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）

	PTV/r（100/100 mg）+ OBV（25 mg）の 12 週間投与 [a]	PTV/r（150/100 mg）+ OBV（25 mg）の 12 週間投与 [a]
SVR12 / SVR24 [b]		
n/N（%）	11/19 (57.9)	13/18 (72.2)
95%CI（%）	33.50, 79.75	46.52, 90.31
SVR24 を達成しなかった理由の区分（n/N［%］）		
治療中のウイルス学的治療不成功	7/19 (36.8)	3/18 (16.7)
再燃 [c]	1/12 (8.3)	2/15 (13.3)
その他 [d]	0/19	0/18

CI = 信頼区間，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），SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR24 = 治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，ウイルス学的反応 = HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満

a. 2 名の被験者が HCV ジェノタイプ 2 の投与群（各群 1 名）にランダム化されたが，系統樹解析により HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者と同定された。

b. SVR12 を達成したすべての被験者が SVR24 を達成した（M12-536 試験 CSR Table 14.2__2.1.1）。

c. 治験薬の投与完了例で，投与終了時点の HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満であり，投与終了後の HCV RNA 測定値が得られた被験者のうち，治験薬の投与終了から投与終了後 24 週までに測定した HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上となったことが確認された被験者

d. 治療中のウイルス学的治療不成功及び再燃ともに認められず，SVR24 を達成しなかった被験者

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.2__1.1.2，Table 14.2__1.3.1

2 つの投与群の SVR24 達成率を，投与群全体及び HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（系統樹解析により同定）別に表 2.7.3-13 に示す。両投与群とも，SVR24 を達成した被験者の割合は，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 感染被験者で高かった。投与群 6（OBV 25 mg 及び PTV/r 150/100 mg の 1 日 1 回投与）では，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（系統樹解析により同定）では全被験者が SVR24 を達成した（9/9 名［100%］，95%CI：66.37–100）のに対し，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者では 8 名中 3 名（37.5%，95%CI：8.52–75.51）のみが SVR24 を達成した（M12-536 試験 CSR Table 14.2__4.2）。

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）

集団	PTV/r（100/100 mg）+ OBV（25 mg）の 12 週間投与	PTV/r（150/100 mg）+ OBV（25 mg）の 12 週間投与
全体	55.6% (10/18)	70.6% (12/17)
HCV ジェノタイプ 2a	81.8% (9/11)	100% (9/9)
HCV ジェノタイプ 2b	14.3% (1/7)	37.5% (3/8)

HCV = C 型肝炎ウイルス

注：本表に示したサブタイプは，各被験者から得られた NS3/4A，NS5A 又は NS5B の 1 つ以上の配列の系統樹解析により同定した。「全体」の集計には，系統樹解析で HCV ジェノタイプ 2 と同定された被験者のみを含めた。

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.2__4.1，Table 14.2__5.2，Table 14.2__5.13

投与群 6（OBV 25 mg 及び PTV/r 150/100 mg の 1 日 1 回投与）で SVR24 を達成しなかった 5 名（いずれも HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者）のうち 3 名はウイルス学的リバウンドとなり，2 名は治験薬の投与終了後 24 週までに再燃となった（M12-536 試験 CSR Table 16）。投与群 5（OBV 25 mg 及び PTV/r 100/100 mg の 1 日 1 回投与）では，SVR24 を達成しなかった 8 名のうち，7 名はウイルス学的リバウンドとなり，1 名は投与終了後 24 週までに再燃となった。

M12-536 試験では，投与群 5（OBV 25 mg 及び PTV/r 100/100 mg の 1 日 1 回 12 週間投与）及び投与群 6（OBV 25 mg 及び PTV/r 150/100 mg の 1 日 1 回 12 週間投与）で SVR12 を達成したすべての被験者において，ウイルス学的反応が治験薬の投与終了後 48 週まで持続した。

M12-998 試験

海外第 II 相試験の M12–998 試験では，コホート V（OBV 25 mg 及び PTV/r 200/100 mg の 1 日 1 回 12 週間投与）にランダム化を行い治験薬投与した HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の未治療例 10 名のうち 2 名が治験薬の投与を中止した（それぞれウイルス学的治療不成功及び同意撤回による中止）（M12-998 試験 CSR Table 8）。本コホートでは，すべての被験者が白人で，多くが男性（70.0%）であり，年齢の中央値は 58.0 歳であった（M12-998 試験 CSR Table 10）。コホート II（OBV 25 mg 及び PTV/r 200/100 mg の 1 日 1 回及び RBV 1000 又は 1200 mg の 1 日 2 回の 12 週間投与）にランダム化された HCV ジェノタイプ 2 感染被験者 10 名のうち，治験薬投与を中止した被験者は認められなかった。ほとんどの被験者が白人（90.0%）及び男性（80.0%）であり，年齢の中央値は 51.5 歳であった。コホート II 及びコホート V での HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプは，いずれのコホートでも HCV ジェノタイプ 2a が 2 名及び HCV ジェノタイプ 2b が 8 名であった。（系統樹解析により同定）。

コホート II 及びコホート V では SVR12 達成率及び SVR24 達成率は同じであった（コホート II：80%［8/10，95%CI：44.39，97.48］，コホート V：6/10 名，95%CI：26.24–87.84）であり同程度であった（M12-998 試験 CSR Table 15）。

全体として，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者における SVR 達成率（SVR12 及び SVR24）は，RBV 非併用投与時と比べて，RBV 併用時に高かった（表 2.7.3-14）。4 名がウイルス学的治療不成功となった（DAA 2 剤 + RBV 併用群：1 名，DAA 2 剤併用群：3 名）。この 4 名はいずれも HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（系統樹解析により同定）であり，内訳は RBV 併用群が 1 名（治療中のウイルス学的治療不成功），RBV 非併用群が 3 名（治療中のウイルス学的治療不成功が 1 名，再燃が 2 名）であった（M12-998 試験 CSR Table 23，Table 24）。一方，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者の 4 名では，ウイルス学的治療不成功となった被験者はいなかった。

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

	HCV ジェノタイプ 2	
評価項目	DAA 2 剤 + RBV（コホート II）	DAA 2 剤単独（コホート V）
SVR12，n/N（%）	8/10 (80)	6/10 (60)
HCV ジェノタイプ 2a	2/2 (100)	1/2 (50.0)
HCV ジェノタイプ 2b	6/8 (75.0)	5/8 (62.5)
SVR24，n/N（%）	8/10 (80)	6/10 (60)
HCV ジェノタイプ 2a	2/2 (100)	1/2 (50.0)
HCV ジェノタイプ 2b	6/8 (75.0)	5/8 (62.5)
SVR24 を達成しなかった理由の区分		
治療中のウイルス学的治療不成功，n	1[a]	1[a]
SVR12 までの再燃，n	0	2[a]
SVR24 までの再燃，n	0	2[a]
その他の理由による SVR24 未達成，n	1[a]	1[b]

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬，DAA 2 剤 + RBV = PTV/r 200/100 mg 及び OBV 25 mg の 1 日 1 回投与 + RBV，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，SVR：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR12 = 治験薬の実際の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効，SVR24 = 治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者

b. HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（追跡不能）

注：その他の理由による SVR24 未達成：治療中のウイルス学的治療不成功以外の理由で治験薬の投与を中止した被験者及び後観察期中に追跡不能となった被験者

相互参照：M12-998 試験 CSR Table 14.2__2.1.1，Table 14.2__4.2.1，Table 14.2__3.8

2.7.3.3 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.3.1 非臨床データ

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

2.7.3.3.2 用法・用量の設定及び予想される効果

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

用法・用量の選択

HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人患者を対象とした第 III 相 M14-153 試験では，以下に基づいて，DAA 2 剤 + RBV の併用投与（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回投与 + RBV 1 日 2 回投与）を選択した。

- 非臨床 in vitro 試験のデータ
- 第 II 相 M12-536 試験（日本人被験者）及び M12-998 試験（外国人被験者）のデータ

本項にはこれらのデータの概要を示し，詳細を 2.7.2 項に示す。

パリタプレビル

PTV の in vitro 活性は，HCV ジェノタイプ 1 と比べ，HCV ジェノタイプ 2 で低い。第 II 相試験の M12-536 試験で評価した 2 用量のデータを中心に，第 III 相試験で使用する用量を検討した。

- M12-536 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のうち，治療中のウイルス学的治療不成功となった被験者の割合は，PTV/r 100/100 mg（37%）と比べて 150/100 mg（17%）で低く，用量が高いほど有効性が高いことが示された。
- PTV/r を OBV と併用投与したときの安全性プロファイルは，M12-536 試験では，PTV/r 100/100 mg と 150/100 mg で類似していたが，海外第 II 相試験では，200/100 mg 以上の用量で無症候性かつ可逆的なグレード 3 の ALT 上昇（基準値上限の 5.0 倍超–20.0 倍）の発現率が上昇した。したがって，HCV ジェノタイプ 1 と比べて HCV ジェノタイプ 2 での in vitro 活性が低いことを考慮すると，理論上は用量が高い方が有益であると考えられるが，安全性の観点からは 200/100 mg 未満の用量が望ましい。
- PTV の曝露量は，単剤と比べて配合錠の方が 53%高かったが，日本人被験者に DAA 2 剤併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠）したときの PTV の曝露量は，広範囲な HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした第 III 相試験で外国人被験者に DAA 3 剤併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠及び dasabuvir）したときの PTV の曝露量と同程度であると推定された。

オムビタスビル

- HCV ジェノタイプ 1b に感染した外国人被験者に OBV を単剤投与したところ，25 mg の用量で，PTV の曝露量を低下させることなくウイルス量が最も低く減少した。レプリコンの in vitro データからは，OBV の HCV ジェノタイプ 2 に対する活性（50%有効濃度［以下（EC_{50} 値）］：4.3–12 pmol/L）が HCV ジェノタイプ 1b に対

する活性（5 pmol/L）と同程度であることが示された。したがって，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する OBV の用量を，国内及び海外の第 III 相試験で HCV ジェノタイプ 1b 被験者に投与した用量と同じ 25 mg に設定した。

リバビリンの影響

より高い SVR 達成率が得られるよう，以下の考察に基づき，第 III 相試験である M14-153 試験の用法として DAA 2 剤+ RBV（体重に基づく用量）の併用投与を選択した。

- M12-998 試験の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者における SVR24 達成率は，RBV（体重に基づく用量）併用下での DAA 2 剤の 12 週間投与で 80%，RBV 非併用下での DAA 2 剤の投与で 60%であり，RBV 併用時の方が高かった。このことから，DAA 2 剤及び RBV の併用は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR 達成率に有益であることが示された。
- HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 併用下で DAA 2 剤併用療法を 12 週間行ったときの再燃率は 0%（M12-998 試験）であったのに対し，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行ったときの再燃率は 8%から 20%（M12-998 試験及び M12-536 試験）であった。RBV の併用により効果が増強され，SVR 達成率を改善することを示している。

