試験番号（国）： M[redacted]-228 (米国) (続き)

相互作用薬：試験 4 及び 24 日目にアバカビル 600 mg を 1 日 1 回 + ラミブジン 300 mg を 1 日 1 回

| アーム 2 | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| PTV | 14 | 4670 ± 3740 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 22000 ± 18600 | 48.8 ± 30.7 | 3572 | 16764 | 41.2 |
| 150 mg | 24 | 3740 ± 2780 | 5.0 (3.0 – 6.0) | 4.40 ± 0.46 | 17200 ± 12500 | 37.1 ± 25.5 | 2986 | 13775 | 30.0 |
| リトナビル | 14 | 2210 ± 782 | 4.0 (3.0 – 5.0) | ND | 12600 ± 4320 | 37.7 ± 19.3 | 2097 | 12004 | 32.6 |
| 100 mg | 24 | 1930 ± 643 | 4.0 (3.0 – 6.0) | 3.91 ± 0.72 | 11200 ± 3870 | 35.7 ± 21.0 | 1837 | 10526 | 30.1 |
| OBV | 14 | 175 ± 63.7 | 5.0 (5.0 – 6.0) | ND | 1900 ± 580 | 43.6 ± 15.2 | 167 | 1826 | 41.3 |
| 25 mg | 24 | 143 ± 49.3 | 5.0 (3.0 – 6.0) | 26.0 ± 8.73 | 1720 ± 487 | 39.9 ± 13.7 | 137 | 1659 | 37.8 |
| アバカビル | 4 | 5210 ± 1230 | 1.3 (1.0 – 2.0) | 2.26 ± 0.46 | 17700 ± 4870 | 9.20 ± 25.7 | 5109 | 17516 | ND |
| 600 mg QD | 24 | 4590 ± 1240 | 1.5 (1.0 – 2.0) | 2.98 ± 0.94 | 17100 ± 4840 | 31.3 ± 70.8 | 4458 | 16510 | ND |
| ラミブジン | 4 | 2850 ± 961 | 2.0 (1.0 – 4.0) | 14.1 ± 10.3 | 15500 ± 3660 | 64.6 ± 16.4 | 2723 | 15054 | 64.5 |
| 300 mg QD | 24 | 2190 ± 605 | 2.0 (1.0 – 4.0) | 13.7 ± 4.69 | 13600 ± 3210 | 91.5 ± 28.0 | 2120 | 13180 | 83.1 |

a. 中央値 (範囲)

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

$AUC_{tau}$ = PTV，OBV，リトナビル，アバカビル及びラミブジンの場合 $AUC_{24}$; $C_{trough}$ = PTV，OBV，リトナビル，アバカビル及びラミブジンの場合 $C_{24}$

ND = 測定せず

| | |
|---|---|
| 試験番号（国）： M[redacted]-230 (米国) | 報告書番号： R&D/[redacted]/0146 |
| 製品 ID / バルク製品ロット番号 | OBV/PTV/r 12.5/75/50 mg 錠/13-001960<br>Dasabuvir [redacted] mg 錠/12-007842<br>メトホルミン 500 mg 錠/14-004917<br>スルファメトキサゾール/トリメトプリム 800/160 mg 錠/14-004918 |
| 試験目的 | 健康被験者を対象として，メトホルミン及び / 又はスルファメトキサゾール/トリメトプリムが，OBV/PTV/r 及び dasabuvir の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響及びその逆を評価する。 |
| 試験デザイン | 反復投与，非盲検，独立した 2 パート |
| 組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女） | パート I：(男性 5/女性 7)/(男性 5/女性 7)<br>パート II：(男性 10/女性 2)/(男性 9/女性 2) |
| 健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲） | パート I：健康被験者 12 名 (31.9 歳，23-42 歳)<br>パート II：健康被験者 12 名 (35.6 歳，24-51 歳) |

相互作用薬：試験 1 及び 19 日目にメトホルミン 500 mg を単回投与

| | | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| パート I | 試験日 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| PTV | 18 | 4740 ± 2830 | 4.0 (3.0 – 6.0) | -- | 24900 ± 21400 | 73.5 ± 117 | 3950 | 19600 | 41.2 |
| 150 mg QD | 19 | 3950 ± 3430 | 5.5 (2.0 – 9.0) | -- | 23600 ± 22700 | 88.5 ± 133 | 2490 | 15600 | 50.1 |
| リトナビル | 18 | 1850 ± 585 | 4.5 (3.0 – 5.0) | -- | 11800 ± 3320 | 38.4 ± 28.6 | 1760 | 11400 | 31.6 |
| 100 mg QD | 19 | 1650 ± 534 | 5.0 (3.0 – 6.0) | -- | 11200 ± 3960 | 44.5 ± 29.8 | 1560 | 10500 | 37.2 |
| OBV | 18 | 148 ± 31.9 | 5.0 (4.0 – 5.0) | -- | 1740 ± 442 | 40.5 ± 11.4 | 144 | 1700 | 39.2 |
| 25 mg QD | 19 | 136 ± 29.5 | 5.5 (4.0 – 6.0) | -- | 1750 ± 409 | 40.7 ± 10.7 | 133 | 1710 | 39.5 |

$AUC_{tau}$ = PTV，OBV 及びリトナビルの場合 $AUC_{24}$; $C_{trough}$ = PTV，OBV 及びリトナビルの場合 $C_{24}$

**試験番号（国）：** M[redacted]-230 (米国) (続き)

| パート I | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (h) | $t_{1/2}$ [b] (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| メトホルミン | 1 | 691 ± 115 | 4.0 (2.0 – 5.0) | 3.30 ± 0.49 | 5260 ± 806 | -- | 682 | 5200 | -- |
| 500 mg | 19 | 531 ± 86.1 | 4.0 (1.0 – 5.0) | 3.75 ± 0.71 | 4750 ± 753 | -- | 524 | 4700 | -- |

a. 中央値 (範囲).

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

$AUC_{tau}$ = メトホルミンの場合 $AUC_{inf}$

試験番号（国）： M[redacted]-230 (米国) (続き)

相互作用薬：試験 9 から 14 日目にスルファメトキサゾール/トリメトプリム 800/160 mg を 1 日 2 回投与

| パート II | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ [a] (h) | $t_{1/2}$ [b] (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| PTV | 1 | 1610 ± 1440 | 4.0 (2.0 – 6.0) | 4.83 ± 1.25 | 8130 ± 8750 | -- | 1020 | 5480 | -- |
| 150 mg | 11 | 1200 ± 1130 | 4.0 (4.0 – 6.0) | 4.55 ± 0.59 | 6380 ± 5480 | -- | 798 | 4770 | -- |
| リトナビル | 1 | 1380 ± 808 | 4.0 (2.0 – 6.0) | 3.75 ± 0.44 | 8310 ± 5370 | -- | 1160 | 6880 | -- |
| 100 mg | 11 | 1210 ± 681 | 4.0 (3.0 – 6.0) | 3.77 ± 0.41 | 7490 ± 4400 | -- | 1060 | 6530 | -- |
| OBV | 1 | 115 ± 29.4 | 6.0 (3.0 – 6.0) | 21.5 ± 5.47 | 1750 ± 679 | -- | 112 | 1650 | -- |
| 25 mg | 11 | 102 ± 29.4 | 6.0 (4.0 – 6.0) | 23.1 ± 6.54 | 1490 ± 599 | -- | 98.8 | 1400 | -- |
| スルファメトキサゾール | 10 | 69800 ± 15300 | 3.0 (2.0 – 6.0) | -- | 663000 ± 106000 | 42700 ± 5470 | 68300 | 655000 | 42400 |
| 800 mg BID | 11 | 83900 ± 13500 | 3.0 (2.0 – 4.0) | -- | 774000 ± 106000 | 49300 ± 7650 | 83000 | 767000 | 48800 |
| トリメトプリム | 10 | 2480 ± 471 | 2.0 (1.0 – 3.0) | -- | 21700 ± 3020 | 1340 ± 201 | 2440 | 21600 | 1320 |
| 160 mg BID | 11 | 2900 ± 466 | 2.0 (1.0 – 4.0) | -- | 26500 ± 3670 | 1670 ± 260 | 2870 | 26300 | 1650 |

a. 中央値 (範囲).

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

$AUC_{tau}$ = PTV，OBV 及びリトナビルの場合 $AUC_{inf}$; スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの場合 $AUC_{12}$

$C_{trough}$ = スルファメトキサゾール及びトリメトプリムの場合 $C_{12}$

| | |
|---|---|
| 試験番号（国）： M[redacted]-197 (米国) | 報告書番号： R&D/[redacted]/0007 |
| 製品 ID / バルク製品ロット番号 | OBV/PTV/r (12.5/75/50 mg 錠)/13-001960; dasabuvir ([redacted] mg 錠)/13-000242; ジアゼパム (2 mg 錠)/14-004596; hydrocodone bitartrate/アセトアミノフェン (5/300 mg 錠)/14-004554 |
| 試験目的 | OBV/PTV/r 及び dasabuvir がジアゼパム又は hydrocodone bitartrate /アセトアミノフェンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにその逆について評価する。 |
| 試験デザイン | ランダム化，反復投与，非盲検 |
| 組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女） | パート I：(男性 9/女性 6)/(男性 9/女性 4)；パート II：(男性 12/女性 3)/(男性 12/女性 3) |
| 健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲） | 健康被験者，パート I：15 名 (37.7 歳，22-49 歳)，パート II：15 名 (34.8 歳，20-50 歳) |

相互作用薬：試験 1 及び 36 日目にジアゼパム 2 mg を単回投与

| パート I | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| PTV | 35 | 2880 ± 2280 | 5.0 (3.0 – 6.0) | ND | 14500 ± 12300 | 40.1 ± 42.6 | 1946 | 10019 | 27.0 |
| 150 mg QD | 36 | 2550 ± 2080 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 12700 ± 11600 | 36.2 ± 35.2 | 1854 | 9141 | 24.8 |
| リトナビル | 35 | 1730 ± 606 | 4.5 (3.0 – 6.0) | ND | 10200 ± 3480 | 34.9 ± 15.0 | 1634 | 9581 | 32.3 |
| 100 mg QD | 36 | 1780 ± 500 | 4.0 (4.0 – 6.0) | ND | 10300 ± 3300 | 33.5 ± 12.1 | 1800 | 10138 | 31.5 |
| OBV | 35 | 123 ± 35.8 | 5.0 (5.0 – 6.0) | ND | 1380 ± 424 | 29.6 ± 11.3 | 118 | 1318 | 27.8 |
| 25 mg QD | 36 | 119 ± 33.0 | 5.0 (4.0 – 6.0) | ND | 1310 ± 424 | 27.9 ± 11.9 | 118 | 1285 | 25.8 |

a. 中央値 (範囲)

ND = 測定せず． $AUC_{tau}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $AUC_{24}$; $C_{trough}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $C_{24}$

試験番号（国）： M[redacted]-197 (米国) (続き)

相互作用薬：試験 1 及び 36 日目にジアゼパム 2 mg を単回投与

| パート I | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) |
| ジアゼパム | 1 | 47.5 ± 11.1 | 2.0 (1.0 – 3.0) | 36.2 ± 120 | 1220 ± 370 | ND | 46.2 | 993 | 1138 |
| 2 mg 単回投与 | 36 | 56.7 ± 12.5 | 2.0 (1.0 – 4.0) | 30.8 ± 69.4 | 957 ± 329 | ND | 54.5 | 796 | 882 |
| ノルジアゼパム | 1 | 7.73 ± 7.38 | 96 (12 – 144) | 137 ± 115 | 2700 ± 1750 | ND | 6.43 | 1109 | 2356 |
| | 36 | 9.10 ± 9.69 | 48 (2 – 120) | 65.6 ± 33.7 | 1390 ± 400 | ND | 7.10 | 1079 | 1323 |

a 中央値 (範囲);
b 調和平均値 ± 擬似標準偏差.
ND = 測定せず

相互作用薬：試験 1 及び 17 日目に Hydrocodone Bitartrate /アセトアミノフェン 5/300 mg を単回投与

| パート II | 試験日 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PTV | 16 | 1870 ± 2170 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 9510 ± 11500 | 32.2 ± 36.5 | 1095 | 5906 | 23.1 |
| 150 mg QD | 17 | 1690 ± 1650 | 4.0 (3.0 – 5.0) | ND | 9260 ± 10700 | 36.6 ± 44.8 | 1104 | 6058 | 25.4 |
| リトナビル | 16 | 1830 ± 630 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 10300 ± 3710 | 43.9 ± 27.0 | 1709 | 9543 | 36.4 |
| 100 mg QD | 17 | 1770 ± 433 | 4.0 (3.0 – 5.0) | ND | 10400 ± 3490 | 43.6 ± 24.8 | 1723 | 9786 | 36.7 |
| OBV | 16 | 104 ± 35.3 | 5.0 (4.0 – 6.0) | ND | 1200 ± 490 | 26.8 ± 14.0 | 99 | 1123 | 24.4 |
| 25 mg QD | 17 | 104 ± 32.9 | 5.0 (4.0 – 6.0) | ND | 1170 ± 469 | 25.0 ± 13.2 | 100 | 1094 | 22.7 |

ND = 測定せず. $AUC_{tau}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $AUC_{24}$; $C_{trough}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $C_{24}$

試験番号（国）： M[redacted]-197 (米国) (続き)

相互作用薬：試験 1 及び 17 日目に Hydrocodone Bitartrate /アセトアミノフェン 5/300 mg を単回投与

| パート II | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) |
| Hydrocodone | 1 | 12.2 ± 3.4 | 2.0 (2.0 – 4.0) | 5.10 ± 0.97 | 87.8 ± 30.4 | ND | 11.8 | 82 | 84 |
| 5 mg 単回投与 | 17 | 15.1 ± 1.94 | 2.0 (2.0 – 4.0) | 7.96 ± 1.70 | 166 ± 54 | ND | 15.0 | 155 | 159 |
| アセトアミノフェン | 1 | 2720 ± 551 | 2.0 (2.0 – 4.0) | 3.71 ± 0.99 | 14800 ± 5420 | ND | 2661 | 13199 | 14055 |
| 300 mg 単回投与 | 17 | 2840 ± 1020 | 2.0 (1.0 – 4.0) | 5.03 ± 1.39 | 17100 ± 5330 | ND | 2718 | 15081 | 16426 |

a 中央値 (範囲);

b 調和平均値 ± 擬似標準偏差.

