2.7.4.1 医薬品への曝露

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

2.7.4.1.1.1 国内での臨床開発プログラム

第 1 世代の直接作用型抗ウイルス薬（以下「DAA」）として，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）の複製に対して異なる阻害作用を示す 2 種類の DAA を国内で開発した。パリタプレビル（以下「PTV」）は，非構造たん白質（以下「NS」）3/4A プロテアーゼ阻害剤であり，強力なチトクロム P450 3A（以下「CYP3A」）阻害剤であるリトナビルと併用投与（以下「PTV/r」）することにより，許容される投与頻度で有効な曝露量に達することができる。一方，オムビタスビル（以下「OBV」）は新規の NS5A 阻害剤である。OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回経口投与する DAA 2 剤併用療法は，これまでに HCV ジェノタイプ 1 感染の適応で開発し，承認申請を行った。本概要には，HCV ジェノタイプ 2 に感染した患者を対象とし，HCV ジェノタイプ 1 と同じ DAA 2 剤併用療法をリバビリン（以下「RBV」）併用下で 16 週間投与したときの安全性を評価するデータを示した。

RBV 併用下での DAA 2 剤併用療法（以下「DAA 2 剤 + RBV 併用療法」の安全性は，主に国内第 III 相試験の M14-153 試験（GIFT-2）の結果に基づいて評価した。本試験には，HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人成人患者（代償性肝硬変患者を含む）171 名を組み入れた。また，HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象とした初回申請（以下「初回申請」）時に主要な評価資料とした第 III 相試験の M13-004 試験（GIFT-1）の重要な安全性データも本概要に記載し，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の安全性プロファイルに対する RBV の影響を評価した。M13-004 試験では，363 名に RBV 非併用下で DAA 2 剤を併用投与した（二重盲検下で投与した肝硬変の認められない被験者：215 名，非盲検下で投与した肝硬変の認められない被験者：106 名，非盲検下で投与した肝硬変の認められる被験者：42 名）。これらの 2 試験（RBV 併用 1 試験，RBV 非併用 1 試験）を評価資料とし，詳細を表 2.7.4-1 に記載した。

DAA の安全性と HCV のジェノタイプの間に関連性はないこと，また，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者のデータは，日本人被験者を対象とした DAA 2 剤 + RBV 併用療法の安全性評価を補足する参考資料になると考えたことから，HCV ジェノタイプ 1，2，3 又は 4 に感染した被験者を対象に DAA 2 剤併用療法（RBV 併用又は非併用）を評価した 3 つの海外試験（M13-393 試験，M11-652 試験及び M12-998 試験）についても，参考資料として本概要に示した。これらの 3 試験の詳細を表 2.7.4-2 に記載した。

更に，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に感染した患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（M11-646 試験及び M13-098 試験）を含め，RBV（1 日 2 回投与）併用下での DAA 3 剤併用療法（PTV/r 150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir 400 mg 1 日 2 回 + OBV 25 mg 1 日 1 回）を評価した海外の Integrated Summary of Safety（以下「ISS」）の Placebo-Controlled Analysis Set のデータ（ISS R&D/13/442）を，日本人被験者を対象とした DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用評価の参考資料として記載した。dasabuvir は，HCV の非ヌクレオシド型阻害剤であり，HCV ジェノタイプ 2 に対しては阻害活性が低いため，HCV ジェノタイプ 2 に感染した患者を対象とした開発は

行っていない。しかし，DAA 3 剤併用療法の安全性データは，以下の理由から DAA 2 剤併用療法の安全性評価の補足になると考え，本概要に含めることとした。

- 国内及び海外の第 III 相試験で使用した配合錠は，国内で市販される製剤と同一である。
- DAA 3 剤併用療法で特定された潜在的な 2 つのリスク（アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下「ALT」］上昇及び薬物相互作用）は，いずれも PTV/r によるものであり，DAA 2 剤併用療法及び DAA 3 剤併用療法で共通していた。
- DAA 3 剤併用療法の安全性プロファイルに対する dasabuvir の寄与を検討した結果，dasabuvir 併用又は非併用下で投与したときの安全性プロファイルは同様であった。
- DAA 3 剤併用療法に曝露された被験者の数は，DAA 2 剤併用療法に曝露された被験者の数より非常に多かった（M11-646 試験及び M13-098 試験で DAA 3 剤 + RBV を併用投与した被験者は 770 名であった［ISS R&D/13/442 Table 7］）。

本概要に示した安全性データ

本概要には，DAA 2 剤併用療法を評価した第 II 相及び第 III 相試験の 5 試験（国内第 III 相試験の M14-153 試験及び M13-004 試験，並びに海外第 II 相試験の M13-393 試験，M11-652 試験及び M12-998 試験）の結果を示した。海外第 II 相試験については，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者のデータのみを示した。国内第 II 相試験の M12-536 試験は，RBV 非併用で DAA 2 剤を併用投与したことから，本概要には含めなかった。国内第 III 相試験の M13-004 試験は被験者数が多く，同じ DAA 2 剤の配合錠を使用しており，M14-153 試験により近い患者集団を組み入れていることから，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の安全性プロファイルに対する RBV の影響を評価するために本概要に含めた。

M12-536 試験の安全性データは，初回申請時に提出済である。

評価資料

本概要では，HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人患者（代償性肝硬変患者を含む）の未治療例及び既治療例を対象に実施した M14-153 試験の安全性データを，投与群（投与群 A：DAA 2 剤 + RBV 併用療法を 12 週間，投与群 B：DAA 2 剤 + RBV 併用療法を 16 週間）ごとに示した。本概要に示した M14-153 試験の安全性データは，投与終了後 24 週時のデータベースロック時点のデータである。M14-153 試験では，OBV/PTV/r（25/150/100 mg 1 日 1 回）の配合錠を投与した。

M13-004 試験は，M14-153 試験との比較及び DAA 2 剤併用療法の既知の安全性プロファイルに対する RBV の影響を評価するために本概要に含めた。M13-004 試験では，HCV ジェノタイプ 1b 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及び既治療例のうち，二重盲検治療期（以下「DB 治療期」）に M14-153 試験と同じ製剤及び用量で DAA 2 剤（RBV 非併用）を 12 週間併用投与した被験者（投与群 A）の安全性データのみを含めた。

M13-004 試験のデータは，M14-153 試験との比較検討のために以下の項目を用いた。

- DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用を特定するため，比較的よく見られる有害事象（DAA 2 剤併用療法との因果関係は問わない）を比較検討した。
- RBV の既知の作用及び DAA を評価する上で重要な項目であると考えたことから，特に注目すべき有害事象として貧血関連事象及び発疹関連事象を比較検討した。
- RBV の既知の作用及び DAA を評価する上で重要な臨床検査項目であると考えたことから，ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球数，血小板数，白血球数，赤血球数，好中球数，ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），ビリルビン，推算糸球体濾過量（以下「eGFR」）及びクレアチニンクリアランス［以下「CL_{cr}」］を比較検討した。

M13-004 試験では，最初に実薬を割付けた被験者（サブ試験 1 の DB 治療期又はサブ試験 2 の非盲検治療期［以下「OL 治療期」］で DAA 2 剤を併用投与した被験者）が投与終了後 12 週時を完了又は本試験を中止した後に主要解析を実施し，この主要解析のデータベースロック時点での安全性データを本概要に示した。本データは，初回申請時に提出済である。

参考資料

参考資料とした 3 試験（第 II 相試験の M13-393 試験及び M11-652 試験，並びに前期第 II 相試験の M12-998 試験）は，いずれも全被験者が投与終了後 48 週時を完了又は試験を中止し，試験が完了している。日本人被験者を対象とした DAA 2 剤 + RBV 併用療法の安全性評価を補足するものとして参考資料とした試験では，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した HCV 感染被験者の安全性データを本概要に含めた。対象となった被験者は，M13-393 試験の HCV ジェノタイプ 4 に感染した肝硬変の認められない被験者であるグループ 4（未治療例）及びグループ 6（pegIFN/RBV 既治療例），M12-998 試験の HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 に感染した未治療の肝硬変の認められない被験者である投与群 1，並びに M11-652 試験の HCV ジェノタイプ 1 に感染した肝硬変の認められない被験者であるグループ D（未治療例）及びグループ J（pegIFN/RBV 既治療例［無効例］）であった。この 3 試験では，OBV，PTV 及びリトナビルを配合錠ではなく別々に投与した（OBV 錠，PTV 錠及びリトナビルカプセルを投与）。

