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）

項目	M14-153 試験 投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 85	M14-153 試験 投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 86	M14-153 試験 合計 N = 171	M13-004 試験 DB 治療期 投与群 A 2-DAA 12 週間 N = 215
性別，n (%)				
女性	40 (47.1)	48 (55.8)	88 (51.5)	135 (62.8)
男性	45 (52.9)	38 (44.2)	83 (48.5)	80 (37.2)
年齢，n (%)				
< 65 歳	56 (65.9)	62 (72.1)	118 (69.0)	129 (60.0)
≥ 65 歳	29 (34.1)	24 (27.9)	53 (31.0)	86 (40.0)
年齢，歳				
平均値 (SD)	58.3 (12.79)	57.6 (10.48)	58.0 (11.65)	61.1 (9.61)
中央値	60	59	59	62.0
最小値 – 最大値	19 – 75	27 – 76	19 – 76	29.0 – 76.0
BMI，kg/m^2				
平均値 (SD)	24.0 (3.34)	23.3 (3.19)	23.6 (3.28)	22.4 (3.10)
中央値	23.6	23.2	23.5	22.0
最小値 – 最大値	16.5 – 34.0	12.9 – 30.9	12.9 – 34.0	15.7 – 31.1
HCV サブタイプ (系統樹解析)，n (%)				
1a	0	1 (1.2)[a]	1 (0.6)	0
1b	0	0	0	215 (100.0)
2a	54 (63.5)	51 (59.3)	105 (61.4)	0
2b	30 (35.3)	34 (39.5)	64 (37.4)	0
欠測	1 (1.2)[b]	0	1 (0.6)[b]	0
前治療 (IFN 製剤)，n (%)				
未治療	50 (58.8)	48 (55.8)	98 (57.3)	139 (64.7)
既治療	35 (41.2)	38 (44.2)	73 (42.7)	76 (35.3)
既治療例での IFN 製剤による前治療の効果，n/N (%)				
無効例	5/35 (14.3)	9/38 (23.7)	14/73 (19.2)	28/76 (36.8)
再燃例	18/35 (51.4)	17/38 (44.7)	35/73 (47.9)	22/76 (28.9)
IFN 不耐容例	12/35 (34.3)	12/38 (31.6)	24/73 (32.9)	26/76 (34.2)

項目	M14-153 試験 投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 85	M14-153 試験 投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 86	M14-153 試験 合計 N = 171	M13-004 試験 DB 治療期 投与群 A 2-DAA 12 週間 N = 215
肝硬変，n (%)				
なし	80 (94.1)	80 (93.0)	160 (93.6)	215 (100.0)
あり	5 (5.9)	6 (7.0)	11 (6.4)	0

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）；BMI = 体容量指数；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；DB 治療期 = 二重盲検治療期；HCV = C 型肝炎ウイルス；IFN = インターフェロン；RBV = リバビリン；SD = 標準偏差

注：χ^2 検定で投与群 A 及び投与群 B の比較を行った結果，表内のいずれの項目でも統計学的有意差は認められなかった。

a. スクリーニング時の HCV ジェノタイプの測定及びサブタイプの同定には LiPA 2.0 アッセイを使用した。被験者 1 名は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 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. 被験者 1 名は，ベースラインの HCV RNA 量が 1000 IU/mL 未満であったため，系統樹解析を実施できなかった。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 17，Table 18，M13-004 試験 CSR Table 16，Table 17

M14-153 試験の全被験者及び M13-004 試験の投与群 A（肝硬変の認められない被験者）の人口統計学的特性を比較した結果，女性の被験者の割合が M14-153 試験で若干高かったが，年齢及び BMI は同様であった。また，試験間の差は小さく，安全性データの比較に影響を及ぼさないと考えられた。

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

M13-393 試験では，グループ 4 及び 6 で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の多くが男性（70.3%［64/91 名］），白人（91.2%［83/91 名］），65 歳未満（97.8%［89/91 名］）であり，ベースラインの BMI の平均値は，グループ 4 が 24.8 kg/m^2，グループ 6 が 26.8 kg/m^2 であった。年齢の範囲は 19 歳から 70 歳であった。M13-393 試験のグループ 4 及び 6 の人口統計学的特性を 2.7.4.7 項の表 2.7.4-33 に，その他のベースラインの疾患特性を表 2.7.4-34 に示す。

M12-998 試験では，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（投与群 1）の多くが男性（56.7%［17/30 名］），白人（96.7%［29/30 名］），50 歳以下（60.0%［18/30 名］）であった（M12-998 試験 CSR Table 14.1__2.1.2）。年齢の範囲は 22 歳から 64 歳であり（M12-998 試験 CSR Table 14.1__2.2），ベースラインの BMI の平均値は 27.8 kg/m^2 であった。M12-998 試験の投与群 1 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は，2.7.4.7 項の表 2.7.4-35 及び表 2.7.4-36 に示す。

M11-652 試験では，グループ D 及び J で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の多くが男性（55.3%［47/85 名］），白人（76.5%［65/85 名］），50 歳以上（57.6%［49/85 名］）であった（M11-652 試験 CSR Table 14.1__2.1.2，Table 14.1__2.1.3）。年齢の範囲は 23 歳から 70 歳であり（M11-652 試験 CSR Table 14.1__2.2），ベースラインの BMI の平均値は，グループ D が 26.6 kg/m^2，グループ J が 27.2 kg/m^2 であった。M11-652 試験のグループ D 及び J 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は，2.7.4.7 項の表 2.7.4-37 及び表 2.7.4-38 に示す。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内第 III 相試験：M14-153 試験

M14-153 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-18（肝硬変の認められない被験者）及び表 2.7.4-19（肝硬変の認められる被験者）に示す。DAA 2 剤併用療法の安全性プロファイルに対する RBV 併用の影響を評価するため，M13-004 試験の肝硬変の認められない被験者のデータも同一表内に併記し，DAA 2 剤 + RBV 併用療法（M14-153 試験）と DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用，M13-004 試験）の安全性データを比較できるようにした。

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者の多く（85.0%）で治療期中に有害事象が認められ，発現率は両群で同様であった（表 2.7.4-18）。いずれの有害事象のカテゴリーでも，投与群 A（12 週間）と投与群 B（16 週間）の間で統計学的有意差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が被験者の約半数に認められ，発現率は DAA 2 剤併用療法と「関連あり」が 50.0%，RBV と「関連あり」が 55.6%であった。肝硬変の認められない被験者のうち，グレード 3 以上の有害事象が認められた被験者はわずかであった（肝硬変の認められない被験者全体で 1.9%）。肝硬変の認められない被験者では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，死亡も認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.1.1）。

肝硬変の認められない被験者での有害事象又は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象の発現率は，M13-004 試験で DAA 2 剤を併用投与した被験者と比べて，M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の方が数値的に高かった。一方，グレード 3 以上の有害事象の発現率は，M13-004 試験で DAA 2 剤を併用投与した被験者（5.6%）と比べて，M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（1.9%）の方が数値的に低かった。しかし，治験薬の投与中止，投与中断又は死亡に至った有害事象の発現率は，2 つの投与レジメンで同様であった（1.3%以下）。

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）

	M14-153 試験 HCV GT2，肝硬変なし			M13-004 試験 サブ試験 1 HCV GT1b，肝硬変なし
	OL 治療期 12 週間	OL 治療期 16 週間		DB 治療期 12 週間
有害事象の種類，n (%)	投与群 A 2-DAA + RBV N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV N = 80	合計 N = 160	投与群 A 2-DAA N = 215
有害事象	66 (82.5)	70 (87.5)	136 (85.0)	148 (68.8)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	44 (55.0)	36 (45.0)	80 (50.0)	66 (30.7)
RBV との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	45 (56.3)	44 (55.0)	89 (55.6)	NA
グレード 3，4 又は 5 の有害事象	0	3 (3.8)	3 (1.9)	12 (5.6)
重篤な有害事象	0	3 (3.8)	3 (1.9)	7 (3.3)
以下に至った有害事象				
投与中止	0	0	0	2 (0.9)
投与中断	0	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.5)
RBV の用量調節	8 (10.0)	7 (8.8)	15 (9.4)	NA
死亡	0	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0	0

