかではあるが統計学的に有意な群間差が認められた。血液生化学検査において，PCS 基準に該当する検査値を示した被験者は少なく，総ビリルビンを除き，PCS 基準該当例がいずれかの群で 4 例以上であった項目はなかった。

総ビリルビンについては，治療中のすべての評価時点で，ベースラインからの平均変化量に統計学的に有意な群間差が認められた。ベースライン後にグレード 3 以上の総ビリルビンを示した被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群で 5.7%であったのに対し，DAA 3 剤群では 0.5%であった。以上の結果から，ABT-450 によるビリルビントランスポーターの阻害に伴って生じた血清ビリルビン値への影響は，RBV の溶血作用によって更に増大する可能性があることを示している。

治療中の最終来院及び投与終了後 4 週での両時点で，ALT 及び AST のベースラインからの平均値の減少が認められた。減少量は両群で同程度であった。DAA 3 剤 + RBV 群の 2 例において，ベースライン後に基準値上限の 5 倍を超える ALT 上昇が一過性に認められたが，治験薬の投与を中断又は中止することなく軽快した。肝機能検査の結果，これらの症例は Hy's Law に該当しないと判断された。

臨床的に重要な尿検査値，バイタルサイン又は心電図の結果は認められなかった。

以上のとおり，本試験で収集した有害事象及び臨床検査値に関するデータを検討した結果，DAA 3 剤投与及び DAA 3 剤 + RBV 投与共に，良好な忍容性を示した。ただし，DAA 3 剤投与では貧血，発疹，及び高ビリルビン血症など，RBV と関連する有害事象の発現率は RBV 非併用下の方が低かった。

(5) 薬物動態の結果

C_{trough} 値をヒストグラムに示した結果，未治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者での ABT-450，ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び RBV の曝露量は，第 III 相試験の M[redacted]-646 試験における HCV ジェノタイプ 1 感染被験者での曝露量と同程度であった（20%未満の差）。RBV による DAA 又はリトナビルの濃度への影響はないと考えられる（21%以下の差）。

(6) 結論

肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの SVR12 達成率は，RBV 併用下で 99.5%，非併用下で 99.0%であった。RBV 併用及び非併用下共に，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者おける既存対照テラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。SVR12 達成率において，DAA 3 剤 + RBV に対する DAA 3 剤投与の非劣性が示された。治療中又は治療後のウイルス学的治療不成功が認められた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 1 例（0.5%），DAA 3 剤群では該当例はいなかった。RBV 併用又は非併

用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの忍容性は良好であり，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。本試験で報告された有害事象は，DAA 3 剤 + RBV 投与による過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。従来，RBV 投与時に認められている有害事象の発現率は，RBV 非併用群の方が低かった。以上の結果から，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に対する DAA 3 用投与は，RBV 非併用下で行うべきであると考えられる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.64 M[redacted]-002 試験（5.3.5.1-9 項） [参考資料]

2.7.6.64.1 試験方法

表 2.7.6.64-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（53 施設） / 米国，カナダ，イギリス	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2013 年 3 月 14 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 12 月 12 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	
目的： 本試験の主要な目的は，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1a 感染患者を対象として，ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの安全性を RBV 併用時と非併用時との間で比較すること，並びに RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの SVR12 達成率（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の 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）をテラプレビル + ペグインターフェロン（以下「pegIFN」） + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証することであった。 本試験の副次的目的は以下のとおりであった。 • 基準値下限（以下「LLN」）以上であったヘモグロビン量が，投与終了時に LLN 未満に減少した被験者の割合を投与群間で比較する。 • テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率に対する，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間併用投与時の SVR12 達成率の優越性を検証する。 • SVR12 達成率について，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間併用投与に対する，RBV 非併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* の 12 週間投与の非劣性を検証する。 • 治療中にウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合及び治療後に再燃を認めた被験者の割合を投与群別に要約する。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の登録予定症例数は約 300 例であり，305 例（投与群 A：100 例，投与群 B：205 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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 ジェノタイプ 1a に感染している未治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）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，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意した若しくは女性パートナーのみと性的関係があることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意した若しくは男性パートナーのみと性的関係があることとした。また，男女共に，HCV ジェノタイプ 1a に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を超えることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時での肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである（例えば，Metavir スコア ≤3 又は Ishak スコア ≤4），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，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1a 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 投与を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

約 60 施設において，約 300 例の肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者を投与群 A 又は投与群 B に 1：2 の比率で無作為に割付けた。

- 投与群 A：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した（N = 100）。
- 投与群 B：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回と RBV のプラセボを 12 週間投与した（N = 200）。

a. RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1000–200 mg/1 日を 1 日 2 回投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg/1 日を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1200 mg/1 日を 1 日 2 回投与）。

試験期間は，治療期と後観察期を合わせて最長 60 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

治療期中は，インターロイキン 28B のジェノタイプ（CC 対 非 CC）を層別因子として無作為割付けを行い，治験薬を 12 週間投与した。後観察期中は，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を対象に，安全性，HCV RNA 量，ウイルス耐性変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」）の評価結果を 48 週間にわたり調査した。

すべての被験者が SVR12 に達した時点又は本試験を中止した時点で主解析を実施した。安全性及び有効性は，試験期間をとおしてデータモニタリング委員会が評価した。

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/r/ABT-267	AbbVie	経口	錠剤	75/50/12.5 mg	[redacted]
dasabuvir*	AbbVie	経口	錠剤	[redacted] mg	[redacted]
RBV カプセル (US [redacted])	AbbVie[a] のために [redacted] で重カプセル封入	経口	カプセル	200 mg	[redacted]
重カプセル封入された RBV のプラセボ	AbbVie	経口	カプセル	0 mg	[redacted]
RBV カプセル (EU [redacted])	AbbVie[a] のために [redacted] で重カプセル封入	経口	カプセル	200 mg	[redacted]

RBV の錠剤は重カプセル封入された市販品を使用した（[redacted] 製：lots [redacted] 及び [redacted]，[redacted] 製：lot [redacted]）。

注：試験期間中，[redacted] が [redacted] 及び [redacted] のために製造を実施した。[redacted] は [redacted] を買収した。

治療期間：

治験薬（ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*，RBV 併用又は非併用）を 12 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：

治療期中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（投与終了後 48 週時点まで）。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成しなか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アミノ酸配列の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。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配列の変異をベースライン時の配列及び適切な標準プロトタイプ配列と比較した。

患者報告アウトカム：

HCV 患者用の患者報告アウトカム評価ツール（以下「HCV-PRO」）を用いて，機能的健康感（functional wellbeing）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。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36® Health status survey のバージョン 2（以下「SF-36v2」）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, dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]及びリバビリン（以下「RBV」，投与群 A のみ）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：

試験期間中，有害事象，バイタルサイン，身体所見，心電図及び臨床検査の結果に基づき安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

第一種の過誤が起こる確率を制御するため，主要評価項目及び副次的評価項目について以下の順序で固定順検定を行った。

有効性の主要評価項目は以下のとおりとした。

1. SVR12：直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。DAA 3 剤群の SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 65%を上回った場合，非劣性が示されたこととした。
2. SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。DAA 3 剤 ＋RBV 群の SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 65%を上回った場合，非劣性が示されたこととした。

いずれかの投与群の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性であることを検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。各群で主要評価項目を実証するためには，SVR12 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 65%を上回ることとした。

引き続いて，以下に示す有効性の副次的評価項目について固定順検定を行った。

1. LLN 以上であったヘモグロビン量が，投与終了時に LLN 未満に減少した被験者の割合を，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 投与と RBV 非併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 投与との間で比較。
2. SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。信頼区間の下限値が 75%を上回った場合に，優越性が示されたこととした。
3. SVR12：DAA 3 剤投与の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越

性。信頼区間の下限値が 75%を上回った場合に，優越性が示されたこととした。

4. SVR12：非劣性マージンを 10.5%に設定した場合の，DAA 3 剤投与の DAA 3 剤 ＋RBV に対する非劣性。

LLN 以上であったヘモグロビン量が，投与終了時に LLN 未満に減少した被験者の割合に群間差が認められるか検証するため，Fisher の直接確率法により群間差を解析した。

いずれかの投与群の SVR_{12} 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率より優れていることを検証するため，各投与群の SVR12 を達成した被験者の割合（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。優越性を実証するためには，SVR_{12} 達成率の両側 95%信頼区間の下限値が 75%を上回ることとした。

DAA 3 剤群の SVR12 達成率が，DAA 3 剤 ＋RBV 群の SVR12 達成率に対して非劣性であることを検証するため，各投与群の SVR12 を達成した被験者の割合（%）及び SVR12 達成率の差（DAA 3 剤 - DAA 3 剤 ＋RBV 投与）の両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。差の両側 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンの-10.5%を上回った場合に，DAA 3 剤 ＋RBV 投与に対する DAA 3 剤投与の非劣性が示されたこととした。

以下の副次的評価項目は固定順検定の対象外とした。

1. 各群で治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが確認された場合，治療中の任意の時点で，HCV RNA 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，HCV RNA 量が 1 度も LLOQ 未満に低下しなかった場合と定義）に該当した被験者の割合
2. 各群で治療後の再燃（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

治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃を認めた被験者の割合と二項分布の正規近似による両側 95%信頼区間を算出し，要約した。なお，この 2 項目については，仮説の検定を行わないため，固定順検定の対象外とした。

中間解析を実施し，無益性を評価した。ウイルス学的 breakthrough 率又は治療後の再燃率が RBV 非併用下で顕著に高かった場合は登録を中止し，治療期を継続中の RBV 非併用下の被験者には非盲検下で RBV を提供することとした。

統計手法（続き）：

ウイルス学的耐性：

治験薬投与後に 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，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標準プロトタイプ配列と比較した。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配列の変異をベースライン時の配列及び適切な標準プロトタイプ配列と比較した。3）理由を問わず，SVR を達成できなかった全被験者を対象に，母集団の塩基配列決定で最も高頻度に認められたアミノ酸配列変異及び同じ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。

患者報告アウトカム：

探索的な PRO 解析を行った。

HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコアと VAS スコア及び SF-36v2 の身体的側面と精神的側面のサマリースコアについて，各来院時の要約統計量（n，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値）並びにベースラインから各来院時までの変化量の要約統計量を投与群別に算出した。また，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて，各スコアのベースラインから治療中の最終来院時までの平均変化量を投与群間で比較した。

HCV-PRO 総スコアについては，ベースラインからの変化率を横軸，各変化率に達した被験者の累積発生率を縦軸とした連続変数のプロットを投与群別に作成した。これらのプロットにより，ベースラインから治療中の最終来院時までの変化などを示した。

更に，SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアのベースラインから治療中の最終来院時までの減少量を 5 段階に分け，これをアンカー（anchor）とし，HCV-PRO 総スコアについて，治療中の臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）を受信者動作特性解析により同定した。HCV-PRO 総スコアのベースラインから治療中の最終来院時までの変化量が MID を超えた被験者の割合を，χ^2 検定又は Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

薬物動態：

最終投与後の ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV（投与群 A のみ）の各血漿中濃度を被験者及び投与群別に表に示した。また，要約統計量を評価時点及び来院日別に算出した。

母集団薬物動態解析には，実際の採血時点までの投与後経過時間を用いた。薬物動態モデルの構築には，非線形混合効果モデル法を用いた。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 16.0）に読み替えた。有害事象は，治験薬投与開始から最終投与後 30 日までに新たに発現した事象又は重症度が悪化した事象と定義した。各群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，Fisher の直接確率法で群間比較した。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。

臨床検査値は，本試験に参加した臨床検査室の基準値範囲を参考に，「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」）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した被験者数とその割合を投与群別に要約した。各パラメータについて，同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により，投与群間で比較した。

2.7.6.64.2 成績

2013 年 12 月 12 日までに収集したすべての有効性及び安全性データを記載する。

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.64-2 に要約する。

計 436 例がスクリーニング検査を受け，このうち 131 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組入れ基準への不適合（90.1%）であった。したがって，53 施設において 305 例が無作為化され，治験薬を 1 回以上投与された。DAA 3 剤群の 11 例（5.4%）が治験薬の投与を中止した。中止理由（複数該当例あり）は，ウイルス学的治療不成功が 6 例（2.9%），追跡不能が 3 例（1.5%），有害事象が 2 例（1.0%），その他の理由が 2 例（1.0%）であった。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。DAA 3 剤 + RBV 群では，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。無作為化された 305 例中 298 例が，2013 年 12 月 12 日時点で試験を継続中であった。

本試験期間中に，DAA 3 剤 + RBV 群の 6 例の盲検を解除した。このうち 4 例は投与終了前に盲検解除され，2 例は後観察期中に盲検解除された。DAA 3 剤群では，盲検解除された被験者はいなかった。盲検解除の主な理由（6 例中 3 例）は，治験実施計画書の毒性管理規定で定められたとおり，治験実施計画書に従ってヘモグロビン値の変動を管理する必要が生じたためであった。

表 2.7.6.64-2. 被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

	投与群		
	3-DAA + RBV	3-DAA	合計
無作為化	100	205	305
投与	100	205	305
治験薬の投与状況			
投与完了	100	194	294
投与の中止	0	11	11
治験の状況			
治験を完了	0	0	0
治験を中止	0	7	7
継続中	100	198	298

相互参照：Table 14.1__1.1

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.64-3 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.64-4 に示す。

1) 人口統計学的特性

ITT 集団では，84.3%の被験者が白人，65.2%が男性であり，年齢の平均は 51.5 歳であった。36 例（11.8%）が黒人，28 例（9.2%）がヒスパニック系又はラテン系であった。大部分の被験者は米国の施設で登録された（81.0%）。米国の施設で無作為化された 247 例中 35 例（14.2%）が黒人であった。統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.64-3. 人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV	3-DAA	合計	*P* 値
性別, n (%)	N = 100	N = 205	N = 305	0.223
女性	30 (30.0)	76 (37.1)	106 (34.8)	
男性	70 (70.0)	129 (62.9)	199 (65.2)	
人種, n (%)	N = 100	N = 205	N = 305	0.561
白人	86 (86.0)	171 (83.4)	257 (84.3)	
黒人又はアフリカ系アメリカ人	10 (10.0)	26 (12.7)	36 (11.8)	
アジア人	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (1.3)	
アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	3 (3.0)	2 (1.0)	5 (1.6)	
ハワイ原住民又は他の太平洋諸島原住民	0	1 (0.5)	1 (0.3)	
混血	0	2 (1.0)	2 (0.7)	
民族, n (%)	N = 100	N = 205	N = 305	0.729
ヒスパニック又はラテンアメリカ人	10 (10.0)	18 (8.8)	28 (9.2)	
上記以外	90 (90.0)	187 (91.2)	277 (90.8)	
年齢, n (%)	N = 100	N = 205	N = 305	0.848
< 55 歳	52 (52.0)	109 (53.2)	161 (52.8)	
≥ 55 歳	48 (48.0)	96 (46.8)	144 (47.2)	
年齢, n (%)	N = 100	N = 205	N = 305	0.256
< 65 歳	90 (90.0)	192 (93.7)	282 (92.5)	
≥ 65 歳	10 (10.0)	13 (6.3)	23 (7.5)	
年齢, 歳	N = 100	N = 205	N = 305	0.867
平均 ± SD	51.6 ± 10.99	51.4 ± 10.64	51.5 ± 10.74	
中央値	54.0	54.0	54.0	
最小値 –最大値	19.0 – 69.0	21.0 – 70.0	19.0 – 70.0	
体重, kg	N = 100	N = 205	N = 305	0.189
平均 ± SD	81.0 ± 15.52	78.6 ± 15.05	79.4 ± 15.22	
中央値	79.0	78.0	78.5	
最小値 –最大値	49.0 – 122.0	47.6 – 125.2	47.6 – 125.2	

注：カテゴリー変数(性別, 人種, 民族, 年齢の分布)は χ^2 検定で，連続変数（年齢，体重)は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, Table 14.1__2.2

2） ベースラインの疾患特性

ITT 集団では，99.7%の被験者がジェノタイプ 1a に感染していた。1 例（117414）は，施設の臨床検査室によるジェノタイプの診断結果に基づいて登録されたが，後日，HCV ジェノタイプ 1b 感染であることが判明した。全体として，ベースラインの疾患特性は 2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型及びベースライン時の HCV RNA 量のいずれについても，統計学的に有意又は顕著な群間差は認められなかった。IL28B の遺伝子型は，30.8%の被験者が CC，53.4%が CT，15.7%が TT であった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は全体で 6.57（3.92–7.62）$\log_{10}$ IU/mL であった。

表 2.7.6.64-4. ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）

	n (%)			
	3-DAA + RBV N = 100	3-DAA N = 205	合計 N = 305	p 値
HCV 遺伝子型 / サブタイプ, n (%)				
1a	100 (100)	204 (99.5)	304 (99.7)	0.484
1b	0	1 (0.5)[a]	1 (0.3)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	31 (31.0)	63 (30.7)	94 (30.8)	0.259
CT	58 (58.0)	105 (51.2)	163 (53.4)	
TT	11 (11.0)	37 (18.0)	48 (15.7)	
ベースラインの HCV RNA 量 ($\log_{10}$ IU/mL)				
平均 (SD)	6.64 (0.50)	6.53 (0.68)	6.57 (0.63)	0.140
中央値	6.73	6.68	6.71	
最小値 – 最大値	4.90 – 7.48	3.92 – 7.62	3.92 – 7.62	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	8 (8.0)	33 (16.1)	41 (13.4)	0.052
≥ 800000 IU/mL	92 (92.0)	172 (83.9)	264 (86.6)	
ベースラインの IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	81 (85.3)	157 (83.1)	238 (83.8)	0.636
≥ 600 ng/L	14 (14.7)	32 (16.9)	46 (16.2)	
欠測	5	16	21	

表 2.7.6.64-4.　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	n (%)			
	3-DAA + RBV N = 100	3-DAA N = 205	合計 N = 305	p 値
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
<3	59 (78.7)	115 (76.7)	174 (77.3)	0.736
≥3	16 (21.3)	35 (23.3)	51 (22.7)	
欠測	25	55	80	
ベースラインの肝線維化ステージ				
F0-F1	63 (63.0)	132 (64.4)	195 (63.9)	0.661
F2	21 (21.0)	35 (17.1)	56 (18.4)	
F3 以上	16 (16.0)	38 (18.5)	54 (17.7)	
糖尿病の病歴				
あり	5 (5.0)	10 (4.9)	15 (4.9)	0.963
なし	95 (95.0)	195 (95.1)	290 (95.1)	
うつ病又は双極性障害の病歴				
あり	17 (17.0)	46 (22.4)	63 (20.7)	0.271
なし	83 (83.0)	159 (77.6)	242 (79.3)	

a.　この被験者は ITT 集団及びすべての安全性解析集団に含まれている。
注：　カテゴリカル変数（HC 遺伝子型/サブタイプ, IL28B 遺伝子型, ベースラインの HCV RNA レベルのカテゴリカルデータ, ベースラインの IP-10, 糖尿病の病歴, うつ病又は双極性障害の病歴)は χ^2 検定で，連続変数(ベースラインの HCV RNA 量）一元配置分散分で p 値を求めた。
相互参照：Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2

(3)　有効性の結果

1)　主要評価項目

有効性の要約を表 2.7.6.64-5 に示す。

投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効を認めた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 100 例中 97 例（97.0%）（95%信頼区間：93.7%–100.0%），DAA 3 剤群で 205 例中 185 例（90.2%）（95%信頼区間：86.2%–94.3%）であった。信頼区間下限値は，両群で 65%（非劣性を示すための閾値）を上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成され，既存対照であるテラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する両群の非劣性が示された。

DAA 3 剤 + RBV 群では，治療中のウイルス学的治療不成功が 1 例（1.0%），治療後の再燃が 1 例（1.0%）に認められ，ウイルス学的治療不成功率は全体で 2.0%となった。DAA 3 剤群では，治療中のウイルス学的治療不成功が 6 例（2.9%），治療後の再燃が 10 例（5.2%）に認められ，ウイルス学的治療不成功率は全体で 7.8%となった。

表 2.7.6.64-5. 3-DAA + RBV 及び 3-DAA 投与時のウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 100 n/N (%)	3-DAA N = 205 n/N (%)
SVR12	97/100 (97.0) 95% CI[a]: 93.7, 100.0	185/205 (90.2) 95% CI[a]: 86.2, 94.3
無効例の理由		
投与期間中の治療不成功	1/100 (1.0)	6/205 (2.9)
リバウンド	1/100 (1.0)	6/205 (2.9)
十分な抑制に失敗（HCVRNA 量が LLOQ に未達）	0	0
後観察 12 週時までに再燃	1/98 (1.0)	10/194 (5.2)
治験薬の投与中止	0	3[b]/205 (1.5)
SVR12 の欠測	1/100 (1.0)	1/205 (0.5)
その他	0	0
閾値はテラプレビル，pegIFN 及び RBV の併用時のヒストリカル SVR 達成率に基づいた[c]		
非劣性を示すための閾値	65%	65%
優越性を示すための閾値	75%	75%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 2 例は追跡不能，1 例が他の理由により中止した。
c. HCV GT1a 感染の未治療被験者での達成率。
相互参照：Table 14.2__1.1, Table 14.2__1.2.1, Table 14.2__6.1, Appendix 16.2__1.1

2） 副次的評価項目

順位 1 の副次的評価項目の解析結果は以下のとおりであった。

ベースライン時のヘモグロビン量が LLN 以上であった被験者のうち，投与終了時にヘモグロビン量が LLN 未満に減少した被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群（42.0%）よりも DAA 3 剤群（3.9%）で統計学的に有意に低かった。順位 2 及び 3 の副次的評価項目も達成されたが，最終順位の副次的評価項目は達成されなかった。

- DAA 3 剤 + RBV 群では，SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限値が 93.7%であり，事前に規定した優越性を示すための閾値である 75%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- DAA 3 剤群では，SVR12 達成率の 95%信頼区間の下限値が 86.2%であり，事前に規定した優越性を示すための閾値である 75%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

• SVR12 達成率において，DAA 3 剤 + RBV 群に対する DAA 3 剤群の非劣性は示されなかった（SVR12 達成率の群間差の 95%信頼区間の下限値が-12.0%であり，事前に規定した非劣性マージンの-10.5%を下回った）。また，信頼区間の上限値が 0 を超えず，有意水準 0.05 で統計学的に有意な群間差が認められた。

3) 部分集団解析

投与群別に部分集団解析を行った結果，SVR12 達成率はすべての部分集団で，事前に規定した非劣性を示すための閾値である 65%を上回った。各種解析を実施したところ，部分集団間で SVR12 達成率に若干の差を認めたが，その差はおおむね小さく，臨床的に重要な差ではないと判断された。

4) ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，被験者 18 例を解析対象例とした。このうち 2 例が DAA 3 剤 + RBV 群，16 例が DAA 3 剤併用群であった。DAA 3 剤群におけるベースライン時の Q80K の保有率は，PVF 集団（11 / 16 例［68.8%］）の方が SVR12 達成例からなる集団（4 / 21 例［19.0%］）よりも高かった（差の p 値 = 0.006）。DAA 3 剤 + RBV 群では，ウイルス学的治療不成功と判定された 2 例中 1 例に Q80K が認められ，この保有率は一般的な HCV ジェノタイプ 1a 感染集団で予測される保有率とほぼ同じであった。上記の結果に加え，DAA 3 剤 + RBV 群で高い SVR 達成率が得られたことからも，Q80K はこれらの被験者における SVR 達成率にほとんど影響を及ぼさないことが示唆される。ベースライン時に認められた，耐性に深く関与するその他のアミノ酸配列の変異についても，治療成績との間に明らかな関連性は認められなかった。治療不成功の時点で PVF 集団において保有率の高かった変異は，NS3 領域では Y56H，R155K，D168A 及び D168V，NS5A 領域では M28T，Q30R 及び H58D，NS5B 領域では S556G であった。治療不成功の時点で，PVF 集団の 18 例全員に少なくとも 1 領域で耐性関連変異が認められ，10 例では 3 領域のすべてで耐性関連変異が認められた。投与中止後に塩基配列データが得られた 1 例では，投与開始前から NS3 領域に Q80K を保有していたが，投与中止時には NS3，NS5A 又は NS5B 領域には耐性関連変異は認められなかった。