異なるジェノタイプ（ジェノタイプ 1，2，3 又は 4）の HCV に感染した被験者を対象に実施した臨床試験では，安全性上の特有の問題は特定されず，HCV のジェノタイプは安全性プロファイルに影響を及ぼさないと予測されることから，本概要では上記 3 試験の安全性データをジェノタイプ別に分類しないこととした。

海外では，DAA 3 剤 + RBV 併用療法の副作用を特定する際に第 III 相プラセボ対照試験（M11-646 試験及び M13-098 試験）のデータを使用しており，国内でも DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用を評価するために使用することから，本概要にもこれらの海外試験のデータを含めた。これらの 2 試験では，RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + dasabuvir [redacted] mg の 1 日 2 回経口投与）又は外観上識別不能なプラセボを二重盲検下で投与した。

表 2.7.4-1. 臨床的安全性試験の要約（評価資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 III 相試験								
M14-153 試験/ 48 施設/ 国内/ 12 週間又は 16 週間/ 実施中/ (5.3.5.2-1)	2014 年 1 月 14 日 継続中 [a] 2015 年 4 月 7 日 [b] 171 名 / 150 名	ランダム化，非盲検	投与群 A：OBV/PTV/r 25/150/100 mg を RBV 併用下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 B：OBV/PTV/r 25/150/100 mg を RBV 併用下で 1 日 1 回 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に，OBV/PTV/r 及び RBV を 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 SVR と比較する。また，HCV GT2 に感染した日本人患者に，DAA 2 剤を RBV 併用下で 12 週間又は 16 週間併用投与したときの安全性も評価する。	投与群 A： 85 名 / 73 名 投与群 B： 86 名 / 71 名	投与群 A： 45 名 / 40 名 60 (19 – 75) 投与群 B： 38 名 / 48 名 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 達成率： 1) 投与群 B の臨床的に適切な閾値に対する優越性：SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合に優越性が示されたこととする。 2) 投与群 A の臨床的に適切な閾値に対する優越性：SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合に優越性が示されたこととする。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M13-004 試験/ 54 施設/ 国内/ 12 週間/ 実施中/ (5.3.5.1-1)	2013 年 12 月 25 日 登録完了 主要解析： 2014 年 10 月 30 日 承認申請後の追加報告書の作成を目的とした解析： 2015 年 2 月 2 日 363 名 / 312 名	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 (サブ試験 1) 非盲検 (サブ試験 2)	サブ試験 1 (HCV GT1b, 肝硬変なし)： 投与群 A： OBV/PTV/r 25/150/100 mg を二重盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 B： OBV/PTV/r のプラセボを二重盲検下で 12 週間投与後，OBV/PTV/r 25/150/100 mg を非盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。 サブ試験 2 (HCV GT1b, 代償性肝硬変)： 投与群 C： OBV/PTV/r 25/150/100 mg を非盲検下で 1 日 1 回 12 週間経口投与。	HCV GT1b 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のうち，IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示す患者を対象として，OBV/PTV/r の 12 週間投与終了後の SVR12 達成率を，テラプレビルと 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 GT1b に感染した肝硬変の認められない日本人患者に，DAA を 12 週間併用投与したときの安全性もプラセボと比較検討する。	DB 治療期 投与群 A： 215 名 / 209 名 投与群 B： 106 名 / 106 名 OL 治療期 投与群 B： 106 名 / 106 名 投与群 C： 42 名 / 41 名	投与群 A： 80 名 / 135 名 62.0 (29 – 76) 投与群 B： 47 名 / 59 名 63.5 (27 – 75) 投与群 C： 20 名 / 22 名 64.5 (38 – 76)	HCV GT1b 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) 。	SVR12： 投与群 A の IFN 製剤による治療に適格であり，ベースラインで高ウイルス量 (100000 IU/mL 以上) を示す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，63%を上回った場合，優越性が示されたこととする。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況[a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 II 相試験								
M12-536 試験[c]/ 18 施設/ 国内/ 12 週間又は 24 週間/ 終了/ (5.3.5.2-2)	2012 年 7 月 24 日 登録完了 2014 年 5 月 14 日 110 名 / 96 名	ランダム化，非盲検，並行群間	コホート 1 (HCV GT1b)： 投与群 1：PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 2：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 3：PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 投与群 4：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 コホート 2 (HCV GT2)： 投与群 5：PTV/r 100/100 mg + OBV 25 mg	HCV GT1b 又は 2 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，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： 18 名 / 18 名 投与群 2： 18 名 / 17 名 投与群 3： 19 名 / 18 名 投与群 4： 18 名 / 18 名 投与群 5： 19 名 / 12 名 投与群 6： 18 名/ 17 名	投与群 1： 10 名 / 8 名 59.5 (24 – 70) 投与群 2： 11 名 / 7 名 58.5 (33 – 72) 投与群 3： 7 名 / 12 名 63.0 (46 – 72) 投与群 4： 8 名 / 10 名 59.0 (31 – 69) 投与群 5： 7 名 / 12 名 65.0 (46 – 74) 投与群 6： 8 名 / 10 名 65.5 (49 – 71)	HCV GT1b (既治療例の無反応例又は部分反応例) 及び GT2 (既治療例の無反応例，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/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 投与群 6：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。					

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT1b = ジェノタイプ 1b；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；OBV = オムビタスビル；OL 治療期 = 非盲検治療期；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；SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が定量下限未満）；SVR12 = 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 = 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

a. 本概要に示したデータ集計のためのデータベースロック時点での状況を記載した。

b. 治験薬の投与終了後 24 週間の解析での最後の被験者の最終来院日。

c. M12-536 試験の安全性データは，初回申請時に提出済である。

表 2.7.4-2. 臨床的安全性試験の要約（参考資料）

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 II 相試験 (海外 ISS に含まれている試験)								
M13-393 試験/ 47 施設/ フランス，ハンガリー，イタリア，ポーランド，プエルトリコ，ルーマニア，スペイン，トルコ，米国/ 12 週間又は 24 週間/ 終了/ (5.3.5.2-3/ref)	2012 年 8 月 14 日 登録完了 2015 年 2 月 10 日 316 名 / 320 名	ランダム化，非盲検	肝硬変なし： グループ 1 (HCV GT4，未治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 グループ 2 (HCV GT1b，未治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 グループ 3 (HCV GT1b，既治療で無反応)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与。 グループ 4 (HCV GT4，未治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回経口投与 + RBV 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に	HCV GT4 に感染した患者の未治療例及び既治療例を対象として，RBV 併用又は非併用下で OBV/PTV/r を投与したときの安全性及び有効性 (治験薬の投与終了後 12 週時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満へ低下した被験者 [SVR12] の割合) を検討する。 HCV GT1b に感染した肝硬変の認められない患者の未治療例及び既治療の無効例，並びに HCV GT1b に感染した代償性肝硬変の認められる患者の未治療例及	グループ 1： 44 名 / 42 名 グループ 2： 42 名 / 40 名 グループ 3： 40 名 / 39 名 グループ 4： 42 名 / 42 名 グループ 5： 登録なし グループ 6： 49 名 / 49 名 グループ 7： 47 名 / 43 名 グループ 8： 52 名 / 52 名	グループ 1： 24 名 / 20 名 50.5 (22 – 66) グループ 2： 25 名 / 17 名 58.5 (35 – 64) グループ 3： 15 名 / 25 名 56.0 (29 – 69) グループ 4： 28 名 / 14 名 48.5 (20 – 65) グループ 5： 登録なし グループ 6： 36 名 / 13 名 52.0 (19 – 70) グループ 7：	HCV GT1b 及び GT4 に感染した肝硬変の認められない (グループ 1–6) 又は代償性肝硬変の認められる (グループ 7 及び 8) 成人患者男女 (18–70 歳) の未治療例及び既治療例。	各群で 12 週間の治療期間後に SVR12 が認められた被験者の割合。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			分けて 12 週間経口投与。 グループ 5 (HCV GT4，既治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与 (登録なし) グループ 6 (HCV GT4，既治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 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 12 週間経口投与。 代償性肝硬変： グループ 7 (HCV GT1b，未治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。 グループ 8 (HCV GT1b，既治療)：PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与。	び既治療例における安全性及び有効性 (SVR12 達成率) を検討する。		23 名 / 24 名 60.0 (40 – 70) グループ 8： 33 名 / 19 名 56.0 (44 – 70)		