ND = 測定せず

| | |
|---|---|
| 試験番号（国）： M[redacted]-012 (米国) | 報告書番号： R&D/[redacted]/1185 |
| 製品 ID / バルク製品ロット番号 | OBV/PTV/r (12.5/75/50 mg 錠)/13-001960; dasabuvir ([redacted] mg 錠)/12-007842; carisoprodol (250 mg 錠)/14-005825; cyclobenzaprine (5 mg 錠)/14-005709 |
| 試験目的 | OBV/PTV/r 及び dasabuvir が carisoprodol 又は cyclobenzaprine の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響並びにその逆について評価する。 |
| 試験デザイン | 反復投与，非盲検 |
| 組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女） | パート I：(男性 12/女性 2)/(男性 12/女性 2)；パート II：(男性 12/女性 2)/(男性 12/女性 2) |
| 健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲） | 健康被験者，パート I：14 名 (37.8 歳，24-49 歳)；パート II：14 名 (35.5 歳，27-52 歳) |

相互作用薬：試験 1 及び 18 日目に carisoprodol 250 mg を単回投与

| パート I | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| PTV | 17 | 2850 ± 2090 | 3.0 (2.0 – 6.0) | ND | 12300 ± 9500 | 26.1 ± 15.4 | 2131 | 9296 | 21.8 |
| 150 mg QD | 18 | 2750 ± 2490 | 4.0 (3.0 – 9.0) | ND | 12900 ± 11800 | 30.2 ± 19.0 | 1869 | 8896 | 24.8 |
| リトナビル | 17 | 1750 ± 546 | 4.0 (2.0 – 5.0) | ND | 10800 ± 3370 | 33.2 ± 15.2 | 1673 | 10335 | 30.0 |
| 100 mg QD | 18 | 1640 ± 458 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 10200 ± 3340 | 31.5 ± 13.7 | 1577 | 9678 | 26.6 |
| OBV | 17 | 128 ± 35.2 | 5.0 (3.0 – 6.0) | ND | 1450 ± 475 | 31.2 ± 13.4 | 124 | 1375 | 28.7 |
| 25 mg QD | 18 | 126 ± 33.4 | 5.0 (5.0 – 6.0) | ND | 1380 ± 455 | 29.9 ± 13.4 | 121 | 1305 | 27.4 |

ND = 測定せず． $AUC_{tau}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $AUC_{24}$; $C_{trough}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $C_{24}$

試験番号（国）： M[redacted]-012 (米国) (続き)

相互作用薬：試験 1 及び 18 日目に carisoprodol 250 mg を単回投与

| パート I | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_t$ (ng•h/mL) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) |
| Carisoprodol 250 mg 単回投与 | 1 | 1510 ± 875 | 2.0 (2.0 – 4.0) | 1.71 ± 0.60 | 5530 ± 4270 | ND | 1339 | 4372 | 4550 |
| | 18 | 854 ± 565 | 2.0 (1.0 – 4.0) | 1.63 ± 0.59 | 4140 ± 5020 | ND | 726 | 2665 | 2803 |
| Meprobamate | 1 | 1700 ± 523 | 4.0 (3.0 – 9.0) | 9.64 ± 1.14 | 29200 ± 7150 | ND | 1591 | 27003 | 28141 |
| | 18 | 1960 ± 517 | 3.0 (2.0 – 9.0) | 8.62 ± 1.30 | 31400 ± 6060 | ND | 1867 | 29809 | 30697 |

a 中央値 (範囲);

b 調和平均値 ± 擬似標準偏差.

ND = 測定せず

試験番号（国）： M[redacted]-012 (米国) (続き)

相互作用薬：試験 19 及び 20 日目 に cyclobenzaprine 5 mg を単回投与

| パート II | 試験日 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PTV | 19 | 2540 ± 1970 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 11500 ± 7500 | 31.8 ± 19.1 | 1798 | 8943 | 26.9 |
| 150 mg QD | 20 | 2590 ± 1710 | 4.0 (3.0 – 6.0) | ND | 12100 ± 6760 | 37.2 ± 27.4 | 2051 | 10101 | 30.3 |
| リトナビル | 19 | 1700 ± 400 | 4.0 (3.0 – 5.0) | ND | 10800 ± 3080 | 40.4 ± 25.2 | 1653 | 10430 | 34.5 |
| 100 mg QD | 20 | 1590 ± 422 | 5.0 (3.0 – 5.0) | ND | 10900 ± 3350 | 44.1 ± 24.1 | 1541 | 10459 | 38.8 |
| OBV | 19 | 138 ± 33.2 | 5.0 (5.0 – 5.0) | ND | 1470 ± 436 | 31.1 ± 11.6 | 135 | 1404 | 29.1 |
| 25 mg QD | 20 | 135 ± 33.8 | 5.0 (5.0 – 6.0) | ND | 1470 ± 453 | 31.7 ± 12.3 | 131 | 1403 | 29.3 |

ND = 測定せず. $AUC_{tau}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $AUC_{24}$; $C_{trough}$ = PTV，リトナビル及び OBV の場合 $C_{24}$

相互作用薬：試験 19 及び 20 日目に cyclobenzaprine5 mg を単回投与

| パート II | 試験日 | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{t}$ (ng•h/mL) | $AUC_{\infty}$ (ng•h/mL) |
| Cyclobenzaprine | 1 | 4490 ± 964 | 5.0 (3.0 – 6.0) | 31.9 ± 7.77 | 128000 ± 34800 | ND | 4399 | 113853 | 123393 |
| 5 mg 単回投与 | 20 | 3130 ± 1010 | 5.0 (2.0 – 6.0) | 27.8 ± 6.19 | 78100 ± 27000 | ND | 2972 | 69736 | 73816 |
| Norcyclobenzaprine | 1 | 1620 ± 897 | 36 (12 – 48) | 85.5 ± 26.5 | 252000 ± 113000 | ND | 1446 | 128122 | 226375 |
| | 20 | 1590 ± 558 | 24 (6.0 – 48) | 52.8 ± 14.7 | 180000 ± 69100 | ND | 1495 | 119804 | 167796 |

a. 中央値 (範囲);
b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差.
ND = 測定せず; $AUC_t$ = cyclobenzaprine 及び norcyclobenzaprine の場合 $AUC_{120}$

| | |
|---|---|
| 試験番号（国）：M[redacted]-527 (米国) | 報告書番号： R&D/[redacted]/0872 |
| 製品 ID / バルク製品ロット番号 | OBV/PTV/r (12.5/75/50 mg 錠)/12-008149, Dasabuvir ([redacted] mg 錠)/13-0000242; ソホスブビル (400 mg 錠)/14-002271 |
| 試験目的 | ソホスブビルと併用したときの OBV/PTV/r 及び / 又は dasabuvir の影響並びにその逆について評価する。 |
| 試験デザイン | 反復投与，非盲検，2 期試験 |
| 組入れ被験者数 / 試験完了被験者数（男 / 女） | (男性 25/女性 7)/(男性 23/女性 5) |
| 健康被験者 / 患者（年齢：平均，範囲） | 健康被験者 32 名 (37.1 歳，22-51 歳) |

相互作用薬：1 期 (コホート 2) の試験 1 から 7 日目及び 2 期 (コホート 1 及び 2) の試験 8 から 21 日目にソホスブビル 400 mg を 1 日 1 回投与

| | | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アーム 2 | 期/試験日 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| PTV：コホート 1, 150 mg | 1/14 | 2330 ± 2240 | 3.5 (2.0 – 5.0) | -- | 9270 ± 8360 | 17.9 ± 13.8 | 1670 | 7120 | 14.3 |
| | 2/15 | 2030 ± 2270 | 3.5 (2.0 – 8.0) | -- | 9660 ± 11800 | 22.8 ± 19.9 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 2320 ± 2450 | 3.0 (2.0 – 6.0) | 5.33 ± 0.73 | 9910 ± 12300 | 19.3 ± 18.0 | 1500 | 6440 | 14.2 |
| PTV：コホート 2, 150 mg | 2/8 | 1400 ± 1300 | 5.0 (3.0 – 5.0) | -- | 5480 ± 4910 | 18.1 ± 9.95 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1570 ± 1540 | 4.0 (3.0 – 6.0) | 4.85 ± 0.80 | 6940 ± 5860 | 15.0 ± 8.19 | -- | -- | -- |
| リトナビル：コホート 1, 100 mg | 1/14 | 1860 ± 456 | 3.0 (2.0 – 5.0) | -- | 11200 ± 2160 | 34.5 ± 15.6 | 1810 | 11000 | 31.6 |
| | 2/15 | 1830 ± 362 | 3.5 (2.0 – 5.0) | -- | 10700 ± 2370 | 35.6 ± 19.2 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1820 ± 336 | 3.0 (2.0 – 4.0) | 4.03 ± 1.15 | 10600 ± 2430 | 32.7 ± 15.9 | 1790 | 10400 | 29.4 |
| リトナビル：コホート 2, 100 mg | 2/8 | 1050 ± 548 | 5.0 (2.0 – 5.0) | -- | 5650 ± 2780 | 16.7 ± 11.4 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1450 ± 548 | 4.0 (3.0 – 5.0) | 3.49 ± 0.76 | 8200 ± 3490 | 20.0 ± 8.47 | -- | -- | -- |

$AUC_{tau}$ = PTV 及びリトナビルの場合 $AUC_{24}$

$C_{trough}$ = PTV 及びリトナビルの場合 $C_{24}$

a. 中央値 (範囲).

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差.