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）；2-DAA = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；DB 治療期 = 二重盲検治療期；GT = ジェノタイプ；NA = 該当なし；OL 治療期 = 非盲検治療期；RBV = リバビリン

a. 治験責任医師の評価。

b. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 48，M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.1

M14-153 試験では，肝硬変の認められる被験者の数が少なかったため（投与群 A［12 週間］：5 名，投与群 B［16 週間］：6 名），投与群間の数値上の差について明確な結論は得られなかった（表 2.7.4-19）。しかし，肝硬変の認められる被験者では，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は発現せず，死亡も認められなかった。

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）

	M14-153 試験 HCV GT2，肝硬変あり		
	OL 治療期 12 週間	OL 治療期 16 週間	
有害事象の種類，n (%)	投与群 A 2-DAA + RBV N = 5	投与群 B 2-DAA + RBV N = 6	合計 N = 11
有害事象	3 (60.0)	4 (66.7)	7 (63.6)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)
RBV との因果関係「関連あり」の有害事象 [a]	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (36.4)
グレード 3，4 又は 5 の有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
以下に至った有害事象			
投与中止	0	0	0
投与中断	0	0	0
RBV の用量調節	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)
死亡	0	0	0
死亡 [b]	0	0	0

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；GT = ジェノタイプ；OL 治療期 = 非盲検治療期；RBV = リバビリン

a. 治験責任医師の評価。

b. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 48

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，M12-998 試験及び M11-652 試験で，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者での有害事象の概要を表 2.7.4-20 に示す。多くの被験者（各試験で 86%超）で有害事象が認められた。参考資料であるこれらの 3 試験で，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した全 206 名では，治験責任医師が高度と判断した有害事象が 8 名，重篤な有害事象が 2 名，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 名で認められたが，死亡は認められなかった。

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）

	例数（%）			
	M13-393 試験	M12-998 試験	M11-652 試験	
有害事象の種類	グループ 4 + 6[a] 肝硬変なし 2-DAA + RBV[b] 12 週間 N = 91	投与群 1[a] 肝硬変なし 2-DAA + RBV[b] 12 週間 N = 30	グループ D[a] 肝硬変なし 2-DAA + RBV[b] 12 週間 N = 40	グループ J[a] 肝硬変なし 2-DAA + RBV[b] 12 週間 N = 45
有害事象	79 (86.8)	26 (86.7)	37 (92.5)	42 (93.3)
以下の薬剤との因果関係「関連あり」の有害事象[c]				
DAA	56 (61.5)	19 (63.3)	27 (67.5)	35 (77.8)
RBV	59 (64.8)	22 (73.3)	30 (75.0)	35 (77.8)
高度の有害事象	2 (2.2)	5 (16.7)	0	1 (2.2)
重篤な有害事象	0	1 (3.3)	1 (2.5)	0
以下に至った有害事象				
投与中止	0	0	0	1 (2.2)
投与中断	0	2 (6.7)	2 (5.0)	0
RBV の用量調節	6 (6.6)	3 (10.0)	1 (2.5)	3 (6.7)
死亡	0	0	0	0
死亡[d]	0	0	0	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= PTV/r + OBV ; DAA = 直接作用型抗ウイルス薬 ; GT = ジェノタイプ ; RBV = リバビリン

a. グループ 4 及び 6：HCV GT4 の未治療例（N = 42）+ HCV GT1b の既治療例（N = 49）
投与群 1：HCV GT1（N = 10）+ HCV GT2（N = 10）+ HCV GT3（N = 10）
グループ D：未治療例
グループ J：既治療例（pegIFN 及び RBV による前治療での無反応例）

b. M13-393 試験の DAA 2 剤併用療法 = OBV 25 mg + PTV/r 150/100 mg を 1 日 1 回経口投与
M12-998 試験の DAA 2 剤併用療法 = OBV 25 mg + PTV/r 200/100 mg を 1 日 1 回経口投与
M11-652 試験の DAA 2 剤併用療法 = OBV 25 mg + PTV/r 200/100 mg を 1 日 1 回経口投与

c. 治験責任医師の評価。

d. 評価期間以降に発現した死亡も含む。

相互参照：M13-393 試験 CSR Table 14.3__1.1.4, M12-998 試験 CSR Table 14.3__1.1.4, Table 14.3__1.8.4, M11-652 試験 CSR Table 14.3__1.1.2, Table 14.3__1.1.3, Table 14.3__1.14.2, Table 14.3__1.14.3

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

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

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者で，いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象，及び M13-004 試験の DB 治療期に DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した肝硬変の認められない被験者での当該有害事象の発現率を表 2.7.4-21 に示す。

M14-153 試験では，有害事象全体の発現率，及び器官別大分類又は基本語別の有害事象の発現率で，投与群間に統計学的有意差は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.2.1）。肝硬変の認められない被験者全体（投与群 A［12 週間］+ 投与群 B［16 週間］）で発現率が 5%以上であった有害事象は，貧血（22.5%），血中ビリルビン増加（18.8%），鼻咽頭炎（14.4%），頭痛（10.6%），そう痒症（10.0%），倦怠感（6.9%），網状赤血球数増加（6.9%），ヘモグロビン減少（6.3%），咳嗽（5.6%），悪心（5.0%），疲労（5.0%）及び発疹（5.0%）であった。

肝硬変の認められない被験者では，M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用，投与群 A，DB 治療期）と比べて，M14-153 試験の DAA 2 剤 + RBV 併用療法（投与群 A + 投与群 B）で発現率が 5%以上高かった有害事象は，貧血（M14-153 試験：22.5%，M13-004 試験：1.4%，以下同順），血中ビリルビン増加（18.8%，0.5%），網状赤血球数増加（6.9%，0%），ヘモグロビン減少（6.3%，0.9%）及びそう痒症（10.0%，4.7%）であった。これらの事象は，RBV の既知の安全性プロファイルと同様であった（レベトール添付文書）。ヴィキラックス®配合錠の添付文書にも，DAA 2 剤併用療法の副作用として貧血及びそう痒症が記載されている。

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）

	肝硬変の認められない被験者，n (%)			
	M14-153 試験			M13-004 試験
器官別大分類 基本語	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160	DB 治療期 投与群 A 2-DAA 12 週間 N = 215
合計	66 (82.5)	70 (87.5)	136 (85.0)	148 (68.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	3 (1.4)
眼障害				
眼瞼炎	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0
胃腸障害				
腹部不快感	0	3 (3.8)	3 (1.9)	4 (1.9)
下痢	4 (5.0)	0	4 (2.5)	8 (3.7)
悪心	5 (6.3)	3 (3.8)	8 (5.0)	9 (4.2)
口内炎	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	5 (2.3)
歯痛	2 (2.5)	0	2 (1.3)	0
嘔吐	2 (2.5)	0	2 (1.3)	2 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	6 (7.5)	2 (2.5)	8 (5.0)	6 (2.8)
倦怠感	4 (5.0)	7 (8.8)	11 (6.9)	9 (4.2)
末梢性浮腫	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	11 (5.1)
発熱	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (3.8)	4 (1.9)
口渇	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	10 (12.5)	13 (16.3)	23 (14.4)	36 (16.7)
上気道感染	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.5)	4 (1.9)
傷害，中毒および処置合併症				
挫傷	0	4 (5.0)	4 (2.5)	2 (0.9)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	1 (0.5)
抱合ビリルビン増加	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	2 (0.9)
血中ビリルビン増加	16 (20.0)	14 (17.5)	30 (18.8)	1 (0.5)
血中コレステロール減少	3 (3.8)	4 (5.0)	7 (4.4)	0