以上より，第 III 相試験である M14-153 試験の用法・用量として DAA 2 剤+ RBV の併用投与（OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与+ RBV の 1 日 2 回投与）を選択した。

投与期間の妥当性

M12-536 試験及び M12-998 試験で，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に DAA 2 剤併用療法を行ったときの再燃率が 8%から 20%であったことから，RBV 非併用下で DAA 2 剤併用療法を行う場合は，投与期間を 12 週間より長く設定した方が，SVR 達成率が高くなる可能性が示された。

第 II 相 M12-536 試験及び M12-998 試験の薬物動態及び HCV RNA データを用いて曝露量-反応モデルでシミュレーションを行った結果，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する DAA 2 剤及び RBV の併用投与の至適投与期間は 12 週間から 16 週間であることが予測された。

したがって，第 III 相 M14-153 試験では，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対する至適投与期間を設定するため，投与期間は 12 週間投与及び 16 週間投与の両者を検討した。

2.7.3.3.2.2 HCV ジェノタイプ 2 感染患者での推奨用法

OBV/PTV/r 配合錠（12.5/75/50 mg）は，本邦において HCV ジェノタイプ 1 感染患者に対し，RBV 非併用下で 1 日 1 回 2 錠（OBV として 25 mg，PTV として 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg）の 12 週間投与で承認されている。

HCV ジェノタイプ 2 感染患者に対する申請用法・用量は，RBV 併用下での OBV/PTV/r 配合錠（12.5/75/50 mg）を 1 日 1 回 2 錠（OBV として 25 mg，PTV として 150 mg 及びリトナビルとして 100 mg）の 16 週間投与である。この用法では，第 III 相試験の M14-153 試験で検討し，後観察期中の再燃を誘発することなく最適な SVR12 達成率が示された（2.7.3.2.1.2 項）。

推奨用法・用量の妥当性の多角的な分析及び食後投与の妥当性については，2.7.2 項に示す。

2.7.3.3.3 薬物–薬物相互作用

OBV，PTV 及びリトナビルの曝露量に対する薬物相互作用は，多くの薬物でごくわずかから中等度であった。この薬物相互作用に基づく DAA の用量調節は不要である（2.7.2 項）。チトクロム P450（以下「CYP」）3A 誘導作用のあるカルバマゼピンとの併用で，PTV 及びリトナビルの曝露量が有意に減少するため，ウイルス学的治療不成功となることがある。したがって，CYP3A を中程度から強力に誘導する物質との併用は禁忌とする。

詳細を 2.7.2 項に示した。

2.7.3.3.4 薬物–疾患相互作用

HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人患者を対象とした M12–536 試験でリトナビル 100 mg の併用下で PTV100 mg 又は 150 mg を投与したところ，用量比例関係を上回る PTV の曝露量の増加がみられた。

国内第 III 相試験として実施した HCV ジェノタイプ 1b 感染患者に対する試験（M13-004 試験）及びジェノタイプ 2 感染患者に対する試験（M14–153 試験）のデータを統合し，母集団薬物動態解析を行ったところ，OBV の曝露量は代償性肝硬変の認められる被験者と肝硬変の認められない被験者で同程度であったが，PTV 及びリトナビルの曝露量は，代償性肝硬変の認められる被験者の方がそれぞれ 115%及び 54%高かった。肝硬変の認められる被験者での PTV の曝露量は高かったが，M13-004 試験での DAA 2 剤投与又は M14–153 試験での DAA 2 剤+ RBV の併用投与は全般的に安全であり，良好な忍容性を示した。

詳細を 2.7.2 項に示す。

2.7.3.4 効果の持続，耐薬性

2.7.3.4.1 薬物動態データ

母集団薬物動態解析及び曝露量–有効性解析の結果を 2.7.2 項に示す。

2.7.3.4.2 治験薬の投与終了後の治療不成功

M14-153 試験での治験薬の投与終了後 12 週時から 24 週時の再燃を 2.7.3.2.1.2.4 項に要約する。また，M12-536 試験での治験薬の投与終了後 12 週時から 24 週時の再燃を 2.7.3.2.2 項に要約する。

2.7.3.4.3 臨床ウイルス学的評価

2.7.3.4.3.1 耐性解析に用いた臨床試験

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に対し，OBV 及び PTV/r を投与した第 II 相試験（M12-536 試験）及び OBV/PTV/r＋リバビリンを投与した第 III 相試験（M14-153 試験）において，各被験者より得られた配列について，耐性解析を実施した。

M12-536 試験及び M14-153 試験において，実薬を投与された被験者で以下に示すいずれかの基準を満たした患者を耐性解析に含めた。（1）治療中のウイルス学的治療不成功，（2）投与終了後に再燃した被験者で，12 週間投与群に組入れられ，77 日以上の投与を受けている場合，又は 16 週間投与群に組入れられ 105 日以上の投与を受けている場合。治療中のウイルス学的治療不成功は，少なくとも 6 週間の投与を受けたが投与期間中にウイルス学リバウンド又は効果不十分であった場合と定義した。これらの基準を満たした患者をプライマリーウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）とした。ウイルス学的治療不成功でなかったが 6 週間未満で投与期間を完了しなかった被験者又は SVR12 評価時のデータが得られなかった被験者等の非ウイルス学的理由により SVR12 未達成であった被験者を非プライマリーウイルス学的治療不成功（以下「non-PVF」）とし，投与中止時以降の HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった場合，検体のシークエンスを実施した。

M12-536 試験及び M14-153 試験で得られた解析可能なすべてのジェノタイプ 2 を対象としたベースライン及び投与後のシークエンスデータを耐性解析に含めた。第 III 相試験（M14-153 試験）におけるジェノタイプ 2 感染被験者のベースライン及びウイルス学的治療不成功時点での耐性関連変異の解析結果は本資料に要約し，第 II 相試験（M12-536 試験）におけるジェノタイプ 2 感染被験者のベースライン及びウイルス学的治療不成功時点での耐性関連変異の解析結果は，M12-536 試験の治験総括報告書（以下「CSR」）の 11.5 項に記載した。M14-153 試験におけるウイルス学的治療不成功であった被験者の投与終了後 24 週及び 48 週のシークエンスデータが得られていないため，M12-536 試験における PVF 及び non-PVF の被験者について投与終了後 24 週及び 48 週時点の配列を耐性関連変異の発現率の解析に含めた。

耐性解析の対象とした試験，PVF 及び non-PVF の被験者のうち配列を解析した被験者数及び各試験で配列を解析した SVR 達成の被験者数を表 2.7.3-15 に示す。

表 2.7.3-15. 耐性解析の対象とした試験の一覧

相	試験番号/レジメン	試験デザイン	耐性解析に含めた被験者数 [a]				SVR 未達成であったその他の被験者数 (Non-PVF) [a]	
			PVF		SVR12 又は SVR24 [b]			
			2a	2b	2a	2b	2a	2b
II	M12-536/DAA 2 剤 12 週 [c]	HCV GT1b 又は GT2 に感染した pegIFN/RBV 治療歴のある日本人被験者を対象とした DAA 2 剤併用療法を 12 又は 24 週投与するランダム化，非盲検，多施設共同試験。GT2 感染被験者のデータを示した。						
		投与群 5：OBV 25 mg 1 日 1 回 + PTV/r 100/100 mg 1 日 1 回，12 週間	2	6	9	1	0	0
		投与群 6：OBV 25 mg 1 日 1 回 + PTV/r 150/100 mg 1 日 1 回，12 週間	0	5	9	3	0	0
III	M14-153/DAA 2 剤 + RBV 12 又は 16 週	投与群 A：OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + RBV 400–1,000 mg 1 日 2 回，12 週間	5 [d]	15 [e]	46	15	2	1
		投与群 B：OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + RBV 400–1,000 mg 1 日 2 回，16 週間	3	11	47	22	1	1

DAA 2 剤= OBV/PTV/r，BID = 1 日 2 回投与，DAA =直接作用型抗ウイルス薬，GT =ジェノタイプ，LLOQ：定量限界下限，pegIFN =ペグ化インターフェロン，PVF = プライマリーウイルス学的治療不成功，QD = 1 日 1 回投与，RBV：リバビリン，SVR12 及び SVR24：持続性ウイルス学的著効（HCV RNA < LLOQ）最終投与からそれぞれ 12 及び 24 週まで HCV RNA 量が LLOQ 未満

a. サブタイプは系統樹解析により決定した。各値は解析に含めたシークエンスの得られた被験者数を示す。

b. SVR24：M12-536 試験，SVR12：M14-153 試験

c. 発現変異の持続の解析にのみ使用した。

d. 1 名のジェノタイプ 2a 感染被験者のシークエンスの検体が得られなかったため，解析から除外した。

e. SVR24 期間に再燃であった 1 名の投与群 A のジェノタイプ 2b 感染患者を含めた。

注: プライマリーウイルス学的治療不成功：SVR を達成しなかった被験者のうち，（1）投与期間中にウイルス学的治療不成功，（2）投与期間終了後の再燃で 12 週間投与群に組入れられ 77 日以上の投与を受けたが投与終了後に再燃した場合又は 16 週間投与群に組入れられ 105 日以上の投与を受けたが投与終了後に再燃した場合。

相互参照：M12-536 試験 CSR 11.5 項，M14-153 試験 CSR 11.5 項

2.7.3.4.3.2 臨床耐性株の解析方法

スクリーニング時のHCVジェノタイプ及びサブジェノタイプの同定にLiPA 2.0アッセイを使用した。HCV RNAは，Abbott Molecular m2000sp及びAbbott mSampleシステムを用いて，血漿又は血清サンプルより分離精製した。LiPA 2.0アッセイにより十分なGT2サブジェノタイプが同定できなかった場合，ベースライン時の検体からポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により増幅させたNS5Bをコードする329塩基について系統樹解析を行った。ベースライン時の検体から得たNS3及びNS5A領域の配列の系統樹解析によりNS5B領域配列から得た系統樹解析にもとづいたサブタイプ分類を確認し，このサブタイプ分類にもとづき耐性解析の対象とした被験者を振り分けた。系統樹解析は非GLP下で行った（R&D/15/0658）。