5) 患者報告アウトカムの結果

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，投与終了時に HRQoL，機能又は健康感の著しい低下を認めた被験者は，両群共に半数未満であった。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.64-6 に示す。

投与期間の中央値は各群 84 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群 96%以上であった。

表 2.7.6.64-6.　投与期間（安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 100	3-DAA N = 205	合計 N = 305
記述統計量			
平均 (SD)	84.3 (0.93)	82.7 (8.70)	83.2 (7.18)
中央値	84	84	84
最小値 – 最大値	81 – 88	11 – 96[a]	11 – 96
投与期間(日), n (%)			
1 – 15	0	1 (0.5)	1 (0.3)
16 – 30	0	1 (0.5)	1 (0.3)
31 – 45	0	2 (1.0)	2 (0.7)
46 – 60	0	2 (1.0)	2 (0.7)
61 – 75	0	3 (1.5)	3 (1.0)
> 75	100 (100)	196 (95.6)	296 (97.0)

a.　誤記載で最終日は 96 日と記録され，データーベース固定前に修正されなかった。
相互参照：Table 14.1__6

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

比較的よく見られた有害事象（5.0%以上）を表 2.7.6.64-7 に示す。

無作為割付け後に治験薬の DAA 3 剤を 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 = 305）。

肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したとき，有害事象による治験薬の投与中止率は低く（1%未満），良好な忍容性を示した。治療期に大部分の被験者で 1 件以上の有害事象が認められたが，ほとんどの有害事象は軽度であり，高度又は重篤な有害事象は少なかった。

1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は，DAA 3 剤群（82.4%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（92.0%）で統計学的に有意に高かった。有害事象の重症度は，高度の有害事象が認められた DAA 3 剤 + RBV 群の 2 例（2.0%）（小腸閉塞及び高ビリルビン血症各 1 例）及び DAA 3 剤群の 4 例（2.0%）（疲労 2 例，憩室炎及び頭痛の各 1 例）を除き，いずれも軽度又は中等度であった。

中等度又は高度の有害事象の発現率は，DAA 3 剤 + RBV 群で 38.0%，DAA 3 剤併用群で 28.8%であった。いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった中等度又は高度の有害事象は疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 15.0%，DAA 3 剤群 8.3%）のみであった。中等度又は高度の貧血の発現率は，DAA 3 剤群（0%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（3.0%）で統計学的に有意に高かった。

よく見られた有害事象は，DAA 3 剤 + RBV 群では疲労，頭痛，悪心，不眠症，下痢及びそう痒症，DAA 3 剤群では疲労，頭痛，下痢及び悪心であった。これらの有害事象の種類及び発現率は，DAA 3 剤 ± RBV 投与による別試験で報告されたものと類似していた。いずれかの群で発

現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率が統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，不眠症（DAA 3 剤 + RBV 群 17.0%，DAA 3 剤群 7.8%，以下同順），関節痛（9.0%，2.4%），労作性呼吸困難（7.0%，0.5%），血中ビリルビン増加（7.0%，0%），皮膚乾燥（6.0%，1.0%）及び貧血（6.0%，0%）であり，DAA 3 剤群での発現率が統計学的に有意に高かった事象は，記憶障害（DAA 3 剤群 6.8%，DAA 3 剤 + RBV 群 1.0%）であった。DAA 3 剤 + RBV 群の発現率の方が高かった有害事象のほとんどは，RBV の既知の安全性プロファイルと一致した。また，DAA 3 剤群の方が DAA 3 剤 + RBV 群よりも，発疹関連事象（DAA 3 剤群 17.1%，DAA 3 剤 + RBV 群 26.0%，以下同順）及び貧血関連事象（0.5%，9.0%）の発現率が低かったことから，RBV がこれらの事象の発現又は悪化に関与した可能性が示唆される。

表 2.7.6.64-7.　5.0%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 100		 3-DAA N = 205	
有害事象	92	(92.0)	169	(82.4)*
血液およびリンパ系障害				
貧血	6	(6.0)	0	*
胃腸障害				
下痢	14	(14.0)	33	(16.1)
消化不良	5	(5.0)	5	(2.4)
悪心	21	(21.0)	28	(13.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	46	(46.0)	72	(35.1)
易刺激性	8	(8.0)	14	(6.8)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	6	(6.0)	8	(3.9)
臨床検査				
血中ビリルビン増加	7	(7.0)	0	*
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	9	(9.0)	5	(2.4)*
背部痛	5	(5.0)	12	(5.9)
神経系障害				
浮動性めまい	8	(8.0)	13	(6.3)
頭痛	25	(25.0)	58	(28.3)
記憶障害	1	(1.0)	14	(6.8)*

表 2.7.6.64-7.　5.0%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 100		 3-DAA N = 205	
精神障害				
不眠症	17	(17.0)	16	(7.8)*
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	5	(5.0)	12	(5.9)
労作性呼吸困難	7	(7.0)	1	(0.5)*
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	6	(6.0)	2	(1.0)*
そう痒症	10	(10.0)	12	(5.9)
発疹	5	(5.0)	10	(4.9)

*　$p \leq 0.05$，Fisher の直接確率法により P 値を求めた。

相互参照:　Table 14.3__1.2

<u>因果関係が否定できない有害事象</u>

治験責任医師により DAA 投与との因果関係があると判断された有害事象の発現率は，DAA 3 剤併用群（63.9%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（76.0%）で統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.05$）。DAA 投与と関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，DAA 3 剤 + RBV 群では疲労（40.0%），頭痛（23.0%），悪心（19.0%），下痢（12.0%）及び不眠症（12.0%），DAA 3 剤群では疲労（30.2%），頭痛（22.0%），下痢（12.2%）及び悪心（11.7%）であった。筋痙縮（DAA 3 剤 + RBV 群 4.0%，DAA 3 剤併用群 0.5%，以下同順），血中ビリルビン増加（4.0%，0%），そう痒性皮疹（4.0%，0%）及びびくびく感（3.0%，0%）の発現率は，DAA 3 剤 + RBV 群の方が DAA 3 剤群よりも統計学的に有意に高かった。

治験責任医師により RBV 投与との因果関係があると判断された有害事象の発現率は，DAA 3 剤群（64.4%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（78.0%）で統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.05$）。治験責任医師により RBV 投与と関連ありと判断された主な有害事象（いずれかの群で発現率 10.0%以上）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 43.0%，DAA 3 剤群 32.7%，以下同順），頭痛（23.0%，21.0%），悪心（19.0%，10.7%），不眠症（15.0%，4.9%）及び下痢（12.0%，11.2%）であった。

試験期間中，死亡例は認められなかった。

(b)　死亡に至った有害事象

死亡例は認められなかった。

(c) 重篤な有害事象

DAA 3 剤 + RBV 群の 3 例（3.0%）及び DAA 3 剤群の 1 例（0.5%）に，重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた特定の重篤な有害事象（基本語）はなく，共通性はないと考えられた。4 件の重篤な有害事象のうち 1 件（膵炎の既往のある被験者における膵炎）は，DAA 又は RBV 投与との因果関係があると判断された。当該事象は 16 日後に消失し，治験薬の投与中断又は中止には至らなかった。

(d) 中止に至った有害事象

DAA 3 剤群の 2 例（1.0%）に，治験薬の投与中止に至った有害事象（憩室炎及び薬物乱用）が認められたが，いずれも DAA 又は RBV との因果関係はないと判断された。

(e) 特に注目すべき有害事象

RBV による既知の溶血作用と同様，いずれの評価時点でも，DAA 3 剤併用群と比較して DAA 3 剤 + RBV 群でヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の減少量が大きく，網状赤血球数の増加量が大きかった。血小板，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間及び国際標準比についても差が認められたが，これらの変化は小さく，臨床的に重要な差ではないと判断された。ベースライン後にグレード 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者は 1 例のみであった。当該被験者には輸血を施行した。DAA 3 剤 + RBV 群の平均ヘモグロビン値は，ベースライン時には 147.2 g/L であったが，治療中の最終来院時に 126.4 g/L に減少した。この減少量は DAA 3 剤群よりも 15.4 g/L 大きかった。網状赤血球増加症を併発していることから，RBV 投与時にみられる溶血が原因のヘモグロビン減少であることが明らかである。以上の結果から，RBV と DAA 3 剤の併用投与は，RBV と pegIFN の併用投与による過去の試験結果と比較してより良好な忍容性を示すと考えられる。

3) 臨床検査値

血液生化学的検査では，尿酸，無機リン酸塩，カルシウム，マグネシウム，重炭酸塩，コレステロール及び中性脂肪のベースラインから治療中の最終来院時までの平均変化量に，わずかではあるが統計学的に有意な群間差が認められた。血液生化学検査において，PCS 基準に該当する検査値を示した被験者は少なく，総ビリルビンを除き，PCS 基準該当例がいずれかの群で 4 例以上であった項目はなかった。

総ビリルビンの平均値は両群共にベースラインから投与 1 週目まで増加したが，以降は減少した。このような推移には，主に間接ビリルビンの増加が関与していた。この所見は ABT-450/r の過去の試験でも認められ，トランスポーターである OATP1B1 に対する ABT-450 の阻害作用があることを示している。また，治療中のいずれの評価時点でも，ビリルビンの平均値は DAA 3 剤群よりも DAA 3 剤 + RBV 群で統計学的に有意に高かった。グレード 3 以上の総ビリルビン増加が認められた被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群で 3.0%であったのに対し，DAA 3 剤群では 0.5%であった。以上の結果から，RBV による溶血がある状態で ABT-450 を含む治療を行う

ことにより，高ビリルビン血症の発現率及び程度が有意に高まることが示唆される。高ビリルビン血症による投与中止又は中断の報告はなかった。

治療中の最終来院時及び投与終了後 4 週時点の両時点で，ALT，AST 及び GGT の平均値の減少が認められた。減少量は両群で同程度であり，肝臓から HCV が消失されたことを示していた。各群の 1 例において ULN の 5 倍を超える ALT 上昇が一過性に認められたが，治験薬の投与を継続したまま消失した。Hy's Law に該当する症例は特定されなかった。

臨床的に重要な尿検査値又はバイタルサインは認められなかった。1 件の心電図異常が有害事象として報告されたが，心電図に関する安全性シグナルを示唆する傾向又はパターンは認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

C_{trough} 値をヒストグラムに示した結果，本試験における肝硬変を認めない未治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者での ABT-450，ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び RBV の曝露量は，第 III 相試験の M[redacted]-646 試験における未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者での曝露量と同程度であった（25%未満の差）。RBV による DAA 又はリトナビルの濃度への影響はないと考えられる（25%以下の差）。

(6) 結論

肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの SVR12 達成率は，RBV 併用下で 97.0%，非併用下で 90.2%であった。RBV 併用及び非併用下共に，本試験と同様の被験者集団における既存対照テラプレビル + pegIFN + RBV 投与のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。SVR12 達成率において，DAA 3 剤 + RBV 投与に対する DAA 3 剤投与の非劣性は示されなかった。RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの忍容性はおおむね良好であり，有害事象による投与中止例は 2 例のみであった。本試験で報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び DAA 3 剤 + RBV 投与による過去の試験で確認された有害事象と類似していた。したがって，肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者において，RBV は今回検討した DAA 3 剤投与の臨床効果を増強させると考えられる。本試験の結果から，肝硬変を認めない未治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者に対しては，DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与が推奨される。DAA 3 剤投与で 90%を超える SVR12 達成率が得られたことから，個々の患者のベネフィット・リスクバランスの評価結果によっては，RBV 非併用下での DAA 3 剤投与が代替療法として推奨される。

2.7.6.65 M[redacted]-386 試験（5.3.5.1-10 項）［参考資料］

2.7.6.65.1 試験方法

表 2.7.6.65-1. 試験の概要

治験の標題：HCV 感染被験者を対象に ABT-267 の安全性，忍容性，薬物動態及び抗ウイルス活性を評価するための非盲検，反復投与，用量漸増試験 An Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：米国の 4 施設	
公表文献：抄録 1 報	
試験期間（年数）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 2 月 8 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 6 月 13 日	開発フェーズ：第 II 相
目的： 本治験の主要目的は，未治療の C 型肝炎ウイルス（HCV）ジェノタイプ 1 感染成人被験者を対象として非絶食下で ABT-267 を単剤療法として反復用量漸増投与したときの安全性，忍容性及び抗ウイルス活性（log_{10} IU/mL 単位の HCV RNA 量のベースラインからの最大減少量）を評価することであった。 本治験の副次目的は，ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir*，及びリバビリン（RBV）の併用療法の安全性，忍容性，及び抗ウイルス活性を評価すること；ABT-267 の単剤療法中，並びに ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び RBV の併用療法中の薬物動態を評価すること；並びに単剤療法中の ABT-267 の反復投与後に ABT-267 の曝露量とウイルス学的反応との間の関連性を探索的に検討することであった。	
方法： HCV ジェノタイプ 1 に感染した未治療被験者を対象とし，ABT-267 を 2 日間単剤投与後，ABT-267 と ABT-450/r，dasabuvir* ，及び RBV を 12 週間併用投与したときの安全性，忍容性，薬物動態，及び抗ウイルス活性を評価するための第 II 相，多施設共同，非盲検試験であった。本治験は次の 3 つの期間から構成された：2 日間の ABT-267 単剤投与（MT）期間，12 週間（84 日）の併用投与（CT）期間，及び持続性ウイルス学的著効（SVR）の評価及び耐性のモニタリングを目的とした 48 週間の後観察（PT）期間。総投与期間は 86 日であった。スクリーニング評価は，治験薬初回投与前の 42 日以内に実施した。 被験者には 1.5 mg/日から最大 50 mg/日の ABT-267 を，MT 期間の 1 日目と 2 日目に投与することとしたが，実際には ABT-267 の 1.5 mg/日（投与群 1）又は 25 mg/日（投与群 2）の 2 つの群のみを登録した。ABT-267 MT 期間を終了した被験者は CT 期間（CT 期間の 1 日目［試験 3 日目］から CT 期間の 12 週目［試験 86 日目まで］）に移行し，この間 ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* ，及び RBV の併用投与を行った。dasabuvir* と RBV 以外のすべての治験薬は CT 期間中 1 日 1 回投与し，dasabuvir* と RBV は 1 日 2 回投与した。 直接作用型抗ウイルス剤（DAA）を少なくとも 1 回投与したすべての被験者が PT 期間に移行し，最後の DAA 投与後更に後観察として 48 週間，抗ウイルス活性及びウイルス学的耐性を外来で観察した。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
最大 24 例の登録を計画した。12 例（投与群 1：6 例，投与群 2：6 例）が登録され，1 回以上治験薬の投与を受けた。

診断と主な組入れ基準：
被験者は HCV 感染成人（18 歳以上 70 歳以下）で，BMI は 18 kg/m^2 以上 38 kg/m^2 未満であった。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けているか，妊娠の可能性がある患者は 2 種類の有効な避妊法を実施していることとした。男性は，不妊手術を受けているか，治験中 2 種類の有効な避妊法を行うことに同意している者とした。被験者は，HCV に感染していること以外，おおむね良好な健康状態であった。被験者は，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA > 10000 IU/mL，及びフィブロテスト®スコアが≤ 0.72 でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）/ 血小板比指数が ≤2，又はフィブロスキャン®の結果が< 9.6 kPa，又は肝生検により肝硬変や広範な肝臓の線維化がない者であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-267	dasabuvir*	ABT-450	リトナビル	RBV
製造業者	アッヴィ/アボット	アッヴィ/アボット	アッヴィ/アボット	アッヴィ/アボット	ジェネリック製造業者 [redacted]
投与方法	経口	経口	経口	経口	経口
剤形	錠剤	錠剤	錠剤	[redacted]カプセル	錠剤
含量	1.5，5，及び 25 mg	[redacted] mg	50 mg	100 mg	200 mg
原薬のロット番号	1.5 mg: [redacted] 5 mg: [redacted] 25 mg: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

治療期間：
MT 期間中に ABT-267 を 2 日間投与した後，CT 期間中に ABT-267，ABT-450/r，dasabuvir* 及び RBV を 12 週間投与した。

対照療法，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：
該当なし

評価基準
有効性：
有効性の主要評価項目は，ABT-267 MT 期間中の（CT 期間 1 日目の併用 DAA の初回投与前まで），ベースラインからの $\log_{10}$ HCV RNA 量の最大減少量であった。有効性の副次評価項目は次のとおりであった。（1）最終投与 12 週間後に SVR を達成した被験者の割合（SVR12）及び最終投与 24 週間後に SVR を達成した被験者の割合（SVR24），（2）急速ウイルス学的反応（RVR）（CT 期間の 4 週時に HCV RNA 量 < 定量下限未満［LLOQ］）を認めた被験者の割合，（3）完全な早期ウイルス学的反応（cEVR）（CT 期間 12 週目に HCV RNA 量 <LLOQ）を認めた被験者の割合，（4）持続 RVR（eRVR）（CT 期間の 4 週目から CT 期間の 12 週目までに HCV RNA 量 <LLOQ）であった被験者の割合，（5）ABT-267 濃度と抗ウイルス効果との間の曝露量-反応関係を探索的に検討した。

評価基準（続き）

ウイルス学的耐性：

ウイルス学的耐性に関する評価項目は次のとおりであった。（1）種々の時点における 50%効果濃度（EC_{50}）のベースライン及び標準 HCV 試料からの倍率変化，（2）母集団及び/又はクローンのヌクレオチド配列をベースライン時の配列及び標準プロトタイプ配列と比較することにより各アミノ酸配列の変異を同定，（3）これらの治療法によるウイルス学的耐性の発現と持続性。

薬物動態：

治験薬及びその代謝物の血漿中濃度を測定した。

安全性：

安全性は有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図により評価した。

統計手法

有効性：

投与群ごとに，主要有効性評価項目を被験者数，平均値，中央値，標準偏差（SD），最小値及び最大値を用いて記述的に要約した。HCV RNA 量の最大 $\log_{10}$ 変化を ABT-267 の 1.5 mg 群と 25 mg 群の間で，共変量としてベースライン $\log_{10}$ HCV RNA 値を用い，治療群の効果を用いた共分散分析を用いて比較した。RVR，cEVR，eRVR，SVR12，及び SVR24 を達成した被験者の割合と 95%信頼区間を各治療群について算出した。DAA 併用療法の計画された最後投与 12 週間後に SVR を達成した被験者の割合（SVR12），DAA 併用療法の最終投与の 24 週間後に SVR を達成した被験者の割合（SVR24），及び各来院時の検出不能/定量不能値の被験者の割合及び対応する正確な 95%信頼区間を各治療群について算出した。同様に，治療不成功やリバウンドした被験者の割合，並びに再燃した被験者の割合も各治療群について，95%信頼区間と合わせて算出した。

HCV RNA 量から，投与中のウイルス学的反応までの時間を各被験者について算出し，時間の中央値と 95%信頼区間を各治療群について Kaplan-Meier 法を用いて推定した（適切な場合）。

投与後のウイルス学的反応までの時間に関する要約統計は右側打ち切りを用いて作成した；したがって早期中止した被験者はそれ以降の結果はないという時点まで含めた。

HCV RNA 量のベースラインから各時点までの平均変化を各治療群について算出した。HCV RNA 量のベースラインからの変化に関する解析には欠測値は補完しなかった。

ウイルス学的耐性：

各時点の倍率変化は，平均値，標準誤差，中央値，最小値及び最大値を用いて要約した。

母集団ヌクレオチド配列決定を実施した被験者の中で，ある配列においてベースライン又はプロトタイプ標準アミノ酸のデータがある被験者の総数のうち，各来院時でこの配列においてアミノ酸配列がベースライン又はプロトタイプ標準の配列と一致しなかった被験者数をカウントすることにより，複雑な母集団の配列における各治療群のアミノ酸の変化を要約した。

クローンの配列決定が実施された各被験者について，ベースライン又はプロトタイプ標準配列のデータがあるクローンの総数のうち，各来院及び配列決定を行った位置について母集団のベースライン又はプロトタイプ標準の配列データと一致しなかった被験者のクローンの数を計測することにより，クローン配列により確認されたアミノ酸の変化を要約した。シグニチャー変異は，AbbVie Virology が同定し，母集団及びクローン配列により確認されたアミノ酸の変化をこれらのシグニチャー変異について要約した。

ベースラインから変異が出現又は増加した各治療群の被験者の頻度を塩基配列別に要約した；ベースライン後のいずれかの時点で実施したクローン配列決定で，クローンの変異がベースラインから ≥20%増加した場合，変異が出現又は増加とみなした。少なくとも 2 例において変異が出現/増加した塩基配列を要約し，これらの被験者全員と出現/増加した変異を合わせて要約した。

統計手法（続き）

薬物動態：

MT 期間 1 日目の ABT-267 初回投与後の最高血漿中濃度（C_{max}），時間 0 から 24 時間後までの曲線下面積（AUC24），及び初回投与後のトラフ濃度（すなわち 2 日目の投与前の濃度）を，ノンコンパートメント解析を用いて求め要約した。

治験薬及びその代謝物の血漿中濃度を，被験者及び投与群ごとに表にした。

安全性：

有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）（バージョン 16.0）を用いてコード化した。有害事象が発現した被験者の数及び割合を，主要な器官別大分類及び MedDRA の基本語別に表にした。表には，重症度の判定及び治験薬との因果関係も記載した。

臨床検査は来院ごとにまとめた。ベースライン値は，治験薬の初回投与より前に得た最終測定値であった。ベースラインから各ベースライン後来院までの平均変化をまとめた。臨床検査データの値を，中央検査機関の基準値範囲に基づいて低値，正常値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/正常値から高値及び高値/正常値から低値に変動した被験者の数及び割合をまとめた。更に，ベースライン後の測定値が，事前に定めた臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）臨床検査値の基準を満たす被験者の数と割合をまとめた。有害事象共通用語基準により判定した最高グレードが 1，2，3，又は 4 の被験者の出現頻度及び割合を，ヘモグロビン，絶対好中球数，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），AST，アルカリホスファターゼ，総ビリルビンの肝機能検査について要約した。

体温，収縮期及び拡張期血圧，脈拍数及び体重のベースラインから来院時までの平均変化を記述的にまとめた。測定値が事前に定めた PCS バイタルサイン値の基準を満たす被験者の出現頻度及び割合をまとめた。

要約／結論

有効性の結果：

ABT-267 単剤療法中の HCV RNA 量のベースラインからの最大減少量で示した主要有効性評価項目の結果は，投与群 1 が-1.6 $\log_{10}$ IU/mL，投与群 2 が-3.1 $\log_{10}$ IU/mL であった。2 群間の差は統計的に有意であった（P = 0.035）。主要有効性評価項目の解析は次の部分集団でも実施した：HCV ジェノタイプ，ベースライン HCV RNA 量，インターロイキン 28B ジェノタイプ，及びベースラインでのインターフェロンγ誘導たん白 10。部分集団の大半で，最大減少量は投与群 2 の方が投与群 1 よりも大きかった。HCV ジェノタイプ 1a に感染した被験者で ABT-267 25 mg 1 日 1 回を投与された被験者（投与群 2）は，ABT-267 1.5 mg 1 日 1 回を投与された被験者（投与群 1）よりも HCV RNA 量の減少量が大きかった。ベースラインからの HCV RNA 量の最大減少量は，ジェノタイプ 1b に感染した被験者の間で類似していた。これらの結果は，HCV の慢性感染の治療において ABT-267 25 mg を他の DAA と併用することを選択することを支持している。

副次評価項目及び追加の評価項目の結果は，投与群 1 と投与群 2 でおおむね類似していた。副次有効性評価項目の結果は次のとおりであった：

- RVR は，投与群 1 の 5/6 例（83.3%）及び投与群 2 の 6/6 例（100%）で達成された。
- 投与終了時の反応は各群 5/6 例（83.3%）で達成された。
- SVR12 及び SVR24 は各群 5/6 例（83.3%）で達成された。
- eRVR（CT 期間 4 週時から CT 期間 12 週時まで HCV RNA < LLOQ）は各群 5/6 例（83.3%）で達成された。

各群 1 例が投与期間中に試験を早期中止したが，投与中のウイルス学的治療不成功はなかった。

インターフェロンを用いずに ABT-450/r，ABT-267，及び dasabuvir* を RBV と 12 週間併用した後に SVR12 及び SVR24 を達成した被験者の割合が高かったことは，HCV の慢性感染の治療においてこの治療法の開発を引き続き継続することを支持している。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