	肝硬変の認められない被験者，n (%)			
	M14-153 試験			M13-004 試験
器官別大分類 基本語	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160	DB 治療期 投与群 A 2-DAA 12 週間 N = 215
血圧低下	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	4 (1.9)
血中トリグリセリド減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0
血中トリグリセリド増加	2 (2.5)	0	2 (1.3)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	2 (0.9)
ヘマトクリット減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	6 (7.5)	4 (5.0)	10 (6.3)	2 (0.9)
リンパ球数減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.5)
好中球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	2 (0.9)
尿中蛋白陽性	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.4)
赤血球数減少	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)	2 (0.9)
網状赤血球数増加	6 (7.5)	5 (6.3)	11 (6.9)	0
尿比重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)	2 (0.9)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.5)	0	2 (1.3)	4 (1.9)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	0
体重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0
白血球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	1 (0.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	2 (0.9)
高尿酸血症	3 (3.8)	0	3 (1.9)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0	3 (3.8)	3 (1.9)	7 (3.3)
四肢痛	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0
神経系障害				
浮動性めまい	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	6 (2.8)
頭痛	11 (13.8)	6 (7.5)	17 (10.6)	19 (8.8)
精神障害				
不眠症	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.5)	4 (1.9)
腎および尿路障害				
蛋白尿	2 (2.5)	0	2 (1.3)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	肝硬変の認められない被験者，n (%) M14-153 試験 投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	肝硬変なし 合計 N = 160	M13-004 試験 DB 治療期 投与群 A 2-DAA 12 週間 N = 215
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)	2 (0.9)
鼻出血	2 (2.5)	0	2 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)	3 (1.4)
そう痒症	7 (8.8)	9 (11.3)	16 (10.0)	10 (4.7)
発疹	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)	4 (1.9)
蕁麻疹	0	2 (2.5)	2 (1.3)	2 (0.9)
血管障害				
高血圧	2 (2.5)	0	2 (1.3)	2 (0.9)
低血圧	2 (2.5)	0	2 (1.3)	2 (0.9)

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）；2-DAA = OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；DB 治療期 = 二重盲検治療期；RBV = リバビリン
相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.2.1，M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1

M14-153 試験の肝硬変の認められる被験者では，投与群 A（12 週間）の 1 名及び投与群 B（16 週間）の 1 名に認められたそう痒症（基本語のそう痒症及び全身性そう痒症）を除き，いずれの有害事象（基本語）もいずれかの投与群で 1 名のみに認められたため，有害事象の発現率で一定の傾向は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.12.2）。投与群 A で認められた有害事象は，血中尿酸増加，ヘモグロビン減少，頭痛，熱中症，ほてり，筋骨格硬直，頻尿，全身性そう痒症，傾眠及び尿閉であった（各 1 名）。投与群 B で認められた有害事象は，貧血，血中ビリルビン増加，下痢，浮動性めまい，低血圧，動悸，そう痒症及び硝子体出血であった（各 1 名）。

因果関係の否定できない有害事象

M14-153 試験で，治験責任医師により治験薬（DAA）との因果関係「関連あり」と判断され，肝硬変の認められない被験者のいずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-22 に示す。

治験責任医師により DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断された有害事象全体の発現率，及び器官別大分類又は基本語別の発現率で，投与群間に統計学的有意差は認められ

なかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.3.1）。肝硬変の認められない被験者で DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断された有害事象のうち，最も発現率が高かった事象は血中ビリルビン増加（18.1%）であった。DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断され，肝硬変の認められない被験者全体での発現率が 5%以上であった有害事象は，血中ビリルビン増加，そう痒症，倦怠感，貧血，ヘモグロビン減少，網状赤血球数増加及び頭痛であった。

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）

	肝硬変の認められない被験者，n (%)		
器官別大分類 基本語	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	合計 N = 160
合計	44 (55.0)	36 (45.0)	80 (50.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)
胃腸障害			
悪心	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	5 (6.3)	1 (1.3)	6 (3.8)
倦怠感	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)
末梢性浮腫	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
抱合ビリルビン増加	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
血中ビリルビン増加	15 (18.8)	14 (17.5)	29 (18.1)
血中コレステロール減少	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (3.8)
血圧低下	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
血中トリグリセリド減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)
ヘマトクリット減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
ヘモグロビン減少	5 (6.3)	3 (3.8)	8 (5.0)
リンパ球数減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
好中球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)
尿中蛋白陽性	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
赤血球数減少	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)
網状赤血球数増加	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)
尿比重減少	0	2 (2.5)	2 (1.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.5)	0	2 (1.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)
白血球数減少	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)

	肝硬変の認められない被験者，n (%)		
器官別大分類 基本語	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 80	投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 80	合計 N = 160
代謝および栄養障害			
食欲減退	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)
高尿酸血症	2 (2.5)	0	2 (1.3)
神経系障害			
浮動性めまい	0	2 (2.5)	2 (1.3)
頭痛	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)
精神障害			
不眠症	0	2 (2.5)	2 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	5 (6.3)	7 (8.8)	12 (7.5)
発疹	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)

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
相互参照：M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.3.1

肝硬変の認められる被験者では，DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」の有害事象が 45.5%（5/11 名）の被験者（投与群 A［12 週間］：2 名，投与群 B［16 週間］：3 名）に認められたが，2 名以上に発現した有害事象はなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.3.2）。

グレード 3，4 又は 5 の有害事象

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者全体で，グレード 3 の有害事象が 160 名中 3 名（1.9%）で合計 3 件認められたが，グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。これらの 3 件はすべて投与群 B（16 週間）で認められた。しかし，いずれも治験薬の初回投与後 12 週間以内に発現したことから，投与群 A と比べて投与群 B で投与期間が長かったことと関連性はないと考えられた（M14-153 試験 CSR 12.2.3.2 項，Appendix 16.2__7.1）。グレード 3 の有害事象のうち，1 件は非重篤なぶどう膜炎であり，それ以外は重篤と判断された（気管支肺炎：1 名，瘢痕ヘルニア［待期的処置］：1 名）。肝硬変の認められない被験者で発現したグレード 3 の有害事象 3 件は，いずれも治験責任医師により DAA 2 剤併用療法又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された。重篤なグレード 3 の有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.3.1 項に示す。グレード 3 の有害事象で治験薬の投与中断に至ったものはなかった。

肝硬変の認められる被験者では，グレード3以上の有害事象は認められなかった（M14-153試験 CSR Table 14.3__1.6.2）。

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

日本人被験者でのDAA 2剤 + RBV併用療法の有害事象プロファイルは，海外試験でのDAA 2剤 +RBV併用療法のものとおおむね同様であった。

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で 5%以上に認められた有害事象（重症度又は治験薬との因果関係を問わない）を2.7.4.7項の表2.7.4-39に示す。

M13-393試験では，グループ4及び6（N＝91）でDAA 2剤 + RBVを併用投与した被験者の10%以上に認められた有害事象は，頭痛（30.8%），無力症（28.6%），疲労（15.4%），悪心（14.3%）及び不眠症（13.2%）であった（M13-393試験 CSR Table 60）。

M12-998試験では，DAA 2剤 + RBVを併用投与した被験者（投与群1，N＝30）の10%以上に認められた有害事象は，疲労（36.7%），悪心（33.3%），頭痛（23.3%），関節痛（13.3%），下痢（13.3%），うつ病（13.3%），咳嗽（13.3%），貧血（10.0%），胃食道逆流性疾患（10.0%），鼻咽頭炎（10.0%），食欲減退（10.0%）及び筋肉痛（10.0%）であった（M12-998試験 CSR Table 42）。

M11-652試験では，グループD（N＝40）又はグループJ（N＝45）でDAA 2剤 + RBVを併用投与した被験者の 10%以上に認められた有害事象は，疲労（グループD：37.5%，グループJ：26.7%，以下同順），頭痛（25.0%，33.3%），悪心（22.5%，13.3%），無力症（15.0%，22.2%），下痢（12.5%，15.6%），咳嗽（12.5%，15.6%），そう痒症（12.5%，13.3%），全身性そう痒症（0%，11.1%），消化不良（10.0%，4.4%），皮膚乾燥（7.5%，13.3%），易刺激性（5.0%，15.6%），筋肉痛（5.0%，11.1%）及び不眠症（5.0%，17.8%）であった（M11-652試験 CSR Table 14.3__1.3.2，Table 14.3__1.3.3）。

因果関係の否定できない有害事象

M13-393試験，M12-998試験及びM11-652試験で，治験責任医師によりDAAとの因果関係「関連あるかもしれない」以上と判断され，申請用量以上のDAA 2剤 + RBVを併用投与した被験者の 5%以上に認められた有害事象（重症度又はDAAとの因果関係を問わない）を2.7.4.7項の表2.7.4-40に示す。

M13-393試験では，グループ4及び6（N＝91）でDAA 2剤 + RBVを併用投与した被験者の10%以上に認められたDAAとの因果関係「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」の有害事象は，無力症（23.1%），頭痛（20.9%）及び疲労（12.1%）であった（M13-393試験 CSR Table 62）。