解析対象の配列は，HCV RNAの逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（以下「RT-PCR」）により増幅し，HCVジェノタイプ2のNS3/4Aプロテアーゼ及びNS5A領域を含む適切なプライマーを用いてnestedポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）により得た。サンプルの偏りを避けるため，1000 IU/mL以上のHCV RNAの検体のみを増幅させた。50000 IU/mL以下のHCV RNAの検体については，RT-PCRを3回実施し，生成物をnested PCRの鋳型として保存した（R&D/15/0821）。

ポピュレーションシークエンス： PVF及びnon-PVFの被験者について，すべての採取ポイントの検体のNS3/4A又はNS5Aをコードする全配列を解析した。また，M12-536試験及びM14-153試験においてSVR達成の被験者より得たベースライン検体について，NS3領域（アミノ酸1-181番目）及びNS5A領域（アミノ酸1-215番目）の配列を解析した。

クローンシークエンス： M12-536試験におけるウイルス学的治療不成功時点及び後観察期の検体の一部についてクローンシークエンスを実施した。NS3領域（アミノ酸1-181番目）及びNS5A領域（アミノ酸1-215番目）の配列を解析した。M14-153試験のクローンシークエンスの結果は本資料には含めていない。

耐性関連変異の持続： M12-536試験において，投与終了後24週及び48週のPVF及びnon-PVFであった被験者を対象に評価した。NS3及びNS5Aの耐性変異の持続の検討にはポピュレーションシークエンス及びクローンシークエンスの結果を用いた。耐性の持続の解析において以下の基準により欠損データとして取り扱った。(a) 投与終了後24週時のシークエンスデータが得られなかった被験者について，投与終了後24週以降に検出された変異を投与終了後24週時の変異とみなして評価し，(b) 投与終了後48週時のシークエンスデータが得られなかった被験者について，投与終了後24週までに投与に関連した発現変異が検出されていない場合は，投与終了後24週以降についても変異は認められなかったとみなして評価し，(c) 投与終了後24週時のシークエンスデータが得られず，当初終了後24週以降に投与に関連した発現変異が検出されていない場合は，投与終了後24週以降の解析では，欠損データとして取扱い，解析対象に含めず，(d) 投与に関連した発現変異が検出されていない場合は，解析から除外した。

それぞれの DNA 配列は，米国アッヴィ社でこの解析のために作成した専用のソフトウェアにより対応するアミノ酸配列に翻訳した。M12-536 試験は，SAS® Version 9.2（SAS Institute, Inc., Cary, NC）を，M14-153 試験は，UNIX システムの SAS® Version 9.3 を用いて，米国アッヴィ社の臨床統計解析部門により耐性解析が実施された。

2.7.3.4.3.3 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

配列の解析結果が得られた被験者について，以下の項目について耐性解析を実施した。

- ベースライン時の NS3 及び NS5A 阻害剤の活性低下に関与する NS3 及び NS5A 領域のアミノ酸変異の発現頻度（M14-153 試験）
- 治療結果に対してベースライン時の耐性変異の及ぼす影響（M14-153 試験）
- ウイルス学的治療不成功の被験者における耐性関連変異（M14-153 試験）
- 耐性関連変異の持続（M12-536 試験）
- 臨床試験で検出された HCV ジェノタイプ 2 変異に対する PTV 及び OBV の in vitro 抗ウイルス活性

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

NS3 領域のアミノ酸 56，155，156 及び 168 位，並びに NS5A 領域のアミノ酸 24，28，30，31，32，58，62，92 及び 93 位における変異について解析した。NS3 及び NS5A の対応するアミノ酸参照配列として，ジェノタイプ 2a については JFH-1（GenBank: AB047639）を，ジェノタイプ 2b については HC-J8（GenBank: D10988）と比較し，表 2.7.3-16 に要約した。

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

解析対象及び GT2 サブタイプ [a]	ベースライン変異	発現率 n/N, (%) [b]
GT2a		
NS3	Any [c]	2/103, 1.9%
	Y56F	1/103, 1.0%
	D168E	1/103, 1.0%
NS5A	Any [c]	100/106, 94.3%
	T24A/S	11/106, 10.4%
	F28C/L	4/106, 3.8%
	K30R/S	2/106, 1.9%
	L31I/M [d]	99/106, 93.4%
	P58H/S	3/106, 2.8%
	C92S	2/106, 1.9%
GT2b		
NS3	Any [c]	4/63, 6.3%
	Y56F/H	4/63, 6.3%
NS5A	Any [c]	27/63, 42.9%
	L28F	7/63, 11.1%
	K30R	2/63, 3.2%
	M31I/L [e]	15/63, 23.8%
	P58S/T	3/63, 4.8%
	C92S	3/63, 4.8%

GT = ジェノタイプ，NS3 = 非構造たん白質 3，NS5A = 非構造たん白質 5A，nd = 算出せず

a. サブタイプは系統樹解析により決定した。

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

c. 評価対象としたベースライン変異（NS3: 56，155，156 及び 168 位，NS5A：24，28，30，31，32，58，92 及び 93 位）を持つ被験者を含めた。

d. ジェノタイプ 2a 配列解析に参照配列として 2a JFH-1 を用い，NS5A の 31 位に L を含む。ベースライン時に L31M が 98/106 名のジェノタイプ 2a 感染被験者で認められた。

e. ジェノタイプ 2b 配列解析に参照配列として 2b HC-J8 を用い，NS5A の 31 位に M を含む。ベースライン時に M31L が 14/63 名のジェノタイプ 2b 感染被験者で認められた。

相互参照：M14-153 試験 CSR 11.5 項

M14-153 試験において，NS3 のベースライン変異として，Y56F/H が両試験のジェノタイプ 2a 及び 2b 感染被験者ともにわずかに認められ，HCV ジェノタイプ 2a 感染患者のベースライン変異として D168E が 1.0%（1/103 名）で認められた。

ジェノタイプ 2 において，NS5A の 31 位はロイシン及びメチオニンの多型が認められた。本解析に用いた HCV ジェノタイプ 2a の JFH-1 より得た参照配列では NS5A の 31 位にロイシンが含まれるのに対し，本試験のジェノタイプ 2a 感染被験者の 31 位のアミノ酸は，92.5%（98/106 名）がメチオニンであった。HCV ジェノタイプ 2b の HC-J8 より得た参照配列では NS5A の 31 位にメチオニンが含まれ，本試験のジェノタイプ 2b 感染被験者の 31 位のアミノ酸は，76.2%（48/63 名）がメチオニンで 22.2%（14/63 名）がロイシンであった。HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者の 10.4%（11/106 名）に T24A/S 変異が認められた。HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者の 11.1%（7/63 名）に L28F 変異が認められた。NS5A の 30 位，58 位及び 92 位のベースライン変異の発現はわずかであった。

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

M14-153 試験におけるベースラインの耐性変異が治療効果に及ぼす影響を検討するため，ベースラインのそれぞれの耐性関連変異ごとに SVR12 達成率を対応する野生型の配列を持った被験者の SVR12 達成率と比較した。その結果を表 2.7.3-17 に要約した。

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

評価対象	ベースライン変異	SVR12[a]，% (n/N)					
		投与群 A，DAA 2 剤 + RBV 12 週			投与群 B，DAA 2 剤 + RBV 16 週		
		変異あり [b]	野生型	*P*-値	変異あり [b]	野生型	*P*-値
GT2a [c]							
NS3	Y56F	--	--	--	(0/1)	95.8% (46/48)	0.061
	D168E	--	--	--	100% (1/1)	93.8% (45/48)	1.0
NS5A	T24A/S	80.0% (4/5)	89.4% (42/47)	0.473	100% (6/6)	93.2% (41/44)	1.0
	F28C/L	100% (1/1)	88.2% (45/51)	1.0	100% (2/2)	93.8% (45/48)	1.0
	K30R	--	88.5% (46/52)	--	100% (1/1)	93.9% (46/49)	1.0
	L31I/M	87.8% (43/49)	100% (3/3)	1.0	93.5% (43/46)	100% (4/4)	1.0
	P58H/S	100% (2/2)	88.0% (44/50)	1.0	100% (1/1)	93.9% (46/49)	1.0
	C92S	50.0% (1/2)	90.0% (45/50)	0.219	--	94.0% (47/50)	--
GT2b [c]							
NS3	Y56F/H	50.0% (1/2)	51.9% (14/27)	1.0	(0/2)	73.3% (22/30)	0.091
NS5A	L28F	60.0% (3/5)	50.0% (12/24)	1.0	50.0% (1/2)	66.7% (20/30)	1.0
	K30R	100% (1/1)	50.0% (14/28)	1.0	100% (1/1)	64.5% (20/31)	1.0
	M31I/L	62.5% (5/8)	47.6% (10/21)	0.682	80.0% (4/5)	63.0% (17/27)	0.637
	P58S/T	100% (1/1)	50.0% (14/28)	1.0	50.0% (1/2)	66.7% (20/30)	1.0
	C92S	66.7% (2/3)	50.0% (13/26)	1.0	--	65.6% (21/32)	--

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），DAA：直接作用型抗ウイルス剤，HCV = C 型肝炎ウイルス，NS3：非構造たん白質 3，NS5A = 非構造たん白質 5A，r = リトナビル，RBV = リバビリン，SVR12 =治験薬の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. SVR12 達成率（%）：解析から除外した non-PVF 被験者を除いた野生型ベースライン配列又は ベースライン変異配列を持つ被験者数（N）に対する SVR12 達成の被験者数（n）の割合

b. NS3 の 56，155，156，168 位のベースライン変異又は NS5A の 24，28，30，31，32，58，92，93 位のベースライン変異を持つ被験者を含めた。

c. サブタイプは系統樹解析により決定した。

相互参照：M14-153 試験 CSR 11.5.2.2 項

ジェノタイプ 2a 及び 2b において，ベースラインの NS3 の 56 位及び 168 位の変異はわずかであったことから，統計学的に有意な治療効果に及ぼす影響は認められなかった。

ベースライン時に NS5A 領域の 24，28，30，31，58 又は 92 位のアミノ酸変異を持つ被験者の SVR12 達成率は，各アミノ酸変異に対応する野生型の配列を持つ被験者の SVR12 達成率とほぼ同程度であった。ジェノタイプ 2a 感染被験者において主要な変異であった T24A/S 又は L31M，あるいはジェノタイプ 2b 感染被験者において主要な変異であった L28F 又は M31I/L はいずれも

治療効果に影響を及ぼさなかった。本試験において，ベースライン時に NS5A 領域の Y93 変異は認められなかった。

以上の結果から，M14-153 試験においてジェノタイプ 2a 及び 2b 感染被験者で認められたベースライン時の NS3 又は NS5A の変異は，治療効果に影響を及ぼさなかった。