ウイルス学的耐性の結果：

非構造たん白質 3（NS3）/非構造たん白質 4A（NS4A），非構造たん白質 5A（NS5A），及び非ヌクレオチド非構造たん白質 5B（NS5B）における既存の耐性に関連する変異の有無を全 12 例のベースラインの試料から解析した。耐性に関連する変異は NS3/4A において検出されなかった。1 例の SVR12 を達成したジェノタイプ 1a 感染被験者は NS5B に C451Y を有していた。アミノ酸の 451 位にある他の変異は dasabuvir* に対する耐性をもたらすが，C451Y が耐性に関連する変異であるか否かは不明である。1 例のジェノタイプ 1a 感染被験者で 1 日目に NS5A において Q30H + Y93H の二重の変異が認められたが，この試料は ABT-267 に対し 2548 倍の耐性をもたらしていた。この被験者では ABT-267 単剤療法中 HCV RNA 量の減少は認められなかった；しかし，この被験者は 3-DAA + RBV 投与後 SVR12 を達成した。

ABT-267 単剤療法の 3 日目に，1.5 mg 投与群の 6/6 例及び 25 mg 投与群の 2/6 例が HCV RNA ≥ 1000 IU/mL であり，耐性の解析を実施することができた。25 mg 投与群において，解析の実施に十分な抗体価であった両被験者の試料には耐性に関連する変異がクローンの> 98%に含まれていた。1.5 mg 単剤療法を受けていた 6 例中 5 例に耐性に関連する変異が 3 日目に存在していたものの，25 mg の ABT-267 を投与した被験者の試料でみられたものよりもクローンの割合は低かった。これは，おそらく ABT-267 の用量が低い方が薬物の曝露が小さいためであると思われる。これらのデータは慢性 HCV 感染の治療に高い用量の ABT-267 を用いる方がある種の NS5A 変異（ジェノタイプ 1a の M28V など）の増加を経験する患者の割合は低くなるとの仮説を支持している。

ジェノタイプ 1a において，ABT-267 投与の 3 日目の被験者で認められた主な耐性に関連する変異は，M28T，M28V，Q30R，Y93C，及び Y93H であった。M28V 変異はジェノタイプ 1a-H77 レプリコンにおいて ABT-267 に対して 58 倍の耐性をもたらすのに対し，これ以外のすべての変異は ABT-267 に対して 800 倍以上の耐性をもたらした。Y93H はジェノタイプ 1b 感染の両被験者において検出された主な変異であり，ジェノタイプ 1b-Con レプリコンにおいて Y93H 変異は ABT-267 に対して 77 倍の耐性をもたらした。

薬物動態の結果：

[redacted]）錠の用量で補正した ABT-267 の C_{max} 及び AUC24 は，[redacted]錠よりもそれぞれ 48%及び 56%高かった。これは M[redacted]-115 試験でみられた [redacted] 錠の相対的バイオアベイラビリティが [redacted] 錠よりも高いことと一致していた。今回の試験における ABT-267 の用量で補正した曝露量は，M[redacted]-116 試験で観察された用量で補正した曝露量と同程度であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

安全性の結果：

ABT-267 を単剤又は ABT-450/r，dasabuvir*，及び RBV と併用投与したときの忍容性はおおむね良好であった。両群における有害事象は，多くが軽度であり，治験責任医師により DAA と関連なしと判断された。投与群 2 の方が投与群 1 よりも多くの有害事象が報告されたが，本治験で報告された有害事象は HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象とした過去の dasabuvir* 及び RBV を併用した ABT-267 及び ABT-450/r の試験で見られたものと一致していた。新たな安全性のシグナルは特定されなかった。投与群 2 の 2 例で重篤な有害事象が発現した（迷路炎及び躁病）。いずれの事象も治験責任医師及び依頼者は DAA 及び RBV と関連しているとは考えなかった。躁病の事象は治験薬の早期中止に至った。薬剤性発疹企業 MedDRA 検索基準（company MedDRA query search criteria）を満たす有害事象が投与群 2 の 3 例に認められた（皮膚炎 1 例，発疹 2 例）。治験責任医師は 3 例の発疹の有害事象の重症度をいずれも軽度と判定した。ヘモグロビン及び赤血球において各群で同程度の平均値の減少がみられたが，これは RBV の既知の作用と一致していた。しかし，試験中 PCS 基準を満たすヘモグロビン値を認めた被験者はいなかった。最終投与から PT 期間 4 週時までの間でヘモグロビン及び RBC の平均値の増加が各群で認められた。

各群で ALT，AST，及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの平均値の減少が認められ，肝臓からウイルスが消失したことが示唆された。RBV により赤血球が溶血しビリルビンが過度に産生される結果，高ビリルビン血症が生じることが知られている。更に，ABT-450 は有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 ビリルビン輸送体の阻害剤であり，ABT-450 投与により総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の増加が認められている。総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値の増加が各群の最終投与時で認められ，増加量は投与群 2 の方が投与群 1 よりも大きかった。PT 期間 4 週時において，ベースラインからの減少が，総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビンでみられた。投与群 1 の 1 例及び投与群 2 の 2 例に少なくとも 1 件のベースライン値よりも極端な PCS に相当する総ビリルビン値が認められた；これらの被験者のうちの 1 例（投与群 2）ではグレード 3 に達した。グレード 3 又は 4 若しくは PCS 基準を満たす ALT，AST，及びアルカリホスファターゼ値が認められた被験者はおらず，Hy's law（ALT 又は AST 値≥ 3× 正常上限値［ULN］，及び総ビリルビン値≥ 2 × ULN）の基準を満たす被験者もいなかった。

結論：

2 日間の ABT-267 単剤療法を行った後，12 週間 ABT-267（投与群 1：1.5 mg 1 日 1 回，投与群 2：25 mg QD） + ABT-450/r + dasabuvir* + RBV を併用投与する治療法の忍容性は，HCV ジェノタイプ 1 に感染した未治療の成人被験者においては良好であった。主要評価項目（単剤療法中の $\log_{10}$ HCV RNA 量のベースラインからの最大減少量）は，投与群 1 及び 2 でそれぞれ–1.6 $\log_{10}$ IU/mL 及び–3.1 $\log_{10}$ IU/mL であった（P = 0.035）。SVR12 を達成した被験者の割合は各群とも 83.3%であった。曝露–反応解析により，ABT-267 の単剤療法後ジェノタイプ 1 感染被験者のウイルス量を最大限低下させるには 25 mg が至適用量であることが示唆されている。本治験の結果より，HCV ジェノタイプ 1 に感染した患者において DAA 併用治療法の評価を継続することが正当化された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.66 M[redacted]-998 試験（5.3.5.2-1 項）［参考資料］

2.7.6.66.1 試験方法

表 2.7.6.66-1. 試験の概要

治験の標題： An Open-Label, Sequential Arm, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination with ABT-267 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（15 施設） / 米国	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2011 年 9 月 23 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 5 月 31 日	開発のフェーズ：第 IIa 相
治験の種類： 多施設共同，非盲検，連続 2 投与群試験	
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 1，2 又は 3 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r 及び ABT-267 を食後に 12 週間併用投与したときの安全性及び抗ウイルス活性（投与 4 週時かつ投与 12 週時の HCV RNA が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満の被験者の割合）を評価することであった。 本試験の副次的目的は，SVR12（直接作用型抗ウイルス薬［以下「DAA」］の投与終了 12 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）又は SVR24（DAA の投与終了 24 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者の割合を評価すること，投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満の被験者の割合を評価すること，投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満の被験者の割合を評価すること，治療中の治療不成功までの時間又は HCV RNA 量が再増加するまでの時間を評価すること，投与終了後から再燃までの時間を評価すること，HCV 感染被験者における RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の薬物動態を評価すること，並びに本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。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の登録予定症例数は 60 例（各コホート 10 例）であり，61 例（コホート I-V 各 10 例，コホート VI 11 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。	

診断と主要な組み入れ基準：

BMI 18 kg/m^2 以上，35 kg/m^2 未満で，HCV に感染している成人患者（18–65 歳）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 2 種類以上の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類以上の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV 感染を除き，全身状態が良好であることとした。更に，6 ヵ月以上，HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 50000 IU/mL を上回ることを条件とし，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 以下であり，フィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である，又は肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである患者を登録した。

治験方法：

本試験は，前期第 II 相，多施設共同，非盲検，連続 2 投与群，併用投与試験であり，治療期と後観察期の 2 期に分けて実施した。治療期には，RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r 及び ABT-267 を最長 12 週間併用投与したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を探索的に評価した。後観察期には，ABT-267 及び ABT-450/r を投与された HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 感染被験者を対象に，SVR12，SVR24，並びに ABT-267 及び ABT-450 に対するウイルス学的耐性の出現及び持続性を観察し，評価した。投与群 1 及び 2 への登録は逐次的に行った。各投与群に 3 つのコホートを設定した。予定された投与法の概略を以下に示す。

投与群	コホート	ジェノタイプ	N	用量及び投与方法
1	I	1	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg 1 日 2 回経口投与
	II	2	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg 1 日 2 回経口投与
	III	3	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg 1 日 2 回経口投与
2	IV	1	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回
	V	2	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回
	VI	3	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回

RBV は体重が 75 kg 未満の場合には 1000 mg，75 kg 以上の場合には 1200 mg の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

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

治療期間：

治験薬（ABT-450/r, ABT-267，RBV 併用又は非併用）を 12 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：有効性の主要評価項目は，全投与例のうち，投与 4 週時から投与 12 週時まで HCV RNA が LLOQ 未満（持続性急速ウイルス学的反応［以下「eRVR」］）であった被験者の割合（%）であった。有効性の副次的評価項目は，SVR12（DAA の投与終了 12 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）又は SVR24（DAA の投与終了 24 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者の割合，投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満の被験者の割合，投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満の被験者の割合，治療中のウイルス学的治療不成功までの時間，並びに投与終了後から再燃までの時間であった。

ウイルス学的耐性：耐性に関する評価項目は，ベースライン時の配列及び標準配列と比較した，ヌクレオチド配列決定により確認された各アミノ酸配列の変異の保有率であった。

薬物動態：投与 12 週時までの各来院時に，ABT-267，ABT-450，リトナビル，RBV，並びに ABT-267 及び ABT-450 の推定代謝物の血漿中濃度を測定した。

安全性：有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図に基づき安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

すべての有効性評価項目について，投与群 1 と投与群 2 の対比較を，ジェノタイプ（1，2 又は 3）別及び全ジェノタイプを併合して行った。

主要評価項目（eRVR）については，HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で，達成率の二項分布の正確な 95%信頼区間を算出し，HCV のサブタイプ，ベースライン時の HCV RNA 量及びインターロイキン 28B（以下「IL28B」）の遺伝子型を予測因子とするロジスティック回帰，並びに同様の変数で調整した Cochran Mantel-Haenszel（以下「CMH」）法による平均スコア検定（ロジスティック回帰で分離する場合）により，ジェノタイプ（1，2 又は 3）別及び全ジェノタイプを併合して投与群 1 と投与群 2 の比較を行った。

投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満の被験者の割合，投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満の被験者の割合並びに SVR12 達成率及び SVR24 達成率は，二項分布の正確な 95%信頼区間と共に示し，主解析と同じロジスティック回帰モデル及び CMH 法により，主要評価項目と同じ対比較を行った。

治療中の治療不成功又は HCV RNA 量の再増加までの時間及び投与終了後から再燃までの時間は，右側打ち切りデータを用いた Kaplan-Meier 法（積・極限法）により算出した。HCV RNA 量の再増加までの時間及び再燃までの時間は，Kaplan-Meier 法から得られた記述統計量（N，平均値，中央値及び標準誤差）を用いて要約した。

ウイルス学的耐性：

母集団の塩基配列決定で確認されたアミノ酸の変化については，各コドンのベースライン時の配列又は標準配列が得られた全被験者数と，このうち当該コドンのアミノ酸配列がベースライン時の配列又は標準配列と一致しなかった被験者数を集計し，来院日別に要約した。クローンの塩基配列決定で確認されたアミノ酸の変化については，被験者ごとに，母集団の塩基配列決定によるベースライン時の配列又は標準配列データが得られたクローンの総数と，このうち塩基配列データがこれらのベースライン時の配列又は標準配列と一致しなかったクローン数を集計し，来院日及び塩基配列決定部位別に要約した。

ベースラインと比較して，変異が出現又は増加した被験者の割合をコドン別に要約した。なお，変異が出現又は増加した被験者とは，ベースライン後のいずれかの評価時点で，変異クローン（変異の種類は問わない）がベースラインと比較して 20%を超えて増加した被験者とした。1 コドンあたり 2 例以上に出現又は増加が認められた変異を HCV ジェノタイプ別に要約したほか，該当する全被験者とその変異を一覧に示した。ベースライン時に認められた耐性変異の一覧も作成した。

薬物動態：

薬物動態パラメータは算出しなかった。ABT-267，ABT-450，リトナビル及び RBV の血漿中濃度を投与 1 日目から投与 12 週時の投与前，以降は各来院時の投与後（評価時点は問わない）に測定し，被験者ごとに表に示した。血漿中濃度-時間プロファイルを明らかにするため，投与 3 週時以降の投与後の検体採取時点を横軸としたヒストグラムを作成した。要約統計量は，検体採取時点及び採取間隔ごとに算出した。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 15.0）に読み替えた。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，各投与群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で集計して表に示し，Fisher の直接確率法により規定の対比較を行った。

統計手法（続き）：

安全性（続き）：

別の表では，有害事象を重症度別及び治験薬との因果関係別に示した。

各来院日の臨床検査値を各群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。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要約し，HCV ジェノタイプ及び投与群を要因とする分散分析（以下「ANOVA」）モデルの対比を用いて，規定の対比較で算出した差を解析した。臨床検査値は，本試験に参加した臨床検査室の基準範囲を参考に，「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各投与群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。また，臨床的な意義が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した被験者数とその割合を各群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。臨床検査値が PCS 基準に該当した被験者の割合について，パラメータごとに，Fisher の直接確率法による事前に規定した対比較を行った。

体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数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要約し，HCV ジェノタイプ及び投与群を要因とする ANOVA モデルの対比を用いて，規定の対比較で算出した差を解析した。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の度数と割合を各群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。バイタルサインが PCS 基準に該当した被験者の割合について，パラメータごとに，Fisher の直接確率法による事前に規定した対比較を行った。

2.7.6.66.2 成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.66-2 に要約する。

15 施設において，計 61 例が登録された。61 例全員が DAA を 1 回以上投与された。大部分の被験者が，本試験及び治験実施計画書で規定された治験薬の投与を完了した。12 例が治験薬の投与を中止した（投与群 1：2 例，投与群 2：10 例）。試験全体での主な治験薬投与中止理由は，ウイルス学的治療不成功（投与群 1：2 例［いずれも HCV ジェノタイプ 3］，投与群 2：7 例［HCV ジェノタイプ 2 が 1 例，HCV ジェノタイプ 3 が 6 例］）であり，主な治験中止理由は，追跡不能（投与群 1：2 例，投与群 2：7 例）であった。

表 2.7.6.66-2. 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	N (%)					
	投与群 1			投与群 2		
	コホート I[a] (N = 10)	コホート II[b] (N = 10)	コホート III[c] (N = 10)	コホート IV[d] (N = 10)	コホート V[e] (N = 10)	コホート VI[f] (N = 11)
治験薬の投与中止	0	0	2 (20.0)	0	2 (20.0)	8 (72.7)
主な理由						
有害事象	0	0	0	0	0	1 (9.1)
ウイルス学的治療不成功	0	0	2 (20.0)	0	1 (10.0)	6 (54.5)
同意の撤回	0	0	0	0	1 (10.0)	0
追跡不能	0	0	0	0	0	1 (9.1)
治験の中止	0	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	4 (36.4)
主な理由						
有害事象	0	0	0	1 (10.0)	0	0
同意の撤回	0	0	2 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)
追跡不能	0	2 (20.0)	0	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (18.2)
その他[g]	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (9.1)

a ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回, 体重に基づく RBV 1000 又は 1200 mg を 1 日量を 2 回に分けて投与（ジェノタイプ 1）

b ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回, 体重に基づく RBV 1000 又は 1200 mg 1 日量を 2 回に分けて投与（ジェノタイプ 2）

c ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回, 体重に基づく RBV 1000 又は 1200 mg 1 日量を 2 回に分けて投与（ジェノタイプ 3）

d ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 1）

e ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 2）

f ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 3）

g それぞれの被験者の理由はウイルス学的治療不成功であった。

相互参照：Table 14.1__1.2.2, Table 14.1__1.3.2, Appendix 16.2__1

61 例全員が治験薬の DAA を 1 回以上投与され，治療を意図した割付けに基づいた解析（ITT）及び安全性解析の解析対象例とされた。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.66-3 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.66-4 に示す。

1) 人口統計学的特性

全体の 55.7%の被験者が男性，96.7%が白人であり，全被験者の 50.8%が 50 歳以下であった。黒人の登録例はなく，13 例（21.3%）がヒスパニック系であった。

コホート間で，性別及び年齢に統計学的に有意な差が認められた。コホート I 及び IV では，大部分の被験者が女性であったのに対し，残りすべてのコホートでは，大部分の被験者が男性であった。各コホートの平均年齢は 40.3 歳から 54.9 歳であった。これらの差による試験結果への影響は認められない。

表 2.7.6.66-3. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
性別, n (%)*								
女性	8 (80.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	13 (43.3)	7 (70.0)	3 (30.0)	4 (36.4)	14 (45.2)
男性	2 (20.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	17 (56.7)	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (63.6)	17 (54.8)
人種, n (%)								
白人	10 (100)	9 (90.0)	10 (100)	29 (96.7)	9 (90.0)	10 (100)	11 (100)	30 (96.8)
ハワイ原住民あるいは他の太平洋諸国原住民	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
その他	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0	0
民族, n (%)								
ヒスパニック系/ラテン系	0	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (23.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (27.3)	6 (19.4)
その他	10 (100)	8 (80.0)	5 (50.0)	23 (76.7)	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (72.7)	25 (80.6)
年齢 (歳), n (%)*								
≤ 50	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)	7 (70.0)	1 (10.0)	5 (45.5)	13 (41.9)
> 50	5 (50.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	12 (40.0)	3 (30.0)	9 (90.0)	6 (54.5)	18 (58.1)
年齢 (歳)*								
平均 (SD)	44.3 (12.19)	51.1 (8.25)	40.3 (13.10)	45.2 (11.88)	45.9 (7.03)	54.9 (10.85)	48.7 (8.91)	49.8 (9.53)
中央値	50.0	51.5	35.5	48.5	45.0	58.0	54.0	52.0
範囲	22.0–58.0	37.0–64.0	23.0–61.0	22.0–64.0	36.0–56.0	27.0–65.0	36.0–58.0	27.0–65.0
体重 (kg)								
平均 (SD)	73.2 (12.94)	81.6 (13.99)	85.1 (13.23)	80.0 (13.88)	77.9 (12.39)	83.4 (18.25)	81.7 (18.39)	81.0 (16.24)
中央値	74.0	80.0	86.0	79.5	78.5	83.5	88.0	82.0
範囲	49.0–90.0	59.0–104.0	64.0–107.0	49.0–107.0	60.0–97.0	60.0–122.0	45.0–107.0	45.0–122.0
体重 (kg), n (%)								
≤ 85 kg	8 (80.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	20 (66.7)	8 (80.0)	5 (50.0)	4 (36.4)	17 (54.8)
> 85 kg	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	10 (33.3)	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	14 (45.2)

表 2.7.6.66-3. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
BMI (kg/m^2)								
平均 (SD)	25.9 (3.56)	27.9 (3.79)	29.5 (4.03)	27.8 (3.97)	27.4 (4.13)	27.2 (3.57)	27.1 (5.23)	27.2 (4.25)
中央値	26.1	28.1	30.2	27.7	27.9	27.0	28.1	27.4
範囲	18.4–30.1	20.9–34.6	24.1–34.8	18.4–34.8	21.3–33.6	22.3–34.9	18.3–34.9	18.3–34.9
喫煙歴								
喫煙者	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	12 (38.7)
禁煙者	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (23.3)	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	10 (32.3)
喫煙歴なし	3 (30.0)	2 (20.0)	0	5 (16.7)	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	8 (25.8)
不明	0	0	0	0	0	0	1	1
飲酒歴								
飲酒者	3 (30.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	11 (36.7)	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (27.3)	6 (19.4)
禁酒者	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	11 (36.7)	2 (20.0)	6 (60.0)	6 (54.5)	14 (45.2)
飲酒歴なし	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	8 (26.7)	7 (70.0)	2 (20.0)	2 (18.2)	11 (35.5)

*：$P \leq 0.05$，コホート間の有意差は χ^2 検定（カテゴリカルデータ），又は一元配置分散分析（連速変数）により p 値を求めた。

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2, Table 14.1__2.3.1, Table 14.1__2.3.2

2) ベースラインの疾患特性

HCV のサブジェノタイプ別にみた被験者の割合は，3a が全体の 34.4%，1a 及び 2b が各 26.2%，1b 及び 2a が各 6.6%であった。IL28B の遺伝子型別にみた被験者の割合は，CT が全体の 55.7%，CC が 26.2%，TT が 18.0%であった。治験実施計画書において各コホートへの登録を HCV ジェノタイプ別に規定していたため，予想どおり，コホート間で HCV サブジェノタイプに統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は全体で 6.4（4.4–7.5）$\log_{10}$ IU/mL であり，コホート間で統計学的に有意な差は認められなかった。

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，個々の患者の血糖値及び血清インスリン濃度により算出するインスリン抵抗性の指標である。ベースライン時の HOMA-IR は，大部分の被験者（全体の 68.9%）で 3 mmol/L × μIU/mL 以下であった。

インターフェロン γ 誘導性たん白質 10（以下「IP-10」）は，HCV 単独感染により増加し，肝炎との関連が認められるほか，インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法に対する無効の予測因子であることが指摘されている。ベースライン時の IP-10 は，大部分の被験者（全体の 88.5%）で 600 ng/L 未満であった。

表 2.7.6.66-4.　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)*								
1a	8 (80.0)	0	0	8 (26.7)	8 (80.0)	0	0	8 (25.8)
1b	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	2 (20.0)	0	0	2 (6.5)
2a	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
2b	0	8 (80.0)	0	8 (26.7)	0	8 (80.0)	0	8 (25.8)
3a	0	0	10 (100)	10 (33.3)	0	0	11 (100)	11 (35.5)
IL28B 遺伝子型, n (%)								
CC	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (16.7)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (27.3)	11 (35.5)
CT	7 (70.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	18 (60.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	16 (51.6)
TT	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	7 (23.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	4 (12.9)
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)								
≤ 3	9 (100)	7 (87.5)	5 (62.5)	21 (70.0)	7 (77.8)	7 (70.0)	7 (77.8)	21 (67.7)
> 3	0	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (13.3)	2 (22.2)	3 (30.0)	2 (22.2)	7 (22.6)
欠測	1	2	2	5	1	0	2	3
ベースラインの HCV RNA 量(log_{10} IU/mL)								
平均 (SD)	6.5 (0.62)	6.6 (0.46)	5.8 (0.76)	6.3 (0.71)	6.4 (0.55)	6.5 (0.78)	6.3 (0.66)	6.4 (0.65)
中央値	6.6	6.8	5.7	6.4	6.3	6.8	6.3	6.3
範囲	5.4–7.5	5.8–7.2	4.4–7.0	4.4–7.5	5.6–7.2	4.8–7.2	5.5–7.3	4.8–7.3
ベースラインの IP-10, n (%)								
< 600 ng/L	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (88.9)	25 (83.3)	9 (90.0)	9 (90.0)	11 (100)	29 (93.5)
≥ 600 ng/L	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
欠測	0	0	1	1	0	0	0	0

表 2.7.6.66-4.　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
ベースラインの IP-10 (ng/L)								
平均 (SD)	447.8 (321.21)	352.3 (223.24)	338.3 (198.37)	380.9 (250.81)	376.4 (246.42)	428.3 (154.19)	315.2 (115.49)	371.4 (178.99)
中央値	272.6	296.9	293.1	281.8	325.2	394.8	315.6	339.6
範囲	210.2– 1160.2	135.8– 877.0	180.1– 805.2	135.8– 1160.2	145.6– 1001.0	174.8– 676.4	155.5– 547.1	145.6– 1001.0

