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，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者のうち，eDISH プロット（Watkins 2011）の Hy's law quadrant 又は Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当した被験者 6 名について，DILIN の因果関係分類を含めた外部肝機能評価委員会の評価結果を 2.7.4.7 項の表 2.7.4-50 に示す。これらの被験者は，いずれも Hy's law case に該当しないと判断された。

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

海外試験の結果より，エチニルエストラジオールを含有するホルモン避妊薬は ALT 上昇のリスク因子として特定された。国内試験では，エチニルエストラジオール含有製剤を含むホルモン避妊薬の使用を禁止したが，ホルモン補充療法は併用できることとした。

以前の解析結果（初回申請時 2.7.4.5.9.1 項）より，エチニルエストラジオール含有製剤の併用は ALT 上昇と関連があることが示されており，DAA 3 剤（又は DAA 2 剤）併用療法開始前にエチニルエストラジオール含有製剤を中止し，代替の避妊法を使用することが推奨されている。ヴィキラックス®配合錠の添付文書では，エチニルエストラジオール含有製剤は禁忌とした。

2.7.4.3.2.2 ビリルビンの評価

DAA の PTV は，ビリルビントランスポーターである OATP1B1 及び 1B3 を阻害することが知られており，PTV を投与した他の臨床試験で一過性の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の上昇が高い頻度で認められている（DAA 3 剤併用療法 ISS R&D/13/442 6.2.3 項）。また，ビリルビン上昇は，RBV の副作用としてよく認められる（レベトール添付文書）。評価試験及び参考試験では，ビリルビン上昇はおおむね無症候性であり，他の肝酵素異常との関連性はなかった。総ビリルビンは，おおむね投与 1 週時までにピークに達し，その後低下した。

ビリルビン値について検討した結果を以下に示す。

- 国内試験の M14-153 試験で認められたビリルビン上昇は一過性で，ほとんどの場合で無症候性であり，主に間接ビリルビンの上昇によるものであった。ビリルビン上昇の時期，一過性の性質及び間接ビリルビンが主体であったことは，PTV のビリルビントランスポーターの阻害作用と矛盾しないものであった。ビリルビン上昇のパターンは，M13-004 試験の結果と同様であった。
- 国内試験の M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，グレード 3 のビリルビン値が 5.1%（投与群 A）及び 2.5%（投与群 B）に認められた。グレード 4 のビリルビン値は認められなかった。肝硬変の認められる被験者では，グレード 3 以上のビリルビン値は認められなかった。一方，M13-004 試験では，グレード 3 及びグレード 4 のビリルビン値は認められなかった。
- 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 相試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した結果と同様であった。グレード 3 のビリルビン

値が認められた被験者の割合は，3 試験で 3.3%–5.9%であった。グレード 4 のビリルビン値は認められなかった。

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。特に，M14-153 試験では，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，ビリルビンのベースラインからの平均変化量が大きく増加した。また，肝硬変の認められない被験者でベースライン後にグレード 3 以上の総ビリルビン値が認められた被験者の割合は，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，M14-153 試験の方が高かった。

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

国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験

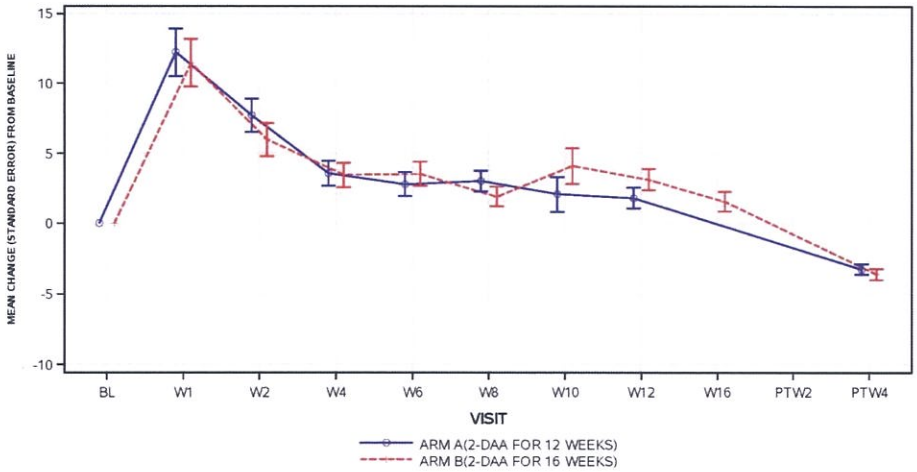
M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者でのビリルビンのベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.4-5（総ビリルビン）及び図 2.7.4-7（直接及び間接ビリルビン）に示す。また，M13-004 試験のそれぞれの結果を図 2.7.4-6 及び図 2.7.4-8 に示す。