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

PVF の被験者

M14-153 試験において，9 名のジェノタイプ 2a 感染被験者及び 26 名のジェノタイプ 2b 感染被験者がウイルス学的治療不成功であった。PVF の被験者のうち，1 名のジェノタイプ 2a 感染被験者のベースライン以降の配列データが得られなかった。各被験者で認められたベースライン時及びそれ以降の NS3 及び NS5A 耐性関連変異を表 2.7.3-18 に要約した。

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）

投与群 [a]	被験者番号	治療歴	無効となった理由	NS3		NS5A	
				ベースライン	VF 時の発現変異 [b,c]	ベースライン	VF 時の発現変異 [b,c]
HCV ジェノタイプ 2a							
投与群 A – 12 週	21501	既治療	8 週にリバウンド	none [d]	Y56H/Y, D168V	T24A, L31M, C92C/S	T24A + L31M + C92S
	21503	既治療	投与後 8 週に再燃	none	none	L31M	L31M
	24501	未治療	8 週にリバウンド	none	D168Y	L31M	F28S + L31M
	25208	未治療	投与後 4 週に再燃	none	none	L31M	L31M
	25302	未治療	投与後 8 週に再燃	none	none	L31M	L31M
投与群 B – 16 週	20302	既治療	6 週にリバウンド	Y56F	Y56F + D168E	L31M	T24A, L31I/M/V
	21202	未治療	16 週にリバウンド	none	D168A	L31M	F28S + L31M
	23702	未治療	10 週にリバウンド	none	D168E	L31M	F28S + L31M
HCV ジェノタイプ 2b							
投与群 A – 12 週	20108	未治療	投与後 4 週に再燃	none	D168V	none	M31V + C92S
	20204	未治療	投与後 24 週に再燃	none	none	P58S	L28F
	20208	未治療	10 週にリバウンド	none	D168A/D/F/S/V/Y	none	L28F
	20213	未治療	投与後 2 週に再燃	none	D168V	L28F + C92S	L28F + C92S
	20604	未治療	投与後 2 週に再燃	none	none	none	L28F
	20804	既治療	4 週にリバウンド	none	D168V	M31L	M31L + C92Y

投与群 [a]	被験者番号	治療歴	無効となった理由	NS3		NS5A	
				ベースライン	VF 時の発現変異 [b,c]	ベースライン	VF 時の発現変異 [b,c]
HCV ジェノタイプ 2b							
投与群 A – 12 週（続き）	20903	既治療	抑制せず	none	D168A/D/F/S/V/Y	none	L28F
	21107	既治療	抑制せず	Y56H/Y	D168A/D/F/S/V/Y	L28F	L28F
	22202	既治療	12 週にリバウンド	none	D168V	none	M31V
	22303	未治療	10 週にリバウンド	none	D168Y	M31L	M31L + Y93H
	23705	既治療	2 週にリバウンド	none	D168A/D/F/S/V/Y	none	L28F
	23809	既治療	抑制せず	none	D168D/F/V/Y	none	L28F, C92C/S/T
	24003	未治療	8 週にリバウンド	none	D168Y	none	L28F
	24202	既治療	抑制せず	none	D168V	M31L	L28F, M31L/V
	25204	既治療	10 週にリバウンド	none	D168Y	none	L28F
投与群 B – 16 週	20101	既治療	6 週にリバウンド	Y56F	Y56F, D168A/T	none	L28F
	20110	既治療	6 週にリバウンド	none	D168Y	none	L28F, M31I/M
	20805	既治療	抑制せず	NA	D168D/F/V/Y	L28F/L	L28F
	20807	未治療	10 週にリバウンド	none	D168Y	P58P/S/T	L28F, M31I/M
	20907	既治療	抑制せず	none	D168Y	none	L28F
	21201	既治療	2 週にリバウンド	none	D168A/D/H/L/P/V	none	L28F
	21203	既治療	抑制せず	Y56F	Y56F, D168D/V	M31L	M31L/V, Y93H/Y

投与群 [a]	被験者番号	治療歴	無効となった理由	NS3		NS5A	
				ベースライン	VF 時の発現変異 [b,c]	ベースライン	VF 時の発現変異 [b,c]
HCV ジェノタイプ 2b							
投与群 B – 16 週（続き）	21306	既治療	6 週にリバウンド	none	D168V	none	L28F
	21607	未治療	4 週にリバウンド	none	D168Y	none	L28F + M31I
	23209	既治療	6 週にリバウンド	none	D168N/S/T/Y	none	L28F, M31I/M
	24401	既治療	抑制せず	none	D168V	none	L28F, M31I/M

HCV = C 型肝炎ウイルス，NS3 = 非構造たん白質 3，NS5A = 非構造たん白質 5A，PTW = 投与終了後からの経過週数，PVF = プライマリーウイルス学的治療不成功，r = リトナビル，RBV = リバビリン，VF = ウイルス学的治療不成功，W = 週，NA = 技術的理由によりシークエンスが得られなった

a. M14-153 試験：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）

b. RNA 量が 1000 IU/mL 以上で最も VF 時に近い時点

c. 参照配列に記載されている NS3 の 55，56，155，156，168 位，NS5A の 24，28，30，31，32，58，92，93 位の変異

d. none：耐性関連部位に変異がみられなった

相互参照：M14-153 試験 CSR 11.5.3.1 項，Table 39

M14-153 試験の 12 週投与群において，ウイルス学的治療不成功であった 5 名のジェノタイプ 2a 感染被験者のうち，3 名が投与終了後の再燃であった。いずれもウイルス学的治療不成功時点で NS3 又は NS5A の耐性関連変異が認められなかったことから，12 週の投与期間は野生型のウイルスを抑制するのに不十分であったと考えられた。12 週投与群において他の 5 名のジェノタイプ 2a 感染被験者及び 16 週投与群において治療中にウイルス学的治療不成功であった被験者では，ウイルス学的治療不成功時点で D168A/E/V/Y 単独変異あるいは Y56F/H との二重変異が NS3 領域で認められ，F28S 単独変異又は T24A と L31I/V 又は C92S との二重変異が NS5A 領域で認められた。

M14-153 試験において，投与中又は投与終了後に再燃が認められたジェノタイプ 2b 感染被験者で，NS3 又は NS5A 領域の投与後に発現した耐性変異の傾向は，両群で同様の結果であった。NS3 の D168 変異がウイルス学的治療不成功の被験者（24/26 名）で認められた。ウイルス学的治療不成功の 26 名のジェノタイプ 2b 感染被験者で，NS5A 領域の L28F，L/M31I/V，C92S/T/V 又は Y93H 変異が認められた。NS5A の 92 位の変異は，L28F 又は M31L/V 変異を持つ被験者でも認められた。

Non-PVF の被験者

M14-153 試験において，3 名のジェノタイプ 2a 感染被験者及び 2 名のジェノタイプ 2b 感染被験者が治療期間を完了しなかったために SVR12 を達成しなかった。各被験者のベースライン時及びそれ以降の NS3 又は NS5A の耐性関連変異について表 2.7.3-19 に要約した。M12-536 試験において，non-PVF の被験者は認められなかった。

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）

投与群 [a]	被験者番号	NS3		NS5A	
		ベースライン	投与中止時の発現変異 [b]	ベースライン	投与中止時の発現変異 [b]
HCV GT2a					
投与群 A – 12 週	24602	NA	NA	L31M	T24S/T, F28C/F, L31M
	25207	nonec	none	L31M	T24A/S/T, L31M
投与群 B – 16 週	21302	none	none	L31M	F28F/S, L31M, Y93H/Y
HCV GT2b					
投与群 A – 12 週	22104	none	none	M31L	L28F + M31L
投与群 B – 16 週	20705	none	none	M31L	L28F/L, M31L/V, Y93H/Y

GT = ジェノタイプ，HCV = C 型肝炎ウイルス，NA = シークエンスが得られず，NS3 = 非構造たん白質 3，NS5A = 非構造たん白質 5A，r = リトナビル，RBV = リバビリン，PVF = プライマリーウイルス学的治療不成功，SVR12 = 治験薬の最終投与から 12 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効

a. M14-153 試験：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
b. RNA 量が 1000 IU/mL 以上で最も投与中止時に近い時点
c. none：耐性関連部位に変異がみられなかった。
相互参照：M14-153 試験 CSR 11.5.3.1 項，Table 41

Non-PVF であった 3 名のジェノタイプ 2a 感染被験者及び 2 名のジェノタイプ 2b 感染被験者において，ベースライン時及び中止時に NS3 領域の耐性関連変異は認められなかった。これら 5 名すべての被験者で NS5A 領域の発現変異が認められ，ジェノタイプ 2a 被験者では，T24A/S, F28C/S 及び Y93H，ジェノタイプ 2b 感染被験者では，L28F，L31V 及び Y93H であった。

2.7.3.4.3.3.4 耐性関連変異の持続

M14-153 試験において，ウイルス学的治療不成功であった被験者の投与終了後 24 週及び 48 週時点の配列は未入手である。

M12-536 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の解析結果は，M12-536 試験の CSR に記載した。2 名のジェノタイプ 2a 感染被験者及び 11 名のジェノタイプ 2b 感染被験者が治療中のウイルス学的リバウンド又は投与終了後の再燃により SVR24 を達成しなかった。M12-536 試験の投与群 5 に組入れられウイルス学的治療不成功であった 2 名のジェノタイプ 2a 感染被験者において，NS3 の耐性関連変異としてそれぞれ，Y56H + D168V 及び D168Y が認められたが，NS5A の耐性関連変異は認められなかった。ジェノタイプ 2b 感染被験者において，11 名中 9 名が治療中にウイルス学的治療不成功であった。M12-536 試験において，ウイルス学的治療不成功であった 11 名のジェノタイプ 2b 感染被験者で多く認められた耐性関連変異は，NS3 領域の D168F，D168V 及び D168Y 並びに NS5A 領域の L28F であった。投与期間中のリバウンド又は投与終了後の再燃によりウイルス学的治療不成功であった 11 名のジェノタイプ 2b 感染被験者において，両投与群における NS3 及び NS5A の投与関連変異の傾向は，PTV の投与用量が異なっているのにもかかわらず類似していた。

M12-536 試験及び M14-153 試験おいて，ウイルス学的治療不成功となった被験者で認められた発現変異の傾向は，すべての投与群で類似していた。したがって，M12-536 試験の投与終了後 24 週及び 48 週の投与により発現した NS3 及び NS5A 領域の耐性関連変異を表 2.7.3-20 及び表 2.7.3-21 に要約した。