試験番号（国）：M[redacted]-527 (米国) (続き)

相互作用薬：1 期 (コホート 2) の試験 1 から 7 日目並びに 2 期 (コホート 1 及び 2) の試験 8 から 21 日目にソホスブビル 400 mg を 1 日 1 回投与

| | | 薬物動態パラメータ (平均 ± SD) | | | | | 最小二乗平均値 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アーム 2 (続き)： | 期/試験日 | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$[a] (h) | $t_{1/2}$[b] (h) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
| OBV：コホート 1, 25 mg | 1/14 | 109 ± 33.1 | 5.0 (3.0 – 5.0) | -- | 1150 ± 318 | 21.1 ± 7.70 | 104 | 1110 | 20.0 |
| | 2/15 | 118 ± 43.7 | 5.0 (3.0 – 6.0) | -- | 1190 ± 379 | 21.1 ± 7.34 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 106 ± 37.1 | 5.0 (3.0 – 5.0) | 18.7 ± 6.72 | 1090 ± 383 | 18.9 ± 7.06 | 100 | 1040 | 18.0 |
| OBV：コホート 2, 25 mg | 2/8 | 107 ± 35.6 | 5.0 (3.0 – 5.0) | -- | 912 ± 291 | 14.8 ± 6.09 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 102 ± 29.9 | 5.0 (4.0 – 6.0) | 21.9 ± 6.06 | 1110 ± 357 | 23.4 ± 10.5 | -- | -- | -- |
| ソホスブビル：コホート 1, 400 mg | 2/15 | 1480 ± 540 | 1.0 (0.5 – 4.0) | 0.49 ± 0.09 | 2110 ± 358 | 0.00[e] | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1900 ± 789 | 0.8 (0.5 – 3.0) | 0.53 ± 0.10 | 2510 ± 677 | 0.00[c] | -- | -- | -- |
| ソホスブビル：コホート 2, 400 mg | 1/7 | 761 ± 313 | 2.0 (0.5 – 3.0) | 0.46 ± 0.08 | 1180 ± 465 | 0.00[c] | 706 | 1090 | NA |
| | 2/8 | 1570 ± 347 | 1.0 (0.6 – 2.0) | 0.54 ± 0.09 | 2540 ± 657 | 0.00[c] | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1260 ± 562 | 1.0 (0.6 – 3.0) | 0.50 ± 0.06 | 2250 ± 942 | 0.00[c] | 1160 | 2100 | NA |
| GS-331007：コホート 1 | 2/15 | 1040 ± 211 | 2.5 (2.0 – 5.0) | 12.0 ± 5.15[d] | 10500 ± 3380 | 209 ± 94.7 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1390 ± 349 | 2.5 (2.0 – 4.0) | 23.5 ± 3.21 | 16100 ± 5280 | 382 ± 143 | -- | -- | -- |
| GS-331007：コホート 2 | 1/7 | 1360 ± 458 | 3.0 (3.0 – 5.0) | 11.2 ± 4.77[d] | 13500 ± 3710 | 275 ± 104 | 1290 | 13000 | 258 |
| | 2/8 | 1220 ± 367 | 4.0 (2.0 – 4.0) | 11.2 ± 2.79[d] | 14200 ± 3200 | 342 ± 100 | -- | -- | -- |
| | 2/21 | 1550 ± 429 | 3.0 (3.0 – 6.0) | 25.6 ± 6.58 | 17600 ± 3830 | 459 ± 136 | 1500 | 17200 | 441 |

$AUC_{tau}$ = OBV，ソホスブビル及び GS-331007 の場合 $AUC_{24}$； $C_{trough}$ = OBV，ソホスブビル及び GS-331007 の場合 $C_{24}$

NA =適用せず

a. 中央値 (範囲).

b. 調和平均値 ± 擬似標準偏差

c. ソホスブビルの定量下限 (5 ng/mL) 未満は 0.00 ng/mL として記載

d. GS-331007 の半減期中央値は 27 時間であり，コホート 1 試験 15 日目，コホート 2 試験 7 及び 8 日目の GS-331007 の $t_{1/2}$ は，24 時間まで採取した試料から算出した。

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 ..... 1
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 6
2.7.3.1.1 背景 ..... 6
2.7.3.1.2 国内第 III 相試験：M14-153 試験のデザイン ..... 12
2.7.3.1.3 国内第 II 相試験：M12-536 試験のデザイン ..... 13
2.7.3.1.4 海外前期第 II 相試験：M12-998 試験のデザイン ..... 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 16
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験 ..... 16
2.7.3.2.1.1 ベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び被験者の内訳 ..... 16
2.7.3.2.1.2 有効性の結果 ..... 24
2.7.3.2.1.2.1 治験薬の投与終了後 12 週時のウイルス学的反応 ..... 24
2.7.3.2.1.2.2 SVR12 を達成しなかった理由 ..... 27
2.7.3.2.1.2.3 部分集団解析 ..... 29
2.7.3.2.1.2.4 治験薬の投与終了後 24 週時のウイルス学的反応 ..... 31
2.7.3.2.1.2.5 ALT の正常化 ..... 32
2.7.3.2.2 国内第 II 相試験：M12-536 試験，海外前期第 II 相試験：M12-998 試験 ..... 32
2.7.3.3 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 35
2.7.3.3.1 非臨床データ ..... 35
2.7.3.3.2 用法・用量の設定及び予想される効果 ..... 36
2.7.3.3.2.1 第 III 相試験での用法・用量の設定及び投与期間の妥当性 ..... 36
2.7.3.3.2.2 HCV ジェノタイプ 2 感染患者での推奨用法 ..... 37
2.7.3.3.3 薬物–薬物相互作用 ..... 38
2.7.3.3.4 薬物–疾患相互作用 ..... 38
2.7.3.4 効果の持続，耐薬性 ..... 38
2.7.3.4.1 薬物動態データ ..... 38
2.7.3.4.2 治験薬の投与終了後の治療不成功 ..... 38
2.7.3.4.3 臨床ウイルス学的評価 ..... 39
2.7.3.4.3.1 耐性解析に用いた臨床試験 ..... 39
2.7.3.4.3.2 臨床耐性株の解析方法 ..... 41
2.7.3.4.3.3 HCV ジェノタイプ 2 感染患者を対象とした各臨床試験の耐性解析 ..... 42
2.7.3.4.3.3.1 国内第 III 相試験（M14-153 試験）におけるベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性変異の発現率 ..... 42

2.7.3.4.3.3.2 第 III 相試験（M14-153 試験）におけるベースラインの NS3 及び NS5A 耐性変異の治療効果に及ぼす影響 ..... 44
2.7.3.4.3.3.3 第 III 相試験（M14-153 試験）においてウイルス学的治療不成功の被験者で認められた耐性関連変異 ..... 46
2.7.3.4.3.3.4 耐性関連変異の持続 ..... 51
2.7.3.4.3.3.5 臨床試験で認められた HCV ジェノタイプ 2 耐性変異に対するパリタプレビルおよび OBV の *in vitro* 抗ウイルス活性 ..... 53
2.7.3.4.3.4 臨床ウイルス学的評価のまとめ ..... 56
2.7.3.5 有効性評価の全般的概要 ..... 57
2.7.3.6 付録 ..... 58

表一覧

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料） ..... 8
表 2.7.3-2. 臨床的有効性試験の要約（参考資料） ..... 11
表 2.7.3-3. M12-536 試験の投与群（コホートごと） ..... 14
表 2.7.3-4. M12-998 試験の投与群（コホートごと） ..... 15
表 2.7.3-5. M14-153 試験の被験者の内訳（全被験者，安全性解析対象集団） ..... 18
表 2.7.3-6. M14-153 試験の人口統計学的特性（全被験者，安全性解析対象集団） ..... 19
表 2.7.3-7. M14-153 試験のベースラインの疾患特性（全被験者，安全性解析対象集団） ..... 21
表 2.7.3-8. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）及び無効の理由（有効性主要解析対象集団） ..... 25
表 2.7.3-9. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）（部分集団ごと，ITT 集団） ..... 26
表 2.7.3-10. M14-153 試験で SVR12 を達成しなかった理由（部分集団ごと，ITT 集団の全被験者） ..... 28
表 2.7.3-11. M14-153 試験での HCV ジェノタイプ 2 感染被験者でのサブタイプ別のウイルス学的反応（SVR12） ..... 31
表 2.7.3-12. M12-536 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者でのウイルス学的反応（SVR12 及び SVR24）（ITT 集団） ..... 33
表 2.7.3-13. M12-536 試験での HCV ジェノタイプ 2 サブタイプ別の SVR24 達成率（HCV ジェノタイプ 2 感染被験者） ..... 34
表 2.7.3-14. M12-998 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR12 及び SVR24 ..... 35
表 2.7.3-15. 耐性解析の対象とした試験の一覧 ..... 40
表 2.7.3-16. 国内第 III 相試験（M14-153 試験）におけるベースライン時の NS3 及び NS5A 耐性関連アミノ酸変異 ..... 43

表 2.7.3-17. 国内第 III 相試験（M14-153 試験）におけるベースライン時の NS3 又は NS5A 耐性関連変異と対応する野生型における SVR 達成率の比較 ..... 45
表 2.7.3-18. 国内第 III 相試験（M14-153 試験）のポピュレーションシークエンスで認められた耐性関連変異（PVF 被験者） ..... 47
表 2.7.3-19. 国内第 III 相試験（M14-153 試験）のポピュレーションシークエンスで認められた耐性関連変異（non-PVF 被験者） ..... 50
表 2.7.3-20. 国内第 II 相試験（M12-536 試験）における投与に起因した NS3 耐性関連変異の持続 ..... 52
表 2.7.3-21. 国内第 II 相試験（M12-536 試験）における投与に起因した NS5A 耐性関連変異の持続 ..... 53
表 2.7.3-22. HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞における NS3 変異に対するパリタプレビルの抗 HCV 活性 ..... 54
表 2.7.3-23. HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞における NS5A 変異に対するオムビタスビルの抗 HCV 活性 ..... 55
表 2.7.3-24. 評価資料とした臨床試験の有効性の結果：M14-153 試験及び M12-536 試験 ..... 59

図一覧

図 2.7.3-1. 試験デザイン（M14-153 試験） ..... 12
図 2.7.3-2. 試験デザイン（M12-536 試験） ..... 14
図 2.7.3-3. 試験デザイン（M12-998 試験） ..... 16

## 略語表

| 略語 | 省略していない表現又は説明（英語） | 省略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| ALT | Alanine Aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| BMI | Body Mass Index | 体容量指数 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CSR | Clinical Study Report | 治験総括報告書 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| DAA | Direct-Acting Antiviral Agent | 直接作用型抗ウイルス薬 |
| $EC_{50}$ | concentration required for 50% effect | 50%有効濃度 |
| EOTR | End of Treatment Response | 投与終了時の反応 |
| EU | European union | 欧州連合 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GT | Genotype | ジェノタイプ |
| HCV | Hepatitis C Virus | C 型肝炎ウイルス |
| HOMA-IR | Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance | インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル |
| $IC_{50}$ | Half-maximal effective concentration | 50%阻害濃度 |
| ICH | International conference on harmonization f technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use | 日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議 |
| IFN | Interferon | インターフェロン |
| IL28B | Interleukin 28B | インターロイキン 28B |
| IP-10 | Interferon Gamma-Induced Protein 10 | インターフェロンγ誘導たん白 10 |
| ITT | Intent to Treat | － |
| LLN | Lower Limit of Normal | 基準値下限 |
| LLOD | Lower Limit of Detection | 検出下限 |
| LLOQ | Lower Limit of Quantification | 定量下限 |
| NA | Not Applicable | 該当なし |
| non-PVF | Non-Virologic Failure | 非プライマリーウイルス学的治療不成功 |
| NS | Nonstructural Protein | 非構造たん白質 |
| OBV | Ombitasvir | オムビタスビル |
| OBV/PTV/r | Paritaprevir Co-formulated with Ritonavir and Ombitasvir | オムビタスビル，パリタプレビル及びリトナビルの配合錠 |
| OL | Open Label | 非盲検 |
| PCR | Polymerase Chain reaction | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| pegIFN | Pegylated Interferon | ペグインターフェロン |
| PT | Post-Treatment | 後観察（期） |

| 略語 | 省略していない表現又は説明（英語） | 省略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| PTV/r | Paritaprevir Administered with Ritonavir | リトナビル併用パリタプレビル |
| PVF | Primary Virologic Failure | プライマリーウイルス学的治療不成功 |
| r | Ritonavir | リトナビル |
| RBV | Ribavirin | リバビリン |
| RNA | Ribonucleic Acid | リボ核酸 |
| RT-PCR | Reverse transcriptase-Polymerase Chain Reaction | 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 |
| Scr | Screening | スクリーニング |
| SD | Standard Deviation | 標準偏差 |
| SVR | Sustained Virologic Response | 持続性ウイルス学的著効 |
| SVR12 | 12-Week Sustained Virologic Response | 治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効 |
| SVR24 | 24-Week Sustained Virologic Response | 治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効 |
| ULN | Upper Limit of Normal | 基準値上限 |
| VF | Virologic Failure | ウイルス学的治療不成功 |
| Wk | Week | 週 |

## 2.7.3.1 背景及び概観

### 2.7.3.1.1 背景

C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の持続感染の治療に併用投与する直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）として，非構造たん白質（以下「NS」）5A 阻害剤であるオムビタスビル（以下「OBV」）及び NS3/4A プロテアーゼ阻害剤であるパリタプレビル（以下「PTV」）を含め，これまでに数種類の DAA を開発した。また，PTV は薬物動態学的エンハンサーとして低用量のリトナビルと併用（以下「PTV/r」）した。

OBV 及び PTV は HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 に対してナノモル単位の in vitro 抗ウイルス活性を示す DAA であり，HCV ジェノタイプ 1 及びジェノタイプ 2 の持続感染の日本人被験者を対象にこれら DAA 2 剤の併用療法（オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル［以下「OBV/PTV/r」］）を開発中である。

国内では，HCV 感染患者のうち，約 70%が HCV ジェノタイプ 1 の感染者であり，残りが HCV ジェノタイプ 2 の感染者であるため，国内での開発には DAA 2 剤の併用療法を選択した。国内の HCV ジェノタイプ 1 感染患者の約 97%は HCV ジェノタイプ 1b の感染者である（Wu 2013）。HCV ジェノタイプ 2 感染患者については，約 3 分の 2 がジェノタイプ 2a であり，3 分の 1 がジェノタイプ 2b である（Chung 2010）。国内における DAA 2 剤の併用療法では，OBV 12.5 mg，PTV 75 mg 及びリトナビル 50 mg の固定用量の配合錠を 2 錠投与する。作用機序の異なる上記の 2 剤（NS5A 及び NS3/NS4A）を併用する目的は，両薬剤の抗ウイルス活性（単剤療法のリスクを軽減する）での服薬遵守率を改善し，持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）の達成率を向上させ，ウイルスの耐性化を高度に防止することである。