M14-153 試験の各群の肝硬変の認められない被験者では，総ビリルビンのベースラインからの平均変化量が一過性に増加し，投与 1 週時にピークに達した後，投与終了後 4 週時まで両群で減少する傾向が見られた（図 2.7.4-5）。各群で認められた総ビリルビンの一過性の増加は，主に間接ビリルビンによるもので（図 2.7.4-7），PTV がビリルビントランスポーターである OATP1B1 を阻害したことに起因すると考えられた（2.7.4.2.1.5.2 項）。また，RBV の投与により溶血が発現することが知られており，溶血が高ビリルビン血症（間接）につながる可能性があることから（レベトール添付文書），これらの傾向は予測されていた。

M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用）でも，同様のビリルビンの変化パターンが認められた。しかし，M13-004 試験での総ビリルビンのベースラインからの平均変化量の増加は小さかった（図 2.7.4-6 及び図 2.7.4-8［注：M13-004 試験の y 軸目盛は M14-153 試験の目盛りと異なる］）。

被験者数が少なかったため変動が大きいが，各試験の肝硬変の認められる被験者では，おおむね同様のパターンが認められた（M14-153 試験 CSR 12.4.3.4 項，M13-004 試験 CSR 12.4.3.4 項）。

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）

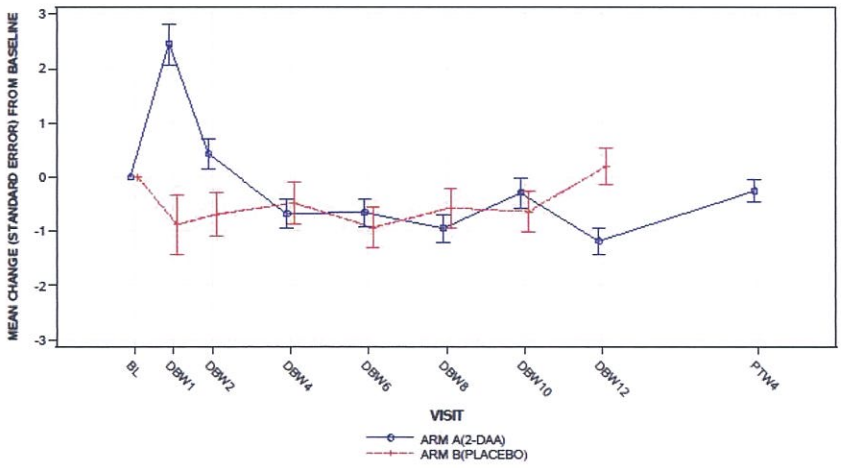


2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 ＋RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与）；BL = ベースライン；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；PT = 投与終了後；W = 週

注：DAA 2 剤 ＋RBV を投与群 A（N = 80）では 12 週間，投与群 B（N = 80）では 16 週間投与した。

相互参照：M14-153 試験 CSR Figure 14.3__1.1.1

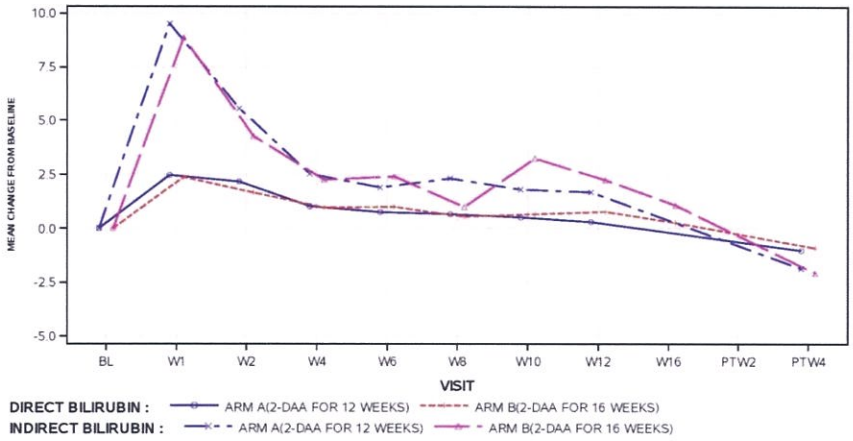
図 2.7.4-6. 総ビリルビンのベースラインからの平均変化量（M13-004 試験，サブ試験 1，DB 治療期，安全性解析対象集団，単位：μmol/L）