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M12-998 試験/ 15 施設/ 米国/ 12 週間/ 終了/ (5.3.5.2-4/ref)	2011 年 9 月 23 日 登録完了 2013 年 5 月 31 日 61 名 / 60 名	非盲検，2 群逐次	投与群 1： PTV/r 200/100 mg + OBV 25 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。 コホート I：HCV GT1 コホート II：HCV GT2 コホート III：HCV GT3 投与群 2： PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg を 1 日 1 回経口投与。 コホート IV：HCV GT1 コホート V：HCV GT2 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 コホート I：10 名 / 10 名 II：10 名 / 10 名 III：10 名 / 8 名 投与群 2 コホート IV：10 名 / 10 名 V：10 名 / 8 名 VI：11 名 / 3 名	投与群 1 コホート I：2 名 / 8 名 50.0 (22 – 58) II：8 名 / 2 名 51.5 (37 – 64) III：7 名 / 3 名 35.5 (23 – 61) 投与群 2 コホート IV：3 名 / 7 名 45.0 (36 – 56) V：7 名 / 3 名 58.0 (27 – 65) VI：7 名 / 4 名 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。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M11-652 試験/ 92 施設/ オーストラリア，カナダ，ドイツ，スペイン，フランス，イギリス，ニュージーランド，プエルトリコ，米国/ 8 週間，12 週間又は 24 週間/ 終了/ (5.3.5.2-5/ref)	2011 年 10 月 3 日 登録完了 2013 年 9 月 19 日 580 名 / 560 名	非盲検，ランダム化	いずれのグループも PTV/r + OBV 1 日 1 回 + dasabuvir 1 日 2 回 ± RBV を以下の用量 (mg) で経口投与： コホート 1 (未治療例)： A：150/100 + 25 + [redacted] + RBV，8 週間 B：150/100 + 0 + [redacted] + RBV，12 週間 C：100/100 + 25 + 0 + RBV，12 週間 D：200/100 + 25 + 0 + RBV，12 週間 E：150/100 + 25 + [redacted]，12 週間 F：100/100 + 25 + [redacted] + RBV，12 週間 G：150/100 + 25 + [redacted] + RBV，12 週間 H：100/100 + 25 + [redacted] + RBV，24 週間	全投与群の安全性を検討する。 また，HCV GT1 に感染した患者の未治療例を対象として，RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法 (PTV/r：150/100 mg) を 8 週間投与後と RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法 (PTV/r：150/100 mg) を 12 週間投与後の SVR24 達成率を比較する (グループ A 対グループ G の比較) 。	コホート 1： グループ A：80 名 / 79 名 B：41 名 / 38 名 C：39 名 / 39 名 D：40 名 / 38 名 E：79 名 / 77 名 F：39 名 / 37 名 G：40 名 / 37 名 H：40 名 / 35 名 I：40 名 / 33 名 コホート 2： グループ J：45 名 / 44 名 K：23 名 / 21 名 L：22 名 / 22 名 M：23 名 / 21 名 N：20 名 / 20 名	コホート 1： 232 名 / 206 名 52.0 (21 – 70) コホート 2： 82 名 / 51 名 53.0 (19 – 70)	HCV GT1 に感染した 18–70 歳の患者の未治療例又は既治療例 (無反応例)。	未治療例を対象として，RBV 併用下で DAA 3 剤併用療法を 8 週間又は 12 週間投与後の SVR24 達成率を比較する (グループ A 対グループ G の比較) 。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
			I：150/100 + 25 + [redacted] + RBV，24 週間 コホート 2 (既治療例－ 無反応例)： J：200/100 + 25 + 0 + RBV，12 週間 K：100/100 + 25 + [redacted] + RBV，12 週間 L：150/100 + 25 + [redacted] + RBV，12 週間 M：100/100 + 25 + [redacted] + RBV，12 週間 N：150/100 + 25 + [redacted] + RBV，24 週間					

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況 [a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
第 III 相試験 (海外 ISS に含まれている試験)								
M11-646 試験/ 79 施設/ オーストリア，オーストラリア，カナダ，スイス，ドイツ，スペイン，フランス，イギリス，ハンガリー，イタリア，ニュージーランド，スウェーデン，米国/ 12 週間/ 終了/ (5.3.5.1-2/ref)	2012 年 11 月 27 日 登録完了 2014 年 10 月 9 日 636 名 / 600 名	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	投与群 A： OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir [redacted] mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。 投与群 B： プラセボを 12 週間投与後，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir [redacted] mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者を対象として，RBV 併用下で OBV/PTV/r 及び dasabuvir を 12 週間投与したときの SVR12 達成率をテラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較し，非劣性を検証する。また，RBV 併用下で DAA 3 剤を 12 週間併用投与したときの安全性をプラセボ併用時と比較する。	DB 治療期 投与群 A： 473 名 / 464 名 投与群 B： 158 名 / 157 名 OL 治療期 投与群 B： 157 名 / 150 名	DB 治療期 投与群 A： 271 名 / 202 名 52.0 (18 – 70) 投与群 B： 73 名 / 85 名 52.0 (21 – 70) OL 治療期 投与群 B： 72 名 / 85 名 52.0 (21 – 70)	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者 (18–70 歳) の未治療例。	逐次： 1) SVR12：投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12：投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。

試験番号/ 施設数/ 実施国/ 実施期間/ 実施状況[a]/ (資料番号)	開始日/ 登録状況/ 終了日/ 登録例数/ 登録目標例数	デザイン 対照の種類	治験薬及び 対照薬の用量 投与経路及び 投与方法	試験の目的	投与群ごとの 登録例数/ 完了例数	性別： 男性 / 女性 年齢の中央値 (範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
M13-098 試験/ 76 施設/ オーストラリア，カナダ，チェコ，ドイツ，デンマーク，スペイン，フランス，イギリス，アイルランド，イタリア，メキシコ，オランダ，プエルトリコ，ポルトガル，ロシア，米国/ 12 週間/ 終了/ (5.3.5.1-3/ref)	2012 年 11 月 14 日 登録完了 2014 年 10 月 23 日 395 名 / 400 名	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照	投与群 A： OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir [redacted] mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。 投与群 B： プラセボを 12 週間投与後，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回 + dasabuvir [redacted] mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間経口投与。	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者の pegIFN / RBV 既治療例を対象として，RBV 併用下で OBV/PTV/r 及び dasabuvir を 12 週間投与したときの SVR12 達成率を，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較する。また，RBV 併用下で DAA 3 剤を 12 週間併用投与したときの安全性をプラセボ併用時と比較する。	DB 治療期 投与群 A： 297 名 / 292 名 投与群 B： 97 名 / 96 名 OL 治療期 投与群 B： 96 名 / 94 名	DB 治療期 投与群 A： 167 名 / 130 名 54.0 (19 – 71) 投与群 B： 60 名 / 37 名 56.0 (30 – 69) OL 治療期 投与群 B： 59 名 / 37 名 56.0 (30 – 69)	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者 (18–70 歳) の既治療例。	逐次： 1) SVR12：投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。 2) SVR12：投与群 A のテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。

DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス；ISS = Integrated Summary of Safety；LLOQ = 定量下限；OBV = オムビタスビル；OL 治療期 = 非盲検治療期；pegIFN = ペグインターフェロン；r = リトナビル；PTV = パリタプレビル；RBV = リバビリン；RNA = リボ核酸；SVR = 持続性ウイルス学的著効（HCV RNA 量が定量下限未満）；SVR12 = 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 = 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

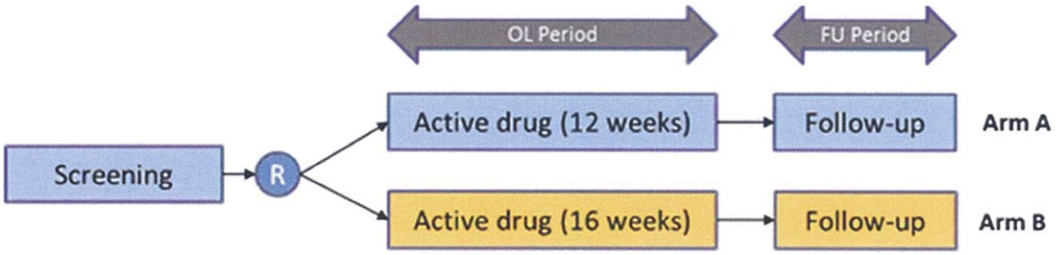
a. 本概要に示したデータ集計のためのデータベースロック時点での状況を記載した。
b. 継続中の試験については，中間解析のデータベースロック日を記載した。