M12-998試験では，DAA 2剤 + RBVを併用投与した被験者（投与群1，N＝30）の10%以上に認められたDAAとの因果関係「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」の有害事象は，

疲労（33.3%），悪心（30.0%），頭痛（20.0%），うつ病（13.3%），下痢（10.0%）及び食欲減退（10.0%）であった（M12-998 試験 CSR Table 14.3__1.6.4）。

M11-652 試験では，グループ D（N＝40）又はグループ J（N＝45）で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 10%以上に認められた DAA との因果関係「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」の有害事象は，疲労（グループ D：32.5%，グループ J：15.6%，以下同順），頭痛（17.5%，26.7%），悪心（10.0%，6.7%），無力症（7.5%，20.0%），下痢（5.0%，13.3%），咳嗽（2.5%，11.1%），そう痒症（5.0%，13.3%），易刺激性（2.5%，13.3%），不眠症（2.5%，13.3%）及び皮膚乾燥（7.5%，11.1%）であった（M11-652 試験 CSR Table 14.3__1.6.2, Table 14.3__1.6.3）。

<u>高度の有害事象</u>

海外第 II 相試験では，高度の有害事象の発現はわずかであり，治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

M13-393 試験では，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（グループ 4 及び 6）で治験責任医師により高度と判断された有害事象が 2.2%（2/91 名）に認められた。グループ 6 の 1 名では，高度の有害事象として高ビリルビン血症が認められたが，本事象は非重篤であり，治験薬の投与中止，投与中断又は RBV の用量調節には至らなかった（M13-393 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。もう 1 件の高度の有害事象は頭痛であった。

M12-998 試験では，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（投与群 1，N＝30）で，治験責任医師により高度と判断された有害事象が 5 名に認められた。内訳は，インフルエンザが 1 名，顔面骨骨折，腰椎骨折，肋骨骨折，交通事故及び外傷性肝損傷（いずれも重篤）が 1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名，血中ビリルビン増加が 1 名，咳嗽が 1 名であった（M12-998 試験 CSR Appendix 16.2__7.1）。非重篤な血中ビリルビン増加（1 名）及び重篤な有害事象（事象名は上記に記載，1 名）により，治験薬の投与が中断された。これ以外の高度の有害事象は，非重篤であり，治験薬の投与中止，投与中断又は RBV の用量調節に至ったものはなかった（M12-998 試験 CSR Appendix 16.2__7.1）。

M11-652 試験では，治験責任医師により高度と判断された有害事象がグループ J で 1 名（腎クレアチニン・クリアランス減少）に認められたが，グループ D では認められなかった（M11-652 試験 CSR Table 14.3__1.15.2，Table 14.3__1.15.3）。腎クレアチニン・クリアランス減少は非重篤であり，治験薬の投与中止，投与中断又は RBV の用量調節には至らなかった（M11-652 試験 CSR Appendix 16.2__7.1）。

2.7.4.2.1.2 死亡

M14-153 試験では，死亡は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.1 項）。

M13-004 試験で認められた死亡一覧を 2.7.4.7 項の表 2.7.4-41 に示す。なお，この死亡した被験者の情報は，初回申請時に提出済である。M13-004 試験では，評価期間以降に発現した有害事象（治験薬の最終投与後 30 日を経過後に発現）による死亡が 2 件報告された。いずれの死亡も肝硬変の認められる被験者であり，死亡に至った有害事象（癌性リンパ管症及び肝細胞癌）は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

参考資料とした 3 試験で申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，M13-393 試験（グループ 4 及び 6，M13-393 試験 CSR 12.3.1.1 項），M12-998 試験（投与群 1，M12-998 試験 CSR 12.3.3 項）及び M11-652 試験（グループ D 又は J，M11-652 試験 CSR 12.3.3.1 項）のいずれの試験でも，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内第 III 相試験：M14-153 試験

M14-153 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-23 に示す。M14-153 試験では重篤な有害事象が合計 3 名に認められたが，いずれも投与群 B の肝硬変の認められない被験者であった。重篤な有害事象はすべて治療期開始後 12 週間以内に発現したことから，投与群 B（16 週間）の投与期間が長かったことと関連性はないと考えられた。重篤な有害事象のうち，治験責任医師又は治験依頼者により，DAA 2 剤併用療法又は RBV との因果関係「関連あり」と判断されたものはなく，投与中断又は RBV の用量調節に至ったものもなかった。

表 2.7.4-23. 重篤な有害事象（M14-153 試験）

被験者番号 年齢 / 性別	発現日/ 消失日[a]	有害事象 基本語	治験薬との 因果関係[b]	重症度 (グレード)	重篤因子	その他の原因[b]/ 重要な病歴	処置 治験薬	処置 その他
投与群 B (DAA 2 剤 + RBV 併用療法，16 週間)								
肝硬変の認められない被験者								
20303 4[redacted] / 男性	10/71	気管支肺炎	2-DAA：関連なし RBV：関連なし	3	入院 / 入院期間延長	感染症及び体質/ [redacted] 年及び [redacted] 年に肺炎の病歴あり	なし	併用薬を処方
20705 6[redacted] / 男性	5/15	アルコール性胃炎	2-DAA：関連なし RBV：関連なし	2	入院 / 入院期間延長	治験責任医師により，日常的な飲酒によるものと判断された[c]/ 逆流性食道炎 ([redacted] 年発症), 糖尿病	なし[d]	併用薬を処方
23801 6[redacted] / 女性	84/(166)	瘢痕ヘルニア	2-DAA：関連なし RBV：関連なし	3	入院 / 入院期間延長	合併症の悪化/ 腹壁瘢痕ヘルニア ([redacted] 年発症, ベースライン時に症状あり)	なし	併用薬を処方, 徒手整復及び ヘルニア修復術

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. 治験薬の初回投与日を起算日とした。後観察期の場合は括弧で示した。

b. 治験責任医師の評価。

c. 本被験者のベースライン時の飲酒状況は，2–4 杯/日であった。

d. 本被験者は，投与 9 日目に治験薬の投与及び本試験を中止したが，いずれも同意撤回によるものであった。

相互参照：M14-153 試験 CSR Table 56, Table 14.3__2.2.1, Table 14.3__2.2.2, Appendix 16.2__4.2, Appendix 16.2__4.3, Appendix 16.2__5.1, Section 14.3__3

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

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では，重篤な有害事象が 2 名に認められた。このうち 1 名（交通事故，外傷性肝損傷，顔面骨骨折，肋骨骨折及び腰椎骨折）は M12-998 試験の被験者，他の 1 名（気管支炎及び血中クレアチニン増加）は M11-652 試験の被験者であった。海外第 II 相試験の重篤な有害事象を 2.7.4.7 項の表 2.7.4-42 に示す。これらの事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用療法及び RBV との因果関係「関連なし」（M12-998 試験）又は「多分関連なし」（M11-652 試験）と判断された。M13-393 試験のグループ 4 及び 6 では，重篤な有害事象は認められなかった（M13-393 試験 CSR 12.3.1.2 項）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

<u>国内第 III 相試験：M14-153 試験</u>

M14-153 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.7.1，Table 14.3__1.7.2）。

<u>海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験</u>

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では，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 名に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4.7 項の表 2.7.4-43 に示す。本被験者は，軽度と判断された頭痛，便秘及び悪心，並びに中等度と判断された下痢，アフタ性口内炎，全身性そう痒症及び灼熱感により M11-652 試験を中止した。

2.7.4.2.1.4.2 投与中断に至った有害事象

<u>国内第 III 相試験：M14-153 試験</u>

M14-153 試験では，治験薬の投与中断に至った有害事象が投与群 B（16 週間）の肝硬変の認められない被験者 1 名で認められたが，投与群 A（12 週間）では認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.2 項）。投与群 B の被験者は，治療期の投与 2 日目から 4 日目に発現した非重篤でグレード 1 の悪心により，投与 3 日目に治験薬の投与を中断した。本事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用療法との因果関係「関連あり」，RBV との因果関係「関連なし」と判断された。

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，グループ 4 又はグループ 6 で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者で治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった（M13-393 試験 CSR Table 58）。