2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与；BL = ベースライン；DB = 二重盲検期；PT = 投与終了後；W = 週

相互参照：M13-004 試験 CSR Figure 14.3__1.1

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）

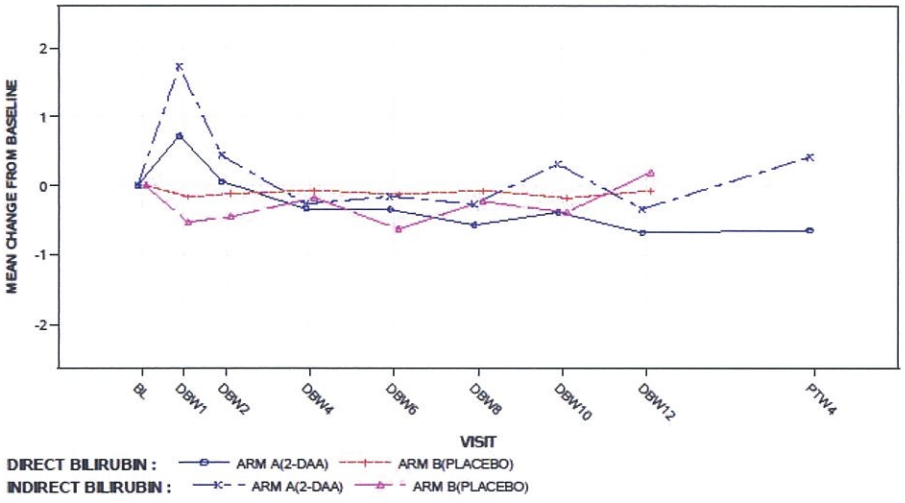


2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= OBV/PTV/r 25/150/100 mg の 1 日 1 回投与 + RBV（添付文書に従い，400 mg から 1000 mg を 1 日 2 回に分けて投与）；BL = ベースライン；DAA = 直接作用型抗ウイルス薬；PT = 投与終了後；W = 週

注：DAA 2 剤 + RBV を投与群 A（N = 80）では 12 週間，投与群 B（N = 80）では 16 週間投与した。

相互参照：M14-153 試験 CSR Figure 14.3__1.2.1

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）



2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= OBV/PTV/r 25/150/100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与；BL = ベースライン；DB = 二重盲検期；PT = 投与終了後；W = 週

相互参照：M13-004 試験 CSR Figure 14.3__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，申請用量以上の DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，総ビリルビンの変化は M14-153 試験と同様であった。

M13-393 試験のグループ 4 及び 6（DAA 2 剤 + RBV）では，主に間接ビリルビンの増加による総ビリルビンのベースラインからの平均変化量の増加が認められた。ベースラインからの平均変化量は投与 1 週時に最も大きく増加し（+10.0 µmol/L），投与終了後は減少が認められた（M13-393 試験 CSR Table 14.3__4.1.2）。

M12-998 試験の投与群 1（DAA 2 剤 + RBV）では，主に間接ビリルビンの増加による総ビリルビンのベースラインからの平均変化量の増加が認められた。ベースラインからの平均変化量は投与 1 週時に最も大きく増加し（+15.6 µmol/L），投与終了後は減少が認められた（M12-998 試験 CSR Table 14.3__4.1.2）。

M11-652 試験のグループ D 及び J（DAA 2 剤 + RBV）では，主に間接ビリルビンの増加による総ビリルビンのベースラインからの平均変化量の増加が認められた。ベースラインからの平均変化量は投与 1 週時に最も大きく増加し（+12.9 µmol/L 及び+12.2 µmol/L），投与終了後は減少が認められた（M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.1.2）。