*：$P < 0.001$，コホート間の有意差は χ^2 検定で p 値を求めた。
相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2

(3)　有効性の結果

1)　主要評価項目

主要評価項目の要約を表 2.7.6.66-5 に示す。

未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染被験者に，RBV 併用又は非併用下で ABT-267 及び ABT-450/r を 12 週間併用投与した。HCV RNA 量は DAA の投与終了後 48 週時点まで測定した。有効性の主要評価項目である eRVR を解析した結果，投与 4 週時から投与 12 週時まで HCV RNA が LLOQ 未満であった被験者は，投与群 1 全体（RBV 併用）で 26 / 30 例（86.7%），投与群 2 全体（RBV 非併用）で 19 / 31 例（61.3%）であった。この差は統計学的に有意であり（p = 0.037），主に HCV ジェノタイプ 3 感染被験者での達成率の差を反映したものであった（コホート III：70.0%，コホート VI：18.2%）。いずれのジェノタイプでも，RBV 併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の方が，主要評価項目の達成率が高かった。

表 2.7.6.66-5. 投与 4 週時から投与 12 週時に HCV RNA が LLOQ 未満になった被験者の数及び割合（eRVR）（ITT 集団）

投与群 コホート	n/N (%)	95% 信頼区間	p 値 [a]
投与群 1			
コホート I	10/10 (100)	69.15, 100.00	0.157
コホート II	9/10 (90.0)	55.50, 99.75	0.999
コホート III	7/10 (70.0)	34.75, 93.33	0.045
投与群 2			
コホート IV	9/10 (90.0)	55.50, 99.75	
コホート V	8/10 (80.0)	44.39, 97.48	
コホート VI	2/11 (18.2)	2.28, 51.78	
投与群 1 合計	26/30 (86.7)	69.28, 96.24	0.037
投与群 2 合計	19/31 (61.3)	42.19, 78.15	

a. P 値はコホート I vs コホート IV，コホート II vs コホート V，コホート III vs コホート VI，及び 投与群 1 vs 投与群 2 との比較を Cochran-Mantel-Haenszel 検定で求めた。

相互参照：Table 14.2__1.2.1

2） 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目の結果は以下のとおりであった。

- いずれのジェノタイプでも，SVR12 達成率は，RBV 併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の方が RBV 非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時より高かった（コホート I：10 / 10 例［100%］ 対 コホート IV：6 / 10 例［60.0%］，コホート II：8 / 10 例［80.0%］ 対 コホート V：6 / 10 例［60.0%］，コホート III：5 / 10 例［50.0%］ 対 コホート VI：1 / 11 例［9.1%］）。SVR_{12} 達成率は，コホート IV よりもコホート I（p = 0.037），コホート VI よりもコホート III（p = 0.046），投与群 2 全体よりも投与群 1 全体（p = 0.005）でそれぞれ統計学的に有意に高かった。
- いずれのジェノタイプでも，SVR24 達成率は，RBV 併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の方が RBV 非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時より高かった（コホート I：10 / 10 例［100%］ 対 コホート IV：6 / 10 例［60.0%］，コホート II：8 / 10 例［80.0%］ 対 コホート V：6 / 10 例［60.0%］，コホート III：4 / 10 例［40.0%］ 対 コホート VI：1 / 11 例［9.1%］）。SVR24 達成率は，コホート IV よりもコホート I（p = 0.037），投与群 2 全体よりも投与群 1 全体（p = 0.014）でそれぞれ統計学的に有意に高かった。SVR12 を達成したが，SVR24 を達成できなかった被験者 1 例（症例番号 3207）が，投与終了後 66 日目に HCV RNA が陰性化した後，追跡不能となった。
- SVR12 の部分集団解析で検討した全ベースライン特性のうち，大きな群間差が生じたのは HCV ジェノタイプのみであり，投与群 2（RBV 非併用）では投与群 1 より SVR12 達成率が 20%から 41%低く，HCV ジェノタイプ 3 感染被験者での差が最も大きかった。
- すべての被験者で，投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満であった。

- 投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満であった被験者は，コホート I で 10 / 10 例（100%），コホート II で 10 / 10 例（100%），コホート III で 9 / 10 例（90.0%），コホート IV で 10 / 10 例（100%），コホート V で 9 / 10 例（90.0%），コホート VI で 3 / 11 例（27.3%）であった。投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満であった被験者の割合は，コホート VI よりもコホート III（p = 0.005），投与群 2 全体よりも投与群 1 全体（p = 0.004）でそれぞれ統計学的に有意に高かった。
- 治療不成功は認められなかった。HCV RNA 量の再増加が認められた被験者は，コホート I で 0 / 10 例，コホート II で 1 / 10 例（10.0%），コホート III で 3 / 10 例（30.0%），コホート IV で 1 / 10 例（10.0%），コホート V で 1 / 10 例（10.0%），コホート VI で 8 / 11 例（72.7%）であった。評価時点を問わず，再燃が認められた被験者は，コホート III で 2 / 7 例，コホート IV で 2 / 9 例，コホート V で 2 / 9 例，コホート VI で 1 / 2 例であった。再燃は，投与終了後 8 週時から 36 週時までの間に追跡調査のために来院をしなかったコホート VI の被験者 3227 を除き，いずれも SVR12 の評価期間までに認められた。

3) ウイルス学的耐性の結果

耐性関連変異の保有率及びそれらが治療成績に及ぼす影響を明らかにするため，ベースライン解析を実施した。SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 1a 感染被験者 3 例中 2 例は，投与開始前から NS5A 領域に耐性関連変異 M28V 又は M28V + Q30H を保有していた。ベースライン時に，NS5A 領域に Q30H/Q 及び Y93Y/H を保有していたジェノタイプ 1a 感染被験者 1 例及び NS5A 領域に T24A/T を保有していたジェノタイプ 2a 感染被験者 1 例はいずれも SVR_{12} を達成した。ジェノタイプ 3a 感染被験者 3 例が，ベースライン時に NS3 領域に A166T 又は A166S 変異を保有しており，このうち 2 例が SVR12 を達成できなかった。

SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 1a 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功の直後に採取した検体から，耐性関連変異として NS3 領域で D168A，D168V 及び Y56H + D168A，NS5A 領域で Q30R，V28V + Q30R 及び V28V + H30H が検出された。NS3 変異は投与終了後 24 週時点でも検出可能であったが，投与終了後 48 週時までに検出限界以下（クローンの塩基配列決定）に減少した。ウイルス学的治療不成功の時点で認められた NS5A 変異は，投与終了後 24 週及び / 又は 48 週時点でも検出可能であった。NS3 変異の D168A 及び D168V は ABT-450 に対して 50 倍から 100 倍の耐性を示し，Y56H + D168A の二重変異は ABT-450 に対して 352 倍の耐性を示す。NS5A 変異の M28V + Q30H は ABT-267 に対して 47 倍の耐性を示し，Q30R 及び M28V + Q30R は ABT-267 に対して 800 倍以上の耐性を示す。

SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 2b 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功の直後に採取した検体から，耐性関連変異として NS3 領域で D168A，D168V 及び / 又は D168Y，NS5A 領域で L28F + M31 が検出された。投与終了後 24 週時点で NS3 変異 D168Y が 1 例から検出されたが，上記いずれの NS3 変異も投与終了後 48 週時までに検出限界以下（クローンの塩基配列決定）に減少した。NS5A 変異 L28F + M31 は投与終了後 24 週及び 48 週時点でも検出可能であった。NS3 変異の D168A，D168V 及び D168Y は ABT-450 に対して 49 倍から 78 倍の耐性を示す。NS5A 変異の L28F + M31 は ABT-267 に対して 247 倍の耐性を示す。

SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 3a 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功の直後に採取した検体から，耐性関連変異として NS3 領域で Y56H，A166T，Q168H，Q168R，Y56H + A156G，Y56H + S166T 及び / 又は Y56H + Q168R が検出された。NS5A 領域で検出された主な変異は Y93H であったが，Y93H 出現例のうち 2 例では，マイナーな変異である M28T 及び L31F も検出された。NS3 変異の S166T 及び Q168H は ABT-450 に対して 3 倍から 6 倍，A156G 及び Q168R は 29 倍から 57 倍，Y56H + Q168R は 170 倍の耐性を示す。NS5A 変異の M28T，L31F 及び Y93H は ABT-267 に対してそれぞれ 659 倍，28 倍，6728 倍の耐性を示す。追跡調査の解析対象例は，NS3 変異の A156G，A166T 及び Q168L，並びに NS5A 変異の Y93H を保有していた 2 例のみであった。両被験者共に，投与終了後 24 週及び 48 週時点で，NS3 領域に A166T が検出されたが，A156G 及び Q168L は検出されず，NS5A 変異の Y93H は依然として検出可能であった。投与群 1 のジェノタイプ 3a 感染被験者 1 例（症例番号 3271）では，ウイルス学的治療不成功の時点で HCV ジェノタイプ 2b への感染が認められたことから，当初の HCV 感染の再燃ではなく，新たな感染が生じたものと考えられた。

4) 部分集団解析

有効性の主要評価項目について，HCV のジェノタイプ及びサブタイプ，IL28B の遺伝子型，IL28B の遺伝子型分類，人種，民族，性別，年齢，ベースライン時の HCV RNA 量，ベースライン時の体重，並びにベースライン時の HOMA-IR 別の解析も行った。このうち eRVR 達成率に大きな群間差が生じたのは HCV ジェノタイプのみであった。いずれの部分集団解析でも，コホート内で eRVR 達成率に大きな差は認められなかった。大部分の有効性評価項目において，コホート III とコホート VI（HCV ジェノタイプ 3 のコホート）の間で統計学的に有意な差が認められたことが，投与群 1 全体（RBV 併用）と投与群 2 全体（RBV 非併用）の間で有意差が生じた主な原因であった。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.66-6 に示す。

投与群 1 における DAA の平均投与期間は，コホート III の約 78 日からコホート I 及び II の 84 日の範囲であった。投与群 2 における DAA の平均投与期間は，コホート IV，V 及び VI でそれぞれ 84.0，80.5 及び 54.5 日であった。

表 2.7.6.66-6.　DAA の投与期間（安全性解析対象集団）

	投与群 1			投与群 2		
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)
DAA の投与期間の要約 (日)						
平均 (SD)	84.4 (0.70)	84.3 (0.67)	78.3 (12.93)	84.0 (0.47)	80.5 (13.32)	54.5 (23.33)
中央値	84	84	84	84	84	48
範囲	84 – 86	83 – 85	51 – 87	83 – 85	43 – 90	16 – 85
DAA の投与期間 (日), n (%)						
1 – 15	0	0	0	0	0	0
16 – 30	0	0	0	0	0	1 (9.1)
31 – 45	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (36.4)
46 – 60	0	0	2 (20.0)	0	0	2 (18.2)
61 – 75	0	0	0	0	0	1 (9.1)
> 75	10 (100)	10 (100)	8 (80.0)	10 (100)	9 (90.0)	3 (27.3)

注: 投与期間= 最終投与日–初回投与日+1.
相互参照：Table 14.1__3.1 - Table 14.1__3.3

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

いずれかのコホートで 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.66-7 に示す。

各投与群で高頻度に見られた有害事象は，疲労，悪心，頭痛及び下痢であった。貧血，胃食道逆流性疾患，悪心，疲労，頭痛及びうつ病の発現率は，投与群 2（RBV 非併用）の方が投与群 1（RBV 併用）より 10.0%以上低かった。投与群 1 と投与群 2 における有害事象の差は，RBV の既知の忍容性プロファイルから予測可能な範囲である。大部分の被験者の有害事象は，最高重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.66-7.　いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	N (%)							
	投与群 1				投与群 2			
器官別大分類 MedDRA 15.0 基本語	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
有害事象	9 (90.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	26 (86.7)	9 (90.0)	9 (90.0)	10 (90.9)	28 (90.3)
血液およびリンパ系障害								
貧血	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (10.0)	0	0	0	0
胃腸障害								
上腹部痛	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (6.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (9.7)
便秘	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (9.7)
下痢	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (16.1)
胃食道逆流性疾患	2 (20.0)	0	1 (10.0)	3 (10.0)	0	0	0	0
悪心	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	10 (33.3)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (16.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	6 (60.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	11 (36.7)	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (9.1)	8 (25.8)
易刺激性	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	3 (9.7)
感染症および寄生虫症								
気管支炎	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
鼻咽頭炎	3 (30.0)	0	0	3 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.5)

表 2.7.6.66-7.　いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)							
	投与群 1				投与群 2			
器官別大分類 MedDRA 15.0 基本語	コホート I[a] (N = 10)	コホート II[b] (N = 10)	コホート III[c] (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV[d] (N = 10)	コホート V[e] (N = 10)	コホート VI[f] (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
感染症および寄生虫症（続き）								
上気道感染	0	0	2 (20.0)	2 (6.7)	1 (10.0)	0	1 (9.1)	2 (6.5)
臨床検査								
ヘモグロビン減少	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (9.7)
背部痛	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)	2 (20.0)	0	0	2 (6.5)
筋肉痛	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
四肢痛	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0
神経系障害								
味覚異常	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	0	0	0
頭痛	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	7 (23.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (12.9)

表 2.7.6.66-7.　いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)							
	投与群 1				投与群 2			
器官別大分類 MedDRA 15.0 基本語	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
精神障害								
うつ病	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
咳嗽	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
血管障害								
ほてり	0	0	0	0	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)

相互参照：Tables 14.3__1.2.1 - Table 14.3__1.2.4

全有害事象

ジェノタイプ別の投与群 1 と投与群 2 との対比較及び投与群 1 全体と投与群 2 全体との対比較において，統計学的に有意な差が認められた特定の有害事象はなかった。ただし，有害事象として貧血，胃食道逆流性疾患，悪心，疲労，頭痛及びうつ病が認められた被験者の割合は，投与群 1（RBV 併用）よりも投与群 2（RBV 非併用）で 10.0%以上低かった。

因果関係の否定できない有害事象

投与群 1 において，DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（33.3%），悪心（30.0%），頭痛（20.0%），うつ病（13.3%），下痢及び食欲減退（各 10.0%）であった。投与群 2 において，DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（19.4%），悪心及び頭痛（各 12.9%）であった。

(b) 死亡・その他の重篤な有害事象・中止に至った有害事象

コホート IV の 1 例が後観察期に動脈硬化症により死亡し，その他に 2 例が非致死的な重篤な有害事象を報告した（コホート I 及び VI で各 1 例）。このうち，治験責任医師により DAA 又は RBV と関連ありと判断された事象はなかった。コホート VI の 1 例が，ウイルス感染（非重篤）及びヘルペス性髄膜炎（重篤）により治験薬の投与を中止した。これらの事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

(c) 特に注目すべき有害事象

狭域検索で「胆嚢関連障害（MedDRA 標準検索式：SMQ）」に該当する有害事象はなかった。Company MedDRA Query（CMQ）の「薬剤性発疹」に該当する有害事象が認められた被験者は，RBV 非併用群（投与群 2）より RBV 併用群（投与群 1）で多かった。RBV 投与時に発疹及びそう痒症が発現しやすいことから，この結果は予測可能な範囲である。発疹事象はすべて軽度であった。

3) 臨床検査値

投与群 1（RBV 併用）の投与終了時に認められたヘモグロビン及び赤血球の平均減少量は，投与群 2（RBV 非併用）での平均減少量より最大で 4 倍高く，RBV の既知の作用と一致した。ただし，試験期間中に PCS 基準に該当するヘモグロビン値（80 g/L 未満）を示した被験者はいなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），AST 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの平均減少量は全コホートでおおむね同程度であり，肝臓からウイルスが排除されたこ

とが示唆される。ビリルビントランスポーターの有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 に対する ABT-450 + RBV の既知の作用と同様，投与群 1 において，総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の平均値がベースラインと比較して増加した。総ビリルビンについてベースライン値より顕著に高く，かつ，PCS 基準に該当する値が 1 回以上認められた被験者は，投与群 1（5 例）の方が投与群 2（1 例）より多かった。RBV 投与時には溶血性貧血が発現しやすく，RBV 投与時に見られる高ビリルビン血症は赤血球の溶血によるビリルビンの過剰産生が原因である。両群共に，治療中のすべての評価時点でアルカリホスファターゼの平均値が一貫して増加し，投与終了後は治療中の最終来院時の平均値より減少した。グレード 2 以上のアルカリホスファターゼ値を示した被験者はいなかった。各群 1 例において，PCS 基準に該当し，かつ，グレード 3 以上の ALT 及び / 又は AST 値が一過性に認められた。これら肝トランスアミナーゼの上昇は，DAA の投与を継続したまま改善した。肝機能検査値が Hy's Law（ALT 又は AST 値が基準値上限［以下「ULN」］の 3 倍以上，かつ，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者及び MedDRA の広域検索で「薬剤に関連する肝障害 - 重症事象（Standardised MedDRA Queries）」に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。

(5) 薬物動態の結果

RBV 併用又は非併用下での ABT-267，ABT-450 及びリトナビルについて，所定の採取時間ごとの C_{trough} 値の幾何平均値について，3 つのジェノタイプいずれにおいても顕著な傾向は見られなかった。RBV 濃度も，3 つのジェノタイプすべてで同程度であると考えられた。

(6) 結論

未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染被験者において，RBV 併用又は非併用下での ABT-267 及び ABT-450/r の 12 週間併用投与は良好な忍容性を示した。主要評価項目である eRVR（投与 4 週時から投与 12 週時まで HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者は，投与群 1（RBV 併用）で 26 / 30 例（86.7%），投与群 2（RBV 非併用）で 19 / 31 例（61.3%）であった。全体として，SVR12 達成率（投与群 1：76.7%，投与群 2：41.9%）及び SVR24 達成率（投与群 1：73.3%，投与群 2：41.9%）は，投与群 1 の方が投与群 2 より高かった。これらの差は，主に HCV ジェノタイプ 3 感染被験者での達成率の差を反映したものであった。以上の結果から，HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 の慢性感染被験者を対象に，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 併用投与の検討を進めることは妥当であると考えられる。

2.7.6.67 M[redacted]-099 試験（5.3.5.2-2 項）［参考資料］

2.7.6.67.1 試験方法

表 2.7.6.67-1. 試験の概要

治験の標題： A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（78 施設） / 米国，プエルトリコ，カナダ，ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，スペイン，イギリス	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 10 月 24 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 1 月 24 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 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，代償性肝硬変を有する成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間併用投与したときの安全性を評価すること，並びに投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効の達成率（以下「SVR12」）（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効，SVR12［投与終了後 12 週の 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）をテラプレビル + ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）+RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較することであった。 本試験の副次的目的は，SVR12 達成率を 12 週間投与群と 24 週間投与群の間で比較すること，並びに治療中にウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合及び治療後に再燃を認めた被験者の割合を投与群別に評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の登録予定症例数は約 380 例であり，380 例（投与群 A 208 例，投与群 B 172 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。	
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，肝硬変を有する既治療又は未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者（18 歳以上，70 歳以下）を本試験の対象とした。女性の場合は，性交渉を完全に控えている，女性パートナーのみと性的関係がある，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，男性パートナーのみと性的関係がある，又は試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染し，かつ，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回り，肝硬変の合併を示す記録（例えば，METAVIR スコア ＞3 又は Ishak スコア＞4）が存在する又はフィブロスキャン®の結果が 14.6 kPa 以上である患者を登録した。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験方法：

本試験は，代償性肝硬変を有する未治療又は pegIFN / RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間併用投与したときの安全性及び有効性を評価する第 III 相，無作為化，非盲検，多施設共同試験であった。約 75 施設において，適格性基準を満たした被験者を 12 週間投与群又は 24 週間投与群に無作為に割付けた。総登録例数は最大で約 380 例とした。投与群は以下のとおりであった。

- 投与群 A：ABT-450/r / ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した。
- 投与群 B：ABT-450/r / ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 +dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 24 週間投与した。

RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1 日 1000 mg を 2 回に分割投与，体重 75 kg 以上 = 1 日 1200 mg を 2 回に分割投与）。

前治療 pegIFN / RBV の有無（既治療，未治療）を層別因子として無作為割付けを行った。未治療例は更に HCV サブジェノタイプ（1a，1a 以外）及びインターロイキン 28B（以下「IL28B」）遺伝子型（CC，非 CC）により層別化し，既治療例は更に前治療 pegIFN / RBV に対する無効の種類（無反応例，部分反応例，再燃例）及び HCV ジェノタイプ（1a，1a 以外）により層別化した。

pegIFN / RBV に対する反応を以下の定義に従って分類した。

- 無反応例：
  - HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 12 週間以上投与したが，投与 12 週時（投与 10 週後から 16 週後）の HCV RNA の減少が 2 $\log_{10}$ 国際単位（以下「IU」）/mL 未満であった被験者。
  - HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 4 週間以上投与したが，投与 4 週時（投与 25 日後以降）の HCV RNA の減少が 1 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者。
- 部分反応例：HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 20 週間以上投与し，投与 12 週時（投与 10 週後から 16 週後）の HCV RNA の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上であったが，投与終了時に HCV RNA が検出可能であった被験者。
- 再燃例：HCV 治療薬として pegIFN / RBV を 36 週間以上投与し，投与終了時以降に HCV RNA が検出不能となったが，後観察期間の 52 週間以内に HCV RNA が検出可能となった被験者。

治療期に，RBV 併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間併用投与した。被験者は治療期終了後又は中止後に 48 週間の後観察期に移行した。

すべての無作為化例が治療期終了後に後観察期の 12 週を完了した時点又は本試験を中止した時点で主解析を実施した。

試験期間をとおして，安全性及び有効性を評価した。また，個々の被験者について，ウイルス学的中止基準への該当の有無を評価した。有効性評価では，breakthrough 率を指標に pegIFN の追加の必要性を検討し，再燃率を指標に投与期間の延長の必要性を検討した。試験期間をとおして，安全性及びウイルス学的データの中間概要を独立データモニタリング委員会に報告し，独立データモニタリング委員会はその内容を精査した。検討の結果，用法・用量の変更基準には該当しなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

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/ リトナビル/ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	75 mg/ 50 mg/ 12.5 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted] mg	[redacted]
RBV	[redacted] or [redacted] [redacted][a]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]

a 試験期間中，[redacted]が[redacted]及び[redacted]のために製造を実施した。[redacted]は[redacted]を買収した。

治療期間：
RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*を 12 週間又は 24 週間併用投与した。

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：

治療期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：

投与期間中に SVR を達成しなか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配列の変異を適切なプロトタイプ配列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配列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配列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。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36® のバージョン 2（以下「SF-36v2」）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,dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]，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，身体的所見，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における多重性の調整のため，Gatekeeping 法を採用すると共に，Bonferroni 法により全体の有意水準 0.05（両側）を 2 群で割って各群 0.025 とする検定を行った。投与群 A の主要評価項目に対する検定は，投与群 B とは別に以下の順序で行った。

A1. 投与群 A（12 週間投与）の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性

A2. 投与群 A（12 週間投与）の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性

B1. 投与群 B（24 週間投与）の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性

B2. 投与群 B（24 週間投与）の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性

投与群 A については，投与群 A の SVR12 達成率の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性（A1）が実証された場合のみ，投与群 A の SVR12 達成率の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性（A2）の検定を行った。投与群 B については，投与群 B の SVR12 達成率の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性（B1）が実証された場合のみ，投与群 B の SVR12 達成率の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性（B2）の検定を行った。非劣性が実証されなかった場合は統計学的検定を中止した。すべての主要評価項目（A1，A2，B1 及び B2）が達成された場合，最初の副次的評価項目（12 週間投与時と 24 週間投与時の SVR12 達成率の比較）の検定を行うこととし，未達成の場合は統計学的検定を中止した。

各群で SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 97.5%信頼区間を百分率（%）及び分散として算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。代償性肝硬変を有する未治療又は pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における ABT-450/r / ABT-267 ＋dasabuvir* ＋ RBV の 12 週間投与時と 24 週間投与時の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性又は優越性を示すとの仮説を検証する際，97.5%信頼区間下限値が 43%を上回った場合，ABT-50/r / ABT-267 ＋dasabuvir* ＋ RBV の非劣性が示されたこととし，同様に，97.5%信頼区間下限値が 54%を上回った場合，優越性が示されたこととした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