M12-998 試験では，治験薬の投与中断に至った有害事象が DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者（投与群 1）2 名に認められた（M12-998 試験 CSR Appendix 16.2__7.1）。内訳は，非重篤な黄疸及び血中ビリルビン増加が 1 名，重篤な交通事故，外傷性肝損傷，顔面骨骨折，肋骨骨折及び腰椎骨折が 1 名であった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-42）。

M11-652 試験では，治験薬の投与中断に至った有害事象がグループ D（DAA 2 剤 + RBV 併用療法）で 2 名に認められた（M11-652 試験 CSR 12.3.3.3.2 項）。内訳は，高ビリルビン血症が 1 名，血中ビリルビン増加が 1 名であった。いずれも非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.3.2 項及び 2.7.4.2.1.4.1 項）。グループ J（DAA 2 剤 + RBV 併用療法）では，治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3 RBV の用量調節に至った有害事象

M14-153 試験では，被験者全体の 10.5%（18/171 名）が何らかの理由（有害事象を含む）により RBV の用量を調節した（M14-153 試験 CSR 10.1 項）。

RBV の用量調節に至った有害事象は，肝硬変の認められない被験者全体の 9.4%（15/160 名）に認められた（投与群 A：10.0%［8/80 名］；投与群 B：8.8%［7/80 名］）。肝硬変の認められない被験者で発現した RBV の用量調節に至った有害事象は，貧血，ヘモグロビン減少，腎クレアチニン・クリアランス減少及び糸球体濾過率減少であった（M14-153 試験 CSR Table 57）。これらの有害事象は，すべてグレード 1 又は 2 であった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__2.6.1）。

肝硬変の認められる被験者では，RBV の用量調節に至った有害事象が 2 名（投与群 A［12 週間］：20.0%［1/5 名］；投与群 B［16 週間］：16.7%［1/6 名］）に認められた。内訳は，グレード 2 のヘモグロビン減少（投与群 A の 1 名）及びグレード 1 の貧血（投与群 B の 1 名）であった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__2.6.2）。貧血の管理のためにエリスロポエチン製剤の投与又は輸血を行った被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

DAA 2 剤 + RBV 併用療法の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。肝毒性関連事象については，第 III 相試験を開始前に，発現率は低いものの，PTV を含むレジメンを投与時に一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が確認されていたことから，この臨床検査値異常の評価を第 III 相試験の重要項目に位置付け，評価対象とした。

ビリルビン関連事象については，PTV はビリルビントランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（以下「OATP」）1B1 を阻害することが知られており，PTV を HCV 感染の治

療薬として開発されている他の HCV プロテアーゼ阻害剤（Kiser 2013）及びリトナビル（ノービア添付文書）と併用投与した場合に一過性かつ早期の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）上昇が認められていることから，評価対象とした。

貧血関連事象については，RBV のほか，HCV に対する DAA として海外で市販されている boceprevir（Victrelis SPC）及びテラプレビル（テラビック添付文書）で貧血が報告されていることから，評価対象とした。また，RBV 単独投与（レベトール添付文書），又は RBV と boceprevir 若しくはテラプレビルとの併用投与で溶血が発現することが知られており，溶血から高ビリルビン血症に至る場合もある。

発疹関連事象については，HCV 感染の治療薬として使用されている boceprevir（Victrelis SPC），テラプレビル（テラビック添付文書）及びシメプレビル（ソブリアード添付文書）など，他のプロテアーゼ阻害剤でも報告されていることから，評価対象とした。

更に，特に注目すべき有害事象としては事前に規定しなかったが，2.7.4.1.1.4 項に記載したとおり，胆嚢関連事象，光線過敏症関連事象及び急性腎不全関連事象も評価した。

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おり，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ことから，浮腫関連事象も評価対象とした。

本項では，国内第 III 相試験の M14-153 試験のデータを中心に評価し，発疹関連事象及び貧血関連事象については，国内第 III 相試験の M13-004 試験のデータも記載した。

2.7.4.2.1.5.1 肝毒性関連事象

特に注目すべき有害事象である潜在的な薬剤誘発性の肝毒性関連事象を特定するため，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索を使用した。また，ALT 及び AST の上昇については，関連する有害事象の有無にかかわらず，臨床検査値結果とともに 2.7.4.3.2.1 項で検討した。

M14-153 試験では，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当する有害事象として，1 名に非重篤なグレード 1 の脂肪肝が認められた（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。本被験者は投与群 A（12 週間）の肝硬変の認められない被験者の未治療例であり，脂質代謝異常，肝嚢胞及び腎嚢胞の病歴があった。脂肪肝は投与終了後 29 日目に発現し，225 日間持続した。本事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用療法又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された。

上記の有害事象評価の結果，本試験では，肝毒性関連事象の安全性シグナルは検出されなかった。血清 ALT 上昇については，2.7.4.3.2.1 項で別途考察する。

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

ビリルビンの上昇は，主に臨床検査値に基づいて特定したが（2.7.4.3.2.2 項），SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当した有害事象も精査し，関連する症状又は臨床徴候が認められた被験者を評価した。

M14-153 試験では，SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」の広域検索に該当する有害事象は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。

胆嚢関連事象

SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象を精査し，胆嚢関連障害が疑われる事象がないか確認した。

M14-153 試験では，SMQ「胆嚢関連障害」の狭域検索に該当する有害事象は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項）。

2.7.4.2.1.5.3 貧血関連事象

特に注目すべき有害事象である貧血関連事象を特定するため，SMQ「造血障害による赤血球減少症」の広域検索を使用したほか，基本語の「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」も評価対象とした。

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者で貧血関連事象が投与群 A（12 週間）で 27.5%（22/80 名），投与群 B（16 週間）で 31.3%（25/80 名）に認められた（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。最も多く認められた事象（基本語）は，貧血（投与群 A：20.0%；投与群 B：25.0%）であった。

M14-153 試験の肝硬変の認められる被験者では，貧血関連事象が各群で 1 名に認められた。特定された事象は，投与群 A がヘモグロビン減少，投与群 B が貧血であった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。

肝硬変の有無にかかわらず，M14-153 試験で認められた貧血関連事象は，いずれもグレード 1 又は 2 であった。貧血関連事象は，すべて非重篤であり，治験薬の投与中断に至ったものはなかった。いずれの被験者も RBV を併用しており，貧血関連事象の多くが治験責任医師により RBV との因果関係「関連あり」と判断された。また，これらの約半数が治験責任医師により DAA 2 剤併用療法とも「関連あり」と判断された。これらの貧血関連事象うち，多くは投与終了後 4 週時の来院までに消失した。治験薬の投与中止に至ったものはなく，試験期間中にエリスロポエチン製剤の投与又は輸血を行った被験者はいなかった。

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，RBV の用量調節に至った貧血が投与群 A で 3.8%（3/80 名），投与群 B で 6.3%（5/80 名）に認められ，RBV の用量調節に至ったヘモグロビン減少が投与群 A で 3.8%（3/80 名），投与群 B で 2.5%（2/80 名）に認められた（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.9.1）。なお，貧血又はヘモグロビン減少により RBV を減量した肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率が投与群 A で 83.3%（5/6 名），投与群 B で 100%（7/7 名）であったことから（M14-153 試験 CSR Table 14.3__2.6.1，Appendix 16.2__6.1），これらの事象により RBV を減量した場合でも治療結果に大きな影響はなかったことが示唆された。肝硬変の認められる被験者では，投与群 B の 1 名が貧血で，投与群 A の 1 名がヘモグロビン減

少で RBV の用量を調節した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.9.2）。これらの被験者 2 名は，いずれも SVR12 を達成した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__2.6.2，Appendix 16.2__6.1）。

貧血又はヘモグロビン減少は RBV 投与による有害作用として知られており（レベトール添付文書），貧血関連事象の発現率は，DAA 2 剤併用療法のみを行った M13-004 試験（DB 治療期に DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者で 2.3%［5/215 名］，M13-004 試験 CSR 12.3.1.3.3 項）と比べて，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した M14-153 試験（29.4%［47/160 名］）の方が高かった。貧血は，DAA 2 剤併用療法の副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている。

2.7.4.2.1.5.4 発疹関連事象

特に注目すべき事象である潜在的な薬剤誘発性の発疹関連事象を特定するため，CMQ「薬剤性発疹（drug-induced rash）」を使用した。更に関連する事象を評価するため，SMQ「重症皮膚副作用（狭域検索）」も使用した。