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

国内第 III 相試験：M14-153 試験及び M13-004 試験

M14-153 試験で，ベースライン後にグレード 2（基準値上限の 1.5 倍超–3 倍）以上の総ビリルビン値が認められた被験者の割合は，投与群 A（12 週間）が 25.3%（20/79 名），投与群 B（16 週間）が 20.0%（16/80 名）であった（表 2.7.4-24）。これは，PTV がビリルビントランスポーターである OATP1B1 を阻害したこと及び RBV の投与に関連する溶血に起因すると考えられた。

肝硬変の認められる被験者では，治療期中にグレード 2 以上の総ビリルビン値が認められた被験者数は，投与群 A が 5 名中 1 名（20.0%）及び投与群 B が 5 名中 2 名（40.0%）であった。

グレード 3 の総ビリルビン値は，投与 10 週時に認められた 16 週間投与群の 1 名を除き，すべて投与 1 週時又は 2 週時に認められた（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.8.2.1）。

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）

	投与群 A 2-DAA + RBV 12 週間 N = 85		投与群 B 2-DAA + RBV 16 週間 N = 86	
パラメータ，単位 グレード，n (%)	肝硬変なし N = 80[a]	肝硬変あり N = 5	肝硬変なし N = 80	肝硬変あり N = 6[a]
総ビリルビン，μmol/L				
グレード 1	13 (16.5)	1 (20.0)	15 (18.8)	0
グレード 2	16 (20.3)	1 (20.0)	14 (17.5)	2 (40.0)
グレード 3	4 (5.1)	0	2 (2.5)	0
グレード 4	0	0	0	0
グレード 2 以上	20 (25.3)	1 (20.0)	16 (20.0)	2 (40.0)
グレード 3 以上	4 (5.1)	0	2 (2.5)	0

2-DAA（DAA 2 剤併用療法）= 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；r = リトナビル；RBV = リバビリン
a. 投与群 A の肝硬変の認められない被験者 79 名及び投与群 B の肝硬変の認められる被験者 5 名の値を用いた。
相互参照：M14-153 試験 CSR Table 72

M13-004 試験で，グレード 2（基準値上限の 1.5 倍超–3 倍）以上の総ビリルビン値が認められた被験者の割合は，M14-153 試験と比べて低かった。DB 治療期では，肝硬変の認められない被験者（投与群 A）の 3.8%（8/213 名）でグレード 2 の総ビリルビン値が認められた（M13-004 試験 CSR 12.4.3.4 項）。サブ試験 1 では，DB 治療期にグレード 3 又は 4 の総ビリルビン値は認められなかった。

ビリルビン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>

M13-393 試験のグループ 4 及び 6（DAA 2 剤 + RBV）では，グレード 2 以上の総ビリルビン値が 15.4%（14/91 名）に認められ，このうち 3 名（3.3%，3/91 名）はグレード 3 であった（M13-393 試験 CSR Table 90）。グレード 4 の総ビリルビン値は認められなかった。治療期の最終来院時では，グレード 3 の異常値が認められた全被験者（3 名）で改善が認められた（M13-393 試験 CSR Table 92）。

M12-998 試験では，投与群 1（DAA 2 剤 + RBV）でグレード 2 の総ビリルビン値が 23.3%（7/30 名）に認められた。グレード 3 の総ビリルビン値が認められたのは 1 名（3.3%）であり，グレード 4 は認められなかった（M12-998 試験 CSR Table 14.3__4.6.2.2）。

M11-652 試験では，グレード 2 以上の総ビリルビン値がグループ D（DAA 2 剤 + RBV）で 17.5%（7/40 名），グループ J（DAA 2 剤 + RBV）で 28.9%（13/45 名）に認められた（M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.5.2.2，Table 14.3__4.5.2.3）。グレード 3 の総ビリルビン値が認められた被験者は，グループ D では 3 名（7.5%，3/40 名），グループ J では 2 名（4.4%，2/45 名）であった。グレード 4 の総ビリルビン値は認められなかった。

2.7.4.3.2.3 その他の血液生化学的検査

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

肝機能検査以外の腎機能検査等の血液生化学的検査では，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おおむね小さく，臨床的に意義はないと考えられた（2.7.4.7 項表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-47）。