国内では，2015 年 9 月にジェノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎の適応で OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回 12 週間経口投与が承認された。本概要に示す有効性データに基づき，リバビリン（以下「RBV」）併用下での DAA 2 剤の 16 週間投与について，HCV ジェノタイプ 2 感染での一部変更承認申請を行う。

国内では HCV ジェノタイプ 2 に対する臨床開発として，HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人成人患者を対象に RBV 併用下での DAA 2 剤の併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回）の 12 週間又は 16 週間投与する第 III 相試験（M14-153 試験）を計画し，その安全性及び有効性を評価した（表 2.7.3-1）。また，第 III 相試験の用法・用量を設定する際の成績として日本人被験者を対象とした第 II 相試験（M12-536 試験）（表 2.7.3-1）及び参考資料とした海外前期第 II 相試験（M12-998 試験）（表 2.7.3-2）も，本申請資料に含めた。

**評価資料**

第 III 相試験の M14-153 試験では，HCV ジェノタイプ 2 に持続感染した日本人成人患者（代償性肝硬変の認められる患者を含む）の未治療例及びインターフェロン（以下「IFN」）製剤による既治療例に，RBV（体重に基づく用量）併用下で固定用量の OBV/PTV/r（25/150/100 mg）配合錠を 1 日 1 回 12 週間又は 16 週間投与し，有効性及び安全性を評価した（表 2.7.3-1）。本

試験では，投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）を有効性の主要評価項目に設定した。

第 II 相試験の M12–536 試験では，肝硬変の認められない日本人被験者のペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV による既治療例を対象に，2 用量の DAA 2 剤併用療法（OBV 25 mg の 1 日 1 回投与，PTV/r（100/100 mg 又は 150/100 mg の 1 日 1 回投与）のどちらかを，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では 12 週間行い，安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価し（表 2.7.3-1），本概要の第 III 相試験での用法・用量設定の妥当性について示した。本試験で使用した治験薬は配合錠ではなく，PTV 錠，OBV 錠及びリトナビルカプセルをそれぞれ投与した。M12–536 試験では，投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）を有効性の主要評価項目に設定し，SVR12 を副次的評価項目とした。

**参考資料**

海外で実施した前期第 II 相試験の M12-998 試験では，HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 に感染した肝硬変の認められない未治療例を対象に，RBV（体重に基づく用量）併用又は非併用下で OBV（25 mg）及び PTV/r（200/100 mg）を併用投与し，抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を評価した（表 2.7.3-2）。本試験では，SVR12 を副次的評価項目に設定した。治験薬は配合錠ではなく，PTV 錠，OBV 錠，RBV 錠及びリトナビルカプセルをそれぞれ投与した。

いずれの臨床試験も，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（ICH），医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及びヘルシンキ宣言の倫理的概念に従い実施した。規制当局のガイダンス及び科学的助言（1.2 項）を開発計画に反映し，申請時に適切なデータが得られることを確実にした。

表 2.7.3-1. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>投与期間/<br>状況<br>（資料番号） | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録被験者数/<br>登録目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録被験者数/<br>完了被験者数 | 性別：<br>男性 / 女性<br>年齢の中央値<br>(範囲) | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 III 相試験 | | | | | | | | |
| M14–153 試験/48 施設/国内/<br>12 週間又は 16 週間/<br>継続中[a]<br>（5.3.5.2-1） | 2014 年 1 月 14 日<br>登録継続中[a]<br>2015 年 4 月 7 日[b]<br>171 名 / 150 名 | ランダム化，非盲検 | 投与群 A：OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + RBV を 12 週間経口投与。<br>投与群 B：OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回投与 + RBV を 16 週間経口投与。 | HCV GT2 に感染した肝硬変の認められない日本人患者の未治療例を対象として，RBV 併用下での OBV/PTV/r の 12 週間又は 16 週間投与終了後の SVR12 達成率を，pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて，臨床的に適切な閾値と比較する。また，HCV GT2 に感染した日本人患者に，RBV 併用下で DAA 2 剤を 12 週間又は 16 週間投与したときの安全性を評価する。 | 投与群 A：<br>85 名 /<br>73 名<br>投与群 B：<br>86 名 /<br>71 名 | 投与群 A：<br>45 名 /40 名<br>60 (19 – 75)<br>投与群 B：<br>38 名 /48 名<br>59 (27 – 76) | HCV GT2 に感染した 18–75 歳の日本人成人患者の IFN 製剤による未治療例及び既治療例（代償性肝硬変患者を含む）。 | 肝硬変の認められない未治療例での SVR12：<br>1) 投与群 B の臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。投与群 B の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合，優越性が示されたこととする。<br>2) 投与群 A の臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合，優越性が示されたこととする。 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>投与期間/<br>状況<br>（資料番号） | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録被験者数/<br>登録目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録被験者数/<br>完了被験者数 | 性別：<br>男性 / 女性<br>年齢の中央値<br>(範囲) | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 II 相試験 | | | | | | | | |
| M12–536 試験/18 施設/国内/<br>12 週間又は 24 週間/<br>完了<br>（5.3.5.2-2） | 2012 年 7 月 24 日<br>登録完了<br>2014 年 5 月 14 日<br>110 名 /96 名 | ランダム化，非盲検，並行群間 | コホート 1 (HCV GT1b) ：<br>投与群 1：OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。<br>投与群 2：OBV 25 mg + PTV/r150/100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。<br>投与群 3：OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。<br>投与群 4：OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 | HCV GT1b 又は GT2 に感染した日本人成人患者を対象に，PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg 又は PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg を GT1b では 12 週間又は 24 週間，HCV GT2 では 12 週間併用したときの，安全性及び抗ウイルス活性 (SVR24) を評価する。 | 投与群 1：<br>18 名 /<br>18 名<br>投与群 2：<br>18 名 /<br>17 名<br>投与群 3：<br>19 名 /<br>18 名<br>投与群 4：<br>18 名 /<br>18 名<br>投与群 5：<br>19 名 /<br>12 名<br>投与群 6：<br>18 名 /<br>17 名 | 投与群 1：<br>10 名 / 8 名<br>59.5 (24 – 70)<br>投与群 2：<br>11 名 / 7 名<br>58.5 (33 – 72)<br>投与群 3：<br>7 名 / 12 名<br>63.0 (46 – 72)<br>投与群 4：<br>8 名 / 10 名<br>59.0 (31 – 69)<br>投与群 5：<br>7 名 / 12 名<br>65.0 (46 – 74)<br>投与群 6：<br>8 名 / 10 名<br>65.5 (49 – 71) | HCV GT1b (既治療の無反応例又は部分反応例) 及び HCV GT2 (既治療の無反応例，部分反応例又は再燃例) に感染した肝硬変の認められない日本人成人患者で pegIFN/RBV による既治療例。 | 治験薬を投与した全被験者での SVR24 達成率。 |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>投与期間/<br>状況<br>（資料番号） | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録被験者数/<br>登録目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録被験者数/<br>完了被験者数 | 性別：<br>男性 / 女性<br>年齢の中央値<br>(範囲) | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M12-536 試験 (続き) | | | コホート 2 (HCV GT2) ：<br>投与群 5：OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。<br>投与群 6：OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 | | | | | |

DAA 2 剤 = 直接作用型抗ウイルス薬，GT2 = ジェノタイプ 2，HCV = C 型肝炎ウイルス，IFN = インターフェロン，pegIFN = ペグインターフェロン，RBV = リバビリン，SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 = 治験薬の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR24 = 治験薬の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満）

a. 本概要では，データベースロック時点の状況を示した。

b. 治験薬の投与終了後 24 週時の解析で評価した最後の被験者の最終来院日を示した。

表 2.7.3-2. 臨床的有効性試験の要約（参考資料）

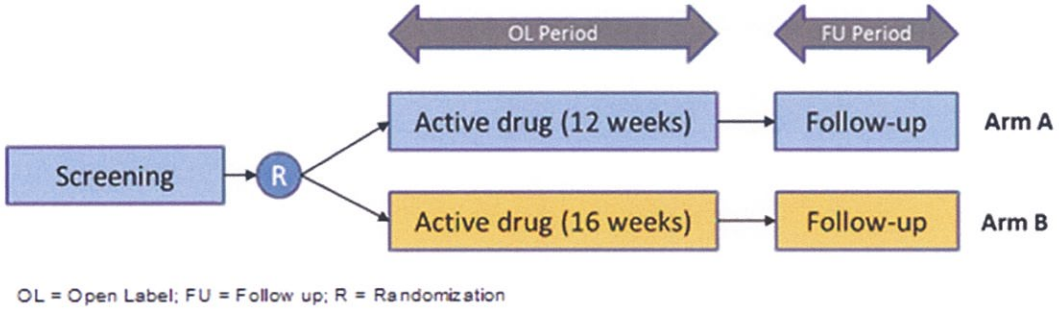
| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>投与期間/<br>状況<br>（資料番号） | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録被験者数/<br>登録目標被験者数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録被験者数/<br>完了被験者数 | 性別：<br>男性 / 女性<br>年齢の中央値<br>(範囲) | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M12–998 試験/15 施設/米国/12 週間/完了<br>（5.3.5.2-4/ref） | 2011 年 9 月 23 日<br>登録完了<br>2013 年 5 月 31 日<br>61 名 / 60 名 | 非盲検，<br>2 群逐次 | 投与群 1：OBV 25 mg + PTV/r 200/100 mg を 1 日 1 回経口投与 + RBV 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与。<br>コホート I：HCV GT1<br>コホート II：HCV GT2<br>コホート III：HCV GT3<br>投与群 2：OBV 25 mg + PTV/r 200/100 mg を 1 日 1 回経口投与。<br>コホート IV：HCV GT1<br>コホート V：HCV GT2<br>コホート VI：HCV GT3 | HCV GT1，2 又は 3 に感染した成人患者の未治療例を対象として，非絶食下かつ RBV 併用又は非併用下で PTV/r 及び OBV を 12 週間併用投与したときの安全性及び抗ウイルス活性（投与 4 週時かつ投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満の被験者の割合）を検討する。 | 投与群 1<br>コホート<br>I：10 名 / 10 名<br>II：10 名 / 10 名<br>III：10 名 / 8 名<br>投与群 2<br>コホート<br>IV：10 名 / 10 名<br>V：10 名 / 8 名<br>VI：11 名 / 3 名 | 投与群 1<br>コホート<br>I：2 名 / 8 名<br>50.0 (22 – 58)<br>II：8 名 / 2 名<br>51.5 (37 – 64)<br>III：7 名 / 3 名<br>35.5 (23 – 61)<br>投与群 2<br>コホート<br>IV：3 名 / 7 名<br>45.0 (36 – 56)<br>V：7 名 / 3 名<br>58.0 (27 – 65)<br>VI：7 名 / 4 名<br>54.0 (36 – 58) | HCV GT1，2 又は 3 に感染した 18–65 歳の成人患者（男女）の未治療例。 | 治験薬を投与された全被験者のうち，投与 4 週時及び投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合。 |

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

### 2.7.3.1.2 国内第 III 相試験：M14-153 試験のデザイン

M14-153 試験の試験デザインの要約を表 2.7.3-1 に示す。本試験は，代償性肝硬変の認められる被験者を含め，HCV ジェノタイプ 2 に持続感染した成人患者の未治療例及び既治療例を対象とし，RBV（体重に基づく用量）併用下での OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 12 週間又は 16 週間投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相，ランダム化，非盲検，多施設共同試験であり，現在も継続中である（図 2.7.3-1）。

図 2.7.3-1. 試験デザイン（M14-153 試験）




OL = 非盲検，FU = 後観察期，R = ランダム化

HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人患者の未治療例及び既治療例合計約 150 名（約 50 施設）を以下の 2 投与群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。

- 投与群 A：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与+ RBV*を 12 週間投与
- 投与群 B：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与+ RBV*を 16 週間投与

*： RBV の添付文書に従い，体重に基づく 1 日量の RBV（400 mg から 1000 mg）を 2 回に分けて投与した。

肝硬変の有無（肝硬変なし，代償性肝硬変あり）を層別因子としてランダム化した。肝硬変が認められない被験者に対しては，治療歴（未治療例，IFN 製剤による治療の既治療例）も層別因子とし，更に既治療例に対しては，IFN 製剤による前治療時の効果（無効例，再燃例又は IFN 製剤による前治療での不耐容例）も層別因子とした。