上記の評価項目で設定したテラプレビル＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率 54%は，テラプレビルを中心とした併用療法のヒストリカル SVR 達成率の両側 95%信頼区間の上限値であった。また，非劣性の比較で設定した 43%という値は，ヒストリカル SVR 達成率（54%）に非劣性マージン（10.5%）を考慮した値であった。

続いて，有効性の副次的評価項目である投与群 A と投与群 B の SVR12 達成率の比較について，Gatekeeping 法による検定を行った。以下の副次的評価項目は Gatekeeping 法による検定の対象外とした。

- 各群で治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが確認された場合，治療中の任意の時点で，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，HCV RNA 量が 1 度も LLOQ 未満に低下しなかった場合と定義）に該当した被験者の割合
- 各群で治療後の再燃（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後 12 週時点までの間に 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

SVR12 達成率に群間差が認められるとの仮説を検証するため，投与群，ベースライン時の HCV RNA 量（$\log_{10}$），HCV のサブジェノタイプ（1a，1a 以外），IL28B の遺伝子型（CC，非 CC）及び前治療 pegIFN / RBV の有無（未治療，既治療）を予測因子とするロジスティック回帰により，SVR12 達成率の群間比較を行った。

また，治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃を認めた被験者の割合（及び二項分布の正規近似による両側 95%信頼区間）を百分率（%）及び分散として算出し，投与群別に要約した。なお，これらの評価項目については，仮説の検定を行わないため，多重検定の対象外とした。

ウイルス学的耐性：

治験薬投与後に 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，母集団のヌクレオチド配列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参考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。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，非疾患特異的な HRQoL，HCV 特異的な機能及び健康感，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，コンポーネント・サマリースコア / 総スコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアを用いて解析した。各 PRO 指標のベースラインからの変化量を集計し，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

また，HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコアについて，ベースラインから治療期の最終来院時までの減少量が臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）に達しなかった被験者の割合を投与群間で比較した。HCV-PRO の総スコア及び EQ-5D-5L の HRQoL スコアの MID は，SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアの減少量（5 点）をアンカー（anchor）とした受信者動作特性解析により同定した。

薬物動態：

最終投与後の ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]，ABT-267 及び RBV 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日別に算出した。

安全性：
各群で有害事象が報告された被験者数とその割合を 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，Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。別の表では，各群で有害事象（MedDRA 基本語）が報告された被験者数を重症度別（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から治療期中の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し，投与群を要因とする分散分析を用いて群間比較した。また，臨床的な意義があるものと判断する（以下「PCS」）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を特定した。治療期中に同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により群間比較した。

2.7.6.67.2 成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.67-2 に要約する。

治験実施計画書（初版）に従って，最初の 200 例を 12 週間投与群及び 24 週間投与群に 3：5 の比率で無作為に割付け，最後の 100 例をそれぞれの群に 3：1 の比率で無作為に割付けた。その結果，全体の割付け比率は 1：1 となった。その後，被験者数を 380 例に増やし，残り 80 例は 12 週間投与群及び 24 週間投与群に 3：1 の比率で無作為に割付けた。したがって，全体の被験者数は 24 週間投与群より 12 週間投与群の方が多くなった。

計 671 例がスクリーニング検査を受け，このうち 290 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組み入れ基準違反（95.5%）であった。したがって，78 施設において 381 例（12 週間投与群［投与群 A］209 例，24 週間投与群［投与群 B］172 例）が登録された。この 381 例中 380 例が治験薬を 1 回以上投与され，残り 1 例は投与群 A に無作為化されたが治験薬を 1 回も投与されなかった。治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，投与群 A の 4 例及び投与群 B の 9 例が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は，有害事象（投与群 A 4 例［1.9%］，投与群 B 4 例［2.3%］）であった。また，投与群 B の 3 例（1.7%）がウイルス学的治療不成功により治験薬の投与を中止した。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。

有効性解析は ITT 集団（N = 380）を対象に実施した。ITT 集団は，無作為化後に治験薬を 1 回以上投与された全被験者と定義した。ITT 集団から収集したデータは，無作為に割付けられた投与群別（12 週間投与群［投与群 A］又は 24 週間投与群［投与群 B］）に示した。pegIFN / RBV を追加した被験者はなく，また，投与群 A ではいずれの被験者も投与期間の延長は不要であった。

表 2.7.6.67-2.　被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

	投与群		
	投与群 A (12 週間投与)	投与群 B (24 週間投与)	合計
無作為化	209	172	381
投与	208	172	380
治験薬の投与状況			
投与完了	204	163	367
投与の中止	5[a]	9	14
治験の状況			
治験を完了	0	0	0
治験を中止	6[a]	5	11
継続中[b]	203	167	370

a. 投与群 A で無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった 1 例の被験者は 治験薬の投与中止及び治験の中止の両方に含まれる。

b. 完了していない被験者及び治験を中止していない被験者を含む。

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

中止理由を表 2.7.6.67-3 に示す。

表 2.7.6.67-3.　治験薬投与中止の理由（安全性解析対象集団）

	N (%)		
	投与群 A (12 週間投与) N = 208	投与群 B (24 週間投与) N = 172	合計 N = 380
治験薬の投与中止理由	4 (1.9)	9 (5.2)	13 (3.4)
有害事象	4 (1.9)	4 (2.3)	8 (2.1)
同意の撤回	0	0	0
追跡不能	0	0	0
被験者の投薬不遵守	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ウイルス学的治療不成功	0	3 (1.7)	3 (0.8)
その他[a]	0	2 (1.2)	2 (0.5)

a. 1 例は投獄，1 例は治験薬とは無関係の個人的理由であった（Appendix 16.2__1.1）。

注：投与群 A の 1 例は無作為化されたが治験薬の投与を受けなかったために，安全性解析対象集団には含まれておらず，この表にも含まれていない。

相互参照：Table 14.1__1.2.1.1

(2)　被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.67-4 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.67-5 に示す。

1） 人口統計学的特性

94.7%の被験者が白人，70.3%が男性であり，平均年齢は 56.8 歳であった（表 2.7.6.67-4）。いずれの人口統計学的特性についても，統計学的に有意な群間差は認められなかった。12 例（3.2%）が黒人又はアフリカ系米国人であり，45 例（11.8%）がヒスパニック系又はラテン系であった。米国の施設では，治験参加者 164 例中 11 例（6.7%）が黒人又はアフリカ系米国人であった。

表 2.7.6.67-4.　人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

	投与群			
	投与群 A (12 週間投与)	投与群 B (24 週間投与)	合計	*P* 値
性別, n (%)	N = 208	N = 172	N = 380	0.973
女性	62 (29.8)	51 (29.7)	113 (29.7)	
男性	146 (70.2)	121 (70.3)	267 (70.3)	
人種, n (%)	N = 208	N = 172	N = 380	0.369
白人	199 (95.7)	161 (93.6)	360 (94.7)	
黒人/アフリカ系米国人	6 (2.9)	6 (3.5)	12 (3.2)	
アジア人	3 (1.4)	5 (2.9)	8 (2.1)	
民族, n (%)	N = 208	N = 172	N = 380	0.906
ヒスパニック系/ラテン系	25 (12.0)	20 (11.6)	45 (11.8)	
上記以外	183 (88.0)	152 (88.4)	335 (88.2)	
年齢, n (%)	N = 208	N = 172	N = 380	0.142
< 55 歳	58 (27.9)	60 (34.9)	118 (31.1)	
≥ 55 歳	150 (72.1)	112 (65.1)	262 (68.9)	
年齢, n (%)	N = 208	N = 172	N = 380	0.801
< 65 歳	182 (87.5)	149 (86.6)	331 (87.1)	
≥ 65 歳	26 (12.5)	23 (13.4)	49 (12.9)	
年齢, 歳	N = 208	N = 172	N = 380	0.472
平均 ± SD	57.1 ± 7.01	56.5 ± 7.87	56.8 ± 7.41	
中央値	58.0	58.0	58.0	
最小値 – 最大値	25.0 – 71.0	21.0 – 71.0	21.0 – 71.0	
体重, kg	N = 208	N = 172	N = 380	0.769
平均 ± SD	82.6 ± 15.13	82.1 ± 15.83	82.4 ± 15.43	
中央値	81.8	82.2	82.0	
最小値 – 最大値	47.5 – 120.0	48.0 – 128.0	47.5 – 128.0	

注：カテゴリカル変数（性別，人種，民族，年齢の分布）は χ^2 検定，連続変数（年齢，体重）は一元配置分散分で p 値を求めた。
相互参照：Table 14.1__2.1, Table 14.1__2.2

2)　ベースラインの疾患特性

HCV のジェノタイプは，被験者全体の 68.7%が 1a，31.3%が 1b であった。全体として，ベースラインの疾患特性は 2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型は，18.2%の被験者が CC，62.4%が CT，19.5%が TT であった。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は全体で 6.47（3.93–7.68）$\log_{10}$ IU/mL であった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量を 2 値変数（800000 IU/mL 未満，800000 IU/mL 以上）ではなく連続変数として集計した場合，投与群 B の方が統計学的に有意に高い値を示した（p = 0.041）。

試験対象集団のうち 57.9%が既治療例，42.1%が未治療例であった。両群共に，既治療例の大部分（投与群 A61.5%，投与群 B 63.3%）は前治療 pegIFN / RBV の無反応例であった。

ベースライン時の Child-Pugh スコアは大部分の被験者（投与群 A 81.7%，投与群 B 81.4%）が 5 であった。ベースライン時の Child-Pugh スコアが 7 を超えた被験者の割合は投与群 A（0%）よりも投与群 B（2.9%）で高く，統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.041）。スクリーニング時の Child-Pugh スコアは全投与例で 5 又は 6 であったが，スクリーニング期に生じた臨床検査値の変動により，投与群 B の 5 例（投与群 A は該当者なし）でベースライン時の Child-Pugh スコアが 7 超となった。

ベースライン時の血小板数を層別した結果，被験者の分布は両群で類似していた。ベースライン時の血小板数が 120 × 10^9/L 未満の被験者は投与群 A で 76 例（36.5%），投与群 B で 62 例（36.0%）であった。ベースライン時の血小板数が 90 × 10^9/L 未満の被験者は全体で 56 例（14.7%）であった。

ベースライン時の平均血清アルファフェトプロテイン値は投与群 B の方が高く，統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.023）。

また，ベースライン時の HOMA-IR 値（3 mmol/L × μIU/mL 未満，3 mmol/L × μIU/mL 以上）が 3 mmol/L × μIU/mL 以上であった被験者の割合は投与群 A よりも投与群 B で高く，統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.017）。

全体として，ベースライン特性は両群で類似していた。一部のベースライン特性にわずかな群間差が生じたものの，試験結果の評価に対する影響は認められなかった。

表 2.7.6.67-5.　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	投与群 A (12 週間投与) N = 208	投与群 B (24 週間投与) N = 172	合計 N = 380	*P* 値
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)				
1a	140 (67.3)	121 (70.3)	261 (68.7)	0.525
1b	68 (32.7)	51 (29.7)	119 (31.3)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	35 (16.8)	34 (19.8)	69 (18.2)	0.760
CT	132 (63.5)	105 (61.0)	237 (62.4)	
TT	41 (19.7)	33 (19.2)	74 (19.5)	
前治療, n (%)				
未治療	86 (41.3)	74 (43.0)	160 (42.1)	0.742
既治療	122 (58.7)	98 (57.0)	220 (57.9)	
前治療 pegIFN/RBV の反応, n (%)				
無反応例	75 (36.1)	62 (36.0)	137 (36.1)	0.974
部分反応例	18 (8.7)	13 (7.6)	31 (8.2)	
再燃例	29 (13.9)	23 (13.4)	52 (13.7)	
無反応例, n (%)				
Definition 1[a]	64 (30.8)	54 (31.4)	118 (31.1)	
Definition 2[b]	11 (5.3)	8 (4.7)	19 (5.0)	
ベースラインの Child-Pugh スコア, n (%)				
5	170 (81.7)	140 (81.4)	310 (81.6)	0.041
6	38 (18.3)	27 (15.7)	65 (17.1)	
> 6	0	5 (2.9)	5 (1.3)	
ベースラインの血小板数 ($\times 10^9$/L), n (%)				
< 60	4 (1.9)	1 (0.6)	5 (1.3)	0.650
60 - < 90	26 (12.5)	25 (14.5)	51 (13.4)	
90 - < 120	46 (22.1)	36 (20.9)	82 (21.6)	
≥ 120	132 (63.5)	110 (64.0)	242 (63.7)	

表 2.7.6.67-5. ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	投与群			
	投与群 A (12 週間投与) N = 208	投与群 B (24 週間投与) N = 172	合計 N = 380	*P* 値
ベースラインのアルブミン (g/L), n (%)				
< 28	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0.658
≥ 28 - < 33	14 (6.7)	9 (5.2)	23 (6.1)	
≥ 33 - < 40	89 (42.8)	76 (44.2)	165 (43.4)	
≥ 40 - ≤ 49	105 (50.5)	86 (50.0)	191 (50.3)	
> 49	0	0	0	
ベースラインの HCV RNA レベル量(log_{10} IU/mL)				
平均 (SD)	6.41 (0.62)	6.53 (0.52)	6.47 (0.58)	0.041
中央値	6.51	6.62	6.56	
最小値 – 最大値	3.93 – 7.68	4.92 – 7.63	3.93 – 7.68	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	34 (16.3)	19 (11.0)	53 (13.9)	0.138
≥ 800000 IU/mL	174 (83.7)	153 (89.0)	327 (86.1)	
ベースラインのアルファフェトプロテイン (ng/mL)				
平均 (SD)	16.4 (16.5)	21.4 (25.88)	18.6 (21.38)	0.023
中央値	10.8	13.5	11.5	
最小値 – 最大値	1.7 – 124.1	1.6 – 148.8	1.6 – 148.8	
ベースラインの IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	117 (61.9)	98 (62.8)	215 (62.3)	0.861
≥ 600 ng/L	72 (38.1)	58 (37.2)	130 (37.7)	
欠測	19	16	35	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
< 3	80 (49.7)	50 (36.0)	130 (43.3)	0.017
≥ 3	81 (50.3)	89 (64.0)	170 (56.7)	
欠測	47	33	80	

表 2.7.6.67-5.　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	投与群			
	投与群 A (12 週間投与) N = 208	投与群 B (24 週間投与) N = 172	合計 N = 380	p 値
注射剤の使用歴				
あり	76 (36.7)	61 (35.5)	137 (36.1)	0.801
なし	131 (63.3)	111 (64.5)	242 (63.9)	
不明	1	0	1	
糖尿病の病歴				
あり	29 (13.9)	31 (18.0)	60 (15.8)	0.278
なし	179 (86.1)	141 (82.0)	320 (84.2)	
うつ病あるいは双極性障害の病歴				
あり	51 (24.5)	43 (25.0)	94 (24.7)	0.914
なし	157 (75.5)	129 (75.0)	286 (75.3)	

a. HCV の治療のために pegIFN/RBV を 12 週間以上投与したが，投与 12 週時（投与 10 - 16 週時）に HCV RNA 量が 2 $\log_{10}$ IU/mL 以下とならなかった患者。

b. HCV の治療のために pegIFN/RBV を 4 週間以上投与し，投与 4 週時（25 日以降）に HCV RNA 量が 1 $\log_{10}$ IU/mL 未満になった患者。

注：欠測値は計算から除外した。
カテゴリカル変数は χ^2 検定，連続変数は一元配置分散分析で p 値を求めた。

相互参照：Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2

(3)　有効性の結果

1)　主要評価項目

有効性の要約を表 2.7.6.67-6 に示す。

投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効を認めた被験者は，投与群 A で 208 例中 191 例（91.8%）（97.5%信頼区間：87.6% – 96.1%），投与群 B で 172 例中 165 例（95.9%）（97.5%信頼区間：92.6% – 99.3%）であった。投与群 A 及び投与群 B 共に，信頼区間下限値は，非劣性閾値である 43%及び優越性閾値である 54%を上回った。したがって，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤併用 + RBV の 12 週間投与及び 24 週間投与の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。投与後の有効性データの欠測値を補完した場合の感度分析でも，主解析と同様の結果が得られた。

投与群 A では，治療中の HCV RNA 量のリバウンドが 1 例（0.5%），投与終了後 12 週時までの再燃が 12 例（5.9%）に認められ，ウイルス学的治療不成功率は全体で 6.3%（13 / 208 例）となった。投与群 B では，治療中の HCV RNA 量のリバウンドが 3 例（1.7%），投与終了後 12 週時までの再燃が 1 例（0.6%）に認められ，ウイルス学的治療不成功率は全体で 2.3%（4 / 172 例）となった。

仮説検定を行った副次的評価項目は，投与群 A と投与群 B の SVR12 達成率の比較のみであり，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

以上のとおり，肝硬変を有する成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者において，DAA 3 剤併用 + RBV 12 週間投与及び 24 週間投与の SVR12 達成率の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。また，ウイルス学的治療不成功（治験薬投与中の HCV RNA 量のリバウンド又は後観察中の再燃）が認められた被験者の割合は，投与群 A で 6.3%，投与群 B で 2.3%であった。

Intent-to-treat（ITT）集団にステップワイズ法によるロジスティック回帰モデルを当てはめた結果，SVR12 達成率と統計学的に有意に関連する層別因子として，HCV の過去の治療成績（SVR12 のオッズ：無反応例の方が無反応例以外より低い），HCV ジェノタイプ（SVR12 のオッズ：1a の方が 1a 以外より低い）及び旧製剤である注射剤の使用歴（SVR12 のオッズ：既使用例の方が未使用例より低い）が特定された。

投与群 B で算出した HCV ジェノタイプ 1a 無反応例の SVR12 達成率（39/42 例，92.9%）を，投与群 A で算出した HCV ジェノタイプ 1a 無反応例を除外した場合の SVR12 達成率（151/158 例，95.6%）と併合すると，代償性肝硬変を有する被験者集団全体の SVR12 達成率は 95.0%（190/200 例）となることから，HCV ジェノタイプ 1a 無反応例では 24 週間投与，それ以外の被験者では 12 週間投与が推奨される。

本試験における SVR12 達成率は，肝硬変を認めない被験者に DAA 3 剤併用 + RBV を投与したときの SVR12 達成率とおおむね同程度であった。ほとんどの部分集団では，投与期間の延長による SVR 達成率の有意な上昇は認められなかった。ただし，HCV ジェノタイプ 1a 無反応例の SVR12 達成率は投与群 A（80.0%）よりも投与群 B（92.9%）で高かったことから，この部分集団では，24 週間投与が望ましいと考えられる。

表 2.7.6.67-6.　投与群ごとのウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	投与群 A (12 週間投与) N = 208 n/N (%)	投与群 B (24 週間投与) N = 172 n/N (%)
SVR12	191/208 (91.8) 97.5% CI[a]: 87.6, 96.1	165/172 (95.9) 97.5% CI[a]: 92.6, 99.3
無反応例の理由		
治験薬投与中の治療不成功	1/208 (0.5)	3/172 (1.7)
リバウンド	1	3
十分な抑制に失敗	0	0
後観察 12 週時までの再燃	12/203 (5.9)	1/164 (0.6)
治験薬の投与中止	4/208 (1.9)	3/172 (1.7)
SVR12 の欠測	0/208	0/172
その他	0/208	0/172
テラプレビルのヒストリカル SVR 達成率[b]に基づく閾値		
非劣性を示すための閾値	43%	43%
優越性を示すための閾値	54%	54%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 閾値は pegIFN/RBV 既治療及び未治療の肝硬変患者にテラプレビルと pegIFN/RBV を投与した時の SVR 達成率を基準とした。

相互参照：Table 14.2__1.1, Table 14.2__1.2.1

2)　ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者 16 例及び HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 1 例の計 17 例を解析対象例とした。このうち 13 例は 12 週間投与群，4 例は 24 週間投与群であった。12 週間投与群のうちベースライン時に非構造ウイルスたん白質 3（以下「NS3」）領域に Q80K を保有していた被験者の割合は，PVF 集団の方が，対応する SVR12 達成例の被験者集団より高かった。その一因として，SVR12 達成例の一部の部分集団でベースライン時の Q80K 保有率が比較的低かった（16.7%）ことがあげられる。その後，推奨用法・用量（無反応例のジェノタイプ 1a 感染被験者では 24 週間投与，無反応例以外のジェノタイプ 1a 感染被験者では 12 週間投与）で治験薬を投与された PVF 集団の被験者のみを対象とした解析を実施した結果では，治療成績と Q80K の保有率に関連性は認められなかった。24 週間投与群では，Q80K の保有率だけではなく，ベースライン時に保有していた耐性に深く関与するその他のアミノ酸配列の変異についても治療成績との間に関連性は認められなかった。PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では D168V，非構造ウイルスたん白質 5A（以下「NS5A」）領域では M28T 及び Q30R，非構造ウイルスたん白質 5B（以下「NS5B」）領域では A450V，A553T，S556G 及び S556R であった。PVF 集団のジェノタイプ 1b 感染被験者 1 例に，ベースライン時及び治療不成功の時点で NS5A 領域に Y93H が認められ，治療不成功の時点では更に NS3 領域に D168V，NS5B 領域に

C316Y 及び M414I も認められた。投与中止後に塩基配列データが得られた非 PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者 3 例では，投与開始前から NS3 領域に Q80K を保有していたが，投与中止時には NS3 領域及び NS5B 領域に耐性関連変異は認められなかった。このうち 2 例には，投与中止時に NS5A 領域に Q30R が認められ，1 例には，ベースライン時及び投与中止時に NS5A 領域に M28V が認められた。

3) 患者報告アウトカムの結果

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，両群共に，投与終了時に HRQoL，機能又は健康感の低下を認めた被験者は半数未満であった。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.67-7 に示す。

投与期間の中央値は投与群 A で 84 日，投与群 B で 168 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群で 98%を上回った。投与群 B では，95.9%の被験者で投与期間が 150 日を超えた。

表 2.7.6.67-7.　投与期間（安全性解析対象集団）

	投与群 A (12 週間投与) N = 208	投与群 B (24 週間投与) N = 172
投与期間 (日)		
平均 (SD)	83.2 (9.43)	164.5 (19.61)
中央値	84	168
最小値 – 最大値	9 – 88	12 – 171
投与期間 (日)		
1 – 15	2 (1.0)	1 (0.6)
16 – 30	1 (0.5)	0
31 – 45	1 (0.5)	0
46 – 60	0	1 (0.6)
61 – 75	0	1 (0.6)
> 75	204 (98.1)	169 (98.3)
61 – 90	204 (98.1)	2 (1.2)
91 – 120	0	2 (1.2)
121 – 150	0	1 (0.6)
> 150	0	165 (95.9)

相互参照：Table 14.1_6

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

いずれかの投与群において 5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.67-8 に示す。

代償性肝硬変を有する未治療又は pegIFN / RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間併用投与したとき，1 件以上の有害事象による治験薬の投与中止率は低く（投与群 A1.9% [12 週間投与]，投与群 B2.3% [24 週間投与]），おおむね良好な忍容性を示した。治療期に大部分の被験者（投与群 A 91.8%，投与群 B 90.7%）で 1 件以上の有害事象が認められたが，ほとんどは軽度又は中等度の事象であった。

発現率が 10.0%以上であった有害事象は，両群共に疲労，頭痛，そう痒症，悪心，不眠症，下痢，無力症，咳嗽及び発疹であり，投与群 B ではこの他に易刺激性，呼吸困難及び貧血が該当した。