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者で発疹関連事象が 23.8%（38/160 名）に認められ，その発現率は投与群 A（12 週間，22.5%［18/80 名］）及び投与群 B（16 週間，25.0%［20/80 名］）で同様であった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.4 項）。肝硬変の認められない被験者で多く認められた発疹関連事象は，そう痒症（投与群 A：8.8%，投与群 B：11.3%）及び発疹（投与群 A：5.0%，投与群 B：5.0%）であった。肝硬変の認められる被験者では，発疹関連事象が投与群 A の 5 名中 1 名（全身性そう痒症）及び投与群 B の 6 名中 1 名（そう痒症）で認められた。

M13-004 試験では，DB 治療期に DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者で，発疹関連事象が 13.5%（29/215 名）に認められた（M13-004 試験 CSR Table 52）。

M14-153 試験及び M13-004 試験で認められた発疹関連事象は，いずれも重症度がグレード 1 又は 2 で非重篤であり，治験薬の投与中止又は中断に至った事象はなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.1 項及び 12.3.1.3.4 項，M13-004 試験 CSR 12.3.1.3.3 項）。また，M14-153 試験及び M13-004 試験では重症皮膚副作用（SMQ）に該当する有害事象は認められず（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項，M13-004 試験 CSR 12.3.1.3.4 項），スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症又は好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）も認められなかった。

以上より，M14-153 試験で DAA 2 剤併用療法及び RBV を併用したことにより，M13-004 試験での DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用）と比べて，発疹関連事象の発現率が上昇した。しかし，多くの事象は軽度又は中等度であり，重篤な事象及び治験薬の投与中止又は中断に至った事象は認められなかった。発疹は，DAA 2 剤併用療法の副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている。

2.7.4.2.1.5.5 光線過敏症関連事象

光線過敏症関連事象を特定するため，光線過敏症（CMQ）を使用した。臨床開発プログラムでは，日光曝露 / 日光曝露防止に関して特に注意喚起していなかった。

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者 1 名（投与群 B，16 週間）で光線過敏症関連事象が認められた（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項）。本被験者は 7[redacted]歳女性であり，投与 106 日目に非重篤なグレード 1 の慢性光線性皮膚炎が認められた。本事象は，治験責任医師により DAA 2 剤併用療法又は RBV との因果関係「関連なし」と判断された。処置は併用薬（ヒドロコルチゾン，デキサメタゾン及びベポタスチン）の処方のみであり，本事象は 36 日後に消失した。

M14-153 試験の肝硬変の認められる被験者では，光線過敏症関連事象は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項）。

2.7.4.2.1.5.6 急性腎不全関連事象

急性腎不全関連事象を特定するため，SMQ「急性腎不全」の広域検索を使用した。この SMQ には，MedDRA 基本語のアルブミン尿，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス減少，肝腎不全，蛋白尿及び腎機能検査異常などが含まれる。

腎疾患及び腎不全の原因としては高血圧が最も多く，次いで糖尿病であるが，いずれも年齢に伴い有病率が上昇する（National Kidney Foundation 2002）。また，合併症の有無にかかわらず，腎機能は高齢になるほど変化しやすくなり，M14-153 試験では，31.0%の被験者が 65 歳以上であった点に留意する必要がある。また，RBV は主に腎臓から排泄されるため，腎機能の変化が RBV の曝露量に影響する可能性がある（レベトール添付文書）。更に，M14-153 試験のいずれかの投与群で 10%以上の被験者がアムロジピン（ノルバスク添付文書），ロキソプロフェン又はウルソデオキシコール酸を併用していた（M14-153 試験 CSR 11.2.3 項）。これらの併用薬は，いずれも腎機能を低下させる可能性がある。したがって，M14-153 試験では，腎機能の基礎症状又は併用薬の使用状況により，一部の被験者で試験期間中に腎機能が変化することが予測された。

M14-153 試験では，肝硬変の認められない被験者で急性腎不全関連事象が 6.9%（11/160 名）に認められ，その発現率は投与群 A（12 週間，8.8%［7/80 名］）及び投与群 B（16 週間，5.0%［4/80 名］）で同様であった（M14-153 試験 CSR 12.3.1.3.5 項）。

急性腎不全関連事象が認められた 11 名中 4 名は 65 歳以上であり，7 名は高血圧（慢性腎臓病の既知の危険因子）の病歴があり，9 名は腎機能低下のリスクを増大させることが知られている併用薬（ウルソデオキシコール酸又はアムロジピン）を併用中であった（M14-153 試験 CSR Table 61）。特定された急性腎不全関連事象はすべて一過性であり，多くが治験薬の最終投与時までに消失した。急性腎不全関連事象が認められた 11 名では，eGFR がベースラインで 90 mL/min/1.73 m^2 未満（79.2 mL/min/1.73 m^2），投与終了後 4 週時で 55.9 mL/min/1.73 m^2 であった 1 名を除き，いずれも投与期間を通して腎機能が維持された又は治療期中に腎機能が改善し

た。肝硬変の認められる被験者では，急性腎不全関連事象は認められなかった。以上より，急性腎不全の安全性シグナルは検出されなかった。

クレアチニンクリアランス減少，尿中蛋白陽性，尿比重減少及び尿中白血球エステラーゼ陽性は，DAA 2 剤併用療法の副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている。

2.7.4.2.1.5.7 浮腫関連事象

M13-004 試験では，肝硬変の認められない被験者で，DB 治療期中の末梢性浮腫の発現率がプラセボ群（投与群 B，0%）と比べて DAA 2 剤併用療法群（投与群 A，5.1%）の方が高かった（M13-004 試験 CSR 12.2.2 項）。末梢性浮腫を発現した全被験者が DAA 2 剤併用療法及び Ca 拮抗薬を併用投与していた。しかし，末梢性浮腫の発現率と OBV，PTV 又はリトナビルの曝露との間に明らかな関連性は認められなかった（初回申請時 2.7.4.2.1.1.1 項）。これより，M13-004 試験で認められた末梢性浮腫は，DAA の曝露量の増加と関連性はないことが示唆されたが，リトナビルの CYP3A 阻害作用により，Ca 拮抗薬の曝露量が増加したことと関連する可能性が考えられた。Ca 拮抗薬のように主に CYP3A で代謝される薬剤と DAA 2 剤を併用することにより，Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇し，治療効果及び有害事象（浮腫関連事象の発現リスクなど）の増大や延長をもたらす可能性がある（ノルバスク添付文書，ノービア添付文書）。体液貯留は，DAA 2 剤併用療法の重大な副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている。

M14-153 試験で浮腫関連事象が認められた被験者の一覧を，M14-153 試験 CSR Table 50 に示す。M14-153 試験では，浮腫関連事象が 6 名（3.5%［6/171 名］）に認められた（肝硬変の認められない被験者で 3.8%［6/160 名］）。浮腫関連事象は，すべて肝硬変の認められない被験者で発現した。浮腫関連事象が発現した肝硬変の認められない被験者 6 名のうち，4 名は Ca 拮抗薬を併用しており，2 名は併用していなかった。浮腫関連事象は，6 名中 5 名が末梢性浮腫，1 名が浮腫であり，いずれもグレード 1 であった。浮腫関連事象では，重篤な事象や治験薬の投与中断に至ったものはなかった。Ca 拮抗薬併用時の浮腫関連事象については，2.7.4.5.2 項で別途考察する。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした M14-153 試験で以下の事象を発現した被験者について，詳細を 2.7.6 項に記載した。

- 死亡（評価期間以降に発現した有害事象による死亡を含む）
- 重篤な有害事象

2.7.4.3 臨床検査値の評価

DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，ベースラインから治療期終了時までに肝機能検査で改善が認められ，全体的に肝臓の合成機能がおおむね改善する傾向が示された。国内第 III 相試験の M14-153 試験の結果及びそれに基づく見解を以下に示す。