肝硬変が認められない未治療例を約 80 名，肝硬変が認められない既治療の被験者を約 60 名，肝硬変が認められる被験者約 10 名をランダム化する計画であった。また，既治療の被験者では，無効例の約 10 名，再燃例の約 30 名及び IFN 製剤による治療に不耐容例の約 20 名をランダム化する計画であった。

治験薬を 1 回以上投与した被験者に投与終了後 48 週間の後観察を行い，安全性，HCV RNA 量，並びにウイルス耐性変異の発現及び / 又は持続を評価した。

治験実施計画書で規定した主要解析は，本試験に組入れられ，治験薬の投与終了後 12 週時の来院を完了した，又は試験を中止した被験者に対して行った。2 回目の解析は，本試験に組入れられ，治験薬の投与終了後 24 週時の来院を完了した，又は試験を中止した被験者に対して行った。 本概要には，予定した 2 回目の解析（全被験者を対象とした治療期開始時から投与終了後 24 週時まで）で得られたデータを示す。

主要評価項目は次のとおり設定した。

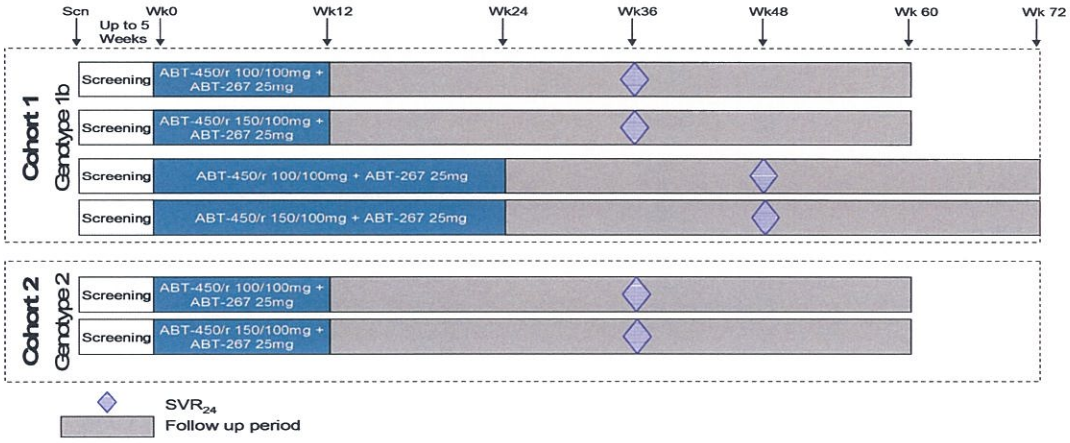
1. SVR12：投与群 B（16 週間投与群）の肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。投与群 B の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合，優越性が示されたこととする。
2. SVR12：投与群 A（12 週間投与群）の肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，臨床的に適切な閾値に対する優越性を検証する。投与群 A の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合，優越性が示されたこととする。

第 I 種の過誤を防ぐために，有意水準は階層的に順位づけして調整し 5%に設定した。閾値の算出方法は，M14-153 試験 CSR 9.5.3.2 項に記載した。

#### 2.7.3.1.3 国内第 II 相試験：M12-536 試験のデザイン

M12–536 試験の試験デザインの要約を表 2.7.3-1 に示す。本試験では，ジェノタイプ別に 2 コホートを設定し，両コホートとも非盲検下で治験薬を投与した。コホート 1 には HCV ジェノタイプ 1b 感染患者を，コホート 2 には HCV ジェノタイプ 2 感染患者を組入れた。コホート 1 では 4 投与群を設定し，これらの投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比でランダム化を行った。コホート 1 の各投与群に pegIFN/RBV による前治療の部分反応例及び無反応例（5 名以上）を組入れた（表 2.7.3-3）。コホート 2 では 2 投与群を設定し，HCV ジェノタイプ 2 に感染した pegIFN/RBV による前治療の無反応例，部分反応例及び再燃例を組入れた。コホート 2 では，前治療時の効果（無反応例，部分反応例及び再燃例）に基づいて被験者を層別し，1：1 の比率で投与群 5（PTV 100 mg の DAA 2 剤投与）又は投与群 6（PTV150 mg の DAA 2 剤投与）のいずれかにランダム化を行った。本試験に組入れたすべての被験者に 48 週間の後観察を行い，HCV RNA 量，ウイルス耐性変異の発現及び / 又は持続を評価した。本概要では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の有効性データを主に示す。本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示す。

図 2.7.3-2. 試験デザイン（M12-536 試験）




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

表 2.7.3-3. M12-536 試験の投与群（コホートごと）

| コホート | 被験者集団 | 投与群 | ジェノタイプ | 目標被験者数 | 投与量及び投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 無反応例<br>部分反応例 | 1 | 1b | 16 名以上 | OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg の 12 週間投与 |
| | | 2 | 1b | 16 名以上 | OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg の 12 週間投与 |
| | | 3 | 1b | 16 名以上 | OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg の 24 週間投与 |
| | | 4 | 1b | 16 名以上 | OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg の 24 週間投与 |
| 2 | 無反応例<br>部分反応例<br>再燃例 | 5[a] | 2 | 16 名以上 | OBV 25 mg と PTV/r 100/100 mg の 12 週間投与 |
| | | 6[a] | 2 | 16 名以上 | OBV 25 mg と PTV/r 150/100 mg の 12 週間投与 |

OBV = オムビタスビル，pegIFN = ペグインターフェロン，PTV = パリタプレビル，r = リトナビル，RBV = リバビリン

a. 本概要では，投与群 5 及び 6 のデータを示した。

注：pegIFN/RBV 既治療例のみを対象とした。

本試験の有効性主要評価項目は，各投与群での治験薬を投与した被験者に対する SVR24（治験薬の投与終了後 24 週時点の HCV RNA 量の定量下限［以下「LLOQ」］未満への低下）が認められた被験者の割合（百分率）とし，副次的評価項目として SVR12 を評価した。

### 2.7.3.1.4 海外前期第 II 相試験：M12-998 試験のデザイン

M12–998 試験の試験デザインの要約を表 2.7.3-2 に示す。本試験では HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染患者の未治療例を 2 投与群（投与群 1 及び 2）に逐次組入れ（表 2.7.3-4），すべての被験者に OBV（25 mg の 1 日 1 回投与）及び PTV/r（200/100 mg）を RBV 併用下（投与群 1）又は非併用下（投与群 2）で 12 週間投与した。本概要では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者（コホート II 及び V）の有効性データのみを評価する。本試験の試験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-4. M12-998 試験の投与群（コホートごと）

| 投与群 | コホート | ジェノタイプ | 被験者数 | 投与量及び投与期間 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | I | 1 | 10 | OBV 25 mg の 1 日 1 回投与及び PTV/r 200 mg 以下 /100 mg の 1 日 1 回投与，並びに RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg の 1 日 2 回経口投与 |
| | II[b] | 2 | 10 | OBV 25 mg の 1 日 1 回投与及び PTV/r 200 mg 以下 /100 mg の 1 日 1 回投与，並びに RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg の 1 日 2 回経口投与 |
| | III | 3 | 10 | OBV 25 mg の 1 日 1 回投与及び PTV/r 200 mg 以下 /100 mg の 1 日 1 回投与，並びに RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg の 1 日 2 回経口投与 |
| 2 | IV | 1 | 10 | OBV 25 mg の 1 日 1 回投与及び PTV/r 200 mg 以下 /100 mg の 1 日 1 回投与 |
| | V[b] | 2 | 10 | OBV 25 mg の 1 日 1 回投与及び PTV/r 200 mg 以下 /100 mg の 1 日 1 回投与 |
| | VI | 3 | 10 | OBV 25 mg の 1 日 1 回投与及び PTV/r 200 mg 以下 /100 mg の 1 日 1 回投与 |

OBV = オムビタスビル，PTV = パリタプレビル，r = リトナビル，RBV = リバビリン

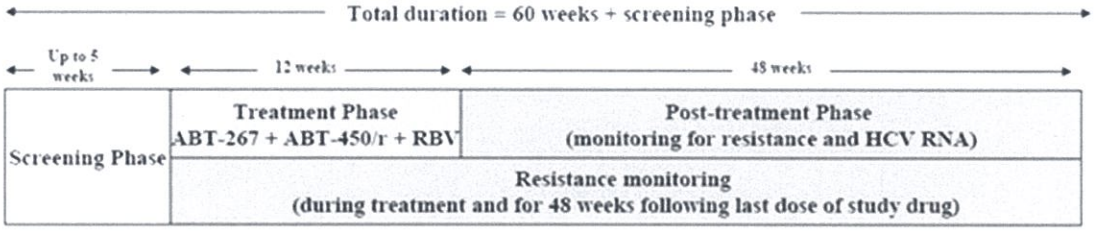
a. RBV の 1 日量は 1000 mg（体重 75 kg 未満の場合）又は 1200 mg（体重 75 kg 以上の場合）で，1 日 2 回経口投与した。

b. 本概要では，コホート II 及び V のデータを示した。

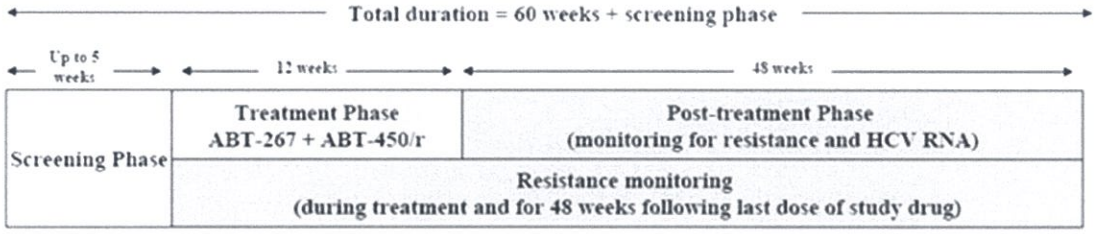
注：PTV の用量は，評価時点で利用できる安全性データに基づいて，治験依頼者は 150 mg 又は 100 mg に減量可能であったが，すべての被験者の用量は 200 mg であった。

図 2.7.3-3. 試験デザイン（M12-998 試験）

投与群 1




投与群 2




ABT-267 = オムビタスビル，ABT-450/r = パリタプレビル/リトナビル，HCV = C 型肝炎ウイルス，RBV = リバビリン

有効性の主要評価項目は，投与 4 週時及び投与 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満であった被験者の割合（百分率）とし，副次的評価項目として SVR12 を評価した。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内第 III 相試験の M14-153 試験では HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人被験者を対象に RBV 併用下の OBV/PTV/r の有効性を評価した。国内第 II 相試験の M12-536 試験及び参考試験である海外第 II 相試験の M12-998 試験（HCV ジェノタイプ 1，ジェノタイプ 2 及びジェノタイプ 3 感染被験者での DAA 2 剤 ± RBV）は，第 III 相試験の用法・用量の選択の妥当性を示した。

#### 2.7.3.2.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験

##### 2.7.3.2.1.1 ベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び被験者の内訳

M14-153 試験では，日本人被験者合計 171 名にランダム化を行い，治験薬を投与した。治験薬の投与を完了した被験者の割合は，RBV 併用下で OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与する群（投与群 A）と RBV 併用下で OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回 16 週間投与する群（投与群 B）で同程度であった（表 2.7.3-5）。治験薬の投与を中止した被験者は，投与群 A

で 14.1%（12/85 名），投与群 B で 17.4%（15/86 名）であった。投与群 B の 1 名が，RBV の安全性の管理のためにすべての治験薬の投与を中断（約 1 日）した（M14-153 試験 CSR Table 14.1__1.5）。

最も多かった治験薬の投与中止理由は，両投与群ともにウイルス学的治療不成功（12 週間投与群：10.6%［9/85 名］，16 週間投与群：15.1%［13/86 名］）であった。その他の投与中止理由は，同意撤回（12 週間投与群：2.4%［2/85 名］，16 週間投与群：2.3%［2/86 名］）及び「その他」（投与群 A の 1 名）であった（M14-153 試験 CSR Table 14.1__1.2.1，Appendix 16.2__1.1）。「その他」は，投与 1 日の投与前に採取した検体で β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン値の上昇であり，この上昇は治験薬の投与開始 10 日前に発現した自然流産に関連するものと判断された（M14-153 試験 CSR Appendix 16.2__1.1）。有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

本試験は継続中であり，すべての被験者に投与終了後 48 週間の後観察を行い，安全性，HCV RNA 量，並びにウイルス耐性変異の発現及び / 又は持続を評価している。本申請のデータベースロック時点で，投与群 A の 8 名及び投与群 B の 6 名が試験を完了し，各群 1 名が同意撤回により試験を中止した。