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，ベースラインの eGFR（日本人向けに調整）が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であることとした。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）で治療期中に肝機能検査以外の PCS 基準に該当する血液生化学的検査値が認められた割合は，CL_{cr}（PCS 基準：50 mL/min 未満）及び eGFR（PCS 基準：50 mL/min/1.73 m^2 未満）を除き，低かった（1.3%以下）。治療期中に CL_{cr} 及び eGFR の PCS 基準に該当した被験者の割合は，投与群 A が 6.3%（5/79 名）及び 5.1%（4/79 名），投与群 B が 5.0%（4/80 名）及び 2.5%（2/80 名）であった（M14-153 試験 CSR 12.4.3.3 項）。PCS 基準に該当した CL_{cr} 値及び eGFR 値は，ほとんどの被験者で一過性であり，ベースラインの腎機能低下が軽度（CL_{cr} が約 60 mL/min 又は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2）から中等度（慢性腎臓病［CKD］ステージ 3A）の被験者に認められた（M14-153 試験 CSR Appendix 16.2__8.2.1）。肝硬変の認められない被験者では，血液生化学的検査値の PCS 基準に該当した被験者の割合で，投与群間に統計的有意差は認められなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.5.2.2）。

M14-153 試験で，治療期中に CL_{cr} 又は eGFR の PCS 基準に該当した被験者の割合は，M13-004 試験と比べて高くなることはなかった。しかし，M13-004 試験ではベースラインの eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 以上としていたのに対し，M14-153 試験では 60 mL/min/1.73 m^2 以上としていたため，これらの結果は直接比較できなかった。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は，DB 治療期に PCS 基準に該当した被験者の割合は，CL_{cr} が 11.7%（25/213 名），eGFR が 7.5%（16/214 名）であった（M13-004 試験 CSR Table 14.3__4.5.2.1）。

M14-153 試験の肝硬変の認められる被験者では，カリウムの PCS 基準（3 mmol/L 未満）に該当した投与群 B の 1 名を除き，治療期中に肝機能検査以外の血液生化学的検査値で臨床的に意義のある値は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.4.3.3 項）。

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

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，その他の血液生化学的検査値の変化は M14-153 試験の結果と同様であった。

海外第 II 相試験で，DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，ALT 及び AST（2.7.4.3.2.1.1 項）並びにビリルビン（2.7.4.3.2.2 項）以外の血液生化学的検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと考えられた。ALT，AST 及び総ビリルビン以外の血液生化学的検査値については，事前に定めた PCS 基準に該当する値が認められた被験者の割合は低かった（2 名以下，M13-393 試験 CSR 12.4.3.3 項，M12-998 試験 CSR 12.4.3.3 項，M11-652 試験 CSR Table 14.3__4.3.2.2，Table 14.3__4.3.2.3）。

2.7.4.3.3 尿検査

国内第 III 相試験の M14-153 試験，並びに海外第 II 相試験の M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験では，尿検査で臨床的に意義のある影響は認められなかった。

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

M14-153 試験では，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体重及び体温）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，肝硬変の認められる及び認められない被験者のいずれでも小さく，臨床的に意義はないと考えられた（M14-153 試験 CSR Table 14.3__5.1.1 及び Table 14.3__5.1.2）。

肝硬変の認められる及び認められない被験者では，ベースライン後に PCS 基準に該当するバイタルサイン値が認められた被験者はわずかであった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__5.2.1 及び Table 14.3__5.2.2）。ベースライン後に臨床的に重要な心電図異常所見は認められなかった（M14-153 試験 CSR Appendix 16.2__8.6）。

海外第 II 相試験の M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験でも，同様の結果が認められた。血圧，脈拍数及び体重のベースラインからの経時的な平均変化量は小さく，臨床的に重要な傾向は認められず，ベースライン後にバイタルサインの PCS 基準に該当した被験者はわずかであった（M13-393 試験 CSR 12.5.1 項，M12-998 試験 CSR 12.5.1 項，M11-652 試験 CSR 12.5.1 項）。

海外第 II 相試験の 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，ベースライン後に臨床的に重要な心電図異常所見は認められなかった（M13-393 試験 CSR 12.5.3 項，M12-998 試験 CSR 12.5.2 項，M11-652 試験 CSR 12.5.3 項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