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

被験者番号	ジェノタイプ	データが利用可能な最終来院時 [a]	投与後の発現変異	PTW24	PTW48
9007	2a	PTW48	Y56H, D168V	Y56H, D168V	Y56H, D168V [b]
9097	2a	PTW24	D168Y	none [c]	(none)
9032	2b	PTW48	D168Y	D168D/Y	none [c]
9036	2b	PTW48	D168V	D168Vb	none [c]
9056	2b	PTW24	D168V	none [c]	(none)
9076	2b	PTW48	D168V/Y	D168V/Yb	none [c]
9088	2b	PTW48	D168F/V/Y	D168D/V	none [c]
9127	2b	PTW24	D168V	none [c]	(none)
9015	2b	PTW48	D168F/V/Y	D168D/Y	none [c]
9033	2b	PTW48	D168V	D168D/V	D168D/V
9065	2b	PTW24	D168V	none [c]	(none)
9139	2b	PTW24	D168F/V/Y	D168D/Y	NA
9142	2b	PTW48	D168V	D168D/V	none [c]

NS3 = 非構造たん白質 3，NA = シークエンスが得られず，PTW = 投与終了後からの経過週，W = 週，(none) = 希少変異

a. 最終時点のシークエンスを示す。

b. クローナルシークエンスのみに認められた投与後の耐性関連変異

c. None：投与に起因する耐性関連変異がクローナルシークエンスで認められなかった。

相互参照：M12-536 試験 CSR 11.5.2.3 項，Table 23

M12-536 試験において，投与後の耐性関連変異が認められた 2 名のジェノタイプ 2a 感染被験者及び 11 名のジェノタイプ 2b 感染被験者を NS3 の変異の持続解析に含めた。50%（1/2 名）のジェノタイプ 2a 感染被験者において，投与終了後 24 週及び 48 週までパリタプレビルに対する NS3 の単独又は複数の発現変異が検出可能なウイルス量が認められた。ジェノタイプ 2b 感染被験者において，72.7%（8/11 名）の NS3 の単独又は複数の発現変異が検出可能なウイルス量が投与終了後 24 週で認められ，48 週では 10%（1/10 名）で認められた。

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

被験者番号	ジェノタイプ	データが利用可能な最終来院時 [a]	投与後の発現変異	PTW24	PTW48
9007	2a	PTW48	none [b]	none [b]	none [b]
9097	2a	PTW24	none [b,c]	none [b]	(none)
9032	2b	PTW48	L28F, M31I	L28F, M31I/M	L28F/L
9036	2b	PTW48	L28F, C92Y	L28F	L28F/L
9056	2b	PTW48	M31V, Y93H	M31M/V	none [b]
9076	2b	PTW48	L28F, M31A/I/V, Y93C	L28F, M31/I/V	L28F, M31I/V, Y93C [d]
9088	2b	PTW48	L28F	L28F	L28F
9127	2b	PTW48	L28F	L28F	L28F
9015	2b	PTW48	L31V	L31V	none [b]
9033	2b	PTW48	none [b]	none [b]	none [b]
9065	2b	PTW48	L28F, C92S	L28F	L28F/L
9139	2b	PTW24	L28F, M31I	L28F, M31I	L28F/L, M31I
9142	2b	PTW48	L28F, C92S	L28F, C92C/S	L28F, C92C/S

NS3 = 非構造たん白質 3，NA = シークエンスが得られず，PTW = 投与終了後からの経過週，W = 週，(none) = 希少変異

a. 最終時点のシークエンスを示す。

b. none：投与に起因する耐性関連変異がクローナルシークエンスで認められなかった。

c. 投与後の耐性関連変異がクローナルシークエンスで認められなかった。

d. 投与後の耐性関連変異がクローナルシークエンスでのみ認められた。

相互参照：M12-536 試験 CSR 11.5.2.3 項，Table 23

M12-536 試験において，NS5A の発現変異がジェノタイプ 2a 感染被験者で認められなかった。ジェノタイプ 2b 感染被験者において，100%（11/11 名）の NS5A の単独又は複数の発現変異が検出可能なウイルス量が投与終了後 24 週で認められ，48 週では 81.8%（9/11 名）で認められた。

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

M12-536 試験及び M14-153 試験で認められた HCV ジェノタイプ 2 NS3 および NS5A の耐性変異に対する PTV および OBV の抗ウイルス活性を表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23 に要約した。

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

	HCV ジェノタイプ 2 NS3 アミノ酸変異	例数	EC_{50} (nmol/L ± SD)	Fold Change in EC_{50}
GT2a	野生型 (GT2a)	12	17 ± 2.0	-
	Y56H	3	64 ± 17	3.8
	D168A	6	306 ± 34	18
	D168E	5	89 ± 15	5.3
	D168V	3	228 ± 32	13
	D168Y	3	222 ± 46	13
	Y56H + D168V	3	443 ± 48	27
GT2b	野生型 (GT2b)	9	114 ± 27	-
	D168A	9	1309 ± 276	11
	D168E	6	256 ± 58	2.2
	D168F	3	1239 ± 182	11
	D168H	3	1055 ± 54	9.3
	D168S	3	1008 ± 301	8.8
	D168T	3	1165 ± 99	10
	D168V	9	1073 ± 174	9.4
	D168Y	3	803 ± 138	7.0
	Y56F + D168A	3	1381 ± 165	12
	Y56F + D168E	3	62 ± 5.7	0.5
	Y56F + D168V	3	1102 ± 143	9.7
	Y56H + D168E	3	310 ± 36	2.7

EC_{50} = 50%有効濃度，GT = ジェノタイプ，HCV = C 型肝炎ウイルス，NS3 = 非構造たん白質 3，SD = 標準偏差
nd：評価せず（キメラレプリコンの複製能が非常に低いため EC_{50} が算出できず）
相互参照：R&D/15/0820

ジェノタイプ 2a レプリコンにおいて，NS3 の Y56H，D168A/E/V/Y 単独変異又は Y56H+D168V 二重変異により，PTV に対する耐性は 4–28 倍に上昇した。

ジェノタイプ 2b レプリコンにおいて，NS3 の D168A/E/F/H/S/T/V/Y 変異により，PTV に対する耐性は 2–12 倍に上昇した。Y56F/H+D168 二重変異により，PTV に対する耐性は，D168 単独変異と比較して増強はみられなかった。

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

	ジェノタイプ 2 NS5A アミノ酸変異	例数	EC_{50} (pmol/L ± SD)	Fold Change in EC_{50}
GT2a [a]	野生型 (GT2a)	3	1.3 ± 0.10	-
	T24A	3	50 ± 6.9	38
	T24S	3	87 ± 38	67
	F28C	3	652 ± 101	501
	F28S	3	15103 ± 1760	11618
	K30M	3	0.23 ± 0.04	0.2
	M31I	3	25 ± 5.9	19
	M31V	3	nd [b]	
	C92S	3	16 ± 4.2	13
	Y93H	3	nd [b]	
	T24A + M31L	3	20 ± 0.37	15
	T24A + C92S	3	1250 ± 278	962
	T24S + F28C	3	6026 ± 1538	4636
	F28S + Y93H	3	nd [b]	
GT2b [c]	野生型 (GT2b)	5	0.71 ± 0.37	
	L28F	4	33 ± 6.1	47
	L31I	3	20 ± 3.3	28
	L31M	3	1.1 ± 0.12	1.5
	L31V	3	361 ± 70	511
	C92S	12	5.7 ± 0.85	8.0
	C92Y	6	7.8 ± 2.1	11
	Y93H	4	nd [b]	
	Y93N	3	nd [b]	
	L28F + L31I	3	1013 ± 143	1427
	L28F + L31M	4	176 ± 30	247
	L28F + L31V	3	nd [b]	
	L31M + C92S	3	27 ± 5.1	38
	L31M + C92Y	3	16 ± 1.5	23
	L31V + C92S	3	5271 ± 476	7423
	L28F + L31M + C92S	3	1482 ± 105	2088
	L28F + L31M + C92Y	3	nd [b]	

EC_{50} = 50%有効濃度，GT = ジェノタイプ，NS5A = 非構造たん白質 5A，SD = 標準偏差

a. GT2a レプリコンは NS5A の 31 位にメチオニンを含む
b. nd：評価せず（キメラレプリコンの複製能が非常に低いため EC_{50} が算出できず）
c. GT2b レプリコンは NS5A の 31 位にロイシンを含む
相互参照：R&D/15/0820

ジェノタイプ 2a 及び 2b の NS5A の 31 位に主にメチオニン及びロイシンの多型が認められた。直接作用型抗ウイルス薬による治療歴のない被験者から得たジェノタイプ 2a 及び 2b 臨床分離株の NS5A 配列を含んだレプリコン細胞における OBV の抗ウイルス活性を検討した。ジェノタイプ 2a の 9 名のうち，8 名は M31 を含み，1 名は L31 を含むジェノタイプ 2a JFH-1 の NS5A キメラレプリコン細胞であった。OBV は，評価した臨床株に対して抗ウイルス活性示し，EC_{50} の平均値は 3.9 pmol/L（0.87–11 pmol/L）であった。ジェノタイプ 2b の 13 名のうち，8 名は L31 を含み，5 名は M31 であった。OBV は，評価した臨床株に対して抗ウイルス活性を示し，EC_{50} の平均値は 1.1 pmol/L（0.54–5.1 pmol/L）であった。

ジェノタイプ 2a キメラレプリコン細胞において，T24A/S，M31/I 及び C92S 変異は，OBV に対する耐性を 13-67 倍に増強し，F28C/S 変異は，OBV に対する耐性を 501–11618 倍に増強した。T24A + C92S 及び T24S + F28C の二重変異は，OBV に対する耐性をそれぞれ，962 倍及び 4636 倍に増強した。

ジェノタイプ 2b キメラレプリコン細胞において，L31 又は M31 を含む L28F 及び C92S/Y 変異は，OBV に対する耐性を 8–247 倍に増強した。L31I/V 変異は，OBV に対する耐性をそれぞれ，28 倍及び 511 倍に増強した。28 位，31 位及び 92 位の二重変異及び三重変異は，OBV に対する耐性を 23-7423 倍に増強した。

2.7.3.4.3.4　臨床ウイルス学的評価のまとめ

PTV は，HCV をコードする複合たん白質より成熟型の NS3，NS4A，NS5A，NS5B たん白質に酵素切断する上で必須な HCV NS3/4A プロテアーゼの阻害剤である。精製 NS3 プロテアーゼを用いた酵素阻害試験において，PTV は，ジェノタイプ 2a 及び 2b 由来の精製プロテアーゼをナノモル未満の濃度で阻害し，IC_{50} 値は，それぞれ，2.4 nmol/L 及び 6.3 nmol/L であった。PTV は，細胞試験において HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，9.8 nmol/L 及び 107 nmol/L であった。定量的 RT-PCR アッセイにおいて，PTV はジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，5.3 nmol/L であった。PTV は，ジェノタイプ 2a に比べジェノタイプ 2b に対する抗 HCV 活性は 11 倍低下した。