- 肝硬変の認められない被験者又は代償性肝硬変の認められる被験者のいずれにおいても，DAA 2 剤 + RBV 併用療法では臨床的に意義のある好中球減少症又は血小板減少症の発現は予測されない。
- M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，M13-004 試験で DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した被験者と比べて，ヘモグロビン値，ヘマトクリット値及び赤血球数の変化の程度が大きかった。貧血及びヘモグロビン減少は RBV 投与による有害作用として知られているため（レベトール添付文書），その発現は予測されていた。
- 血液生化学的検査で臨床的に意義のある変化が認められた項目は，ALT，AST，総ビリルビン及び直接ビリルビンであり，ベースラインから治療期終了時まで，基準値に回復する傾向が認められた。投与開始から 1 週間の間に一過性かつ無症候性の間接ビリルビンの上昇が認められたが，これは PTV の OATP1B1 阻害作用と矛盾がないものであった。M14-153 試験及び M13-004 試験を比較した結果，PTV のビリルビントランスポーター阻害作用がビリルビン上昇に関与し，その作用は RBV に関連する溶血によって大きく増強されることが示された。
- 被験者 1 名が Hy's law の血液生化学的検査の基準に該当したが，外部肝機能評価委員会は，トランスアミナーゼ / ビリルビン上昇について「治験薬でよくあるパターンであり，トランスアミナーゼ上昇に先立つ非抱合ビリルビンの上昇で，適応性がある」と考え，本被験者は potential Hy's law 基準に該当しないと判定した。

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の臨床検査結果は，国内第 III 相試験の M14-153 試験で認められた結果と同様であった。

2.7.4.3.1 血液学的検査

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

M14-153 試験の肝硬変の認められない及び認められる被験者では，網状赤血球数，白血球数，好中球数，リンパ球数，単球数，好酸球数，好塩基球数，血小板数，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間及び国際標準化比（以下「INR」）のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は小さく，投与群 A（12 週間）及び投与群 B（16 週間）で同様であった（M14-153 試験 CSR 12.4.2.1 項）。

肝硬変の認められない被験者では，ベースラインから治療期の最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量は，好中球数（治療期最終来院時：0.16×10^9/L 及び-0.01×10^9/L，投与終了後 4 週時：-0.06×10^9/L 及び-0.05×10^9/L），血小板数（治療期最終来院時：11.1×10^9/L，3.5×10^9/L，投与終了後 4 週時：各群とも-11.9×10^9/L）では小さく，投与群 A 及び投与群 B で

同様であった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.1.1.1）。肝硬変の認められる被験者では，ベースラインから治療期の最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量は，好中球数（治療期最終来院時：0.62 × 10^9/L 及び–0.07 × 10^9/L，投与終了後 4 週時：0.24 × 10^9/L 及び 0.64 × 10^9/L），血小板数（治療期最終来院時：23.8 × 10^9/L，5.0 × 10^9/L，投与終了後 4 週時：26.4 × 10^9/L，1.2 × 10^9/L）では小さく，投与群 A 及び投与群 B で同様であった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.1.1.2）。

これらの結果より，DAA 2 剤 + RBV 併用療法による好中球減少症又は血小板減少症のリスクは，最小限であると予測された。

肝硬変の認められない被験者では，投与群 A 及び投与群 B のベースラインから治療期の最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量の減少は，ヘモグロビン（治療期最終来院時：-21.7 g/L 及び–20.9 g/L，投与終了後 4 週時：–8.8 g/L 及び–7.5 g/L），ヘマトクリット（治療期最終来院時：–0.033 及び–0.031，投与終了後 4 週時：–0.005 及び 0.003），赤血球数（治療期最終来院時：–0.67 × 10^{12}/L 及び–0.66 × 10^{12}/L，投与終了後 4 週時：–0.22 × 10^{12}/L 及び-0.18 × 10^{12}/L）で同様であった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-44）。肝硬変の認められる被験者では，ベースラインから最終来院時又は投与終了後 4 週時までの平均変化量の減少は，ヘモグロビン（治療期最終来院時：-20.0 g/L 及び–11.2 g/L，投与終了後 4 週時：–11.4 g/L 及び–4.2 g/L），ヘマトクリット（治療期最終来院時：–0.030 及び–0.004，投与終了後 4 週時：–0.020 及び–0.002），赤血球数（治療期最終来院時：–0.52 × 10^{12}/L 及び–0.38 × 10^{12}/L，投与終了後 4 週時：-0.18 × 10^{12}/L 及び–0.10 × 10^{12}/L）では投与群 B と比べて投与群 A の方が数値的に大きかった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-45）。これらの結果から，ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の平均変化量は，投与期間と関連がないことが示唆された。

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の最終来院時までの平均変化量は，肝硬変の認められない及び認められる被験者，並びに投与群間で同様であった。肝硬変の認められない及び認められる被験者，並びにいずれの投与群でも，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量の減少は，投与終了後 4 週時と比べて治療期の最終来院時の方が大きかったことから，ヘモグロビンが治療期終了後にベースラインの方向へ回復する傾向が示された（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.1.1.1，Table 14.3__4.1.1.2）。

M13-004 試験では，DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した投与群 A の肝硬変の認められない被験者での治療期の最終来院時又は投与終了後 4 週時の平均変化量は，ヘモグロビン（-7.0 g/L 及び–6.9 g/L），ヘマトクリット（–0.022 及び–0.017）及び赤血球数（–0.20 × 10^{12}/L 及び-0.18 × 10^{12}/L）で差が小さかったことから（M13-004 試験 CSR 12.4.2.4 項），DAA 2 剤併用療法に RBV を併用したことが，臨床検査値の変化の頻度及び程度の増大と関連していることが示唆された。

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者でのヘモグロビン減少は，多くがグレード 1 であった。肝硬変の認められない被験者でグレード 2 のヘモグロビン減少が発現した割合は，各群で同様であった（投与群 A［12 週間］：8.9%［7/79 名］，投与群 B［16 週間］：11.3%［9/80 名］）。肝硬変の認められない被験者では，グレード 3（65 g/L 以上 80 g/L 未満）又はグレード

4（65 g/L 未満）のヘモグロビン値は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.1.1）。肝硬変の認められる被験者では，投与群 A の 5 名中 3 名及び投与群 B の 5 名中 1 名にグレード 1 のヘモグロビン減少が，各群 5 名中 1 名にグレード 2 のヘモグロビン減少が認められた。肝硬変の認められる被験者では，グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン値は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.1.2）。

M14-153 試験期間中に，輸血及びエリスロポエチンを使用した被験者はいなかったことから（M14-153 試験 CSR Appendix 16.2__7.3.1），ヘモグロビン減少は，主に必要に応じて RBV を減量することにより管理されたことが示唆された。

貧血及びヘモグロビン減少は，RBV の副作用として知られている（レベトール添付文書）。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した M14-153 試験では，DAA 2 剤併用療法のみの M13-004 試験と比べてヘモグロビン減少の発現頻度及び程度が大きかったことから，M14-153 試験で認められたヘモグロビン減少は RBV の併用が原因であることが示唆された。

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

海外第 II 相試験では，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者で M14-153 試験と同様の結果が認められた。

M13-393 試験（グループ 4 及び 6［DAA 2 剤 + RBV］）では，ヘモグロビンのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は–20.6 g/L であった（M13-393 試験 CSR 12.4.2.4 項）。治療期中にグレード 2 以上のヘモグロビン値が認められた被験者は，グループ 4 及び 6 で合計 3 名（3.3%，3/91 名）であった。

M12-998 試験（投与群 1［DAA 2 剤 + RBV］）では，ヘモグロビンのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は–20.9 g/L であった（M12-998 試験 CSR 12.4.2.1 項）。治療期中にグレード 2 以上のヘモグロビン値が認められた被験者は，投与群 1 で合計 5 名（16.7%，5/30 名）であった（M12-998 試験 CSR Table 14.3__4.6.1.4）。

M11-652 試験（グループ D 及び J［DAA 2 剤 + RBV］）では，ヘモグロビンのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，グループ D が–24.6 g/L，グループ J が–23.5 g/L であった（M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.1.1）。治療期中にグレード 2 以上のヘモグロビン値が認められた被験者は，グループ D が 1 名（2.5%，1/40 名），グループ J が 5 名（11.1%，5/45 名）であった（M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.5.1.2，Table 14.3__4.5.1.3）。

これらの 3 試験では，ヘモグロビンは治療期終了後にベースラインの方向へ回復する傾向が認められた。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