2.7.4.1.1.2　試験デザイン

2.7.4.1.1.2.1　国内第 III 相試験：M14-153 試験

M14-153 試験は，HCV ジェノタイプ 2 に持続感染した未治療又はインターフェロン（以下「IFN」）既治療の成人患者（代償性肝硬変患者を含む）を対象とし，RBV（体重に基づく用量）併用下での OBV/PTV/r の 12 週間又は 16 週間の併用療法の有効性及び安全性を検討する第 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 2.7.4-1）。

図 2.7.4-1.　　M14-153 試験の試験デザインの概要



OL= 非盲検；FU = 後観察；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の合計 171 名（実施医療機関：48 施設）を以下の 2 群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割付けた。

- 投与群 A（N = 85）：OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回投与及び RBV*を 12 週間投与。
- 投与群 B（N = 86）：OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回投与及び RBV*を 16 週間投与。

*： RBV の添付文書に従い，体重に基づく一日量の RBV（400 mg から 1000 mg）を 1 日 2 回に分けて投与した。

代償性肝硬変の有無（肝硬変が認められる又は認められない）を層別因子として層別割付を行った。肝硬変が認められない被験者に対しては，過去の治療経験（未治療例，IFN 製剤による既治療例）も層別因子とし，更に既治療例に対しては，IFN 製剤による前治療の効果（IFN 製剤による前治療での無効例，再燃例又は不耐容例）も層別因子とした。

肝硬変の認められない未治療の被験者約 80 名，肝硬変の認められない既治療の被験者約 60 名，肝硬変の認められる被験者約 10 名を，それぞれランダムに割付けることとした。また，既治療の被験者では，無効例約 10 名，再燃例約 30 名及び IFN 製剤の不耐容例約 20 名に治験薬をランダムに割付けることとした。

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 リボ核酸（以下「RNA」）量並びにウイルスの耐性変異の出現及び / 又は持続を評価した。

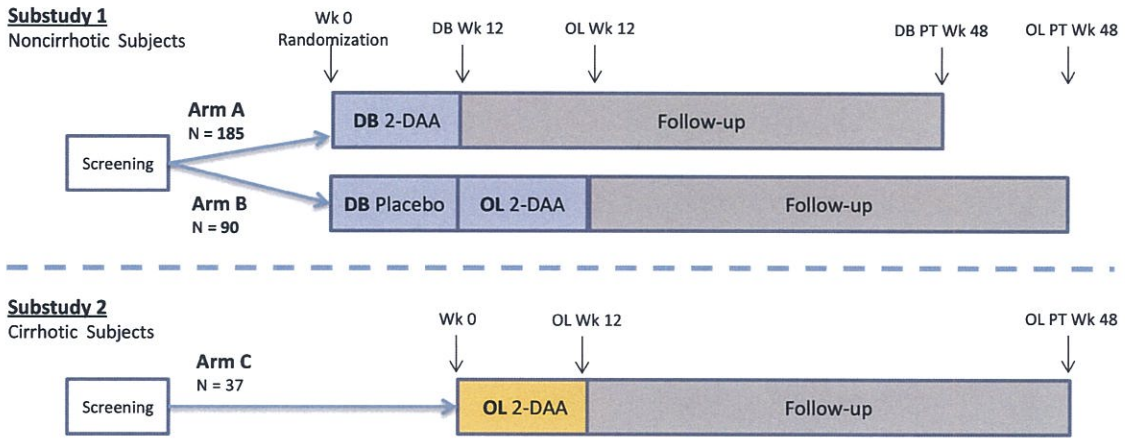
2.7.4.1.1.2.2 国内第 III 相試験：M13-004 試験

M13-004 試験は，HCV ジェノタイプ 1b に感染した日本人成人患者（代償性肝硬変患者を含む）の未治療例及び既治療例（前治療として IFN［IFN-α，IFN-β 又は pegIFN］の単独療法，又は RBV との併用療法を受けた患者）を対象として，DAA 2 剤併用療法（OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回投与）を評価する第 III 相多施設共同試験であり，現在も実施中である。本試験は，以下の異なる試験デザインの二つのサブ試験で構成した。

- サブ試験 1（321 名［DAA 2 剤併用療法：215 名，プラセボ：106 名］）：肝硬変の認められない患者の未治療例及び既治療例を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照比較デザインのサブ試験。その後，DB 治療期でプラセボを投与した被験者に DAA 2 剤を併用投与する OL 治療期を設けた。
- サブ試験 2（42 名）：代償性肝硬変の認められる患者の未治療例及び既治療例を対象とした非盲検，単一治療群デザインのサブ試験。

DAA 2 剤併用療法に割付けた両サブ試験の被験者に DAA 2 剤を 12 週間併用投与し，安全性，HCV RNA 量，ウイルスの耐性変異の出現及び / 又は持続，並びに患者報告アウトカムの評価をモニタリングする 48 週間の後観察を実施することとした。サブ試験 1 の被験者については，12 週間の投与を完了後に盲検を解除した。DB 治療期にプラセボを投与した被験者には，OL 治療期に DAA 2 剤を 12 週間併用投与し，その後，48 週間の後観察を実施することとした。本試験の試験デザインの概略を図 2.7.4-2 に示す。

図 2.7.4-2. M13-004 試験の試験デザインの概要



2-DAA = OBV/PTV/r；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；DB = 二重盲検治療期；OL = 非盲検治療期；PT = 投与終了後；r = リトナビル；Wk = 週

注：DAA 2 剤併用療法は，OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回投与。上記に記載した各投与群の被験者数は，計画時の登録目標例数である。投与群 A，B 及び C は同時並行で登録した。

本概要では，M14-153 試験の結果との比較のため，投与群 A の結果のみを示した。

サブ試験 1 でのランダム化

サブ試験 1 では，12 週間の DB 治療期の投与 1 日目に被験者を DAA 2 剤併用療法（投与群 A，215 名）又はプラセボ（投与群 B，106 名）に 2：1 の比率で割付けた。過去の治療経験（IFN 製剤による未治療例又は既治療例）を層別因子とした層別割付を行った。未治療例では，ウイルス量（高ウイルス量，低ウイルス量）も層別因子とし，高ウイルス量の被験者では，更に IFN 製剤による治療の適格性（適格例，不適格例）も層別因子とした。低ウイルス量及び高ウイルス量については，それぞれ HCV RNA 量が 100000 IU/mL 未満及び 100000 IU/mL 以上と定義した。既治療例では，IFN 製剤による前治療の効果（IFN 製剤による治療の無効例，再燃例，不耐容例）も層別因子とした。

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

海外で実施した第 II 相試験の M13-393 試験，前期第 II 相試験の M12-998 試験及び第 II 相試験の M11-652 試験では，1 つ以上のコホートで，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した。申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（本概要に示した被験者）の概要を表 2.7.4-3 に，試験デザイン及び検討した投与群の概要を以下に示す。

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）

	第 II 相試験：M13-393 試験	前期第 II 相試験：M12-998 試験	第 II 相試験：M11-652 試験
DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者数	N = 91 グループ 4：42 名 グループ 6：49 名	N = 30 投与群 1 コホート I：10 名 投与群 1 コホート II：10 名 投与群 1 コホート III：10 名	N = 85 グループ D：40 グループ J：45
患者集団	HCV GT4 に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例（グループ 4）及び既治療の無反応例（グループ 6）	HCV GT1，GT2 又は GT3 に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例	HCV GT1 に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例（グループ D）及び既治療の無反応例（グループ J）
治療期間	12 週間	12 週間	12 週間
レジメン	DAA 2 剤（OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg，1 日 1 回）+ RBV	DAA 2 剤（OBV 25 mg + PTV/r 200/100 mg，1 日 1 回）+ RBV	DAA 2 剤（OBV 25 mg + PTV/r 200/100 mg，1 日 1 回）+ RBV