OBV は，ウイルス複製に必須な HCV NS5A たん白質の阻害剤である。細胞試験において，HCV サブジェノミックレプリコン細胞の複製を阻害し，ジェノタイプ 2a 及び 2b レプリコン細胞に対する EC_{50} 値は，それぞれ，12 pmol/L 及び 4.3 pmol/L であった。定量的 RT-PCR において，ジェノタイプ 2a JFH-1 レプリコン細胞に対する OBV の EC_{50} 値は，0.82 pmol/L であった。これら 2 剤は，耐性プロファイルも重複せず，また，異なる作用機序を持つ。

M14-153 試験において，NS3 の耐性発現に関連するアミノ酸位置におけるベースラインの多型は，ジェノタイプ 2a 及び 2b で認められた。ジェノタイプ 2 において，NS5A の 31 位の多型は，ロイシン及びメチオニンともに認められた。ベースラインにおける NS5A の変異として，ジェノタイプ 2a では，T24A/S，ジェノタイプ 2b では，L28F が約 10%の被験者で認められた。ベースラインにおける NS5A の 30，58 及び 92 位の変異はより低く，5%未満であった。ベースラインにおける NS3 又は NS5A の変異は，治療効果に影響を及ぼさなかった。

M14-153 試験で投与中にウイルス学的治療不成功であって投与開始後のシークエンスデータを評価可能であった 5 名の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者において，NS3 の D168A/E/V/Y 変異及び NS5A の F28S 及び T24A と L31I/V 又は C92S の二重変異がウイルス学的治療不成功時点で認められた。投与終了後に再燃がみられた 3 名の 12 週投与群のジェノタイプ 2a 感染被験者において，ウイルス学的治療不成功時点で耐性関連変異は認められなかった。

M14-153 試験でウイルス学的治療不成功であった 26 名の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者において，NS3 及び NS5A の発現変異は，治療歴に関係なく両群で同様の傾向を示した。NS3 の D168A/F/S/T/V/Y 変異は，ウイルス学的治療不成功であった被験者においてウイルス学的治療不成功時点に認められた。NS5A の L28F 単独又は M31I/V との二重変異は，ウイルス学的治療不成功であった被験者においてウイルス学的治療不成功時点に認められた。

non-PVF である 3 名の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者及び 2 名の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者において，投与中止（3–9 日目）時に NS3 の耐性関連変異は認められなかったが，5 名すべてで NS5A の 24，28，31 又は 93 位の耐性関連変異が認められた。この結果から，投与初期の中止例は，NS5A の耐性関連変異の発現によるものと考えられた。

M14-153 試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者の投与終了後 24 週及び 48 週のシークエンスデータは得られていない。ウイルス学的治療不成功であった被験者の NS3 及び NS5A の発現変異は，M12-536 試験及び M14-153 試験のすべての群で同様な傾向を示していることから，M12-536 試験における投与終了後 48 週までの耐性関連変異の持続について記載した。M12-536 試験において，発現変異がジェノタイプ 2b 感染患者の 10/11 名に認められた。ジェノタイプ 2b 感染被験者における NS3 の変異は，投与終了後 24 週には 8/11 名（72.7%）に減少し，48 週にはさらに 1/10 名（10%）に減少した。ジェノタイプ 2b 感染被験者における NS5A の変異は，投与終了後 48 週まで検出された。ジェノタイプ 2a 感染被験者における耐性変異の持続は，M12-536 試験においてウイルス学的治療不成功であった被験者数が少なかったため，評価できなかった。

2.7.3.5 有効性評価の全般的概要

HCV ジェノタイプ 2 に持続感染した日本人患者を対象に，OBV/PTV/r による DAA 2 剤併用療法を，第 II 相試験では RBV 非併用下及び国内第 III 相では RBV 併用下で検討した。

国内第 II 相試験では，PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 12 週間投与した被験者での SVR24 達成率は 72.2%であった。HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者での SVR24 達成率（100% [9/9 名]）は，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（37.5% [3/8 名]）と比べて高かった。

国内第 II 相試験及び海外試験の結果並びにモデル化及びシミュレーションの結果に基づき，第 III 相試験の用法・用量として，RBV（体重に基づく用量）併用下での OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠の 12 週間投与及び 16 週間投与を選択した。

第 III 相試験（M14-153 試験）の結果，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）において有効性の主要評価項目（SVR12 に関して pegIFN/RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて設定した臨床的に適切な閾値［67%］に対する優越性）は，16 週間投与群では達成したが（SVR12：91.5%［43/47 名］，95%CI：83.5%–99.5%），12 週間投与群では達成しなかった（SVR12：75.0%［36/48 名］，95%CI：62.8%–87.2%）。16 週間投与群で SVR を達成しなかった理由は，治療中のウイルス学的治療不成功（4 名，8.5%）のみであり，再燃は認められなかった。

肝硬変の認められない既治療例において，16 週間投与群での SVR12 達成率は 75.8%（25/33 例）［95%CI：59.0%–87.2%］であり，IFN 製剤による既治療例での SVR12 達成率は再燃例が最も高かった（93.8%）。

ITT 集団では，ステップワイズ法ロジスティック解析を行った結果，未治療例，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者及び RBV の用量調節例で SVR12 達成のオッズ比が高く，SVR12 達成との関連性が示された。

肝硬変の認められない未治療例で DAA 2 剤 + RBV を 16 週間投与後の SVR12 達成率は，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（93.9%）が HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（85.7%）と比べ高かった。SVR12 達成率は未治療例（93.9%）及び既治療例（93.8%）と高く，同程度であった。

以上より，第 III 相試験では，未治療の肝硬変の認められない被験者で DAA 2 剤 + RBV の 16 週間投与で pegIFN/RBV のヒストリカル SVR12 達成率に基づいて設定した閾値に対し優越性が示されたが，12 週間投与では示されなかった。肝硬変が認められない被験者において，DAA 2 剤 + RBV を 16 週間投与後の SVR12 達成率は，未治療例が既治療例と比べて高かった。未治療の肝硬変が認められない被験者では，DAA 2 剤 + RBV を 16 週間投与後の SVR12 達成率は，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（93.9%）が HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（85.7%）と比べて高かった。肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2a に感染した被験者での SVR12 達成率は，未治療例（93.9%）及び既治療例（93.8%）と高く，同程度であった。

第 II 相試験の結果から HCV ジェノタイプ 2 感染被験者に OBV/PTV/r の 12 週間の併用投与で有効性が示された。第 III 相試験の結果から，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者に OBV/PTV/r 25/150/100 mg 配合錠を投与した時に，SVR 達成率を最大限とするのに必要である RBV 併用投与及び 16 週間への投与期の間延長の有益性が示された。

2.7.3.6 付録

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

試験番号	被験者集団	投与群	登録被験者数 / 完了被験者数	主要評価項目	副次的評価項目
M14-153	HCV GT2 感染患者の未治療例及び既治療例（代償性肝硬変の認められる被験者を含む）	投与群 A： OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回経口投与 + RBV の 12 週間投与 投与群 B： OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回経口投与 + RBV の 16 週間投与	投与群 A： 85 名/73 名 投与群 B： 86 名/71 名	SVR12 有効性主要解析対象集団： 投与群 A： 36/48 名 (75.0%) CI：62.8–87.2 投与群 B： 43/47 名 (91.5%) CI：83.5–99.5 （二項分布の正規近似で算出した CI）	治療中のウイルス学的治療不成功：投与群 A で 15.3%（13/85 名），投与群 B で 16.3%（14/86 名） 投与終了後 12 週までの再燃：投与群 A で 10.1%（7/69 名），投与群 B で該当例なし 肝硬変の認められない既治療例のうち，IFN 製剤による前治療での再燃例における SVR12 達成率は，投与群 A で 80.0%（12/15 名），投与群 B で 93.8%（15/16 名）であった。 肝硬変の認められない既治療例のうち，IFN 製剤による前治療での無効例における SVR12 達成率は，投与群 A で 40.0%（2/5 名），投与群 B で 50.0%（3/6 名）であった。 肝硬変の認められない既治療例のうち，IFN 製剤による治療の不耐容例での SVR12 達成率は，投与群 A で 66.7%（8/12 名），投与群 B で 63.6%（7/11 名）であった。 代償性肝硬変の認められる被験者での SVR12 達成率は，投与群 A で 80.0%（4/5 名），投与群 B で 33.3%（2/6 名）であった。

試験番号	被験者集団	投与群	登録被験者数 / 完了被験者数	主要評価項目	副次的評価項目
M12–536	HCV GT2 感染患者の肝硬変の認められない既治療例（無反応例及び部分反応例）	投与群 6：OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg の 1 日 1 回経口投与の 12 週間投与 投与群 5：OBV 25 mg + PTV/r 100/100 mg の 1 日 1 回経口投与の 12 週間投与	18 名/17 名 19 名/12 名	SVR24 投与群 6 で 72.2%（13/18 名），投与群 5 で 57.9%（11/19 名）	投与群 6：EOTR（12 週間投与終了時点）：83.3%（15/18 名） SVR12：72.2%（13/18 名） 投与群 5：EOTR（12 週間投与終了時点）：63.2%（12/19 名） SVR12：57.9%（11/19 名）

CI = 信頼区間，EOTR = 投与終了時の反応，GT = ジェノタイプ，HCV = C 型肝炎ウイルス，IFN = インターフェロン，LLOQ = 定量下限（HCV RNA 量が 25 IU/mL），OBV = オムビタスビル，RBV = リバビリン，PTV = パリタプレビル，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（HCV RNA 量が LLOQ 未満），SVR24 = 治験薬の実際の最終投与から 24 週間が経過した時点の持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が LLOQ 未満）

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__1.2.1，Table 14.2__1.1，Table 14.2__2.2 から Table 14.2__2.4，M12-536 試験 CSR Table 8，Table 14.2__1.1.2，Table 14.2__2.2.1.2，Table 14.2__2.3.1.2

TABLE 2__1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS RESPONDING WITH SVR12 (HCV RNA < LLOQ) BY SUBGENOTYPE DETERMINED BY PHYLOGENETIC ANALYSIS AND PRESENCE OF COMPENSATED CIRRHOSIS (ITT POPULATION (ARM B) - IMPUTATION OF MISSING DATA AS FAILURES)