DAA 2 剤 + RBV 併用療法により，ALT 及び AST でベースラインからの平均変化量の減少が認められたことから，肝臓からウイルスが除去されたことが示唆された。本件については，2.7.4.3.2.1.1 項で考察する。また，総ビリルビンの平均変化量で一過性の増加が認められたが，

これは主に間接ビリルビンの上昇に起因するものであった。本件については，2.7.4.3.2.2 項で考察する。

2.7.4.3.2.1 肝機能検査値の評価

海外第 III 相試験の開始前に，PTV を含むレジメンを投与時に一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が確認されていたことから，この臨床検査値異常の評価を臨床開発の重要項目に位置付けた。

ALT 及び AST の評価は以下のとおりであった。

- 国内試験の M14-153 試験では，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量で減少が認められ，肝機能の経時的な改善傾向が示された。グレード 3 以上の ALT 値及び AST 値の発現率は低かった。
- 国内試験の M14-153 試験では，被験者 1 名が Hy's law の血液生化学的検査の基準（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）に該当したが，外部肝機能評価委員会は，トランスアミナーゼ / ビリルビン上昇が「治験薬でよくあるパターンであり，トランスアミナーゼ上昇に先立つ非抱合ビリルビンの上昇で，適応性がある」と判定した。
- 海外試験の M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験では，国内第 III 相試験の結果を裏付ける結果が得られた。

M13-004 試験で，DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した被験者の結果は，M14-153 試験の結果と同様であった。

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

<u>国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験</u>

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，投与群 A（12 週間）及び投与群 B（16 週間）の ALT 及び AST のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量で減少（基準値に回復する傾向）が認められ（ALT：–34.5 U/L 及び–32.6 U/L，AST：–22.7 U/L 及び–22.0 U/L），変化量は投与群間で同様であった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-48）。特に，各群の ALT 及び AST のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量の減少は，投与開始から 1 週間の間に認められた（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.1.2.1）。肝硬変の認められる被験者で，ALT 及び AST のベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量で認められた傾向は，肝硬変の認められない被験者とおおむね同様であった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-48）。

M13-004 試験で，DB 治療期に DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した肝硬変の認められない被験者でも，ALT（治療期最終来院時：–32.0 U/L）及び AST（治療期最終来院時：–24.3 U/L）のベースラインからの平均変化量は，程度及びパターンが同様であった（M13-004 試験 CSR 12.4.3.4 項）。

M14-153 試験では，投与群 A の肝硬変の認められない被験者の少数でベースライン後にグレード 3（基準値上限の 5 倍超）以上の ALT 値が認められたが（ALT：2.5%［2/79 名］，AST：0%［0/79 名］），投与群 B では認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 72）。肝硬変の認められる被験者では，ベースライン後にグレード 3 以上の ALT 値又は AST 値は認められなかった。グレード 4（基準値上限の 20 倍超）の ALT 値又は AST 値が認められた被験者はいなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.8.2.1，Table 14.3__4.8.2.2）。グレード 3 の ALT 値は，1 名では投与 3 週時にも認められたが，それ以外の値は投与 1 週時及び 2 週時に認められた（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.8.2.1）。

M13-004 試験で DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者でも，DB 治療期中にグレード 3（基準値上限の 5 倍超）以上の値が認められた被験者の割合は，同様に低かった（ALT：0.5%［1/213 名］，AST：0%［0/213 名］，M13-004 試験 CSR Table 14.3__4.7.2.1）。DB 治療期では，グレード 4（基準値上限の 20 倍超）の肝機能検査値は認められなかった。これより，RBV を併用投与しても，ALT 又は AST 増加の程度及び頻度は増大しないことが示唆された。ALT 上昇を含む肝機能障害は，DAA 2 剤併用療法の重大な副作用としてヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている。

<u>海外第 II 相試験：M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験</u>

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では，ベースラインから治療期の最終来院時までに ALT 及び AST の減少が認められ，M14-153 試験と同様の結果であった。

M13-393 試験のグループ 4 及び 6（DAA 2 剤 + RBV）でのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が–37.8 U/L，AST が–22.2 U/L であった（M13-393 試験 CSR Table 86）。グループ 4 及び 6 でグレード 3 以上の値が認められた被験者の割合は，ALT 及び AST とも 0%（0/91 名）であった（M13-393 試験 CSR Table 90）。

M12-998 試験の投与群 1（DAA 2 剤 + RBV）でのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が–53.1 U/L，AST が–30.6 U/L であった（M12-998 試験 CSR Table 48）。投与群 1 でグレード 3 以上の値が認められた被験者の割合は，ALT 及び AST とも 3.3%（1/30 名）であった（M12-998 試験 CSR Table 52）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が発現した女性被験者 1 名で，グレード 3 以上の値（グレード 4 の ALT 及びグレード 3 の AST）が認められた（M12-998 試験 CSR 12.3.3 項）。これらの事象のため，ロラタジン，エチニルエストラジオール / etonogestrel 及びフルチカゾンがそれぞれ投与 72 日目，73 日目及び 74 日目に中止されたが，治験薬投与は継続された。本被験者はいずれの評価時点でも無症候であり，血清アルブミン及び INR で評価される肝機能は正常であった。これらの事象は 24 日間持続した。AST 及び ALT は，治験薬投与継続中に低下し，治験薬最終投与後 29 日目ではグレード 0（11 U/L 及び 23 U/L）であった。これらの事象は，治験責任医師により高度と判断され，治験薬との因果関係は，DAA が「関連あるかもしれない」，RBV が「多分関連なし」と判断された。

M11-652 試験のグループ D（DAA 2 剤 + RBV）でのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が–48.1 U/L，AST が–32.4 U/L であった（M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.1.2）。グループ J（DAA 2 剤 + RBV）でのベースラインから治療期の最終来院時までの平均変化量は，ALT が–42.4 U/L，AST が–31.7 U/L であった。グループ D 及び J でグレード 3 以上の値が認められた被験者の割合は，ALT が 7.5%（3/40 名）及び 2.2%（1/45 名），AST が 0%（0/40 名）及び 0%（0/45 名）であった（M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.5.2.2，Table 14.3__4.5.2.3）。グレード 4 の ALT 値及び AST 値は認められなかった。

2.7.4.3.2.1.2 重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH）

潜在的な肝毒性について検討するため，eDISH プロット（Watkins 2011）の区分（quadrant）に相当する ALT 最高値及び総ビリルビン最高値の基準により被験者を評価した。外部肝機能評価委員会は，eDISH プロット（Watkins 2011）の Hy's law quadrant（治験薬投与開始後の最低値が，ALT では基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍以上）及び Temple's corollary quadrant のサブセット（治験薬投与開始後の最低値が，ALT では基準値上限の 5 倍超かつ総ビリルビンでは基準値上限の 2 倍未満）の基準に該当した被験者を判定したほか，外部肝機能評価委員会の規約で規定したとおり，薬剤性肝障害ネットワーク（Drug-Induced Liver Injury Network，以下「DILIN」）の因果関係分類（Rockey 2010）に従って被験者を分類した。

各臨床検査項目の評価に加え，SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」の広域検索に該当した有害事象を精査し，臨床検査値異常では検出されなかった薬剤性肝障害を示唆する潜在的な事象を特定した（2.7.4.2.1.5.1 項）。

国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験

M14-153 試験では，被験者 1 名（投与群 A：12 週間）が，血液生化学的検査で Hy's law quadrant の基準に該当し（M14-153 試験 CSR Table 74），外部肝機能評価委員会がこの被験者のデータを評価した（2.7.4.7 項 表 2.7.4-49）。

2.7.4.3 項に記載したとおり，外部肝機能評価委員会は本被験者が Hy's law case に該当しない（肝機能障害ではなかった）と判断した。

M13-004 試験の肝硬変の認められない被験者では，血液生化学的検査で Hy's law quadrant の基準に該当した被験者はいなかった。DAA 2 剤を併用投与した肝硬変の認められない被験者 1 名が，血液生化学的検査で Temple's corollary quadrant のサブセット（ALT が基準値上限の 5 倍超）の基準に該当し，外部肝機能評価委員会により評価された（M13-004 試験 CSR 12.4.3.4 項）。外部肝機能評価委員会は，血糖値上昇及びベタメタゾンが ALT 上昇に寄与した可能性があり，本被験者の DILIN の因果関係分類を「関連あるかもしれない」と判断した。