表 2.7.3-5. M14-153 試験の被験者の内訳（全被験者，安全性解析対象集団）

| 被験者の内訳，n（%） | 投与群 A<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>12 週間投与<br>N = 85 | 投与群 B<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>16 週間投与<br>N = 86 | 全被験者<br>N = 171 |
|---|---|---|---|
| ランダム化例 | 85 (100) | 86 (100) | 171 (100) |
| 治験薬の投与例 | 85 (100) | 86 (100) | 171 (100) |
| 治験薬の投与状況 | | | |
| 治験薬の投与終了例 | 73 (85.9) | 71 (82.6) | 144 (84.2) |
| 治験薬の投与中止例 [a] | 12 (14.1) | 15 (17.4) | 27 (15.8) |
| 安全性管理のための治験薬の投与中断例 | 0 | 1 (1.2) | 1 (0.6) |
| 試験の継続状況 | | | |
| 完了例 | 8 | 6 | 14 |
| 中止例 [b] | 1 | 1 | 2 |
| 継続例 | 76 | 79 | 155 |
| 主な治験薬の投与中止理由 | 12 (14.1) | 15 (17.4) | 27 (15.8) |
| 有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 同意の撤回 | 2 (2.4) | 2 (2.3) | 4 (2.3) |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 0 |
| 治験実施計画書不遵守 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス学的治療不成功 | 9 (10.6) | 13 (15.1) | 22 (12.9) |
| その他 [c] | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |

DAA 2 剤 + RBV = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），RBV = リバビリン

a. 治験薬の 12 週間投与（投与群 A）又は 16 週間投与（投与群 B）を完了しなかったすべての被験者を計数した。

b. 両被験者とも同意撤回により試験参加を中止した。

c. 「その他」（被験者番号 22104）の理由について，治験責任医師から「投与 1 日の投与前にみられた β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン値異常による投与中止で，当該異常値は治験薬の投与開始 10 日前に発現した自然流産に関連するものと判断される」との情報が得られた。

注：中間解析（データカットオフ日：2015 年 4 月 20 日）

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__1.1, Table 14.1__1.2.1, Table 14.1__1.2.2, Appendix 16.2__1.1

ベースラインの人口統計学的特性及び他の特性（性別，年齢，体重及び体容量指数）では，統計学的に有意な群間差は認められなかった。全被験者のうち，女性は 51.5%で，年齢の中央値は 59 歳であり，65 歳以上の被験者は 31.0%，体容量指数の中央値は 23.5 $kg/m^2$ であった（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6. M14-153 試験の人口統計学的特性（全被験者，安全性解析対象集団）

| 項目 | 投与群 A<br>DAA 2 剤 + RBV の<br>12 週間投与<br>N = 85 | 投与群 B<br>DAA 2 剤 + RBV の<br>16 週間投与<br>N = 86 | 全被験者<br>N = 171 |
|---|---|---|---|
| 性別，n（%） | | | |
| 女性 | 40 (47.1) | 48 (55.8) | 88 (51.5) |
| 男性 | 45 (52.9) | 38 (44.2) | 83 (48.5) |
| 年齢分布，n（%） | | | |
| 65 歳未満 | 56 (65.9) | 62 (72.1) | 118 (69.0) |
| 65 歳以上 | 29 (34.1) | 24 (27.9) | 53 (31.0) |
| 年齢（歳） | | | |
| 平均値（SD） | 58.3 (12.79) | 57.6 (10.48) | 58.0 (11.65) |
| 中央値 | 60 | 59 | 59 |
| 最小値–最大値 | 19 – 75 | 27 – 76 | 19 – 76 |
| 体重（kg） | | | |
| 平均値（SD） | 62.7 (12.22) | 60.6 (11.87) | 61.7 (12.05) |
| 中央値 | 62.2 | 60.9 | 61.4 |
| 最小値–最大値 | 40.3 – 91.2 | 31.5 – 94.9 | 31.5 – 94.9 |
| BMI 区分，n（%） | | | |
| 25 $kg/m^2$ 未満 | 58 (68.2) | 63 (73.3) | 121 (70.8) |
| 25 $kg/m^2$ 以上 | 27 (31.8) | 23 (26.7) | 50 (29.2) |
| BMI（$kg/m^2$） | | | |
| 平均値（SD） | 24.0 (3.34) | 23.3 (3.19) | 23.6 (3.28) |
| 中央値 | 23.6 | 23.2 | 23.5 |
| 最小値–最大値 | 16.5 – 34.0 | 12.9 – 30.9 | 12.9 – 34.0 |

BMI = 体容量指数，DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），SD = 標準偏差，RBV = リバビリン

注：分類変数については $\chi^2$ 検定で，連続変数については一元配置の分散分析で投与群 A と投与群 B との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__2.1，Table 14.1__2.2

各投与群のベースラインの疾患特性はおおむね類似していた（表 2.7.3-7）。ベースラインの疾患特性に関して，ベースラインの HOMA-IR が 3 mU × $mmol/L^2$ 未満の被験者又は 3 mU × $mmol/L^2$ 以上の被験者（12 週間投与群：13.0%［10/77 名］，16 週間投与群：2.4%［2/83 名］）の割合（$P = 0.011$）を除き，分類変数及び連続変数ともに，統計学的に有意な群間差は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.1__3.1）。

全被験者に対する既治療例の割合は 42.7%であり，既治療例のうち，無効例は 19.2%，再燃例は 47.9%，IFN 不耐容例は 32.9%であった（表 2.7.3-7）。代償性肝硬変の認められる被験者は 11

例（6.4%，投与群 A：5 名，投与群 B：6 名）であった。スクリーニング時の Lipa 2.0 アッセイにより，すべての被験者が HCV ジェノタイプ 2 感染患者であると同定された。ジェノタイプ 2 のサブタイプは，2.7.3.4.3.2 項に記載したとおり系統樹解析により同定した。各投与群の HCV サブタイプ別の被験者の割合は，HCV ジェノタイプ 2a（投与群 A：63.5%，投与群 B：59.3%）及び HCV ジェノタイプ 2b（投与群 A：35.3%，投与群 B：39.5%）ともに，同程度であった。

両投与群ともに，多くの被験者が IFN 製剤による治療の難治療例であり，ベースラインで高ウイルス量（ベースラインの HCV RNA 量が 100000 IU/mL 以上［5.0 $\log_{10}$ IU/mL 以上］）を示す被験者は全被験者の 91.2%，IL28B 遺伝子型が non-CC 型であった被験者は 24.0%，IFN 製剤による既治療例のうち，無効例は 19.2%であった（表 2.7.3-7）。また，肝硬変の認められない未治療例の 6.3%が IFN 治療不適格例，既治療例の 32.9%が IFN 不耐容例であり，IFN 製剤による治療に不適格と考えられた

表 2.7.3-7. M14-153 試験のベースラインの疾患特性（全被験者，安全性解析対象集団）

| 項目 | 投与群 A<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>12 週間投与<br>N = 85 | 投与群 B<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>16 週間投与<br>N = 86 | 全被験者<br>N = 171 |
|---|---|---|---|
| HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（LiPA 2.0 アッセイで同定）[a]，n（%） | | | |
| 2a/c | 11 (12.9) | 7 (8.1) | 18 (10.5) |
| 2b | 27 (31.8) | 32 (37.2) | 59 (34.5) |
| 判定不能 | 47 (55.3) | 47 (54.7) | 94 (55.0) |
| HCV ジェノタイプ及びサブタイプ（系統樹解析），n（%） | | | |
| 1a | 0 | 1 (1.2)[a] | 1 (0.6)[a] |
| 2a | 54 (63.5) | 51 (59.3) | 105 (61.4) |
| 2b | 30 (35.3) | 34 (39.5) | 64 (37.4) |
| 欠測 | 1 (1.2)[b] | 0 | 1 (0.6)[b] |
| IL28B 遺伝子型，n（%） | | | |
| CC 型 | 65 (76.5) | 65 (75.6) | 130 (76.0) |
| non-CC 型 | 20 (23.5) | 21 (24.4) | 41 (24.0) |
| CT 型 | 20 (23.5) | 16 (18.6) | 36 (21.1) |
| TT 型 | 0 | 5 (5.8) | 5 (2.9) |
| ベースラインでの HCV RNA 量（$\log_{10}$ IU/mL） | | | |
| 平均値（SD） | 6.47 (1.00) | 6.57 (0.87) | 6.52 (0.94) |
| 中央値 | 6.82 | 6.89 | 6.88 |
| 最小値–最大値 | 2.42 – 7.55 | 3.62 – 7.60 | 2.42 – 7.60 |
| ベースラインでの HCV RNA 量（IU/mL），n（%） | | | |
| 100000 未満 | 10 (11.8) | 5 (5.8) | 15 (8.8) |
| 100000 以上 | 75 (88.2) | 81 (94.2) | 156 (91.2) |
| 800000 未満 | 20 (23.5) | 19 (22.1) | 39 (22.8) |
| 800000 以上 | 65 (76.5) | 67 (77.9) | 132 (77.2) |
| 前治療の有無（IFN 製剤による治療），n（%） | | | |
| 未治療例 | 50 (58.8) | 48 (55.8) | 98 (57.3) |
| 既治療例 | 35 (41.2) | 38 (44.2) | 73 (42.7) |

| 項目 | 投与群 A<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>12 週間投与<br>N = 85 | 投与群 B<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>16 週間投与<br>N = 86 | 全被験者<br>N = 171 |
|---|---|---|---|
| IFN 製剤による前治療の効果（既治療例），n/N（%） | | | |
| 無効例 | 5/35 (14.3) | 9/38 (23.7) | 14/73 (19.2) |
| 再燃例 | 18/35 (51.4) | 17/38 (44.7) | 35/73 (47.9) |
| 不耐容例 | 12/35 (34.3) | 12/38 (31.6) | 24/73 (32.9) |
| IFN 製剤による治療の適格性（肝硬変の認められない未治療例），n/N（%） | | | |
| 適格例 | 44/50 (91.7) | 45/48 (95.7) | 89/98 (93.7) |
| 不適格例 | 4/50 (8.3) | 2/48 (4.3) | 6/98 (6.3) |
| ベースラインの IP-10（ng/L） | | | |
| 平均値（SD） | 323.2 (263.94) | 286.2 (192.02) | 303.9 (229.32) |
| 中央値 | 237.8 | 255.5 | 241.5 |
| 最小値–最大値 | 96.2 – 1716.4 | 74.2 – 1179.0 | 74.2 – 1716.4 |
| ベースラインの IP-10，n（%） | | | |
| < 600 ng/L | 73 (92.4) | 80 (93.0) | 153 (92.7) |
| ≥ 600 ng/L | 6 (7.6) | 6 (7.0) | 12 (7.3) |
| ベースラインの HOMA-IR（mU × mmol/L$^2$）[c] | | | |
| < 3, n/N (%) | 67/77 (87.0)* | 81/83 (97.6) | 148/160 (92.5) |
| ≥ 3, n/N (%) | 10/77 (13.0) | 2/83 (2.4) | 12/160 (7.5) |
| 欠測，n | 8 | 3 | 11 |
| ベースラインの肝線維化ステージ[c,d] | | | |
| F0 – F1, n/N (%) | 20/31 (64.5) | 19/33 (57.6) | 39/64 (60.9) |
| F2, n/N (%) | 3/31 (9.7) | 4/33 (12.1) | 7/64 (10.9) |
| F3, n/N (%) | 4/31 (12.9) | 4/33 (12.1) | 8/64 (12.5) |
| F4, n/N (%) | 4/31 (12.9) | 6/33 (18.2) | 10/64 (15.6) |
| 欠測，n | 54 | 53 | 107 |
| 肝硬変の有無 | | | |
| なし | 80 (94.1) | 80 (93.0) | 160 (93.6) |
| あり | 5 (5.9) | 6 (7.0) | 11 (6.4) |
| ベースラインの Child-Pugh スコア（肝硬変の認められる被験者），n/N（%） | | | |
| 5 | 3/5 (60.0) | 5/6 (83.3) | 8/11 (72.7) |
| 6 | 2/5 (40.0) | 1/6 (16.7) | 3/11 (27.3) |

| 項目 | 投与群 A<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>12 週間投与<br>N = 85 | 投与群 B<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>16 週間投与<br>N = 86 | 全被験者<br>N = 171 |
|---|---|---|---|
| ベースラインの肝脂肪変性 | | | |
| なし，n/N（%） | 9/16 (56.3) | 9/19 (47.4) | 18/35 (51.4) |
| 軽度，n/N（%） | 4/16 (25.0) | 9/19 (47.4) | 13/35 (37.1) |
| 中等度，n/N（%） | 3/16 (18.0) | 1/19 (5.3) | 4/35 (11.4) |
| 欠測，n | 69 | 67 | 136 |
| ベースラインの血小板数（$\times 10^9$/L）（肝硬変の認められない被験者），n（%） | | | |
| 60 未満 | 0 | 0 | 0 |
| 60 以上 90 未満 | 1 (1.2) | 0 | 1 (0.6) |
| 90 以上 120 未満 | 5 (5.9) | 5 (5.8) | 10 (5.8) |
| 120 以上 150 未満 | 5 (5.9) | 13 (15.1) | 18 (10.5) |
| 150 以上 | 74 (87.1) | 68 (79.1) | 142 (83.0) |
| ベースラインの血小板数（$\times 10^9$/L）（肝硬変の認められる被験者），n（%） | | | |
| 60 未満 | 0/5 | 0/6 | 0/11 |
| 60 以上 90 未満 | 1/5 (20.0) | 0/6 | 1/11 (9.1) |
| 90 以上 120 未満 | 2/5 (40.0) | 2/6 (33.3) | 4/11 (36.4) |
| 120 以上 | 2/5 (40.0) | 4/6 (66.7) | 6/11 (54.5) |
| 注射薬物中毒の病歴，n（%） | | | |
| なし | 80 (94.1) | 84 (97.7) | 164 (95.9) |
| あり | 5 (5.9) | 2 (2.3) | 7 (4.1) |
| ベースラインの肝庇護薬の使用，n（%） | | | |
| なし | 41 (48.2) | 50 (58.1) | 91 (53.2) |
| あり | 44 (51.8) | 36 (41.9) | 80 (46.8) |