疲労，上気道感染，背部痛，記憶障害及び呼吸困難の発現率は投与群 B で統計学的に有意に高かったが，大部分が投与開始後 84 日以内の発現であったことから，投与期間の長期化に伴う発現ではないと考えられる。背部痛のみ，投与開始後 84 日以内の発現率よりも，それ以降の発現率の方が高かった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.67-8. いずれかの投与群において 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 投与群 A (12 週間投与) N = 208		投与群 B (24 週間投与) N = 172		合計 N = 380	
有害事象	191	(91.8)	156	(90.7)	347	(91.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	16	(7.7)	18	(10.5)	34	(8.9)
胃腸障害						
腹部膨満	6	(2.9)	9	(5.2)	15	(3.9)
上腹部痛	11	(5.3)	16	(9.3)	27	(7.1)
下痢	30	(14.4)	29	(16.9)	59	(15.5)
胃食道逆流性疾患	7	(3.4)	10	(5.8)	17	(4.5)
悪心	37	(17.8)	35	(20.3)	72	(18.9)
嘔吐	7	(3.4)	14	(8.1)	21	(5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	29	(13.9)	22	(12.8)	51	(13.4)
疲労	68	(32.7)	80	(46.5)*	148	(38.9)
易刺激性	15	(7.2)	21	(12.2)	36	(9.5)
末梢性浮腫	13	(6.3)	10	(5.8)	23	(6.1)
肝胆道系障害						
高ビリルビン血症	15	(7.2)	2	(1.2)*	17	(4.5)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	13	(6.3)	13	(7.6)	26	(6.8)
上気道感染	5	(2.4)	13	(7.6)*	18	(4.7)
臨床検査						
血中ビリルビン増加	12	(5.8)	9	(5.2)	21	(5.5)

表 2.7.6.67-8. いずれかの投与群において 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 投与群 A (12 週間投与) N = 208		投与群 B (24 週間投与) N = 172		合計 N = 380	
代謝および栄養障害						
食欲減退	12	(5.8)	14	(8.1)	26	(6.8)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	10	(4.8)	14	(8.1)	24	(6.3)
背部痛	4	(1.9)	13	(7.6)*	17	(4.5)
筋痙縮	14	(6.7)	14	(8.1)	28	(7.4)
神経系障害						
浮動性めまい	18	(8.7)	10	(5.8)	28	(7.4)
頭痛	58	(27.9)	53	(30.8)	111	(29.2)
記憶障害	5	(2.4)	12	(7.0)*	17	(4.5)
精神障害						
不安	15	(7.2)	14	(8.1)	29	(7.6)
うつ病	8	(3.8)	12	(7.0)	20	(5.3)
不眠症	32	(15.4)	31	(18.0)	63	(16.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	24	(11.5)	19	(11.0)	43	(11.3)
呼吸困難	12	(5.8)	21	(12.2)*	33	(8.7)
労作性呼吸困難	13	(6.3)	11	(6.4)	24	(6.3)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	18	(8.7)	11	(6.4)	29	(7.6)
そう痒症	38	(18.3)	33	(19.2)	71	(18.7)
全身性そう痒症	10	(4.8)	12	(7.0)	22	(5.8)
発疹	23	(11.1)	25	(14.5)	48	(12.6)

*：$p \leq 0.05$，Fisher の直接確立法により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.3__1.2

因果関係の否定できない有害事象

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は両群で類似していた。治験責任医師により DAA と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，投与群 B での発現率の方が投与群 A よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，疲労（投与群 B 36.6%，投与群 A 21.6%）及び記憶障害（投与群 B 5.2%，投与群 A 1.4%）であった。唯一，高ビリルビン血症の発現率が投与

群 B（1.2%）よりも投与群 A（6.3%）で統計学的に有意に高かったが，血中ビリルビン増加の発現率は両群で同程度であった。なお，治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された黄疸の発現率は，投与群 B（4.1%）よりも投与群 A（1.9%）で低かった。

治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された主な有害事象（いずれかの群で発現率 10.0%以上）は，疲労（投与群 A 26.4%，投与群 B 41.3%，以下同順），頭痛（18.3%，20.3%），悪心（13.9%，16.9%），そう痒症（15.9%，16.3%），無力症（13.5%，12.8%），発疹（9.6%，13.4%），下痢（8.2%，11.0%），不眠症（7.7%，11.0%）及び貧血（7.2%，10.5%）であった。治験責任医師により RBV と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，投与群 B での発現率の方が投与群 A よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，疲労（投与群 B 41.3%，投与群 A 26.4%）及び黄疸（投与群 B 4.1%，投与群 A 0.5%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

試験治療下では，死亡例は認められなかった。投与群 A の 1 例が多臓器不全及び敗血症性ショックにより死亡したが，これらの事象は治験薬最終投与から 80 日後の発現であったため，試験治療下での死亡には含まれなかった。これらの事象は，治験責任医師により DAA 又は RBV との因果関係はないと判断された。

(c) 重篤・中止に至った有害事象

重篤な有害事象全体の発現率（5.5%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象全体の発現率（2.1%）は低く，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。これらの事象に共通性はみられなかった。

(d) 特に注目すべき有害事象

本試験中に認められた発疹関連事象，肝機能検査値及び肝毒性関連事象を，肝硬変を認めない被験者を対象としたアッヴィ社で実施した DAA と RBV の併用による他の臨床試験と比較した結果，新たな傾向やそれらの試験と異なる傾向は認められなかった。ただし，貧血関連事象の発現率は本試験の方が高かったことから，基礎疾患に肝硬変がある場合，これらの事象のリスクが上昇することが示唆された。

3) 臨床検査値

ビリルビン増加の発現率及び重症度は，本試験の肝硬変を有する被験者の方が他試験の肝硬変を認めない被験者よりも高かった。ビリルビン増加は間接ビリルビンを中心とする増加であったが，一部の被験者では，基礎疾患の肝硬変による抱合型ビリルビンの排泄低下が原因と考えられる直接ビリルビンの増加も同時に認められた。肝硬変を認めない被験者と同様，ビリルビン値はおおむね投与 1 週時に最も高く，投与終了時までにベースライン値付近まで減少した。

症候性の高ビリルビン血症の発現率は低く，当該事象による中止例はいなかった。一部の被験者では，ALT 上昇の有無を問わず，ビリルビン増加が認められた。いずれの症例でも，その他の肝機能検査値は安定していた。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。また，本試験では，同委員会により DAA と関連ありと判断された肝機能障害又は肝機能不全は認められなかった。

臨床的に意味のある尿検査値，バイタルサイン又は心電図は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

投与 1 日目の治験薬投与 2 時間後の ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及び RBV の血漿中濃度は，投与群 A と投与群 B で同程度であった（22%未満の差）。また，代償性肝硬変を有する未治療及び pegIFN / RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象とした本試験において，C_{trough} を指標とする ABT-450，ABT-267，リトナビル, dasabuvir* ，dasabuvir* の[redacted]及び RBV の曝露量は，両群（12 週間投与群及び 24 週間投与群）で同程度であった（25%以下の差）。

本試験で測定した ABT-450 の血漿中 C_{trough} 値は M[redacted]-646，M[redacted]-098 及び M[redacted]-961 試験の約 3.16 倍から 3.41 倍であり，ABT-267，リトナビル, dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV の血漿中 C_{trough} 値は 0.86 倍から 1.56 倍であった。

(6) 結論

代償性肝硬変を有する未治療又は pegIFN / RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r / ABT-267 及び dasabuvir* を併用投与したときの SVR12 達成率は 12 週間投与で 91.8%，24 週間投与で 95.9%であり，いずれの投与期間でもテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。部分集団解析により，12 週間投与時の方が全体の SVR12 達成率（91.8%）が低かった原因を検討した結果，無反応例の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における治療効果の差が両投与期間の SVR12 達成率の差につながったものと考えられた。したがって，アッヴィ社の DAA 3 剤と RBV を併用する場合，無反応例の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者では SVR12 達成率がより高い 24 週間投与が望ましいが，それ以外の代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1 感染被験者では 12 週間投与が推奨される。推奨される投与期間で投与した場合には，代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1 感染被験者全体の SVR12 達成率は約 95%と推定される。

RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与の忍容性はおおむね良好であり，安全性プロファイルについて，投与期間による臨床的に意味のある差は認められなかった。本試験で報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び肝硬変を認めない被験者を対象とした DAA 3 剤 + RBV の過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。

2.7.6.68 M[redacted]-103 試験（5.3.5.2-3 項）［参考資料］

2.7.6.68.1 試験方法

表 2.7.6.68-1. 試験の概要

治験の標題： An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Combination of ABT-450/r/ABT-267 and dasabuvir* Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection taking Methadone or Buprenorphine	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（8 施設） /米国	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2013 年 4 月 30 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 12 月 23 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，非盲検，単群試験	
目的： 本試験の主要な目的は，一定用量のメサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソンによるオピオイド置換療法中の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの安全性及び有効性（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の 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，以下「SVR12」）を評価することであった。 本試験の副次的目的は，メサドン又はブプレノルフィン投与中の HCV 感染被験者を対象に，治療中にウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合を評価すること，治療後に再燃を認めた被験者の割合を評価すること及び直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）の薬物動態を明らかにすることであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の被験者数は約 40 例であり，38 例が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

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，スクリーニング前に 6 ヵ月以上，一定用量のメサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソンによるオピオイド置換療法を受けていた，HCV ジェノタイプ 1 に感染している未治療又は pegIFN/RBV 既治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）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，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意している，性交渉を完全に控えている若しくは女性パートナーのみと性的関係があることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意している，又は男性パートナーのみと性的関係があることとした。また，男女共に，HCV に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回ることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである（例えば，Metavir スコア ≤3 又は Ishak スコア ≤4），又はフィブロテスト®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［以下「AST」］と血小板の比，以下「APRI」）が 2 以下である患者を登録した。Fibrotest / APRI が基準を満たさなかった患者については，スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング時の肝生検が基準を満たした場合に限り，登録を認めた。

治験方法：

本試験は，スクリーニング前に 6 ヵ月以上，一定用量のメサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソンによるオピオイド置換療法を受けていた，ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV 未治療又は既治療の肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与を評価する第 II 相，単群，非盲検，多施設共同であった。

ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg を 1 日 1 回，dasabuvir* [redacted]mg 及び RBV を 1 日 2 回，それぞれ経口投与した。RBV は，添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1000 mg/日又は 1200 mg/日を 1 日 2 回投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg/日を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1200 mg/日を 1 日 2 回投与）。

本試験は，12 週間の治療期と 48 週間の後観察期（治験薬を投与された全被験者）の 2 期からなり，試験期間は最長 60 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

治験薬を 1 回以上投与された全被験者を対象に，投与終了後 48 週間にわたり，安全性，HCV RNA 量，ウイルス耐性変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」）の評価結果を調査した。

すべての被験者が投与終了後 12 週時を完了した時点又は本試験を中止した時点で主解析を実施した。投与終了後 48 週時までに収集した残りのデータはすべて，試験終了時の解析で要約する。

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/r/ABT-267	AbbVie	経口	錠剤	75/50/12.5 mg	[redacted]
dasabuvir*	AbbVie	経口	錠剤	[redacted] mg	[redacted]
RBV	[redacted][a]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]

a. [redacted] が [redacted] の製品を製造した。

治療期間：

RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 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：

治療期中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：

ウイルス学的治療不成功を認めた被験者がいなかったため，耐性検査は実施しなかった。

患者報告アウトカム：

HCV 特異的な機能及び健康感，並びに健康状態に関する効用値を，それぞれ SF-36 Health status survey のバージョン 2（以下「SF-36v2」），HCV 患者用の患者報告アウトカム（以下「HCV-PRO」）評価ツール及び健康状態について 5 項目，5 段階の質問に回答する EuroQol 調査票（以下「EQ-5D-5L」）（付属の視覚アナログ尺度［以下「VAS」］を含む）を用いて評価した。

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV の血漿中濃度を測定した。

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。SVR12 達成率（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。

有効性の副次的評価項目は，治療期に治療中のウイルス学的治療不成功（治験薬を 6 週間以上［36 日間以上と定義］投与したが，治療中に HCV RNA 量の再増加又は治療不成功［治療中のすべての評価時点で HCV RNA 量が LLOQ 以上］が認められた場合）に該当した被験者の割合及び治療後の再燃（治療完了例で，治療中の最終来院時の 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［SVR12 評価時点を含む］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）に該当した被験者の割合であった。なお，治験薬の投与期間が 77 日以上の被験者を治療完了例と見なした。

ウイルス学的治療不成功を認めた被験者の割合（%）及び治療後の再燃を認めた被験者の割合（%）とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，HCV 特異的な機能及び健康感，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，総スコア / コンポーネント・サマリースコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと VAS スコアを用いて解析した。また，各 PRO 指標のベースラインからの変化量を評価した。

SF-36v2 における臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）とは，ベースラインから治療中の最終来院時までに精神的側面と身体的側面の両サマリースコアが 5 ポイント減少した場合とした。精神的側面と身体的側面のサマリースコアについて，ベースラインから治療中の最終来院時までの変化量が上記の MID を上回った被験者の割合を算出した。

薬物動態：

ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV の各血漿中濃度を表に示した。

安全性：

有害事象が報告された被験者数とその割合を 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（MedDRA 基本語）が報告された被験者数を重症度別（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から各評価時点までの変化量を要約した。また，臨床的に重要な可能性がある（以下「PCS」）臨床検査値及びバイタルサインの基準を事前に設定し，同基準に合致した被験者数とその割合を算出した。

2.7.6.68.2 成績

(1) 被験者の内訳

計 75 例がスクリーニング検査を受け，このうち 37 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組み入れ基準不適格（97.3%）であった。したがって，8 施設において 38 例が登録された。38 例全員が治験薬を 1 回以上投与され，37 例が治験実施計画書に従って投与を完了した。1 例は有害事象の肉腫及び脳血管発作により治験薬の投与を中止した。登録された 38 例中 37 例が，2013 年 12 月 23 日時点で試験を継続中であった。

治験薬を 1 回以上投与されたすべての登録例を ITT 集団とした（N = 38）。有効性の解析は ITT 集団を対象に実施した。治験薬を 1 回以上投与されたすべての登録例を安全性解析対象集団とした。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.68-2 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.68-3 に示す。

1) 人口統計学的特性

94.7%の被験者が白人，65.8%が男性であり，年齢の平均は 48.2 歳であった。2 例（5.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり，1 例（2.6%）がヒスパニック系又はラテンアメリカ人であった。本試験は米国のみで実施された。

表 2.7.6.68-2. 人口統計学的特性の要約（ITT 集団）

	投与群
	3-DAA + RBV N = 38
性別, n (%)	
女性	13 (34.2)
男性	25 (65.8)
人種, n (%)	
白人	36 (94.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (5.3)
民族, n (%)	
ヒスパニック又はラテンアメリカ人	1 (2.6)
上記以外	37 (97.4)
年齢, n (%)	
< 55 歳	23 (60.5)
≥ 55 歳	15 (39.5)
年齢, n (%)	
< 65 歳	38 (100)
年齢, 歳	
平均 ± SD	48.2 ± 11.00
中央値	51.0
最小値 – 最大値	26.0 – 64.0
体重, kg	
平均 ± SD	79.7 ± 13.20
中央値	80.8
最小値 – 最大値	54.0 – 112.0

相互参照：Table 14.1__2.1, Table 14.1__2.2

2) ベースラインの疾患特性

HCV のサブタイプは，84.2%の被験者が 1a，15.8%が 1b であった。IL28B の遺伝子型は，31.6%の被験者が CC，57.9%が CT，10.5%が TT であった。ベースラインの平均 HCV RNA 量（範囲）は 6.58（4.16–7.55）$\log_{10}$ IU/mL であった。大部分の被験者（94.7%）は，pegIFN/RBV 未治療例であった。

表 2.7.6.68-3.　ベースラインにおける疾患特性（ITT 集団）

	投与群
	3-DAA + RBV N = 38
HCV1 遺伝子型サブタイプ, n (%)	
1a	32 (84.2)
1b	6 (15.8)
IL28B 遺伝子型, n (%)	
CC	12 (31.6)
CT	22 (57.9)
TT	4 (10.5)
ベースラインの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)	
平均 (SD)	6.58 (0.70)
中央値	6.67
最小値 –最大値	4.61 – 7.55
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)	
< 800000 IU/mL	5 (13.2)
≥ 800000 IU/mL	33 (86.8)
pegIFN/RBV 前治療での反応, n (%)	
無効例 [a]	1 (2.6)
再燃例	1 (2.6)
未治療例	36 (94.7)
ベースラインの IP-10, n (%)	
< 600 ng/L	32 (84.2)
≥ 600 ng/L	6 (15.8)

表 2.7.6.68-3.　ベースラインにおける疾患特性（ITT 集団）（続き）

	投与群
	3-DAA + RBV N = 38
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)	
< 3	15 (88.2)
≥ 3	2 (11.8)
欠測	21
ベースラインの肝線維化ステージ, n (%)	
F0 - F1	30 (78.9)
F2	6 (15.8)
F3 以上	2 (5.3)
糖尿病の病歴	
あり	0
なし	38 (100)
うつ病又は双極性障害の病歴	
あり	17 (44.7)
なし	21 (55.3)

a. 12 週間以上の pegIFN/RBV の投与を受けたが，投与 12 週目（10 週- 16 週）に HCV RNA 量の 2 $\log_{10}$ IU/mL の低下を達成できなかった。

相互参照:　Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2

（3）　有効性の結果

1）　主要評価項目

有効性の要約を表 2.7.6.68-4 に示す。

SVR12 達成率は 97.4%（37/38 例）（95%信頼区間：92.3%–100.0%）であった。SVR12 を達成できなかった 1 例は，投与開始 25 日後に，重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。したがって，本試験では，ウイルス学的治療不成功が認められた被験者はいなかった。これらの結果から，治療効果に対するメサドン又はブプレノルフィンの長期投与による負の影響はなかったと考えられる。

表 2.7.6.68-4.　ウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 38 n/N (%)
SVR12	37/38 (97.4%) 95% CI[a]: 92.3%, 100.0%
無効例の理由	
投与期間中の治療不成功	0
リバウンド	0
十分な抑制に失敗（HCVRNA 量が LLOQ に未達）	0
後観察 12 週時までに再燃	0/37
治験薬の投与中止	1/38 (2.6%)
SVR12 の欠測	0
その他	0

a.　二項分布の正規近似を用いて算出した。
相互参照：Table 14.2__1.1, Table 14.2__1.2.1

2）　ウイルス学的耐性の結果

ウイルス学的治療不成功を認めた被験者がいなかったため，耐性検査は実施しなかった。

3）　患者報告アウトカムの結果

投与終了時に健康関連 QOL，機能又は健康感に意味のある低下が認められた被験者は半数未満であった。

（4）　安全性の結果

1）　曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.68-5 に示す。
投与期間の中央値は 85 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は 97.4%であった。

表 2.7.6.68-5.　投与期間（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 38
記述統計量（日）	
平均 (SD)	83.6 (9.88)
中央値	85
最小値 – 最大値	25 – 90
投与期間（日）	
1 – 15	0
16 – 30	1 (2.6)
31 – 45	0
46 – 60	0
61 – 75	0
> 75	37 (97.4)

相互参照:　Table 14.1__6

2)　有害事象

(a)　有害事象の概要

5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.68-6 に示す。

オピオイド置換療法を長期使用中の本被験者コホートに ABT-450/r/ABT-267，dasabuvir* 及び RBV を投与したとき，有害事象により DAA の投与を中止した被験者は 1 例（2.6%）のみであり，治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた被験者はなく，良好な忍容性を示した。治療期に大部分の被験者（92.1%）では 1 件以上の有害事象が認められたが，高度の有害事象が認められた被験者は 3 例（7.9%）のみであった。

よく見られた有害事象は，悪心，疲労，頭痛，不眠症，発疹，不安，関節痛，貧血，易刺激性及び嘔吐であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.68-6.　5.0%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 38
有害事象	35 (92.1)
血液およびリンパ系障害	
貧血	4 (10.5)
胃腸障害	
腹痛	2 (5.3)
下痢	3 (7.9)
胃食道逆流性疾患	3 (7.9)
歯肉痛	2 (5.3)
悪心	19 (50.0)
嘔吐	4 (10.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	18 (47.4)
易刺激性	4 (10.5)
末梢性浮腫	2 (5.3)
発熱	3 (7.9)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	3 (7.9)
口腔ヘルペス	2 (5.3)
歯膿瘍	2 (5.3)
上気道感染	2 (5.3)
臨床検査	
ヘモグロビン減少	2 (5.3)
代謝および栄養障害	
食欲減退	2 (5.3)

表 2.7.6.68-6.　5.0%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 38
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	5 (13.2)
背部痛	3 (7.9)
筋痙縮	3 (7.9)
筋骨格痛	2 (5.3)
神経系障害	
浮動性めまい	2 (5.3)
頭痛	12 (31.6)
片頭痛	2 (5.3)
錯感覚	2 (5.3)
精神障害	
不安	5 (13.2)
錯乱状態	2 (5.3)
うつ病	3 (7.9)
不眠症	7 (18.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	2 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	6 (15.8)

相互参照：Table 14.3__1.2

因果関係が否定できない有害事象

29 例（76.3%）において，治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された有害事象が認められた。DAA と関連ありと判断された主な有害事象（発現率が 10.0%以上）は，疲労（42.1%），悪心（39.5%），頭痛（18.4%），不眠症（15.8%），易刺激性及び不安（各 10.5%）であった。

31 例（81.6%）において，治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された有害事象が認められた。RBV と関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（44.7%），悪心（42.1%），頭痛（18.4%），不眠症（15.8%），貧血，易刺激性及び不安（各 10.5%）であった。全般的に，RBV と関連ありと判断された有害事象の特徴及び重症度は，メサドン又はブプレノルフィンのいずれも併用中でない集団と類似していた。

オピエートの作用増強を示唆する有害事象（鎮静や嗜眠など）は認められず，有害事象として報告されたオピエート離脱症状はなかった。試験期間中，オピオイド置換療法の用量を変更する必要が生じた被験者はいなかった。

(b) 死亡に至った有害事象

試験期間中，死亡例は認められなかった。

(c) 重篤な有害事象

2 例（5.3%）に重篤な有害事象が認められ，このうち 1 例は当該事象により治験薬の投与を中止した。DAA 又は RBV と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

(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が認められた被験者はいなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

有害事象として貧血及びグレード 2 又は 3 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，M[redacted]-652 試験よりも高かった。本試験の投与終了時におけるヘモグロビンの平均減少量は 20.9 g/L であり，同様の投与法を用いた M[redacted]-652 試験の未治療例における平均減少量（22 g/L）を下回ったことから，これらの有害事象の発現率の差は，本試験のベースライン時における平均ヘモグロビン値が M[redacted]-652 試験よりも低かったことにより説明できると考えられる。

本試験で認められたビリルビン関連，発疹関連及び貧血関連の事象は，アッヴィ社の DAA と RBV の併用によるその他の臨床試験とほぼ同じであった。臨床検査値が Hy's Law の基準に該当した被験者及びグレード 2 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ値を示した被験者はいなかった。

3) 臨床検査値

臨床的に重要な尿検査値，バイタルサイン又は心電図は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

定常状態における ABT-450 の曝露量は，ブプレノルフィン ± ナロキソン投与中の被験者と比較して，メサドン投与中の被験者で約 1.6 倍から 1.9 倍高かった。この小規模な被験者集団で観察された差は，予想されたとおり ABT-450 曝露量の被験者間変動が大きかった（CV%：100%を超える）ことに起因するものと考えられた。定常状態におけるリトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir*の代謝物[redacted]及び RBV の曝露量（血漿中濃度-時間曲線下面積及び最高血漿中濃度）は，メサドン投与中の被験者とブプレノルフィン ± ナロキソン投与中の被験者で同程度であるか，若干の差（最大 32%）が認められた。本試験において，メサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソン投与中の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者で確認された ABT-450，ABT-267，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir*の代謝物[redacted]及び RBV の曝露量は，同一製剤を用いた第 I 相試験における曝露量と同程度であるか，本試験の方がわずかに低かった。これらの曝露量の差は小さく，本試験における有効性の結果からも，臨床的に重要ではないと考えられる。

(6) 結論

一定用量のメサドン又はブプレノルフィン ± ナロキソンによるオピオイド置換療法中の肝硬変を認めない未治療又は既治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したとき，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 1 例のみであり，おおむね良好な忍容性を示した。SVR12 達成率が 97.4%であったことから，抗ウイルス活性はオピオイド置換療法を受けていない被験者と同程度であると考えられた。本試験で報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び DAA 3 剤 ＋RBV 投与による過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.69 M[redacted]-746 試験（5.3.5.2-4 項）［参考資料］