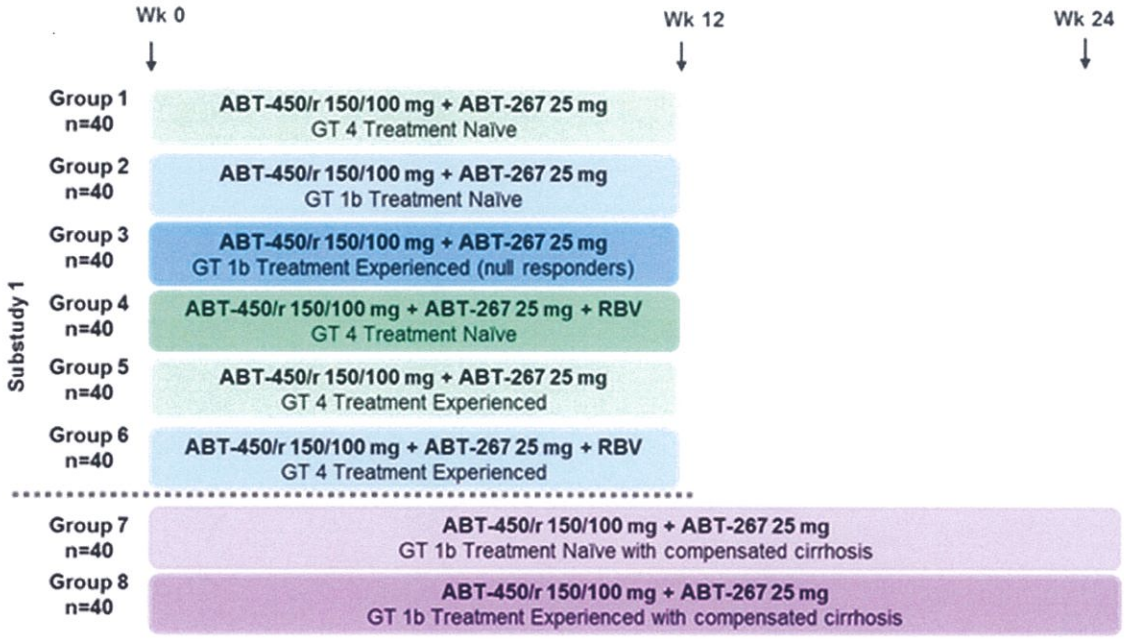
DAA 2 剤 = PTV/r + OBV；GT = ジェノタイプ；HCV = C 型肝炎ウイルス；OBV = オムビタスビル；PTV = パリタプレビル；r = リトナビル；RBV = リバビリン；既治療の無反応例 = pegIFN/RBV での治療歴があり，無反応であった患者

<u>第 II 相試験：M13-393 試験</u>

M13-393 試験は，HCV ジェノタイプ 1b 又は 4 に感染した患者を対象として，RBV 併用又は非併用下で DAA 2 剤（PTV/r 及び OBV）を併用投与したときの薬物動態，安全性及び有効性を検討する第 II 相，非盲検試験であった。2 つのグループ（グループ 4 及び 6）で，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した。グループ 4 には未治療例を，グループ 6 には既治療例を組み入れた。両グループとも肝硬変の認められない患者を対象とし，投与期間は 12 週間とした。

HCV RNA 量並びにウイルスの耐性変異の出現及び持続についてモニタリングするため，48 週間の後観察を実施することとした。M13-393 試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-3 に示す。なお，本概要にはグループ 4 及び 6 のみを含めた。

図 2.7.4-3. M13-393 試験の試験デザインの概要



ABT-450 = パリタプレビル（PTV）；ABT-267 = オムビタスビル（OBV）；GT = ジェノタイプ；r = リトナビル；RBV = リバビリン；Wk = 週

注：上記に記載した各投与群の被験者数は，計画時の登録目標例数である。グループ 4 及び 6 では，RBV 1000 mg（体重が 75 kg 未満の場合）又は 1200 mg（体重が 75 kg 以上の場合）を 1 日 2 回に分けて経口投与した。グループ 5 には被験者を登録しなかった。

前期第 II 相試験：M12-998 試験

M12-998 試験は，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患者の未治療例を対象に，RBV 併用又は非併用下で PTV/r 200/100 mg 及び OBV 25 mg を 1 日 1 回，最長 12 週間併用投与したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を探索する前期第 II 相，多施設共同，非盲検，2 群逐次，併用投与試験であった。投与群 1 の被験者にのみ，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した。投与群 1 の被験者に，PTV/r 200/100 mg 及び OBV 25 mg 並びに RBV を 12 週間併用投与した。HCV RNA 量並びにウイルスの耐性変異の出現及び持続についてモニタリングするため，48 週間の後観察を実施することとした。M12-998 試験の計画時の投与レジメンの概要を表 2.7.4-4 に示す（DAA 2 剤のみを投与した投与群 2 は灰色表示とした）。

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

投与群	コホート	ジェノタイプ	N	投与レジメン
1	I	1	10	OBV 25 mg 1 日 1 回，PTV/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与。
	II	2	10	OBV 25 mg 1 日 1 回，PTV/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与。
	III	3	10	OBV 25 mg 1 日 1 回，PTV/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与。
2	IV	1	10	OBV 25 mg 及び PTV/r ≤ 200/100 mg を 1 日 1 回投与。
	V	2	10	OBV 25 mg 及び PTV/r ≤ 200/100 mg を 1 日 1 回投与。
	VI	3	10	OBV 25 mg 及び PTV/r ≤ 200/100 mg を 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 日総投与量は，1000 mg（体重が 75 kg 未満の場合）又は 1200 mg（体重が 75 kg 以上の場合）とした。RBV の 1 日総投与量は，1 日 2 回に分けて投与した。

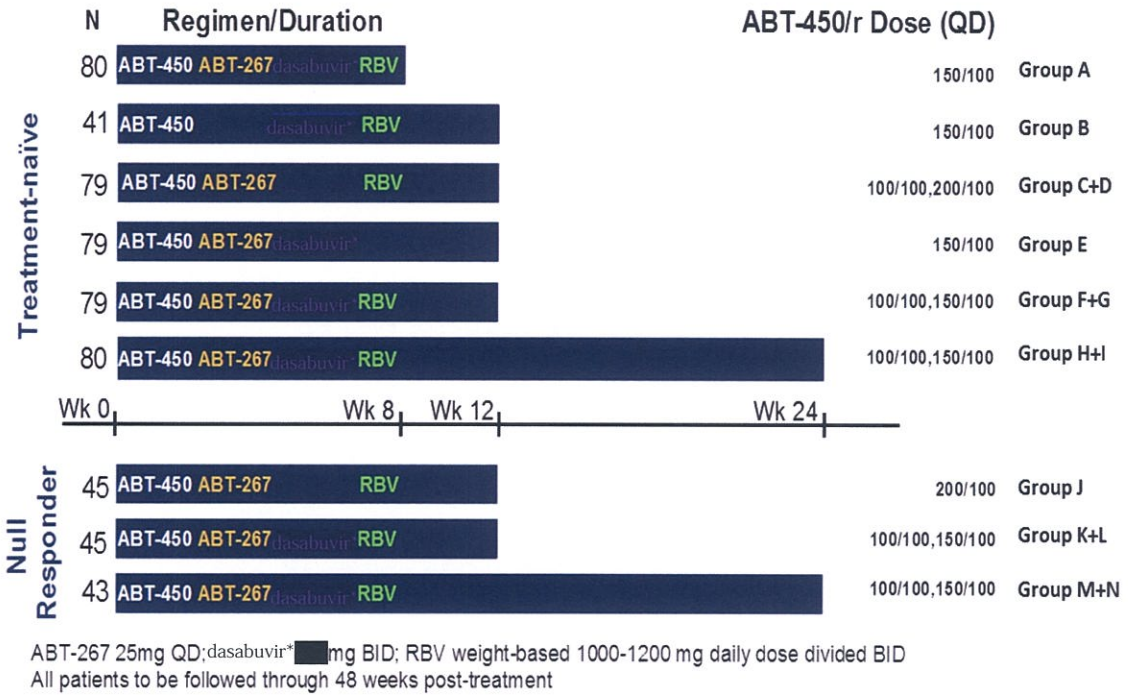
注：安全性データに基づき，治験依頼者は PTV を 150 mg 又は 100 mg に減量することが出来た。しかし，全被験者は PTV 200 mg を投与された。