TREATMENT SUBGROUP / PRESENCE OF COMPENSATED CIRRHOSIS	SUBGENOTYPE 2A n/N (%)	SUBGENOTYPE 2B n/N (%)	OVERALL n/N (%)
ARM B: TREATMENT-NAIVE	32/34 (94.1%)	12/14 (85.7%)	44/48 (91.7%)
YES	1/ 1 (100.0%)	0/ 0	1/ 1 (100.0%)
NO	31/33 (93.9%)	12/14 (85.7%)	43/47 (91.5%)
ARM B: TREATMENT-EXPERIENCED	15/17 (88.2%)	10/20 (50.0%)	25/37 (67.6%)
YES	0/ 1 (0.0%)	1/ 4 (25.0%)	1/ 5 (20.0%)
NO	15/16 (93.8%)	9/16 (56.3%)	24/32 (75.0%)

ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150/100/25 MG QD + RBV FOR 16 WEEKS.
SVR12 = HCV RNA < LLOQ IN THE SVR12 WINDOW (12 WEEKS AFTER THE LAST ACTUAL DOSE OF STUDY DRUG) WITHOUT ANY CONFIRMED QUANTIFIABLE (>= LLOQ) POST-TREATMENT VALUE BEFORE OR DURING THAT SVR WINDOW.
NOTE: FLANKING IMPUTATION: FOR SUBJECTS WITH MISSING HCV RNA AT A VISIT, WHO HAVE AN UNDETECTABLE HCV RNA OR UNQUANTIFIABLE HCV RNA AT THE PRECEDING VISIT AND THE SUCCEEDING VISIT, THE MISSING VALUE WILL BE IMPUTED AS UNDETECTABLE OR UNQUANTIFIABLE.
NOTE: FOR SVR ANALYSES, IF THERE IS NO VALUE IN THE WINDOW AFTER THE FLANKING IMPUTATION BUT THERE IS AN HCV RNA VALUE AFTER THE WINDOW, THEN IT WILL BE IMPUTED INTO THE SVR WINDOW.
NOTE: AFTER ABOVE IMPUTATIONS APPLIED, SUBJECTS WITH MISSING DATA ARE COUNTED AS FAILURES.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2__2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS RESPONDING WITH SVR12 (HCV RNA < LLOQ) BY SUBGENOTYPE DETERMINED BY PHYLOGENETIC ANALYSIS AND AGE (ITT POPULATION (ARM B) - IMPUTATION OF MISSING DATA AS FAILURES)

TREATMENT SUBGROUP AGE	SUBGENOTYPE 2A n/N (%)	SUBGENOTYPE 2B n/N (%)	OVERALL n/N (%)
ARM B: TREATMENT-NAIVE	32/34 (94.1%)	12/14 (85.7%)	44/48 (91.7%)
AGE < 65 YEARS	28/30 (93.3%)	8/ 9 (88.9%)	36/39 (92.3%)
AGE >=65 YEARS	4/ 4 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)	8/ 9 (88.9%)
ARM B: TREATMENT-EXPERIENCED	15/17 (88.2%)	10/20 (50.0%)	25/37 (67.6%)
AGE < 65 YEARS	8/10 (80.0%)	5/12 (41.7%)	13/22 (59.1%)
AGE >=65 YEARS	7/ 7 (100.0%)	5/ 8 (62.5%)	12/15 (80.0%)

ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150/100/25 MG QD + RBV FOR 16 WEEKS.
SVR12 = HCV RNA < LLOQ IN THE SVR12 WINDOW (12 WEEKS AFTER THE LAST ACTUAL DOSE OF STUDY DRUG) WITHOUT ANY CONFIRMED QUANTIFIABLE (>= LLOQ) POST-TREATMENT VALUE BEFORE OR DURING THAT SVR WINDOW.
NOTE: FLANKING IMPUTATION: FOR SUBJECTS WITH MISSING HCV RNA AT A VISIT, WHO HAVE AN UNDETECTABLE HCV RNA OR UNQUANTIFIABLE HCV RNA AT THE PRECEDING VISIT AND THE SUCCEEDING VISIT, THE MISSING VALUE WILL BE IMPUTED AS UNDETECTABLE OR UNQUANTIFIABLE.
NOTE: FOR SVR ANALYSES, IF THERE IS NO VALUE IN THE WINDOW AFTER THE FLANKING IMPUTATION BUT THERE IS AN HCV RNA VALUE AFTER THE WINDOW, THEN IT WILL BE IMPUTED INTO THE SVR WINDOW.
NOTE: AFTER ABOVE IMPUTATIONS APPLIED, SUBJECTS WITH MISSING DATA ARE COUNTED AS FAILURES.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 2__3

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS RESPONDING WITH SVR12 (HCV RNA < LLOQ) BY SUBGENOTYPE DETERMINED BY PHYLOGENETIC ANALYSIS AND IFN ELIGIBILITY (ITT POPULATION (ARM B NON-CIRRHOTIC) - IMPUTATION OF MISSING DATA AS FAILURES)

TREATMENT SUBGROUP IFN ELIGIBILITY	SUBGENOTYPE 2A n/N (%)	SUBGENOTYPE 2B n/N (%)	OVERALL n/N (%)
ARM B: TREATMENT-NAIVE	31/33 (93.9%)	12/14 (85.7%)	43/47 (91.5%)
IFN ELIGIBLE	29/31 (93.5%)	12/14 (85.7%)	41/45 (91.1%)
IFN INELIGIBLE	2/ 2 (100.0%)	0/ 0	2/ 2 (100.0%)

ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150/100/25 MG QD + RBV FOR 16 WEEKS.
SVR12 = HCV RNA < LLOQ IN THE SVR12 WINDOW (12 WEEKS AFTER THE LAST ACTUAL DOSE OF STUDY DRUG) WITHOUT ANY CONFIRMED QUANTIFIABLE (>= LLOQ) POST-TREATMENT VALUE BEFORE OR DURING THAT SVR WINDOW.
NOTE: FLANKING IMPUTATION: FOR SUBJECTS WITH MISSING HCV RNA AT A VISIT, WHO HAVE AN UNDETECTABLE HCV RNA OR UNQUANTIFIABLE HCV RNA AT THE PRECEDING VISIT AND THE SUCCEEDING VISIT, THE MISSING VALUE WILL BE IMPUTED AS UNDETECTABLE OR UNQUANTIFIABLE.
NOTE: FOR SVR ANALYSES, IF THERE IS NO VALUE IN THE WINDOW AFTER THE FLANKING IMPUTATION BUT THERE IS AN HCV RNA VALUE AFTER THE WINDOW, THEN IT WILL BE IMPUTED INTO THE SVR WINDOW.
NOTE: AFTER ABOVE IMPUTATIONS APPLIED, SUBJECTS WITH MISSING DATA ARE COUNTED AS FAILURES.

Program Source Code: [redacted]

[redacted]
ABT-450/r/ABT-267
STUDY M14-153 CLINICAL SUMMARY OF EFFICACY - INTERIM - POST-TREATMENT WEEK 24 DATA
R&D/15/0064

TABLE 2__4

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS RESPONDING WITH SVR12 (HCV RNA < LLOQ) BY SUBGENOTYPE DETERMINED BY PHYLOGENETIC ANALYSIS AND RESPONSE TO PRIOR TREATMENT (ITT POPULATION (ARM B) - IMPUTATION OF MISSING DATA AS FAILURES)

TREATMENT SUBGROUP RESPONSE TO PRIOR TREATMENT	SUBGENOTYPE 2A n/N (%)	SUBGENOTYPE 2B n/N (%)	OVERALL n/N (%)
ARM B: TREATMENT-EXPERIENCED	15/17 (88.2%)	10/20 (50.0%)	25/37 (67.6%)
RELAPSER	7/ 7 (100.0%)	8/10 (80.0%)	15/17 (88.2%)
NONRESPONDER	2/ 2 (100.0%)	2/ 7 (28.6%)	4/ 9 (44.4%)
IFN INTOLERANT	6/ 8 (75.0%)	0/ 3 (0.0%)	6/11 (54.5%)

ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150/100/25 MG QD + RBV FOR 16 WEEKS.
SVR12 = HCV RNA < LLOQ IN THE SVR12 WINDOW (12 WEEKS AFTER THE LAST ACTUAL DOSE OF STUDY DRUG) WITHOUT ANY CONFIRMED QUANTIFIABLE (>= LLOQ) POST-TREATMENT VALUE BEFORE OR DURING THAT SVR WINDOW.
NOTE: FLANKING IMPUTATION: FOR SUBJECTS WITH MISSING HCV RNA AT A VISIT, WHO HAVE AN UNDETECTABLE HCV RNA OR UNQUANTIFIABLE HCV RNA AT THE PRECEDING VISIT AND THE SUCCEEDING VISIT, THE MISSING VALUE WILL BE IMPUTED AS UNDETECTABLE OR UNQUANTIFIABLE.
NOTE: FOR SVR ANALYSES, IF THERE IS NO VALUE IN THE WINDOW AFTER THE FLANKING IMPUTATION BUT THERE IS AN HCV RNA VALUE AFTER THE WINDOW, THEN IT WILL BE IMPUTED INTO THE SVR WINDOW.
NOTE: AFTER ABOVE IMPUTATIONS APPLIED, SUBJECTS WITH MISSING DATA ARE COUNTED AS FAILURES.