2.7.6.69.1 試験方法

表 2.7.6.69-1. 試験の概要

治験の標題：An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination with dasabuvir* and Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve and Non-Responder Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：米国の 11 施設	
公表文献：抄録 2 報，原稿 1 報	
試験期間（年数）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2011 年 2 月 25 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2012 年 10 月 19 日	開発フェーズ：第 IIa 相
目的： 本治験の主要目的は，未治療例及び過去の pegIFN/RBV 治療に対し無効であった HCV ジェノタイプ 1 感染成人被験者を対象として，非絶食下で ABT-450/r を 12 週間 dasabuvir*及び RBV と併用投与したときの安全性及び抗ウイルス活性（4 週時点から 12 週時点までの HCV RNA 量が検出限界未満［LLOD］の被験者の割合）を評価することにあった。 本治験の副次目的は HCV に感染した被験者を対象に：2 週時点で HCV RNA < 1000 IU/mL の被験者の割合を評価すること；投与の 4 週時点で HCV RNA < 定量下限（LLOQ）の被験者の割合を評価すること；これらの治療レジメンによるウイルス学的治療不成功又は HCV RNA のリバウンドまでの時間を評価すること；治療終了後，再燃までの時間を評価すること；直接作用型抗ウイルス剤（DAA）療法後 12 週時に HCV RNA < LLOQ（SVR12）を達成した被験者の割合，又は DAA 療法後 24 週時に HCV RNA < LLOQ（SVR24）を達成した被験者の割合を評価すること；これらの治療レジメンによるウイルス学的耐性の発現及び持続性を評価すること；ABT-450/r 及びdasabuvir* と RBV を併用したときの薬物動態を評価することにあった。	
方法： 本治験は，未治療例及び過去に pegIFN/RBV 治療に対し無効であった HCV ジェノタイプ 1 感染成人被験者を対象とした ABT-450/r, dasabuvir*，及び RBV の併用投与に関する第 IIa 相多施設共同非盲検逐次 3 群併用投与試験である。各群の登録被験者の少なくとも 50%がジェノタイプ 1a に感染していた。 本治験は，投与期間と後観察期間からなっている。本治験には，未治療の被験者の治療群 2 つと過去に無効であった被験者の治療群 1 つが含まれていた。3 群の登録は逐次であった。投与群 1 の被験者（未治療例）は投与群 2（未治療例）の割り付け前に登録し，投与群 3（無効例）の登録は投与群 2 の登録完了後に行った。安全性データの継続的レビューは，被験者がウイルス学的中止基準を満たしたかどうかを決定するために計画した。治療群への登録は，安全性及び抗ウイルス活性の継続的レビューに基づき，メディカルモニターがいつでも中止することができることとした。 DAA を 1 回以上投与された被験者で，ウイルス学的治療不成功又は治療後再燃を経験した被験者を，治験実施計画書外の治療として最長 48 週間の pegIFN 及び RBV 投与に適格とした。pegIFN 及び RBV を DAA 投与終了の 24 週以内に開始し，ウイルス血症のある被験者のみ対象とした。DAA を 1 回以上投与したすべての被験者を，最後の DAA 投与後最長 48 週間ウイルス学的耐性の検査についてモニタリングした。耐性のモニタリングは，被験者が投与後 pegIFN 及び RBV の投与を受けたか否かに関係なく実施した。	

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：
45 例（投与群 1：20 例，投与群 2：10 例，投与群 3：15 例）を計画した。50 例（投与群 1：19 例，投与群 2：14 例，投与群 3：17 例）を登録し，1 回以上治験薬の投与を受けた。

診断と主な組入れ基準：
被験者は HCV に感染しており，未治療であるか，過去の pegIFN/RBV に無反応であった 18～65 歳で，BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満であった。女性は，閉経後 2 年以上経過しているか，外科的に不妊であるか，避妊をしている者とした。男性被験者及び／又はパートナーは，1 種類以上の有効な避妊法を行わなければならなかった。被験者は，HCV に感染していること以外，おおむね良好な健康状態であった。被験者は試験登録の 6 ヵ月以上前に慢性 HCV ジェノタイプ 1 に感染しており，慢性 HCV 感染以外の原因による肝硬変，架橋線維化，及び肝病変の証拠がない者であった。

被験製品，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-450	リトナビル	dasabuvir*	RBV
用量	250 mg 又は 150 mg QD	100 mg QD	[redacted]mg BID	体重が< 75 kg の場合 1000 mg を 1 日 2 回に分割投与し，体重が≥ 75 kg の場合は 1200 mg を 1 日 2 回に分割投与した。
投与方法	経口	経口	経口	経口
剤形	錠剤	[redacted]カプセル	錠剤	錠剤
含量	50 mg	100 mg	[redacted]mg	200 mg
原薬のロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：
治験薬（ABT-450/r, dasabuvir*，＋RBV）は最長 12 週間投与した。

対照療法，用量／含量／濃度，投与方法及びロット番号：
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：

主要有効性評価項目は，投与した全被験者のうち投与 4 週時から 12 週時までの間 HCV RNA 量が LLOD 未満のままであった被験者の割合とした。副次評価項目は次のとおりであった。（1）2 週時点で HCV RNA < 1000 IU/mL であった被験者の割合，（2）投与 4 週時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合，（3）SVR12 又は SVR24 を達成した被験者の割合，（4）投与中のウイルス学的治療不成功に達するまでの時間，（5）投与後再燃（HCV RNA > LLOQ が確認される）までの時間。耐性に関する評価項目は次のとおりであった。（1）ベースライン時においてプロトタイプ標準と比較した場合，並びに各ベースライン後評価時点においてベースライン及び適切な標準プロトタイプ配列と比較した場合の 50%効果濃度（EC_{50}）の倍率変化，（2）ベースライン時に解析した母集団のヌクレオチド配列を適切な標準配列と比較することによる，また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をベースライン時の配列及び適切な標準プロトタイプ配列と比較することによる各アミノ酸配列の変異の頻度。

薬物動態：

ABT-450, dasabuvir*，リトナビル，及び RBV の血漿中濃度をまとめた。

安全性：

安全性は有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図により評価した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法

有効性：

主要評価項目について，各投与群の割合に対し二項分布の正規近似を用いて信頼区間を算出し，事前に定めた対応のある比較（投与群 1 対投与群 2 及び投与群 2 対投与群 3）を，治療群のベースライン HCV RNA 量，IL28B ジェノタイプ，及び HCV ジェノタイプ（1a 又は 1b）を予測因子として用いたロジスティック回帰を用いて行った。

2 週時における HCV RNA < 1000 IU/mL の被験者の割合，4 週時における HCV RNA < LLOD の被験者の割合，並びに SVR12 及び SVR24 を達成した被験者の割合を 95%信頼区間とともに各治療群について表し，事前に定めた対応のある比較を群間で，治療群，ベースライン HCV RNA レベル，IL28B ジェノタイプ，及び HCV サブジェノタイプ（1a 又は 1b）を予測因子としたロジスティック回帰を用いて実施した。

投与中のウイルス学的治療不成功までの時間及び投与後の再燃までの時間を，右側打ち切りの Kaplan-Meier（product limit）法を用いて算出した。投与中のウイルス学的治療不成功までの時間及び再燃までの時間は各治療群の Kaplan-Meier 法で求めた記述統計（被験者数，平均値，中央値，及び標準誤差）を用いて要約し，事前に定めた対応のある比較を，ログランク検定を用いて治療群間で行った。

耐性に関する評価項目は次のとおりであった。（1）ベースライン時においてプロトタイプ標準と比較した場合，並びに各ベースライン後評価時点においてベースライン及びプロトタイプ標準と比較した場合の EC_{50} の倍率変化，（2）ベースライン時に解析した母集団のヌクレオチド配列をプロトタイプ標準配列と比較することによる，また各ベースライン後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をベースライン及びプロトタイプ標準配列と比較することによる各アミノ酸配列の変異の頻度。

薬物動態：

dasabuvir*，ABT-450，RBV，及びリトナビル並びに dasabuvir* の代謝物[redacted]の血漿中濃度を，最長 12 週まで各試験来院時に測定した。測定時点ごとに，要約統計量を算出した。血漿中濃度-時間プロファイルを作成するために，投与 3 週時点から開始した投与後試料採取時間別に試料を分けた。各ビンについて要約統計を算出した。

安全性：

有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）（バージョン 15.0）を用いてコード化した。有害事象が発現した各治療群の被験者の例数及び割合を，主要な器官別大分類及び MedDRA の基本語別に表にした。表には，重症度の判定及び治験薬との因果関係も記載した。

臨床検査は来院ごとにまとめた。ベースライン値は，治験薬の初回投与前の最後の測定値とした。ベースラインから各ベースライン後来院時までの平均変化を各投与群についてまとめた。臨床検査データの各値を，本治験で用いた中央検査機関の基準値範囲に基づいて低値，正常値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／正常値から高値及び高値／正常値から低値に変動した各投与群の被験者の例数及び割合をまとめた。更に，ベースライン後測定値が，事前に定めた臨床的に意味がある可能性のある臨床検査値の基準を満たす各治療群の被験者の例数と割合をまとめた。

体温，収縮期及び拡張期血圧，脈拍数及び体重のベースラインから各ベースライン後来院までの平均変化を各投与群について記述的にまとめた。ベースライン後測定値が，事前に定めた臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の基準を満たす各治療群の被験者の出現頻度及び割合をまとめた。

要約／結論

有効性の結果：

ABT-450/r, dasabuvir*，及び RBV を，未治療の被験者及び過去に pegIFN/RBV の投与に対し無効であった被験者に 12 週間投与した（1 日目から 12 週時まで；DAA 投与）。HCV RNA 量を DAA 投与後 48 週までモニタリングした。主要有効性評価項目に関する結果では，投与群 1 の 17/19 例（89.5%），投与群 2 の 11/14 例（78.6%），及び投与群 3 の 10/17 例（58.8%）が投与 4 週時から 12 週時まで HCV RNA 量 ＜LLOD を維持したことが示された。主要有効性評価項目を，HCV サブタイプ，人種，民族，性別，年齢，体重，ベースラインの HCV RNA 量，ベースラインの HCV RNA 量の中央値，並びにベースライン HOMA-IR 別にも解析した。症例数は少なかったものの，各群内の被験者の大半はほとんどの部分集団で HCV RNA ＜LLOD を 4 週時から 12 週時まで維持した。250 mg 1 日 1 回で投与した ABT-450（投与群 1）が 150 mg 1 日 1 回で投与した ABT-450（投与群 2）と比較して統計的有意差があった有効性評価項目はなかった。

副次有効性評価項目に関する結果は次のとおりであった：

- 2 週時点で，HCV RNA 量が＜ 1000 IU/mL であったのは，投与群 1 が 19/19 例（100%），投与群 2 が 13/14 例（92.9%），投与群 3 が 17/17 例（100%）であった。
- 4 週時点で，HCV RNA レベルが ＜ LLOQ であったのは，投与群 1 が 19/19 例（100%），投与群 2 が 13/14 例（92.9%），投与群 3 が 15/17 例（88.2%）であった。
- SVR12 は，投与群 1 の 18/19 例（94.7%），投与群 2 の 13/14 例（92.9%），投与群 3 の 8/17 例（47.1%）で達成された。SVR12 を達成した被験者の割合は，投与群 2 の方が投与群 3 群よりも統計的に有意に大きかった（P = 0.012）。
- SVR2 は，投与群 1 の 18/19 例（94.7%），投与群 2 の 12/14 例（85.7%），投与群 3 群の 8/17 例（47.1%）で達成された。SVR24 を達成した被験者の割合は，投与群 2 の方が投与群 3 群よりも統計的に有意に大きかった（P = 0.012）。
- 投与群 1 又は投与群 2 の投与を終了した被験者について，リバウンドや再燃は確認されなかった。
- 投与群 3 の 7/17 例（41.2%）にリバウンド又は治療不成功が起こり（1 例は真のリバウンドではなかったが 6 週時に 27 IU/mL の偽 HCV RNA レベルがあった），リバウンド又は治療不成功までの平均時間は 62.6 日であった。
- 割り付けられ投与が終了した後，投与群 3 の被験者の 3/11 例（27.3%）に再燃が起こり，再燃までの平均時間は 15.8 日であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

有効性の結果（続き）：

未治療の被験者における ABT-450/r + dasabuvir* + RBV の有効性は，250/100 mg 又は 150/100 mg の用量の ABT-450/r について評価したすべての項目で同程度であり，それぞれ 94.7%及び 92.9%が SVR12 を達成した。部分集団解析により，この用量の差が有効性に及ぼす影響は認められなかった。一方，SVR12 又は SVR24 を達成した被験者の割合は，未治療の被験者の方が以前の pegIFN/RBV 治療に無効あった被験者よりも有意に大きく，無効例の SVR12 達成率は 47.1%であった。

副次目的のひとつは，ウイルス学的耐性の発現及び持続性を評価することであった。以前の pegIFN/RBV 治療に対し無効であった 17 例中 9 例が本治験でウイルス学的治療不成功を経験したが，8 例が HCV ジェノタイプ 1a に，1 例がジェノタイプ 1b に感染していた。ジェノタイプ 1a に感染しておりウイルス学的治療不成功の被験者の中に，ベースライン時に NS3 又は NS5B の耐性に関連する変異を有していた者はいなかった。しかし，1 例のウイルス学的治療不成功を経験したジェノタイプ 1b 感染被験者ではベースライン時に複数の耐性に関連する変異が NS3 に存在していた。ウイルス学的治療不成功の時点で，ジェノタイプ 1a に感染していた 7/8 例及びジェノタイプ 1b に感染していた被験者の 1 例中 1 例で，耐性に関連する検出可能な変異があり，耐性に関連する変異が含まれていたウイルス学的治療不成功の試料は，すべて ABT-450 及びdasabuvir* に対する表現型耐性も示していた。最も高頻度で認められた試験投与下で発現した NS3 における耐性に関連する変異は D168V であり，D168 における他の変異（A，E，K，又は Y）が認められた頻度は低かった。1 例が治療不成功時に R155K を有していた。NS5B において，耐性変異株がアミノ酸残基 316，414，554，556，及び／又は 559 に現れ，S556G が最も多くみられた。ウイルス学的治療不成功を経験した被験者の 5 例中 3 例の試料において，投与後 48 週時には NS3 及び NS5B のいずれにおいても耐性に関連する変異は検出不能となった。

薬物動態の結果：

ABT-450 の曝露量は ABT-450 の用量 150 mg から 250 mg への増加に対し用量比例関係を上回る増加を示し，これは先行する試験の結果と一致していた。リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物 [redacted] 及び RBV 濃度は，投与群 2 と投与群 3（ABT-450 150 mg）及び投与群 1（ABT-450 250 mg）の間で同程度であった。

薬力学の結果：

ウイルス学的反応と平均濃度としての ABT-450，dasabuvir* ，及び RBV の曝露量との間に相関関係はなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

安全性の結果：

被験者の多くは 12 週間の DAA 投与期間中 4 種類の治験薬すべてについて，投与を完了し，平均（範囲）投与期間は 78.4（13～86）日であった。治験中死亡や重篤な有害事象は報告されなかった。

43 例（86%）の被験者に有害事象が認められた。いずれかの群で 25%以上の被験者に認められた有害事象は，疲労，頭痛，不眠症，及び浮動性めまいであった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，有害事象のために治験薬を中止した被験者は 1 例のみであった（有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で，DAA と関連している可能性があると考えられた）。3 つの治療群の間で 10 例に薬剤性発疹企業 MedDRA 検索基準（company MedDRA query search criteria）を満たす有害事象があり，その多くは発疹及びそう痒症であった。これらの事象の多くは軽度で，高度の皮膚反応は報告されなかった。すべての事象は，DAA 投与継続中に，又は DAA 投与終了後に消失した。すべての被験者に RBV が投与されており，RBV は発疹やそう痒症と関連していることから，これらの事象の原因が確実に DAA にあるとすることは困難である。

平均でヘモグロビンが約 20 g/L 減少することが各治療群（それぞれに RBV が含まれていた）において DAA 投与終了時に観察されたが，これは RBV の既知の作用と一致していた。しかし，試験中 PCS 基準を満たした血液学的検査値はなかった。これ以外に一貫した血液学的検査値異常はみとめられなかった。

ABT-450 は有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 ビリルビン輸送体の既知の阻害剤であり，ABT-450 投与により総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の増加がみとめられている。DAA 投与中に総ビリルビン及び間接ビリルビンの一過性の上昇がそれぞれの群の被験者の約半数で認められ，6 例で総ビリルビン値は≥2 × ULN に達していた。これらの臨床的に意味のあるビリルビン上昇は主に間接ビリルビンの上昇に起因しており， これらの被験者のうち ALT 又は AST の上昇が認められた被験者はいなかった。

結論：

未治療の被験者及び pegIFN/RBV 既治療に対し無効であった被験者において，ABT -450/r 及び dasabuvir* と RBV との 12 週間併用投与の忍容性は良好であった。主要有効性評価項目（投与の 4 週時から 12 週時まで HCV RNA 量 <LLOD）は，投与群 1 の 17/19 例（89.5%），投与群 2 の 11/14 例（78.6%），及び投与群 3 の 10/17 例（58.8%）の被験者が達成した。SVR12 は，投与群 1 の 18/19 例（94.7%），投与群 2 の 13/14 例（92.9%），投与群 3 の 8/17 例（47.1%）が達成した。本治験の結果より，HCV ジェノタイプ 1 に感染した患者に ABT-450/r の 150/100 mg を投与する pegIFN を含まない DAA 治療法の評価を継続することが正当化された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.70 M[redacted]-004 試験（5.3.5.2-5 項）［参考資料］

2.7.6.70.1 試験方法

表 2.7.6.70-1. 試験の概要

治験の標題：ヒト免疫不全ウイルス 1 型との重複感染が認められる成人 C 型慢性肝炎患者（HCV ジェノタイプ 1）を対象としたリバビリン併用下での ABT-450/リトナビル/ABT-267 及び dasabuvir* 投与の安全性及び有効性を評価するための無作為化非盲検試験（TURQUOISE-I）A Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I)	
治験責任医師：治験実施中：請求に応じて入手可。	
治験実施施設： 治験実施中：請求に応じて入手可。	
公表文献：治験実施中：請求に応じて入手可。	
試験期間（年数）：治験実施中のため，適宜データを公表。 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：治験実施中：請求に応じて入手可。 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：治験実施中：請求に応じて入手可。	開発フェーズ：
目的： 本治験の主要な目的は，ヒト免疫不全ウイルス 1 型（以下「HIV-1」）との重複感染が認められる C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1 感染被験者を対象に，リバビリン（以下「RBV」）併用下で ABT-450/リトナビル/ABT-267（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間併用投与したときの安全性を評価すること，並びに 12 週間及び 24 週間投与群における SVR12（投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満）を達成した被験者の割合を評価することであった。	
方法： 治験実施中：本概要は Part 1a に関して記載した。情報は請求に応じて入手可。	
被験者数（計画時及び解析時）：予定被験者数は約 300 例で，63 例を Part 1a に登録した。	
診断及び主要な組入れ基準：治験実施中：請求に応じて入手可。	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法，ロット番号： ABT-450/r/ABT-267：75/50/12.5 mg 配合錠 ×2 錠，dasabuvir*：[redacted]mg 錠，リバビリン：200 mg 錠	
治療期間：RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間又は 24 週間投与した。	
対照治療，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法，ロット番号： なし。	
評価基準：本概要は，Part 1a に関する中間報告である。 有効性：治験実施中：請求に応じて入手可。 薬物動態：治験実施中：請求に応じて入手可。 安全性：治験実施中：請求に応じて入手可。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法：本概要は，Part 1a に関する中間報告である。
有効性：治験実施中：請求に応じて入手可。
薬物動態：治験実施中：請求に応じて入手可。
安全性：治験実施中：請求に応じて入手可。

要約 / 結論

有効性の結果：

12 週間投与群（治療群 A）では，31 例中 29 例（93.5%，95%信頼区間：79.3%–98.2%）が SVR12 を達成した。ウイルス学的治療不成功（治療中のウイルス学的治療不成功［リバウンド］又は投与終了後の再燃のいずれかに該当した場合と定義）は 1 例に認められた。当該被験者では，投与終了後 4 週時に再燃が認められた（HCV RNA 量 14100 IU/mL）。この他に 1 例が治療中に同意を撤回した。当該被験者における HCV RNA の最終測定値（投与 10 週時）は検出下限（以下「LLOD」）未満であった。

24 週間投与群（治療群 B）では，32 例中 29 例（90.6%，95%信頼区間：75.8%–96.8%）が SVR12 を達成した。ウイルス学的治療不成功は 3 例に認められた。このうち 1 例では，投与期間中の投与 114 日目にリバウンドが認められた（HCV RNA 量 76 IU/mL）。当該被験者は，pegIFN/RBV 無反応例で代償性肝硬変の認められるジェノタイプ 1a 感染被験者であった。他の 2 例は，それぞれ投与終了後 8 週時及び投与終了後 12 週時に投与終了後の再燃が認められた。2 例とも未治療で代償性肝硬変を認めないジェノタイプ 1a 感染被験者であった。検体の耐性検査及び後観察期間中の被験者の行動の調査結果から，この 2 例のウイルス学的治療不成功は HCV の再感染によるものと推測される。

薬物動態の結果：

本治験の投与 4 週時に測定した HCV と HIV-1 の重複感染被験者における投与 4 時間後の ABT-267，dasabuvir*，リトナビル及び RBV の濃度は，HCV 単独感染被験者で測定した定常状態における各薬剤の最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）（全来院時の投与後の濃度－時間データを併合）と同程度であった。投与 4 時間後の ABT-450 濃度については，ラルテグラビル（以下「RAL」）を含む HIV-1 の抗レトロウイルス療法（以下「ART」）を併用中の被験者では，HCV 単独感染被験者と同程度であったが，アタザナビル（以下「ATV」）を含む HIV-1 ART 併用中の被験者では，HCV 単独感染被験者で測定した定常状態における C_{max} より約 170%高かった。

安全性の結果：

安全性の中間解析の結果から，本治験における有害事象プロファイルは RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を併用投与したときの既知のプロファイルと一致し，また，全般的なプロファイルは 12 週間投与時と 24 週間投与時で類似していることが示された。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

貧血に関連する事象は少なく，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を投与したときの既知のプロファイルと同程度の発現率であり，RBV の減量により管理可能であった。ULN の 5 倍を超える ALT 上昇は認められなかった。総ビリルビン上昇の発現率は治療群 A の方が有意に高かったが，治療群 B と比較して治療群 A で ATV を含む HIV-1 ART 併用中の被験者の割合が高かったことから説明できるものと考えられる。これらのビリルビン上昇は，ATV による既知の UDP グルクロン酸転移酵素阻害作用，ABT-450 による既知の有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 及び 1B3 阻害作用，並びに RBV による溶血作用と一致する。総ビリルビン上昇により治験薬の投与を中止した被験者はなく，総ビリルビン上昇による HIV-1 ART の変更が 1 例でのみ報告された。

結論：

HCV ジェノタイプ 1 と HIV-1 の重複感染患者からなる今回の治験対象集団において，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの SVR12 達成率は 93.5%（29/31 例）と高い値が得られた。この SVR 達成率は，HCV ジェノタイプ 1 の単独感染被験者（肝硬変が認められる被験者を含む）を対象にアッヴィが実施した第 III 相試験で認められた SVR 達成率と同程度であった。

治療群 A（12 週間投与）では，投与終了後の再燃が認められた被験者は 1 例のみであった。この被験者は投与 4 週時の直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）の濃度が極めて低く，そのベースライン特性（ジェノタイプ 1a 感染，pegIFN/RBV 無反応例及び代償性肝硬変あり）は，12 週間投与よりも 24 週間投与の SVR12 達成率が高かった M[redacted]-099 試験の部分集団におけるベースライン特性と一致していた。

治療群 B（24 週間投与）では，ITT 集団における SVR12 達成率は 90.6%（29/32 例）であった。1 例に治療中のウイルス学的治療不成功が認められた。また，治療群 B のジェノタイプ 1a に感染した未治療例で肝硬変の認められない 2 例の被験者において，治験薬投与前に認められたジェノタイプ 1a とは異なるタイプのジェノタイプ 1a ウイルスへの再感染が認められた。