第 II 相試験：M11-652 試験

M11-652 試験は，HCV ジェノタイプ 1a 及び 1b に感染した肝硬変の認められない成人患者の未治療例又は pegIFN/RBV による前治療での無反応例を対象に，RBV 併用又は非併用下で PTV/r と，OBV 及び / 又は dasabuvir（非ヌクレオシド型阻害剤，国内では開発対象外）を併用投与したときの安全性及び有効性を検討する第 II 相，ランダム化，非盲検試験であった。2 つのグループ（グループ D 及び J）では，申請用量（PTV/r 200/100 mg 及び OBV 25 mg）以上の DAA 2 剤及び RBV を 12 週間併用投与した。グループ D には未治療例を，グループ J には pegIFN/RBV による前治療での無反応例を組み入れた。

HCV RNA 量並びにウイルスの耐性変異の出現及び持続についてモニタリングするため，48 週間の後観察を実施することとした。M11-652 試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-4 に示す。

図 2.7.4-4. M11-652 試験の試験デザインの概要



ABT-450 = パリタプレビル（PTV）；ABT-267 = オムビタスビル（OBV）；dasabuvir* = dasabuvir；BID = 1 日 2 回投与；QD = 1 日 1 回投与；r = リトナビル；RBV = リバビリン；Wk = 週

2.7.4.1.1.3 評価方法

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

本概要に示した評価資料及び参考資料での主な選択・除外基準を表 2.7.4-5 及び表 2.7.4-6 に示す。評価資料とした 2 試験では，HCV ジェノタイプ，eGFR 及び血小板数の除外基準のカットオフ値を除き，選択基準は同様であった。これらの 5 試験での被験者の選択基準に関する違いは，主に IFN 製剤による HCV 感染の治療歴，HCV ジェノタイプ及び肝硬変の有無に関連するものであった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

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

	評価資料			参考資料						
	M14-153 試験	M13-004 試験		M13-393 試験		M12-998 試験			M11-652 試験	
選択基準	投与群 A 及び B	投与群 A 及び B	投与群 C	グループ 4	グループ 6	コホート I	コホート II	コホート III	グループ D	グループ J
肝硬変なし	X	X		X	X	X	X	X	X	X
代償性肝硬変	X		X							
HCV GT1a 又は GT1b 感染						X			X	X
HCV GT1b 感染		X	X							
HCV GT2 感染	X						X			
HCV GT3 感染								X		
HCV GT4 感染				X	X					
18–75 歳	X	X	X							
18–70 歳				X	X				X	X
18–65 歳						X	X	X		
未治療例及び既治療例 [a]	X	X	X							
未治療例				X		X	X	X	X	
既治療例 [a]					X					
既治療例 [a]－無反応例 [b] のみ										X

DAA 2 剤併用療法 ＝OBV + PTV/r ; DAA＝ 直接作用型抗ウイルス薬 ; GT＝ ジェノタイプ ; HCV＝C 型肝炎ウイルス

a. 既治療とは，pegIFN +RBV による治療を指す。

b. 無反応例のみ。

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

	評価資料			参考資料		
	M14-153 試験	M13-004 試験		M13-393 試験	M12-998 試験	M11-652 試験
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 A 及び B	投与群 C	グループ 4 及び 6	コホート I, II 及び III	グループ D 及び J
妊娠中又は妊娠を計画中，若しくは授乳中の女性	X	X	X	X	X	X
スクリーニング時の HBs 抗原又は抗 HIV 抗体の検査結果が陽性の患者	X	X	X	X	X	X
CYP3A を強力に誘導することが知られている物質を治験薬の投与開始前 2 週間以内に摂取した患者	X	X	X			
CYP3A 及び OATP1B1 を強力に阻害又は誘導することが知られている物質を治験薬の投与開始前 4 週間以内に摂取した患者					X	X
CYP3A を強力に阻害又は誘導することが知られている物質を治験薬の投与開始前 2 週間又は 10 半減期以内 (いずれか長い方) に摂取した患者				X		
ホルモン避妊薬を使用した患者	X	X	X	X		X
経口避妊薬又はエチニルエストラジオールを含有する避妊薬を使用した患者 [a]					X	X
HCV 感染以外の肝疾患の原因がある患者	X	X	X	X	X	X
HCV 感染以外に臨床的に重要な異常がある患者	X	X	X	X	X	X
固形臓器移植の病歴がある患者	X	X	X	X		

除外基準	評価資料			参考資料		
	M14-153 試験	M13-004 試験		M13-393 試験	M12-998 試験	M11-652 試験
	投与群 A 及び B	投与群 A 及び B	投与群 C	グループ 4 及び 6	コホート I, II 及び III	グループ D 及び J
肝硬変の認められない患者に対する基準：						
• 肝硬変を示す何らかの所見又は既往歴がある患者	X	X	NA	X	X	X
• 心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者又は QTcF が 450 ms を超える患者	X	X	NA	X	X	X
• Metavir 線維化スコアが 3 未満又は Ishak 線維化スコアが 4 未満の場合，血小板数が基準値下限未満の患者；及び Metavir 線維化スコアが 3 又は Ishak 線維化スコアが 4 の場合，血小板数が 120000 個/mm^3 未満の患者			NA	X		
• Metavir 線維化スコアが 3 未満又は Ishak 線維化スコアが 4 未満の場合，血小板数が 120000 個/mm^3 未満の患者；及び Metavir 線維化スコアが 3 又は Ishak 線維化スコアが 4 の場合，血小板数が基準値下限未満の患者			NA			X
血小板数が 90000 個/mm^3 未満の患者		X	NA			
血小板数が 120000 個/mm^3 未満の患者			NA		X	
血小板数が 100000 個/mm^3 未満の患者	X		NA			

	評価資料			参考資料		
	M14-153 試験	M13-004 試験		M13-393 試験	M12-998 試験	M11-652 試験
除外基準	投与群 A 及び B	投与群 A 及び B	投与群 C	グループ 4 及び 6	コホート I, II 及び III	グループ D 及び J
肝硬変の認められる患者に対する基準：						
• 心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者又は QTcF が 470 ms を超える患者	X	NA	X	NA	NA	NA
• 組入れ時点又は過去に，Child-Pugh 分類で B 又は C に該当する所見が認められた患者，又は肝代償不全 (腹水，静脈瘤出血又は肝性脳症など) の臨床的既往歴がある患者	X	NA	X	NA	NA	NA
• 画像検査で肝細胞癌が認められた患者	X	NA	X	NA	NA	NA
• 血小板数が 60000 個/mm^3 未満，アルブミンが 2.8 g/dL 未満及び / 又は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者		NA	X	NA	NA	NA
• 血小板数が 70000 個/mm^3 未満，アルブミンが 2.8 g/dL 未満及び / 又は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上の患者	X	NA		NA	NA	NA
eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 未満 (日本人向けに調整した MDRD 法により算出) の患者		X	X			
eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満 (日本人向けに調整した MDRD 法により算出) の患者	X					
CL_{cr} が 60 mL/min 未満の患者				X		
CL_{cr} が 50 mL/min 未満の患者					X	

DAA 2 剤併用療法 = OBV/PTV/r 又は OBV + PTV/r ; CL_{cr} = クレアチニンクリアランス ; CYP3A = チトクロム P450 3A ; DAA = 直接作用型抗ウイルス薬 ; eGFR = 推算糸球体濾過量 ; HBs = B 型肝炎ウイルス表面 ; HCV = C 型肝炎ウイルス ; HIV = ヒト免疫不全ウイルス ; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease ; NA = 該当なし ; OATP =有機アニオン輸送ポリペプチド ; QTcF = Fridericia の補正式で算出した心拍数補正 QT 間隔

a. 使用可及び不可の避妊薬の種類を特定した M11-652 試験の選択基準 3 番及び M12-998 試験の選択基準 2 番により除外した。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象の評価方法

評価資料である第 III 相試験及び参考資料である第 II 相試験での有害事象の重症度及び治験薬との因果関係の評価方法を以下に示す。臨床開発プログラムの過程で有害事象の評価方法を変更したため，重症度及び治験薬との因果関係の評価で使用した評価基準が評価資料と参考資料で異なっている。

有害事象の重症度

国内第 III 相試験の M14-153 試験及び M13-004 試験（評価資料）では，治験責任医師が米国国立がん研究所（以下「NCI」）の有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」，Version 4.0）の臨床的な毒性基準の表に従って有害事象の重症度を評価した（表 2.7.4-7，NCI CTCAE）。参考資料である第 II 相試験の M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験では，治験責任医師が表 2.7.4-8 に示した定義に従って有害事象の重症度を評価した。