Program Source Code: [redacted]

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 国内での臨床開発プログラム 9
2.7.4.1.1.2 試験デザイン 24
2.7.4.1.1.2.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験 24
2.7.4.1.1.2.2 国内第 III 相試験：M13-004 試験 25
2.7.4.1.1.2.3 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 26
2.7.4.1.1.3 評価方法 30
2.7.4.1.1.3.1 第 II 相及び第 III 相試験の主な選択及び除外基準 30
2.7.4.1.1.3.2 有害事象の評価方法 35
2.7.4.1.1.3.3 臨床検査値測定用検体の測定 37
2.7.4.1.1.4 統計解析 37
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 39
2.7.4.1.2.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験 40
2.7.4.1.2.2 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 42
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
2.7.4.1.3.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験 43
2.7.4.1.3.2 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 45
2.7.4.2 有害事象 46
2.7.4.2.1 有害事象の解析 46
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 50
2.7.4.2.1.1.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験 50
2.7.4.2.1.1.2 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 57
2.7.4.2.1.2 死亡 58
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 59
2.7.4.2.1.3.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験 59
2.7.4.2.1.3.2 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 61

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 61
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 61
2.7.4.2.1.4.2 投与中断に至った有害事象 61
2.7.4.2.1.4.3 RBV の用量調節に至った有害事象 62
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 62
2.7.4.2.1.5.1 肝毒性関連事象 63
2.7.4.2.1.5.2 肝臓由来の胆汁うっ滞及び黄疸並びにビリルビン関連事象 63
2.7.4.2.1.5.3 貧血関連事象 64
2.7.4.2.1.5.4 発疹関連事象 65
2.7.4.2.1.5.5 光線過敏症関連事象 66
2.7.4.2.1.5.6 急性腎不全関連事象 66
2.7.4.2.1.5.7 浮腫関連事象 67
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 67
2.7.4.3 臨床検査値の評価 68
2.7.4.3.1 血液学的検査 68
2.7.4.3.1.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験 68
2.7.4.3.1.2 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 70
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 70
2.7.4.3.2.1 肝機能検査値の評価 71
2.7.4.3.2.1.1 ALT 及び AST のベースラインからの平均変化及び個々のグレード 3 以上の上昇 71
2.7.4.3.2.1.2 重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH） 73
2.7.4.3.2.1.3 エストロゲン含有製剤の使用による肝機能検査値の評価 74
2.7.4.3.2.2 ビリルビンの評価 74
2.7.4.3.2.2.1 総ビリルビンのベースラインからの平均変化 75
2.7.4.3.2.2.2 総ビリルビンの個々の被験者における変化 78
2.7.4.3.2.3 その他の血液生化学的検査 80
2.7.4.3.2.3.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験 80
2.7.4.3.2.3.2 海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験 81
2.7.4.3.3 尿検査 81
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 81
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 82
2.7.4.5.1 内因性要因 82
2.7.4.5.2 外因性要因 82

2.7.4.5.3 薬物相互作用 83
2.7.4.5.3.1 禁忌 84
2.7.4.5.3.2 投与量の調節が必要な併用薬 84
2.7.4.5.3.3 投与量の調節が必要ない併用薬 87
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 88
2.7.4.5.4.1 妊婦の使用 88
2.7.4.5.4.1.1 臨床開発中の妊娠情報 88
2.7.4.5.4.2 授乳時の使用 88
2.7.4.5.5 過量投与 89
2.7.4.5.6 薬物乱用 89
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 89
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 90
2.7.4.5.9 DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用 90
2.7.4.5.10 安全性評価の全般的概要 93
2.7.4.6 市販後データ 96
2.7.4.7 付録 96

表一覧

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料） 12
表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（参考資料） 16
表 2.7.4-3. 海外第 II 相試験で申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 27
表 2.7.4-4. M12-998 試験の計画時のコホートごとの投与レジメン 29
表 2.7.4-5. DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験の主な選択基準 31
表 2.7.4-6. DAA 2 剤併用療法の第 II 相及び第 III 相試験の主な除外基準 32
表 2.7.4-7. 国内第 III 相試験の M14-153 試験及び M13-004 試験での有害事象の重症度グレードの定義 35
表 2.7.4-8. 海外第 II 相試験の M12-998 試験，M13-393 試験及び M11-652 試験での有害事象の重症度の定義 36
表 2.7.4-9. 国内第 III 相試験の M14-153 試験及び M13-004 試験での有害事象と治験薬との因果関係の定義 36
表 2.7.4-10. 海外第 II 相試験の M12-998 試験，M13-393 試験及び M11-652 試験での有害事象と治験薬との因果関係の定義 37
表 2.7.4-11. 特に注目すべき有害事象 38
表 2.7.4-12. その他の SMQ 及び CMQ 38
表 2.7.4-13. 臨床検査値の評価に用いた CTCAE グレードの定義 39

表 2.7.4-14. 評価資料及び参考資料とした第 II 相及び第 III 相試験で，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV 併用療法に曝露された総被験者数 40
表 2.7.4-15. 治験薬投与の中止理由（M14-153 試験） 41
表 2.7.4-16. 治験薬の曝露期間（M14-153 試験） 42
表 2.7.4-17. 人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性（M14-153 試験及び M13-004 試験） 44
表 2.7.4-18. 有害事象の概要（M14-153 試験及び M13-004 試験，肝硬変の認められない被験者） 47
表 2.7.4-19. 有害事象の概要（M14-153 試験，肝硬変の認められる被験者） 48
表 2.7.4-20. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の有害事象の概要（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 49
表 2.7.4-21. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（M14-153 試験及び M13-004 試験，肝硬変の認められない被験者） 51
表 2.7.4-22. いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」の有害事象（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者） 55
表 2.7.4-23. 重篤な有害事象（M14-153 試験） 60
表 2.7.4-24. 治療期中の総ビリルビン値の最高グレードが 1，2，3 又は 4 であった被験者数及びその割合（M14-153 試験，安全性解析対象集団） 79
表 2.7.4-25. DAA 2 剤併用療法と薬物相互作用を引き起こすおそれがある薬剤（HCV ジェノタイプ 1b の添付文書の情報を含む） 85
表 2.7.4-26. DAA 2 剤併用療法と薬物相互作用を引き起こすおそれがある薬剤（HCV ジェノタイプ 2 の承認申請資料に含まれる追加の薬物相互作用試験） 87
表 2.7.4-27. ヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている DAA 2 剤併用療法と関連のあるその他の副作用 91
表 2.7.4-28. DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たなその他の副作用（M14-153 試験） 92
表 2.7.4-29. RBV 併用下での OBV，PTV 及びリトナビル併用療法の承認国及び承認日 96
表 2.7.4-30. 人口統計学的特性（M13-004 試験，サブ試験 1 及び 2） 97
表 2.7.4-31. ベースラインの疾患特性（M13-004 試験，サブ試験 1） 98
表 2.7.4-32. ベースラインの疾患特性（M13-004 試験，サブ試験 2） 100
表 2.7.4-33. 人口統計学的特性（M13-393 試験，HCV ジェノタイプ 4 に感染した被験者，DAA 2 剤 + RBV 併用療法，グループ 4 及び 6） 102
表 2.7.4-34. ベースラインの疾患特性（M13-393 試験，HCV ジェノタイプ 4 に感染した被験者，DAA 2 剤 + RBV 併用療法，グループ 4 及び 6） 104

表 2.7.4-35. 人口統計学的特性（M12-998 試験，HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 に感染した被験者，DAA 2 剤 + RBV 併用療法，投与群 1） 106
表 2.7.4-36. ベースラインの疾患特性（M12-998 試験，HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 に感染した被験者，DAA 2 剤 + RBV 併用療法，投与群 1） 108
表 2.7.4-37. 人口統計学的特性（M11-652 試験，HCV ジェノタイプ 1 に感染した被験者，DAA 2 剤 + RBV 併用療法，グループ D 及び J） 110
表 2.7.4-38. ベースラインの疾患特性（M11-652 試験，HCV ジェノタイプ 1 に感染した被験者，DAA 2 剤 + RBV 併用療法，グループ D 及び J） 111
表 2.7.4-39. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者で 5%以上に発現した有害事象（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 112
表 2.7.4-40. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者で 5%以上に発現した治験薬との因果関係「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」の有害事象（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 115
表 2.7.4-41. 死亡一覧（M13-004 試験） 117
表 2.7.4-42. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者に発現した重篤な有害事象（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 118
表 2.7.4-43. 申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 120
表 2.7.4-44. 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者） 121
表 2.7.4-45. 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められる被験者） 122
表 2.7.4-46. 血液生化学的検査：ベースラインから治療期最終来院時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者） 123
表 2.7.4-47. 血液生化学的検査：ベースラインから治療期最終来院時までの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められる被験者） 124
表 2.7.4-48. 肝機能検査値のベースラインから治療期最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量（M14-153 試験） 125
表 2.7.4-49. 外部肝機能評価委員会で評価及び分類された被験者（M14-153 試験） 127

表 2.7.4-50. 申請用量で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者のうち，外部肝機能評価委員会で評価及び分類された被験者（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験） 128
表 2.7.4-51. 有害事象の性別による部分集団解析（M14-153 試験，全被験者） 131
表 2.7.4-52. 有害事象の年齢による部分集団解析（M14-153 試験，全被験者） 132
表 2.7.4-53. 血液学的検査の PCS 基準 133
表 2.7.4-54. 血液生化学的検査の PCS 基準 134

図一覧

図 2.7.4-1. M14-153 試験の試験デザインの概要 24
図 2.7.4-2. M13-004 試験の試験デザインの概要 26
図 2.7.4-3. M13-393 試験の試験デザインの概要 28
図 2.7.4-4. M11-652 試験の試験デザインの概要 30
図 2.7.4-5. 総ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者，単位：μmol/L） 76
図 2.7.4-6. 総ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1，DB 治療期，安全性解析対象集団，単位：μmol/L） 76
図 2.7.4-7. 直接及び間接ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M14-153 試験，肝硬変の認められない被験者，単位：μmol/L） 77
図 2.7.4-8. 直接及び間接ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1，DB 治療期，安全性解析対象集団，単位：μmol/L） 77

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
Al-P	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性たん白
BID	bis in die, Twice Daily	1 日 2 回投与
BL	Baseline	ベースライン
BMI	Body Mass Index	体容量指数
Ca 拮抗薬	Calcium Channel Blocker	カルシウムチャネル拮抗薬
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough Plasma Concentration	トラフ濃度
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CL_{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CMQ	Company MedDRA Queries	－
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP3A	Cytochrome P450 3A	チトクロム P450 3A
DAA	Direct-Acting Antiviral Agent	直接作用型抗ウイルス薬
DB 治療期	Double-Blind Treatment Period	二重盲検治療期
DILIN	Drug-Induced Liver Injury Network	薬剤性肝障害ネットワーク
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
eDISH	Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
GT	Genotype	ジェノタイプ
HBs	Hepatitis B Surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance	インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
IFN	Interferon	インターフェロン
INR	International Normalization Ratio	国際標準化比
ISS	Integrated Summary of Safety	－
LLN	Lower Limit of Normal	基準値下限
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	Not Applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NS	Nonstructural Protein	非構造たん白質
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OL 治療期	Open-Label Treatment Period	非盲検治療期
OBV	ombitasvir	オムビタスビル
PCS	Potentially Clinically Significant	臨床的に意義があると判断する
pegIFN	Pegylated Interferon	ペグインターフェロン
P-gp	P-Glycoprotein	P 糖たん白質
PT	Post-Treatment	投与終了後
PTV	paritaprevir	パリタプレビル
QD	quaque die, Once Daily	1 日 1 回投与
QTcF	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Correction Formula	Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔
RBV	ribavirin	リバビリン
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
r	ritonavir	リトナビル
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SD	Standard Deviation	標準偏差
SVR	Sustained Virologic Response	持続性ウイルス学的著効
SVR12	12-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効
SVR24	24-Week Sustained Virologic Response	治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限