M14-153 試験では，肝硬変の認められない及び認められる全被験者を合計した安全性解析対象集団について，有害事象の部分集団解析を実施した（有害事象の概要，器官別大分類及び基本語別の有害事象）。以下の部分集団について，有害事象を要約した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上）
- 前治療歴（未治療，既治療）
- ベースラインの線維症ステージ（F0–F1，F2，F3 以上，肝硬変の認められない被験者のみ）
- ベースラインの血小板数（150000 個/mm^3 未満，150000 個/mm^3 以上）

肝硬変の認められない及び認められる全被験者を合計し，性別，年齢，BMI，ベースラインの線維症ステージ及びベースラインの血小板数を因子として部分集団解析を行った結果，安全性上の特有の問題は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.2.3.3 項及び 13.1 項）。M14-153 試験の全被験者（肝硬変の認められない及び認められる被験者を合計）の性別及び年齢別の有害事象の概要を，2.7.4.7 項の表 2.7.4-51 及び表 2.7.4-52 に示す。性別の比較では，両群の鼻咽頭炎の発現率が女性被験者と比べて男性被験者の方が数値的に高かったことを除き，特定の有害事象の発現率で一定の傾向は認められなかった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-51）。年齢（65 歳未満，65 歳以上）の比較では，両群の倦怠感及びそう痒症の発現率が 65 歳以上の被験者で数値的に高かったこと，及び発疹が 65 歳未満のみで認められたことを除き，特定の有害事象の発現率で一定の傾向は認められなかった（2.7.4.7 項 表 2.7.4-52）。

M14-153 試験では，投与群 A 及び投与群 B の浮腫関連事象の発現率で，内因性要因の部分集団間に差は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.2.3.3 項）。

M13-393 試験では，治験薬と関連性のある有害事象，高度の有害事象，重篤な有害事象，投与中止又は中断に至った有害事象，並びに CTCAE グレード別のヘモグロビン，肝酵素及びビリルビン異常の発現率について，性別，年齢及び人種を因子として部分集団解析を行った。その結果，一部の部分集団では被験者数が少なかったため，明確な結論は得られなかったが，部分集団で安全性上の特有の問題は認められなかった。

海外第 II 相試験の M12-998 試験及び M11-652 試験では，内因性要因による有害事象の部分集団解析は行わなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

M14-153 試験では，HCV の前治療歴，Ca 拮抗薬及び肝庇護剤の使用を外因性の層別因子として部分集団解析を行った。

肝硬変の認められない及び認められる全被験者を合計し，HCV の前治療歴及びベースラインの肝庇護剤の使用を因子として部分集団解析を行った結果，安全性上の特有の問題は認められなかった（M14-153 試験 CSR 12.2.3.3 項及び 13.1 項）。

末梢性浮腫は，Ca 拮抗薬の併用に関連してよく見られる有害事象である。Ca 拮抗薬はリトナビルとの薬物相互作用が知られており，DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用すると 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）。M13-004 試験では，末梢性浮腫を発現した肝硬変の認められない被験者全例（5.1%）が DAA 2 剤と Ca 拮抗薬を併用していた。M14-153 試験では，浮腫関連事象が DAA 2 剤 + RBV と Ca 拮抗薬を併用した投与群 A 及び投与群 B の被験者 36 名中 4 名（11.1%）に発現し，Ca 拮抗薬を併用しなかった被験者では 135 名中 2 名（1.5%）であった。DAA 2 剤 + RBV と Ca 拮抗薬を併用した投与群 A 及び投与群 B の合計 36 名のうち，22.2%（8/36 名）は最低用量の Ca 拮抗薬を併用していたが，77.8%（28/36 名）では最低用量でなかった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.35.9.3）。最低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者では，浮腫関連事象は認められなかった（0/8 名）。最低用量以外で Ca 拮抗薬を併用した被験者では，浮腫関連事象が 14.3%（4/28 名）に発現した（投与群 A：16.7%［3/18 名］，投与群 B：10.0%［1/10 名］）（M14-153 試験 CSR Tables 14.3__1.35.9.1 から Table 14.3__1.35.9.3）。

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。

海外第 II 相試験の M13-393 試験，M12-998 試験及び M11-652 試験では，外因性要因による有害事象の部分集団解析は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