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV = C 型肝炎ウイルス，HOMA-IR = インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル，IFN = インターフェロン，IL28B =インターロイキン 28B，IP-10 = インターフェロンγ誘導たん白 10，r = リトナビル，RBV = リバビリン，SD =標準偏差

* 投与群 A と投与群 B の比較で統計学的有意差あり（$\chi^2$ 検定，有意水準 $P = 0.05$）

a. スクリーニング時の HCV ジェノタイプ及びサブタイプの同定には LiPA 2.0 アッセイを使用した。1 名の被験者（被験者番号 20905）はスクリーニング時の LiPA 2.0 アッセイにより HCV ジェノタイプ 2 と同定されたが，その後に実施された系統樹解析により HCV ジェノタイプ 1a であることが明らかとなった。

b. 1 名の被験者（被験者番号 20301）は，ベースラインの HCV RNA 量が 1000 IU/mL 未満であったために系統樹解析を実施できなかった。

c. 欠測値でない値を分母として百分率を算出した。

d. 血清検体による慢性肝炎と肝硬変の判別式の結果から肝硬変の有無を判定した合計 107 名の被験者については，同判別式で Metavir スコアの F0 から F3 を判別できないため欠測として扱った。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__3.1, Table 14.1__3.2, Table 14.2__6.11.1

### 2.7.3.2.1.2 有効性の結果

M14-153 試験の有効性の結果の詳細を M14-153 試験 CSR 11.4.1 項に示す。本試験の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の要約を表 2.7.3-24 に示す。

ランダム化を行い治験薬投与したすべての被験者を，intent-to-treat 集団（以下「ITT 集団」）とした（N = 171）。有効性主要解析対象集団（N = 95）は，ITT 集団のうち，肝硬変の認められない未治療例のすべての被験者とした。

#### 2.7.3.2.1.2.1 治験薬の投与終了後 12 週時のウイルス学的反応

有効性主要解析対象集団での SVR12 達成率は，投与群 B で 91.5%（43/47 名，95%信頼区間［以下「CI」］：83.5%–99.5%），投与群 A で 75%（36/48 名，95%CI：62.8%–87.2%）であった（表 2.7.3-8）。信頼区間下限は，投与群 B で 67%（優越性の閾値）を上回ったが，投与群 A では上回らなかった。したがって，DAA 2 剤 + RBV を 16 週間併用投与した場合の SVR12 達成率のみが，臨床的に適切な閾値（ヒストリカルコントロールとした肝硬変の認められない未治療例での pegIFN/RBV の SVR 達成率に基づく）に対して優越性を示した。

有効性主要解析対象集団で SVR12 を達成しなかった被験者は，投与群 A で 25.0%（12/48 名），投与群 B で 8.5%（4/47 名）であった。投与群 A で SVR12 を達成しなかった 12 名のうち，4 名は治療中のウイルス学的治療不成功となり，3 名は治験薬の投与中止により SVR12 未達成となり，残り 5 名は投与終了後 12 週までに再燃が認められた。これらの被験者では投与期間は 12 週間よりも長ければベネフィットがあった可能性が考えられた。したがって，実質的にウイルス学的治療不成功となった被験者は，投与群 A の有効性主要解析対象集団の 18.8%（9/48 名）であった。

投与群 B の有効性主要解析対象集団で SVR12 を達成しなかった 4 名は，いずれも治療中のウイルス学的治療不成功となったため，16 週間を超える投与でも SVR12 を達成できなかったと考えられる。投与群 B では治験薬の投与中止及び再燃により SVR12 未達成となった被験者は認められなかった。したがって，ウイルス学的治療不成功となった被験者は実質的に，投与群 B の有効性主要解析対象集団の 8.5%（4/47 名）であった。

表 2.7.3-8. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）及び無効の理由（有効性主要解析対象集団）

| | 有効性主要解析対象集団 [a] | |
|---|---|---|
| ウイルス学上の所見 | 投与群 A<br>DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与<br>N = 48 | 投与群 B<br>DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与<br>N = 47 |
| SVR12 | | |
| n/N (%) | 36/48 (75.0) | 43/47 (91.5) |
| 95%CI [b] | 62.8, 87.2 | 83.5, 99.5 |
| pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づく閾値 [c] | 67% | |
| SVR12 を達成しなかった理由の区分，n/N（%） | | |
| SVR12 を達成しなかった被験者 | 12/48 (25.0) | 4/47 (8.5) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [d] | 4/48 (8.3) | 4/47 (8.5) |
| ウイルス学的リバウンド | 4/48 (8.3) | 4/47 (8.5) |
| HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 | 0/48 | 0/47 |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [e] | 5/41 (12.2) | 0/43 |
| 治験薬の投与中止 | 3/48 (6.3) | 0/47 |
| SVR12 データの欠測 | 0/48 | 0/47 |

CI = 信頼区間，DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV：C 型肝炎ウイルス，LLOQ = 定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），pegIFN = ペグインターフェロン，RBV = リバビリン，SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 = 治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. ITT 集団のうち，肝硬変の認められない未治療例を有効性主要解析対象集団とした。

b. 95%CI は，二項分布の正規近似を用いて算出した。

c. 閾値は，HCV ジェノタイプ 2 に感染した肝硬変の認められない未治療例での pegIFN/RBV の SVR 達成率に基づいて設定した。投与群 A 又は投与群 B の SVR12 達成率の 95%信頼区間下限がこの値を上回った場合，当該投与群で優越性が示されたこととした。

d. 治療中のウイルス学的治療不成功は，ウイルス学的リバウンド（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが認められた，又は治療中の任意の時点で HCV RNA 量の最低値からの増加［最低値と比べ 1 $\log_{10}$ IU/mL を上回る高値］が認められた）となった場合，又は治療を 6 週間以上行ったが HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成（治療中の HCV RNA 量がいずれも LLOQ 以上）となった場合と定義した。

e. 投与終了後 12 週までの再燃は，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。治験薬の投与終了時点は，投与群 A では治験薬の投与開始から 77 日以上経過した時点，投与群 B では 105 日以上経過した時点とした。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.2__1.1，Table 14.2__1.2

有効性主要解析対象集団での治験薬投与終了後のウイルス学的反応の結果の欠測データを補完した感度分析においても，主要解析との一貫性が確認された（M14-153 試験 CSR 11.4.1.2 項）。

ITT 集団の被験者全体，肝硬変の認められない被験者全体，有効性主要解析対象集団（肝硬変の認められない未治療例）及び治験実施計画書で規定したその他の部分集団における SVR12 達成率の要約を表 2.7.3-9 に示す。前治療無効例や IFN 製剤による治療での不耐容例など，多くの部分集団が，IFN 製剤による治療の難治療例と考えられる集団又は治療選択肢が限られている集団であった。

肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率は，既治療例より未治療例で高く，投与群 A より投与群 B でおおむね高かった。肝硬変の認められない既治療例の各部分集団での SVR12 達成率は，IFN 製剤による前治療での再燃例で最も高く，投与群 A より投与群 B でおおむね高かった。

表 2.7.3-9. M14-153 試験でのウイルス学的反応（SVR12）（部分集団ごと，ITT 集団）

| | SVR12 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 投与群 A<br>DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与<br>N = 85 | | 投与群 B<br>DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与<br>N = 86 | |
| 部分集団 | n/N (%) | 95%CI [a] | n/N (%) | 95%CI [a] |
| 全被験者 | 62/85 (72.9) | 62.7, 81.2 | 70/86 (81.4) | 71.9, 88.2 |
| 肝硬変の認められない被験者 | 58/80 (72.5) | 61.9, 81.1 | 68/80 (85.0) | 75.6, 91.2 |
| 肝硬変の認められない未治療例 [b] | 36/48 (75.0) | 61.2, 85.1 | 43/47 (91.5) | 80.1, 96.6 |
| 肝硬変の認められない既治療例 | 22/32 (68.8) | 51.4, 82.0 | 25/33 (75.8) | 59.0, 87.2 |
| 再燃例 | 12/15 (80.0) | 54.8, 93.0 | 15/16 (93.8) | 71.7, 98.9 |
| 無効例 | 2/5 (40.0) | 11.8, 76.9 | 3/6 (50.0) | 18.8, 81.2 |
| IFN 製剤による不耐容例 | 8/12 (66.7) | 39.1, 86.2 | 7/11 (63.6) | 35.4, 84.8 |
| 肝硬変の認められる被験者 | 4/5 (80.0) | 37.6, 96.4 | 2/6 (33.3) | 9.7, 70.0 |

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV = C 型肝炎ウイルス，IFN = インターフェロン，ITT 集団 = ランダム化を行い治験薬投与したすべての被験者集団，LLOQ = 定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），RBV = リバビリン，SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 = 治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. Wilson スコア法で 95%CI を算出した。

b. ITT 集団のうち，肝硬変の認められない未治療例を有効性主要解析対象集団とした。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.2__2.3

#### 2.7.3.2.1.2.2 SVR12 を達成しなかった理由

ITT 集団で SVR12 を達成しなかった被験者は，投与群 A で 27.1%（23/85 名），投与群 B で 18.6%（16/86 名）であった。投与群間で SVR12 達成率に差が生じた理由は，投与終了後 12 週までの再燃率が投与群 A で 10.1%，投与群 B で 0%であったためであった（表 2.7.3-10）。ウイルス学的治療不成功に関連する要因は 2.7.3.2.1.2.3 項に示す。

すべての被験者が治験薬の服薬遵守が良好であると判断されたため，服薬遵守不良によりウイルス学的治療不成功となった被験者はなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.1__7.1，Table 14.1__7.2）。

肝硬変の認められる被験者で SVR12 を達成しなかった被験者は，投与群 A で 1 名（20.0%），投与群 B で 4 名（66.7%）であった（表 2.7.3-10）。治療中のウイルス学的治療不成功の割合は，投与群 A で 20.0%（1/5 名），投与群 B で 50.0%（3/6 名）であった。投与終了後 12 週までの再燃は認められなかった。肝硬変の認められる被験者で SVR12 を達成しなかった理由（治療中のウイルス学的治療不成功以外）は，治験薬の投与中止（投与群 A：該当例なし，投与群 B：1/6 名［16.7%］）であった。