12 週間投与及び 24 週間投与とも忍容性はおおむね良好であり，安全性プロファイルにおいて，投与期間による臨床的に意味のある差は認められなかった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。また，重篤な有害事象は認められなかった。本治験で認められた有害事象は，ATV 及び RBV の既知の安全性プロファイルとおおむね一致し，HCV 単独感染被験者を対象とした先行試験において RBV 併用下での DAA 3 剤併用療法で認められた有害事象とほぼ同じであった。

HCV と HIV-1 の重複感染被験者を対象とした本治験において認められた有効性及び安全性の結果は，HCV 単独感染被験者を対象とした本治験と同一の用法・用量による第 III 相試験の結果と一致することから，HCV ジェノタイプ 1 と HIV-1 の重複感染患者にアッヴィの DAA 3 剤併用療法を行う場合には，HCV ジェノタイプ 1 単独感染患者と同様の用法・用量が推奨されると結論付けられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.71 M[redacted]-999 試験（5.3.5.2-6 項）［参考資料］

2.7.6.71.1 試験方法

表 2.7.6.71-1. 試験の概要

治験の標題：肝移植後の成人 C 型肝炎患者（HCV ジェノタイプ 1）を対象としたリバビリン併用下での ABT-450/リトナビル/ABT-267 及び dasabuvir*投与の安全性及び有効性を評価するための非盲検単群第 II 相試験 Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection	
治験責任医師：治験実施中：請求に応じて入手可。	
治験実施施設：治験実施中：請求に応じて入手可。	
公表文献：治験実施中：請求に応じて入手可。	
試験期間（年数）：治験実施中のため，適宜データを公表。 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：治験実施中：請求に応じて入手可。 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：治験実施中：請求に応じて入手可。	開発フェーズ：
目的： 実施中である本治験の主要な目的は，肝移植後の成人 C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 1 感染患者を対象に，リバビリン（以下「RBV」）併用下（コホート 1，投与群 A 及びコホート 2，投与群 B）又は非併用下（コホート 2，投与群 C）で ABT-450/リトナビル及び ABT-267 の配合錠（以下「ABT-450/r/ABT-267」）及び dasabuvir* を 24 週間投与したときの安全性及び有効性（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の 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［以下「SVR12 達成率」］）を評価することであった。	
方法： 治験実施中：請求に応じて入手可。	
被験者数（計画時及び解析時）： 予定被験者数は 30 例で，34 例をコホート 1 に登録した。	
診断及び主要な組入れ基準： 治験実施中：請求に応じて入手可。	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法，ロット番号： ABT-450/r/ABT-267：75/50/12.5 mg 配合錠 ×2 錠，dasabuvir*：[redacted]mg 錠，RBV：200 mg 錠（コホート 1，投与群 A 及びコホート 2，投与群 B のみ）	
治療期間： RBV 併用下（コホート 1，投与群 A 及びコホート 2，投与群 B）又は非併用下（コホート 2，投与群 C）で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 24 週間併用投与した。	
対照治療，用量 / 含量 / 濃度及び投与方法，ロット番号： なし。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

評価基準：
本概要は，コホート 1 に関する中間報告である。
有効性：
治験実施中：請求に応じて入手可。
薬物動態：
治験実施中：請求に応じて入手可。
安全性：
治験実施中：請求に応じて入手可。

統計手法：
本概要は，コホート 1 に関する中間報告である。
有効性：
治験実施中：請求に応じて入手可。
薬物動態：
治験実施中：請求に応じて入手可。
安全性：
治験実施中：請求に応じて入手可。

要約 / 結論
有効性の結果：
コホート 1 では，34 例全員（100%）に急速ウイルス学的反応とともに，投与終了時の反応が認められた。SVR12 は 34 例中 33 例（97.1%）に認められ，ジェノタイプ 1a 感染被験者では 96.6%（28/29 例），ジェノタイプ 1b 感染被験者で 100%（5/5 例）であった。HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者のうち 1 例は，投与終了後 3 日時点に再燃が認められ，SVR12 を達成できなかった。当該被験者では，投与終了後 2 週時に，耐性関連のアミノ酸配列の変異として，NS3 領域で R155K（ベースラインに保有していた Q80K との混合変異），NS5A 領域で M28T 及び Q30R，NS5B 領域で G554S が検出された。
薬物動態の結果：
登録された肝移植後の HCV 未治療例における ABT-450，リトナビル，ABT-267, dasabuvir* ，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV のトラフ濃度（C_{trough}）は，第 III 相試験の HCV 未治療例又は既治療例で得られた曝露量の範囲内であった。直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）との併用時に推奨される減量（用量 / 投与間隔）規定に従って，シクロスポリン（DAA 投与前の用量の 1/5 量を 1 日 1 回投与し，以降は定期的なトラフ値の測定結果に応じてシクロスポリンの用量を調節）又はタクロリムス（推奨初期用量として 0.5 mg を 7 日ごと又は 0.2 mg を 72 時間ごとに投与し，以降は個々のタクロリムス濃度の推移に応じてタクロリムスの用量及び投与間隔を調節）を投与した結果，DAA 投与期間中のシクロスポリン又はタクロリムスの血中濃度の幾何平均値及び範囲は治験薬投与開始前と同程度であった。
安全性の結果：
主な有害事象（発現率 20.0%以上）は疲労，頭痛，咳嗽，下痢，不眠症，悪心，無力症，貧血，筋痙縮及び発疹であった。有害事象の重症度は，高度の事象が認められた 2 例（筋痙縮及び蛋白尿の悪化各 1 例）を除き，軽度又は中等度であった。高度の有害事象が認められた 2 例では，高度の有害事象は軽快又は消失し，治験薬の投与を完了した。
投与群 A の 2 例（5.9%）に重篤な有害事象（低血圧及び頻脈 1 例，末梢性浮腫 1 例）が認められた。低血圧及び頻脈は，治験責任医師により DAA と因果関係は関連ありと判定された。また，1 例（2.9%）が有害事象（記憶障害，不安及び発疹）により治験薬の投与を中止した。これら 3 件はいずれも，治験責任医師により重症度は中等度で治験薬と因果関係は関連ありと判定された。これらの事象は治験薬の投与中止後に消失し，当該被験者は SVR12 を達成した。

要約 / 結論（続き）

安全性の結果（続き）：

ヘモグロビン値が基準値下限（以下「LLN」）未満に減少した被験者のほとんどがグレード 1 への減少であった。ベースライン後にグレード 2 以上のヘモグロビン値を示した被験者は 10 例（29.4%）であり，1 例がグレード 3 と判定された。

ビリルビン値については，2 例（5.9%）がベースライン後に最低値に達した後，グレード 3 と判定された（2 例とも投与 8 日目のみ）。グレード 4 のビリルビン値を示した被験者はいなかった。また，有害事象として黄疸又は強膜黄疸が認められた被験者はいなかった。1 例（2.9%）に，基準値上限（以下「ULN」）の 5 倍を超える（すなわちグレード 3）血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）上昇が認められた。ALT 上昇は，投与 1 及び 3 日目にグレード 3 と判定されたが，以降は投与 6 週時に正常値に回復するまでグレード 1 で推移した。血液生化学検査で ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上となり，Hy's Law に該当した被験者はいなかった。

治験期間をとおして，カルシニューリン阻害薬（以下「CNI」）の濃度を慎重にモニタリングし，投与後の CNI 濃度から次回の投与を決定した。シクロスポリン併用中の被験者で，シクロスポリン濃度が 225.0 ng/mL 超又は基準値未満となった被験者はいなかった。タクロリムスが 15.0 ng/mL 超となった被験者は 7 例であり，2 例は後観察期中の報告であった。7 例中 2 例は，クレアチニン値が臨床的に意味があると判断する（以下「PCS」）臨床検査値の基準に該当したが，追跡調査期間中に正常値に回復した。

タクロリムス濃度が 1 時点以上で基準値未満（2.0 ng/mL 未満又は 1.5 ng/mL 未満）となった被験者は 8 例であった。これらの測定値はすべて後観察期中（投与終了後 2 週時まで）に報告され，おおむね単発的なものであったが（6/8 例），2 例は連続して血中濃度が基準値未満となった。いずれの症例も，その後の追跡調査期間中に治療濃度域まで回復した。有害事象として拒絶反応が認められた被験者はいなかった。

貧血による介入を最小限に抑えるには，RBV の開始用量が重要であると考えられる。RBV の開始用量としては，600 mg/日から 800 mg/日の被験者が最も多かった。RBV の開始用量が 1000 mg/日から 1200 mg/日の被験者では，貧血により RBV の減量やエリスロポエチンの投与（エリスロポエチン投与を必要とした 5 例全員でが，RBV の開始用量は 1000～1200 mg/日であった）が行われたほか，1 例では貧血により RBV の投与が中断された。これらの結果から，移植後の被験者において RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法を開始する場合には，RBV の用量を 800 mg/日以下に設定することが推奨される。

結論：

投与群 A では，34 例全員（100%）に急速ウイルス学的反応とともに，投与終了時の反応が認められた。SVR12 は 33 例（97.1%）に認められた。1 例が投与終了後 3 日目に認められた再燃により，SVR12 を達成できなかった。

本治験に登録された肝移植後の HCV 未治療例における ABT-450，リトナビル，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物[redacted]及び RBV の C_{trough} 値は，第 III 相試験の HCV 未治療例又は既治療例で得られた曝露量の範囲内であった。DAA との併用時に推奨される減量（用量 / 投与間隔）規定に従って，シクロスポリン（DAA 投与前の用量の 1/5 量を 1 日 1 回投与し，以降は定期的なトラフ値の測定結果に応じてシクロスポリンの用量を調節）又はタクロリムス（推奨初期用量として 0.5 mg を 7 日ごと又は 0.2 mg を 72 時間ごとに投与し，以降は個々のタクロリムス濃度の推移に応じてタクロリムスの用量及び投与間隔を調節）を投与した結果，DAA 投与期間中のシクロスポリン又はタクロリムスの血中濃度の幾何平均値及び範囲は導入期と同程度となった。一部の被験者において，後観察期早期のタクロリムス濃度が低かったが，これは，HCV 治療薬との併用時にタクロリムスの必要量が増加したとする過去の報告と関連があるものと考えられる。ただし，これらの被験者で拒絶反応は認められなかった。

主な有害事象は疲労，頭痛，咳嗽，下痢，不眠症，悪心，無力症，貧血，筋痙縮及び発疹であり，その重症度はおおむね軽度又は中等度であった。これらの事象は，HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象とした他の第 III 相試験において，RBV 併用下での DAA 3 剤併用時（ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir*）に認められた事象と一致した。

本治験では安全性に関する新たな問題は認められなかったが，貧血による介入を最小限に抑えるには，RBV の開始用量が重要であると考えられる。すなわち，肝移植後の被験者において RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法を開始する場合には，RBV の用量を 800 mg/日以下に設定することが推奨される。

2.7.6.72 M[redacted]-197 試験（5.3.3.4-26 項）［参考資料］

2.7.6.72.1 試験方法

表 2.7.6.72-1. 試験の概要

治験の標題：健康成人被験者を対象とし，ジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンをオムビタスビル / ABT-450 / リトナビル（以下「オムビタスビル / ABT-450 /r 」）及び dasabuvir* の併用療法と共に投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 I 相非盲検試験	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
試験期間（年数）： 1 例目の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発フェーズ：第 I 相
目的： 目的は以下のとおりであった。 • パート I：健康成人被験者を対象とし，定常状態のオムビタスビル / ABT-450（パリタプレビル） /r 及び dasabuvir* の投与が，ジアゼパムを単回投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。 • パート I：健康成人被験者を対象とし，ジアゼパムの単回投与が，定常状態におけるオムビタスビル / パリタプレビル /r 及び dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。 • パート II：健康成人被験者を対象とし，定常状態のオムビタスビル / パリタプレビル /r 及び dasabuvir* の投与が，hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンを単回投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。 • パート II：健康成人被験者を対象とし，hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンの単回投与が，定常状態におけるオムビタスビル / パリタプレビル /r 及び dasabuvir* の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を明らかにすること。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

方法：

これは，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤（オムビタスビル / パリタプレビル /r ）及びdasabuvir*をジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 I 相単施設非盲検反復投与試験であった。本試験は，パート I とパート II という独立したパート 2 通りから成った。

パート I：

試験 1 日目の朝，非絶食下でジアゼパム 2 mg を単回投与し，その後 21 日間（試験 1 日目から 22 日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験 22 日目から 24 日間（試験 22 日目から 45 日目まで），オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）朝投与，及びdasabuvir*[redacted] mg を 1 日 2 回（以下「BID」）投与した。

試験 36 日目の朝，ジアゼパム 2 mg を単回投与した。

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir*の代謝物[redacted]の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験 35 日目：投与前及び投与 16 時間後まで。
- 試験 36 日目：投与前及び投与 24 時間後まで。

ジアゼパム及び代謝物の濃度測定用血液試料は，以下の日に採取した。

- 試験 1 日目：投与前及び投与 240 時間後まで。
- 試験 36 日目：投与前及び投与 240 時間後まで。

パート II：

試験 1 日目の朝，非絶食下で hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg を単回投与し，その後 2 日間（試験 1 日目から 3 日目まで）ウォッシュアウト期間を置いた。試験 3 日目から 16 日間（試験 3 日目から 18 日目まで），オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg を朝 1 日 1 回投与し，dasabuvir*[redacted] mg を 1 日 2 回投与した。試験 17 日目の朝，hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg を単回投与した。

オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir*の代謝物[redacted]の濃度測定用血液試料を以下の日に採取した。

- 試験 16 日：投与前及び投与 16 時間後まで。
- 試験 17 日：投与前及び投与 24 時間後まで。

hydrocodone bitartrate 及びアセトアミノフェンの濃度測定用血液試料を以下の日に採取した。

- 試験 1 日目：投与前及び投与 48 時間後まで。
- 試験 17 日目：投与前及び投与 48 時間後まで。

被験者数（計画被験者数と解析被験者数）：

計画被験者数：30 例，組入れ被験者数：30 例，試験完了被験者数：28 例，安全性評価被験者数：30 例，薬物動態評価被験者数：30 例

診断と主な組入れ基準：

18 歳から 55 歳までの健康な男女志願者。

被験製品，用量／含量／濃度及び投与方法：

オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg 錠；dasabuvir*[redacted] mg 錠；ジアゼパム 2 mg 錠；hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 錠。

治験薬はいずれも経口投与した。

投与期間：

パート I：試験 1 日目及び試験 22 日目から 45 日目まで治験薬を投与した。

パート II：試験 1 日目及び試験 3 日目から 18 日目まで治験薬を投与した。

評価基準 薬物動態： C_{max}，T_{max}，C_{trough}，$t_{1/2}$ 及び AUC。 安全性： バイタルサイン，身体診察，ECG，臨床検査及び有害事象。
統計手法 薬物動態： ジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンがオムビタスビル / パリタプレビル /r 及び dasabuvir*に及ぼす影響を評価するために，本試験のパート I 及びパート II から得たデータを用い，オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の C_{max}，AUC 及び C_{trough} 値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。 定常状態下の DAA 3 剤レジメンが，単回併用投与したジアゼパム又は hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンに及ぼす影響を評価するために，パート I から得たジアゼパムの C_{max} 及び AUC 値の自然対数値に対して，並びにパート II から得た hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンの C_{max} 及び AUC 値の自然対数値に対して反復測定解析を実施した。 反復測定解析モデルの枠組み内で得た平均対数値の差の信頼区間のエンドポイントを指数化することによって，これら算出値の 90%信頼区間を得た。

要約／結論
薬物動態の結果：
パートⅠ：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値[a] 36 日目[b]	中心値[a] 35 日目[c]	中心値の比 点推定値[d]	中心値の比 90%信頼区間
			パリタプレビル		
C_{max} (ng/mL)	13	1854	1946	0.952	0.772 – 1.175
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	13	9141	10019	0.912	0.778 – 1.069
C_{24} (ng/mL)	13	24.8	27.0	0.919	0.823 – 1.027
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	13	1800	1634	1.102	1.022 – 1.188
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	13	10138	9581	1.058	0.982 – 1.139
C_{24} (ng/mL)	13	31.5	32.3	0.976	0.924 – 1.031
			オムビタスビル		
C_{max} (ng/mL)	13	118	118	0.999	0.928 – 1.076
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	13	1285	1318	0.975	0.927 – 1.025
C_{24} (ng/mL)	13	25.8	27.8	0.929	0.884 – 0.976
			dasabuvir*		
C_{max} (ng/mL)	13	868	827	1.050	0.975 – 1.130
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	13	5526	5486	1.007	0.936 – 1.084
C_{12} (ng/mL)	13	229	219	1.047	0.976 – 1.123
			dasabuvir* の代謝物[redacted]		
C_{max} (ng/mL)	13	554	539	1.027	0.924 – 1.141
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	13	3185	3242	0.982	0.896 – 1.077
C_{12} (ng/mL)	13	110	115	0.964	0.882 – 1.053

AUC = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルでは AUC_{0-24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted] では AUC_{0-12}；

C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルでは C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted] では C_{12}

a. 対数変換した最小二乗平均の真数

b. 試験 36 日目：ジアゼパム 2 mg 単回投与 + オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID

c. 試験 35 日目：オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg QD +dasabuvir*[redacted] mg BID

d. 試験 36 日目：試験 35 日目

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果：（続き）：
パートI（続き）：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値[a] 36 日目[b]	中心値[a] 1 日目[c]	中心値の比 点推定値[d]	中心値の比 90%信頼区間
				ジアゼパム	
C_{max} (ng/mL)	13	54.5	46.2	1.180	1.074 – 1.298
AUC_t (ng•h/mL)	13	796	993	0.801	0.750 – 0.857
AUC_∞ (ng•h/mL)	13	882	1138	0.775	0.729 – 0.824
				ノルジアゼパム	
C_{max} (ng/mL)	13	7.10	6.43	1.104	1.026 – 1.187
AUC_t (ng•h/mL)	13	1079	1109	0.973	0.915 – 1.035
AUC_∞ (ng•h/mL)	13	1323	2356	0.562	0.453 – 0.697

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 36 日目：ジアゼパム 2 mg 単回投与 + オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID
c. 試験 1 日目：ジアゼパム 2 mg 単回投与
d. 試験 36 日目：試験 1 日目

要約／結論（続き）
薬物動態の結果：（続き）：
パートII：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値[a] 17日目[b]	16日目[c]	中心値の比 点推定値[d]	90%信頼区間
			パリタプレビル		
C_{max} (ng/mL)	15	1104	1095	1.008	0.803 – 1.265
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15	6058	5906	1.026	0.890 – 1.182
C_{24} (ng/mL)	15	25.4	23.1	1.103	0.965 – 1.262
			リトナビル		
C_{max} (ng/mL)	15	1723	1709	1.009	0.901 – 1.129
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15	9786	9543	1.025	0.962 – 1.093
C_{24} (ng/mL)	15	36.7	36.4	1.010	0.929 – 1.097
			オムビタスビル		
C_{max} (ng/mL)	15	100	99	1.007	0.926 – 1.096
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	15	1094	1123	0.974	0.932 – 1.018
C_{24} (ng/mL)	15	22.7	24.4	0.933	0.896 – 0.972
			dasabuvir*		
C_{max} (ng/mL)	15	961	850	1.130	1.012 – 1.261
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	15	5560	6230	1.120	1.054 – 1.191
C_{12} (ng/mL)	15	267	230	1.159	1.078 – 1.247
			dasabuvir* の代謝物[redacted]		
C_{max} (ng/mL)	15	513	454	1.130	1.030 – 1.240
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	15	3140	2780	1.126	1.049 – 1.210
C_{12} (ng/mL)	15	116	98	1.189	1.086 – 1.301

AUC = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルでは AUC_{0-24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]では AUC_{0-12}；
C_{trough} = パリタプレビル，リトナビル及びオムビタスビルでは C_{24}；dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]では C_{12}
a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験17日目：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 単回投与 + オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg QD + dasabuvir*[redacted] mg BID
c. 試験16日目：オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg QD + dasabuvir*[redacted] mg BID
d. 試験17日目：試験16日目

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）
薬物動態の結果（続き）：
パート II（続き）：

薬物動態パラメータ (単位)	N	中心値 [a] 17 日目 [b]	中心値 [a] 1 日目 [c]	中心値の比 点推定値 [d]	中心値の比 90%信頼区間
			hydrocodone		
C_{max} (ng/mL)	15	15.0	11.8	1.265	1.144 – 1.398
AUC_t (ng•h/mL)	15	155	82	1.903	1.722 – 2.102
AUC_∞ (ng•h/mL)	15	159	84	1.899	1.719 – 2.097
			アセトアミノフェン		
C_{max} (ng/mL)	15	2718	2661	1.021	0.886 – 1.178
AUC_t (ng•h/mL)	15	15081	13199	1.143	1.060 – 1.232
AUC_∞ (ng•h/mL)	15	16426	14055	1.169	1.085 – 1.259

a. 対数変換した最小二乗平均の真数
b. 試験 17 日目：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 単回投与 + オムビタスビル / パリタプレビル /r 25/150/100 mg QD + dasabuvir* [redacted] mg BID
c. 試験 1 日目：hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン 5/300 mg 単回投与
d. 試験 17 日目：試験 1 日目

安全性に関する試験成績：
DAA 3 剤レジメンを本試験のパート I でジアゼパムと併用投与したとき，及びパート II で hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したとき，おおむね安全で，被験者の忍容性は良好であった。有害事象は大多数が軽度であり，特質及び発現頻度に明らかなパターンはみられなかった。オムビタスビル / パリタプレビル /r 及び dasabuvir* との関係は関連ありと考えられる有害事象が発現した被験者はほとんどいなかった。本試験中，死亡例の報告はなかった。
1 例に人工流産（人工妊娠中絶）という重篤な有害事象が発現した。治験責任医師はこの事象を治験薬と関連なしとみなした。
1 例が，血管浮腫という重篤でない有害事象のために本試験を中止した。治験責任医師はこの事象を軽度であり，治験薬と「関連あり」と評価した。
DAA 3 剤レジメンをジアゼパムと併用投与したときも hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したときも，安全性に関する新たに特定された徴候や予測外の毒性はみられなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

要約／結論（続き）

結論：

パートI：DAA 3 剤レジメン + ジアゼパム

DAA 3 剤レジメンは，ジアゼパム及びノルジアゼパムの C_{max} 値をそれぞれ約 18%及び 10%増加させ，ジアゼパム及びノルジアゼパムの AUC 値をそれぞれ 22%及び最大 44%低下させた。前もって，ジアゼパムの用量調節は推奨されない。しかし，DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，臨床的に示唆されることがあれば，高用量を使用することを考えてもよい。ジアゼパム（2 mg）を単回経口併用投与したとき，定常状態のオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであった（10%以下の変化）。このため，DAA 又はリトナビルをジアゼパムと併用投与するとき，DAA やリトナビルの用量調節は不要である。

パートII：DAA 3 剤レジメン + hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン

DAA 3 剤レジメンは，C_{max} 値及び AUC 値をそれぞれ約 27%及び 90%上昇させ，アセトアミノフェンの C_{max} 値及び AUC 値をそれぞれ 2%及び 17%増加させた。DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，hydrocodone bitartrate の用量の 50%減量及び / 又は臨床モニタリングを行うことを考える必要がある。DAA 3 剤レジメンによるアセトアミノフェンの C_{max} 値及び AUC 値の増加はごくわずかであったため，DAA 3 剤レジメンと併用投与するとき，アセトアミノフェンの用量調節は不要である。hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン配合錠（5/300 mg）を単回経口併用投与したとき，定常状態でのオムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル，dasabuvir* 及び dasabuvir* の代謝物[redacted]の曝露量に及ぼす影響はごくわずかであった（19%以下の変化）。このため，DAA 又はリトナビルを hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェン配合錠と併用投与するとき，DAA やリトナビルの用量調節は不要である。

本試験で DAA 3 剤レジメンをパートIでジアゼパムと併用投与したとき，及びパートIIで hydrocodone bitartrate / アセトアミノフェンと併用投与したときの安全性プロファイルは，DAA 3 剤レジメンのみを単独投与したときの安全性プロファイルと同程度である。

*新薬承認情報提供時に置き換え