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

グレード	定義 [a]
グレード 1	軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
グレード 2	中等症；最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 [b]
グレード 3	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能 / 動作不能；身の回りの日常生活動作の制限 [c]
グレード 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
グレード 5	有害事象による死亡

a. 有害事象の重症度の定義（セミコロン［；］は同一グレード内の基準での「又は」の意味を示す。）
b. 身の回り以外の日常生活動作とは，食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす。
c. 身の回りの日常生活動作とは，入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす。

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

重症度	定義
軽度	一時的でたやすく忍容できるもの
中等度	被験者に不安や苦痛を与え，日常生活に支障をきたすもの
高度	日常生活に重大な支障を来たし，機能障害，あるいは生命を脅かす可能性のあるもの

治験薬との因果関係

評価資料である第 III 相試験の 2 試験（M14-153 試験及び M13-004 試験）では，治験責任医師は表 2.7.4-9 に定義した「関連あり」及び「関連なし」のいずれかで有害事象の治験薬との因果関係を評価した。参考資料である第 II 相試験（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）では，治験責任医師は表 2.7.4-10 に定義した「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」及び「関連なし」のいずれかで有害事象の治験薬との因果関係を評価した。安全性の解析では，「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象は，治験薬との因果関係があるものとして取り扱い，「多分関連なし」又は「関連なし」と判定された有害事象は，治験薬との因果関係がないものとして取り扱った。また，治験責任医師による判定が報告されなかった有害事象又は評価不能と判断された有害事象は，念のため，治験薬との因果関係があるものとして取り扱った。

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

治験薬との因果関係	定義
関連あり	治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象
関連なし	治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象

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

治験薬との関連性	定義
多分関連あり	治験薬投与との時間的関係が強いもの，あるいは再投与で再発したもので，他の要因が考えられないもの
関連あるかもしれない	治験薬投与との時間的関係が強く，考えられる他の要因との関係が治験薬との関連性に比べ，同程度かあるいはそれ以下のもの
多分関連なし	治験薬投与との時間的関係がほとんどないもの，及び / あるいは他の要因の影響が大きいと考えられるもの
関連なし	合併症や他の薬剤によるもので，治験薬との関連性がないもの（例えば，治験薬投与との時間的関係がない，あるいは他の要因が強く考えられるもの）

2.7.4.1.1.3.3 臨床検査値測定用検体の測定

評価資料とした第 III 相試験及び参考資料とした第 II 相試験で採取した血液学的検査及び血液生化学的検査の血液検体並びに尿検査用の尿検体は，中央検査機関で測定した。

2.7.4.1.1.4 統計解析

安全性データは，試験ごとに個別に解析した。各試験で実施した統計解析の内容は，各試験の治験総括報告書（以下「CSR」）に添付した統計解析計画書に記載した。いずれの試験も，治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析の対象とした。試験間での統合解析は行わなかった。

有害事象は，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の Version 17.1（M14-153 試験），17.0（M13-004 試験），16.0（M13-393 試験及び M11-652 試験）及び 15.0（M12-998 試験）を用いてコード化した。治験薬投与開始日から最終投与後 30 日までに発現又は悪化したあらゆる事象を評価期間中の有害事象（以下，特に明記する必要がない限り「有害事象」と記載）と定義した。各投与群について，有害事象の発現例数及びその割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に集計した。同一被験者で MedDRA の同一基本語が 2 件以上報告された場合は，重症度評価では最も重症度が高く，因果関係評価では最も関連性が高い事象を採用し，1 回のみ計数した。同一の器官別大分類に分類される有害事象が 2 事象以上認められた被験者は，その器官別大分類で 1 回のみ計数した。

DAA 2 剤 + RBV 併用療法に関する特に注目すべき有害事象として，肝毒性関連事象，ビリルビン関連事象，貧血関連事象及び発疹関連事象を評価した。これらの事象は，DAA 2 剤併用療法及び RBV に関する安全性の問題又は他の HCV 治療薬で特定されている安全性の問題を考慮した上で選択した。

特に注目すべき有害事象について，事前に規定した MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）及び / 又は company MedDRA queries（以下「CMQ」）を用いて評価したほか，適宜，関連する臨床検査項目を解析した。特に注目すべき有害事象の検索基準の概要を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11.　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象	検索基準
肝毒性関連事象	SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索
ビリルビン関連事象	SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索
発疹関連事象	CMQ「薬剤性発疹（drug-induced rash）」 (解析時に使用した MedDRA のバージョンに基づき，その時点で最新バージョンの CMQ を用いた)
貧血関連事象	SMQ「造血障害による赤血球減少症」の広域検索及び以下の基本語：溶血性貧血，クームス試験陰性溶血性貧血及びクームス試験陽性溶血性貧血

CMQ = company MedDRA query；MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SMQ = MedDRA 標準検索式

上記の事象に加え，胆嚢関連事象及び光線過敏症関連事象も評価した。胆嚢関連事象は，非臨床試験の結果に基づき評価対象とした。また，光線過敏症関連事象は，他のプロテアーゼ阻害剤（シメプレビル等）で光線過敏症反応が認められていることから評価対象とした。また，日本人被験者では，末梢性浮腫が DAA 2 剤併用療法の副作用として特定されていることから，浮腫関連事象も評価した。末梢性浮腫の発現と，カルシウムチャネル拮抗薬（以下「Ca 拮抗薬」）の併用及びその用量との関連性が報告されている。

M14-153 試験では，基礎疾患等（高血圧の病歴，年齢が 65 歳超，腎不全のリスクが上昇することが知られている併用薬の使用）により，一部の被験者で試験期間中に腎機能の変化が予測されたため，急性腎不全関連事象を評価対象とした。

その他の SMQ 及び CMQ の検索基準を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12.　その他の SMQ 及び CMQ

クエリー	検索基準
急性腎不全関連事象	SMQ「急性腎不全」の広域検索
胆嚢関連事象	SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索
光線過敏症	CMQ「光線過敏症 (photosensitivity)」
浮腫関連事象	以下の基本語：体液貯留，顔面浮腫，限局性浮腫，末梢性浮腫及び肺浮腫

CMQ = company MedDRA query；SMQ = MedDRA 標準検索式

また，重症皮膚副作用（SMQ「重症皮膚副作用」に該当），横紋筋融解症 / ミオパチー（SMQ「横紋筋融解症 / ミオパチー」の広域検索に該当）及び乱用傾向（CMQ「乱用傾向（abuse liability）に該当」の関連事象も評価した。

臨床検査値及びバイタルサインは，ベースラインからの平均変化量，及び事前に定めた臨床的に意義があると判断する（以下「PCS」）基準に該当した被験者数及びその割合により評価した（表 2.7.4-53 及び表 2.7.4-54）。更に，総ビリルビン，ALT，AST 及びアルカリホスファターゼ（以下「Al-P」）について，CTCAE の最高グレードがグレード 1，2，3 又は 4（表 2.7.4-13）であった被験者数及びその割合を算出した。

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

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
ALT	> ULN – 3 × ULN	> 3 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
AST	> ULN – 3 × ULN	> 3 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
Al-P	> ULN – 2.5 × ULN	> 2.5 – 5 × ULN	> 5 – 20 × ULN	> 20 × ULN
総ビリルビン	> ULN – 1.5 × ULN	> 1.5 – 3 × ULN	> 3 – 10 × ULN	> 10 × ULN
ヘモグロビン減少	< LLN – 100 g/L	< 100 – 80 g/L	< 80 – 65 g/L	< 65 g/L

Al-P = アルカリホスファターゼ；ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；CTCAE = 有害事象共通用語規準；LLN = 基準値下限；ULN = 基準値上限

治療期中に以下の基準に該当した被験者数及びその割合を投与群ごとに算出した。重篤な薬物肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットの区分（quadrant）に相当する基準を以下に示す。

- ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（Hy's law quadrant）
- ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満（Temple's corollary quadrant）
- ALT が基準値上限の 5 倍超（グレード 3 以上に相当）かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍未満
- ALT が基準値上限の 3 倍未満かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（Gilbert's cholestasis quadrant）

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

評価資料とした第 III 相試験及び参考資料とした第 II 相試験で，申請用量（OBV/PTV/r 25/150/100 mg 1 日 1 回）以上の DAA 2 剤及び RBV を併用投与した被験者数を表 2.7.4-14 に示す。評価資料及び参考資料とした試験で，合計 377 名に申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した。

評価資料とした国内第 III 相試験の M14-153 試験では，日本人被験者 171 名に申請用量の DAA 2 剤 + RBV を 12 週間又は 16 週間併用投与した。