表 2.7.3-10. M14-153 試験で SVR12 を達成しなかった理由（部分集団ごと，ITT 集団の全被験者）

| 理由の区分，n/N（%） | 投与群 A<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>12 週間投与<br>N = 85 | 投与群 B<br>DAA 2 剤+ RBV の<br>16 週間投与<br>N = 86 |
|---|---|---|
| 全被験者 | | |
| SVR12 を達成しなかった被験者 | 23/85 (27.1) | 16/86 (18.6) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [a] | 13/85 (15.3) | 14/86 (16.3) |
| ウイルス学的リバウンド [a] | 13/85 (15.3) | 13/86 (15.1) |
| HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a] | 4/85 (4.7) | 4/86 (4.7) |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [b] | 7/69 (10.1) | 0/70 |
| 治験薬の投与中止 | 3/85 (3.5) | 2/86 (2.3) |
| 肝硬変の認められない被験者 | | |
| SVR12 を達成しなかった被験者 | 22/80 (27.5) | 12/80 (15.0) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [a] | 12/80 (15.0) | 11/80 (13.8) |
| ウイルス学的リバウンド [a] | 12/80 (15.0) | 10/80 (12.5) |
| HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a] | 3/80 (3.8) | 3/80 (3.8) |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [b] | 7/65 (10.8) | 0/68 |
| 治験薬の投与中止 | 3/80 (3.8) | 1/80 (1.3) |
| 肝硬変の認められない被験者，未治療例 | | |
| SVR12 を達成しなかった被験者 | 12/48 (25.0) | 4/47 (8.5) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [a] | 4/48 (8.3) | 4/47 (8.5) |
| ウイルス学的リバウンド [a] | 4/48 (8.3) | 4/47 (8.5) |
| HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a] | 0/48 | 0/47 |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [b] | 5/41 (12.2) | 0/43 |
| 治験薬の投与中止 | 3/48 (6.3) | 0/47 |
| 肝硬変の認められない被験者，既治療例 | | |
| SVR12 を達成しなかった被験者 | 10/32 (31.3) | 8/33 (24.2) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [a] | 8/32 (25.0) | 7/33 (21.2) |
| ウイルス学的リバウンド [a] | 8/32 (25.0) | 6/33 (18.2) |
| HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a] | 3/32 (9.4) | 3/33 (9.1) |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [b] | 2/24 (8.3) | 0/25 |
| 治験薬の投与中止 | 0/32 | 1/33 (3.0) |
| 肝硬変の認められる被験者 | | |
| SVR12 を達成しなかった被験者 | 1/5 (20.0) | 4/6 (66.7) |
| 治療中のウイルス学的治療不成功 [a] | 1/5 (20.0) | 3/6 (50.0) |
| ウイルス学的リバウンド [a] | 1/5 (20.0) | 3/6 (50.0) |
| HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成 [a] | 1/5 (20.0) | 1/6 (16.7) |
| 投与終了後 12 週までの再燃 [b] | 0/4 | 0/2 |
| 治験薬の投与中止 | 0/5 | 1/6 (16.7) |

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団 = ランダム化を行い治験薬投与したすべての被験者集団，LLOQ = 定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），RBV = リバビリン，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 = 治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. 治療中のウイルス学的治療不成功は，ウイルス学的リバウンド（HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治療中に LLOQ 以上となったことが認められた，又は治療中の任意の時点で HCV RNA 量の最低値からの増加［最低値と比べ 1 $\log_{10}$ IU/mL を上回る高値］が認められた）となった場合，又は治療を 6 週間以上行ったが HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成（治療中の HCV RNA 量がいずれも LLOQ 以上）となった場合と定義した。

b. 投与終了後 12 週までの再燃は，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治験薬の実際の投与終了から投与終了後 12 週までに測定した HCV RNA 量が LLOQ 以上となった場合と定義した。治験薬の投与終了時点は，投与群 A では治験薬の投与開始から 77 日以上経過した時点，投与群 B では 105 日以上経過した時点とした。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 22

### 2.7.3.2.1.2.3 部分集団解析

**有効性の部分集団解析**

ITT 集団を対象に，ステップワイズ法でのロジスティック回帰モデルを用いて，部分集団と SVR12 又はウイルス学的治療不成功との関連性を評価した（M14-153 試験 CSR Table 14.2__4.4）。SVR12 との間で統計学的に有意（$P < 0.10$）な関連が認められた部分集団は，HCV の治療歴（既治療例と比べて未治療例で SVR12 のオッズ比が高かった），HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者と比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で SVR12 のオッズ比が高かった）及び RBV の用量調節の有無（RBV の用量調節なしと比べて RBV の用量調節ありの被験者で SVR12 のオッズ比が高かった）であった。RBV の用量調節が必要であった被験者（ヘモグロビン減少）の方が RBV の用量調節がなかった被験者と比べて SVR12 のオッズ比が高かったことは，RBV の用量調節は SVR 達成率を低下させるものではないことを示している。HCV ジェノタイプ 1 感染患者に pegIFN + RBV を併用投与した場合，貧血が認められた患者の方がより高い SVR 達成率を示すことから，貧血は患者の血清中 RBV 濃度と関連する可能性があるとの報告があり（Sulkowski 2010），本試験の結果はこの報告と同様であった。

ステップワイズ法でのロジスティック回帰分析でウイルス学的治療不成功との間に統計学的に有意（$P < 0.10$）な関連が認められた部分集団の背景因子は，HCV の治療歴（既治療例と比べて未治療例でウイルス学的治療不成功のオッズ比が低かった），HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者と比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者でウイルス学的治療不成功のオッズ比が低かった），RBV の用量調節の有無（RBV の用量調節がなかった被験者と比べて RBV の用量調節があった被験者でウイルス学的治療不成功のオッズ比が低かった）及び性別（男性被験者と比べて女性被験者でウイルス学的治療不成功のオッズ比が低かった）であった（M14-153 試験 CSR Table 14.2__4.5）。

SVR12 達成率の部分集団解析については，肝硬変の認められない被験者は M14-153 試験 CSR Table 27 及び ITT 集団は M14-153 試験 CSR Table 14.2__4.1.1 – Table 14.2__4.1.19 に示す。投与群 B の SVR12 達成率の部分集団解析は，HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ別に，肝硬変の有無，年齢（分布），IFN 製剤による治療の適格性，前治療での効果について付録 Table 2__1，Table 2__2，Table 2__3 及び Table 2__4 に示す。

M14-153 試験のデータを用いた曝露–有効性解析の結果から，SVR 達成率と OBV，PTV 及び RBV の曝露量の間に明らかな関連はないことが示された（2.7.2 項）

HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ別のウイルス学的反応（系統樹解析による同定）

部分集団又は投与期間（12 週間又は 16 週間）にかかわらず，SVR12 達成率は HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者より HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で高かった（表 2.7.3-11）。この傾向は，被験者全体，肝硬変の認められない被験者全体，並びに治験実施計画書で規定した肝硬変の認められない未治療例及び肝硬変の認められない既治療例の各部分集団でみられた。

投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者全体での SVR12 達成率は 92.2%（47/51 名）であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者のうち，肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率は 93.9%（46/49 名）であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a に感染した肝硬変の認められない被験者では，SVR12 達成率が高かっただけでなく，未治療例（93.9%［31/33 名］）と既治療例（93.8%［15/16 名］）で SVR12 達成率が同程度であった。肝硬変の認められる被験者については，投与群 A の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者すべて（3 名）が SVR12 を達成した。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a に感染した肝硬変の認められる被験者では，2 名中 1 名が SVR12 を達成したが，残り 1 名は治験薬の投与中止（同意撤回）により SVR12 を達成しなかった。

投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者全体では，22/34 名（64.7%）が SVR12 を達成した。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者のうち，肝硬変の認められない被験者では，21/30 名（70.0%）が SVR12 を達成した。HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で肝硬変の認められない被験者の未治療例及び既治療例での SVR12 達成率は，それぞれ 85.7%（12/14 名）及び 56.3%（9/16 名）であった。肝硬変の認められる被験者については，投与群 A の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 1/2 名（50.0%）が SVR12 を達成した。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b に感染した肝硬変の認められる被験者では，4 名中 3 名が SVR12 を達成しなかった。この 3 名はいずれも治療中のウイルス学的治療不成功（ウイルス学的リバウンド又は HCV RNA 量の LLOQ 未満への低下の不達成）となった。

HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者での SVR24 は，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者と比べて低かったのは，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者で治療中のウイルス学的不成功の割合が高いことが考えられた。治療中のウイルス学的治療不成功の割合は，両投与群ともに HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者より HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で低かった（M14-153 試験 CSR Table 32）。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者での治療中のウイルス学的治療不成功は，全体で 5.9%（3/51 名），肝硬変の認められない被験者で 6.1%（3/49 名）（肝硬変の認めら

れない未治療例：6.1%［2/33 名］，肝硬変の認められない既治療例：6.3%［1/16 名］）であった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b に感染した肝硬変の認められない被験者では，30 名中 8 名（26.7%）が治療中のウイルス学的治療不成功となった（肝硬変が認められない未治療例：14.3%［2/14 名］，肝硬変が認められない既治療例：37.5%［6/16 名］，M14-153 試験 CSR Table 32）。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2b に感染した肝硬変の認められる被験者では，4 名中 3 名（75.0%）が治療中のウイルス学的治療不成功となった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 及び 2b 感染被験者で，投与終了後の再燃が認められた被験者はなかった。

表 2.7.3-11. M14-153 試験での HCV ジェノタイプ 2 感染被験者でのサブタイプ別のウイルス学的反応（SVR12）

| | HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR12，n/N（%） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 投与群 A<br>DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投与 [a]<br>N = 84 | | 投与群 B<br>DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与 [a]<br>N = 85 | |
| 被験者集団 | HCV ジェノタイプ 2a<br>N = 54 | HCV ジェノタイプ 2b<br>N = 30 | HCV ジェノタイプ 2a<br>N = 51 | HCV ジェノタイプ 2b<br>N = 34 |
| 全被験者 | 46/54 (85.2) | 15/30 (50.0) | 47/51 (92.2) | 22/34 (64.7) |
| 肝硬変の認められない被験者 | 43/51 (84.3) | 14/28 (50.0) | 46/49 (93.9) | 21/30 (70.0) |
| 肝硬変の認められない未治療例 | 24/29 (82.8) | 12/19 (63.2) | 31/33 (93.9) | 12/14 (85.7) |
| 肝硬変の認められない既治療例 | 19/22 (86.4) | 2/9 (22.2) | 15/16 (93.8) | 9/16 (56.3) |
| 肝硬変の認められる被験者 | 3/3 (100) | 1/2 (50.0) | 1/2 (50.0) | 1/4 (25.0) |

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV：OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与），HCV：C 型肝炎ウイルス，ITT 集団：ランダム化を行い治験薬投与したすべての被験者集団，LLOQ：定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL 又は 1.39794 $\log_{10}$ IU/mL），RBV：リバビリン，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12：治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. 系統樹解析によりサブタイプを同定した。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 32，Table 14.2__4.2.2.1

### 2.7.3.2.1.2.4 治験薬の投与終了後 24 週時のウイルス学的反応

M14-153 試験は継続中の試験であり，投与終了後 24 週より後の結果は得られていない。ITT 集団での SVR24 達成率（投与群 A：71.8%［61/85 名］，投与群 B：81.4%［70/86 名］）は，SVR12 達成率（投与群 A：72.9%［62/85 名］，投与群 B：81.4%［70/86 名］）と同程度であった（M14-153 試験 CSR Table 21，Table 28）。SVR12 を達成した被験者のうち，治験薬の投与終了後 12 週時から 24 週時までに再燃が認められた被験者は，投与群 A で 1 名であり，投与群 B では認められなかった。再燃が認められた被験者は，肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2b に感染した未治療例（IFN 製剤による治療適格例）であり，DAA 2 剤 + RBV の 12 週間投

与を完了した。本被験者は，投与 15 日目までに HCV RNA 量が定量下限未満に到達したものの，投与終了後 168 日目までに再燃となった。

#### 2.7.3.2.1.2.5 ALT の正常化

ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値が基準値上限を上回っていた被験者のうち，治験薬の投与終了時に ALT の正常化（ALT の最終測定値が基準値上限以下）が認められた被験者は，投与群 A で 88.1%（37/42 名），投与群 B で 89.2%（33/37 名）であった（M14-153 試験 CSR 11.4.1.5.3 項）。

### 2.7.3.2.2 国内第 II 相試験：M12-536 試験，海外前期第 II 相試験：M12-998 試験

国内第 II 相試験の M12-536 試験及び海外試験の M12-998 試験における HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での有効性の結果を以下に示す。これらのデータに基づき，国内第 III 相試験の用法・用量を選択した。

#### M12-536 試験

国内第 II 相試験の M12-536 試験では，HCV ジェノタイプ 2 に感染した pegIFN/RBV による既治療例 37 名をランダム化，19 名に OBV 25 mg 及び PTV/r 100/100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 5）し，18 名に OBV 25 mg 及び PTV/r 150/100 mg を 1 日 1 回 12 週間投与（投与群 6）した。投与群 5 の 7 名及び投与群 6 の 1 名が治験薬の投与を中止（ウイルス学的治療不成功による中止）した（M12-536 試験 CSR Table 8）。投与群 5 及び投与群 6 の被験者の多くは女性（59.5%）であり，年齢の中央値は 65.0 歳であった（M12-536 試験 CSR Table 14.1__2.1.2 及び Table 14.1__2.2.2）。いずれの被験者も，スクリーニング時の LiPA 2.0 アッセイで HCV ジェノタイプ 2 に同定された。2 名の被験者（投与群 5：1 名，投与群 6：1 名）は，その後に実施された系統樹解析により HCV ジェノタイプ 1b であることが明らかとなった（M12-536 試験 CSR 11.5.2.1 項）。

SVR12 及び SVR24 の結果を表 2.7.3-12 に示す。SVR12 を達成した被験者すべてが SVR24 を達成し，SVR12 達成率及び SVR24 達成率は，投与群 5 で 57.9%（11/19 名，95%CI：33.50–79.75），投与群 6 で 72.2%（13/18 名，95%CI：46.52–90.31）であった。