参考資料とした海外第 II 相試験（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）では，206 名に申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した。これらの 3 試験の投与期間は，いずれも 12 週間であった。

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

	DAA 2 剤 + RBV に曝露された総被験者数		
試験	申請用量 (OBV 25 mg + PTV 150 mg + リトナビル 100 mg，1 日 1 回)	申請用量以上 (OBV 25 mg + PTV 200 mg + リトナビル 100 mg，1 日 1 回)	合計
評価資料とした国内試験			
第 III 相 M14-153 試験 [a]	171	0	171
評価資料合計	171	0	171
参考資料とした海外試験			
第 II 相 M13-393 試験 [b]	91	0	91
前期第 II 相 M12-998 試験 [c]	0	30	30
第 II 相 M11-652 試験 [d]	0	85	85
参考資料合計	91	115	206
合計	262	115	377

DAA 2 剤併用療法 = OBV + PTV/r 又は OBV/PTV/r の 1 日 1 回経口投与；OBV = オムビタスビル；PTV = パリタプレビル；RBV = リバビリン

a. 投与群 A（治療期間：12 週間）及び B（治療期間：16 週間）。

b. グループ 4 及び 6。

c. 投与群 1 コホート I，II 及び III。

d. グループ D 及び J。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__1.1，M13-393 試験 CSR Table 14.1__1.1，M12-998 試験 CSR Table 14.1__1.1，M11-652 試験 CSR Table 14.1__1.1

評価資料とした第 III 相試験（M14-153 試験）の被験者の内訳，及び参考資料とした第 II 相試験（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）で，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の内訳を以下に示す。

2.7.4.1.2.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験

評価資料である第 III 相試験の M14-153 試験では，ほとんどの被験者が治験実施計画書で規定した治験薬の投与期間を満たしていた。投与群 A（DAA 2 剤 + RBV 併用療法，12 週間）では，87.1%の被験者で投与期間が 75 日を超え（中央値：84 日），投与群 B（DAA 2 剤 + RBV 併用療法，16 週間）では，82.6%の被験者で投与期間が 105 日を超えていた（中央値：112 日）。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（表 2.7.4-15）。最も多かった中止理由は，両群ともにウイルス学的治療不成功（投与群 A：10.6%，投与群 B：15.1%）であった。いずれの投与群でも，追跡不能となった被験者，又は有害事象若しくは治験実施計画書の不遵守により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.4.2 項に示すとおり，投与群 B の 1 名が有害事象により DAA 2 剤 + RBV 併用療法の投与を中断した（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.2 項）。

表 2.7.4-15.　　治験薬投与の中止理由（M14-153 試験）

中止理由，n (%)	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 85	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 86	合計 N = 171
全中止理由 [a]	12 (14.1)	15 (17.4)	27 (15.8)
有害事象	0	0	0
同意撤回	2 (2.4)	2 (2.3)	4 (2.3)
追跡不能	0	0	0
治験実施計画書の不遵守	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 [b]	1 (1.2)	0	1 (0.6)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）+ 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薬；RBV = リバビリン

a. 複数の理由により中止した被験者については，それぞれの理由について計数した。

b. 「その他」の理由により中止した被験者 1 名については，治験責任医師により「投与 1 日目の治験薬投与開始前に β-ヒト絨毛性ゴナドトロピンの異常値が認められたが，これは治験薬投与開始 10 日前に発現した自然流産に関連するものであると判断した」と報告された。

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

表 2.7.4-16. 治験薬の曝露期間（M14-153 試験）

項目	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 85	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 86
投与期間 [日][a]		
平均値 (SD)	78.1 (17.56)	101.6 (25.05)
中央値	84	112
最小値 – 最大値	3 – 87	5 – 115
期間 [日], n (%)		
1 – 15	3 (3.5)	2 (2.3)
16 – 30	1 (1.2)	0
31 – 45	1 (1.2)	2 (2.3)
46 – 60	4 (4.7)	7 (8.1)
61 – 75	2 (2.4)	2 (2.3)
> 75	74 (87.1)	73 (84.9)
76 – 90	74 (87.1)	2 (2.3)
> 90	0	0
91 – 105	0	0
> 105	0	71 (82.6)

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）+ 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薬；RBV = リバビリン；SD = 標準偏差

a. 各被験者の曝露期間は，治験薬の最終投与日（集計した期間内）– 治験薬の初回投与日（集計した期間内）+ 1 日と定義した。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.1__6

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

M13-393 試験では，91 名に DAA 2 剤 + RBV（PTV/r 150/100 mg + OBV 25 mg 1 日 1 回，グループ 4 及び 6）を 12 週間併用投与した。このうち，治験薬の投与を中止した被験者（M13-393 試験 CSR Table 12）又は有害事象により治験薬の投与を中断した被験者はいなかった（2.7.4.2.1.4.2 項）。この 91 名での治験薬の曝露期間の中央値は 84 日（範囲：83–89 日）であった（M13-393 試験 CSR Table 54）。

M12-998 試験では，30 名に DAA 2 剤 + RBV（PTV/r 200/100 mg + OBV 25 mg 1 日 1 回，投与群 1）を 12 週間併用投与した。このうち，2 名がウイルス学的治療不成功により治験薬の投与を中止した（M12-998 試験 CSR Table 8）。また，2 名が有害事象により治験薬の投与を中断した（2.7.4.2.1.4.2 項）。この 30 名での治験薬の曝露期間の中央値は 84 日（範囲：51–87 日）であった（M12-998 試験 CSR Table 14.1__3.1）。

M11-652 試験では，85 名に DAA 2 剤 + RBV（PTV/r 200/100 mg + OBV 25 mg 1 日 1 回，グループ D 及び J）を 12 週間併用投与した。このうち，3 名が治験薬の投与を中止した。中止理由は，追跡不能が 1 名，ウイルス学的治療不成功が 1 名，有害事象が 1 名であった（M11-652 試験 CSR Table 7 及び Table 8）。また，2 名が有害事象により治験薬の投与を中断した（2.7.4.2.1.4.2 項）。治験薬の曝露期間の中央値は，各群で 84 日であった（M11-652 試験 CSR Table 36 及び Table 37）。

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

評価資料とした第 III 相試験（M14-153 試験及び M13-004 試験）の被験者，及び参考資料とした第 II 相試験（M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験）で，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の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を以下に示す。

2.7.4.1.3.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験

M14-153 試験の投与群 A（12 週間）及び投与群 B（16 週間）の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を表 2.7.4-17 に示す。また，M13-004 試験の肝硬変の認められる及び認められない被験者の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を 2.7.4.7 項の表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31 に示す。M13-004 試験の投与群 A のデータは，DAA 2 剤併用療法と DAA 2 剤 + RBV 併用療法との安全性データを比較する上で，両試験で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が同様であることを明らかにするために表 2.7.4-17 にも示した。

M14-153 試験の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では，投与群間で統計学的有意差は認められなかった。全被験者のうち，51.5%は女性であり，年齢の中央値は 59 歳で，65 歳以上の被験者は 31.0%，体容量指数（以下「BMI」）の中央値は 23.5 kg/m^2 であった。

M14-153 試験のベースラインの疾患特性では，インスリン抵抗性を判定する恒常性モデル（以下「HOMA-IR」）のスコアが 3 mU × $mmol/L^2$ 未満又は 3 mU × $mmol/L^2$ 以上の被験者の割合（$P = 0.011$，3 mU × $mmol/L^2$ 未満の被験者：投与群 A：87.0%［67/77 名］；投与群 B：97.6%［81/83 名］，3 mU × $mmol/L^2$ 以上の被験者：投与群 A：13.0%［10/77 名］，投与群 B：2.4%［2/83 名］）を除き，分類変数及び連続変数ともに，投与群間で統計学的有意差は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.1__3.1）。HOMA-IR スコアの差は，両群の比較を妨げるものではないと考えられた。

M14-153 試験の既治療例は合計 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 2.7.4-17）。代償性肝硬変の認められる被験者は 11 名（6.4%，投与群 A：5 名，投与群 B：6 名）であった。各群での HCV ジェノタイプ別の被験者の割合は，HCV ジェノタイプ 2a 感染（投与群 A：63.5%，投与群 B：59.3%）及び HCV ジェノタイプ 2b 感染（投与群 A：35.3%，投与群 B：39.5%）ともに，両群で同程度であった。