PTV は主に CYP3A4 による代謝を受けるほか，CYP3A5 によっても代謝される。OBV の代謝経路はアミド加水分解とそれに続く酸化的代謝である。リトナビルは主に CYP3A による代謝を受けるほか，CYP2D6 によっても代謝される。DAA 2 剤併用療法は，ケトコナゾールの曝露量を最大 2 倍に上昇させるため，DAA 2 剤併用療法と併用する際は，ケトコナゾール又はイトラコナゾールの用量を 200 mg/日に制限する必要がある。

OBV，PTV 及びリトナビルは，P 糖たん白質（以下「P-gp」）の基質である。PTV は，乳癌耐性たん白（以下「BCRP」）及び OATP1B1/B3 の基質である。PTV は OATP1B1/B3 の阻害剤である。PTV 及びリトナビルは，P-gp 及び BCRP の阻害剤である。リトナビルは CYP3A4 の阻害剤である。OBV/PTV/r を，CYP3A4，P-gp，BCRP 又は OATP1B1/B3 の基質である薬剤と併用すると，そうした薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

DAA 2 剤併用療法を CYP3A の誘導剤である薬剤と併用すると，OBV，PTV 及びリトナビルの血漿中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがある。

16 週間の治療期間中の投薬管理のため，HCV 感染患者に同時に処方されやすい多数の薬剤と OBV/PTV/r との薬物相互作用プロファイルを検討した。相互作用の機序及び程度の詳細につい

ては，初回申請時に提出済であり，それ以降に実施した薬物相互作用試験に関する相互作用の機序及び程度の詳細を2.7.2 項に記載した。

2.7.4.5.3.1 禁忌

本項に記載した禁忌の薬剤は，初回申請時に記載したものと同様である。

DAA 2 剤併用療法を検討した試験結果より， CYP3A の基質に感受性の高い薬剤は DAA 2 剤併用療法と併用すると血漿中濃度が上昇し，重篤な又は生命を脅かす有害事象が発現しやすくなるおそれがあるため，OBV/PTV/r とは併用しない。また，CYP3A の誘導作用を有する薬剤と併用すると OBV/PTV/r の血漿中濃度が低下し，治療効果が減弱するおそれがあるため，OBV/PTV/r とは併用しない。

DAA 2 剤併用療法の薬物動態及び安全性の結果より，エファビレンツ及びカルバマゼピンは，DAA 2 剤併用療法との併用を禁忌とする。禁忌とする薬剤は以下のとおりである。

リバーロキサバン，ブロナンセリン，アゼルニジピン，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，エルゴメトリン，メチルエルゴメトリン，シンバスタチン，アトルバスタチン，ピモジド，シルデナフィル（肺動脈性肺高血圧症），タダラフィル（肺動脈性肺高血圧症），バルデナフィル，リオシグアト，トリアゾラム，ミダゾラム（静脈内投与），カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン，エファビレンツ，セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品，及びエチニルエストラジオール含有製剤。

2.7.4.5.3.2 投与量の調節が必要な併用薬

OBV/PTV/r と同時に処方されやすい薬剤及び一般的に薬物相互作用の検討に用いられる薬剤について，OBV/PTV/r との薬物相互作用試験を行った。また，HCV と HIV との重複感染患者又は肝若しくは腎移植患者などの特別な患者集団での推奨用量を検討するため，OBV/PTV/r 及び抗レトロウイルス剤又は免疫抑制剤を用いた薬物相互作用試験も行った。

DAA 2 剤併用療法と表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に示す薬剤との併用は注意することとする。

PTV 及び OBV の曝露量（最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］及び濃度－時間曲線下面積［以下「AUC」］）の変化が 0.5–2.0 倍であったものは臨床的に意義がないと考えられたことから，OBV/PTV/r の投与量を調節する必要はない。

ヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている薬物相互作用のおそれがある薬剤及び併用薬の推奨用量の一覧を表 2.7.4-25 に示す。初回申請後に追加の薬物相互作用試験を実施し，ジェノタイプ 2 に関する本承認申請資料にはその結果も記載した。追加の薬物相互作用試験の結果に基づいた薬物相互作用のおそれがある薬剤を表 2.7.4-26 に示す。

特に記載しない限り，表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に記載した薬剤を併用する場合は，OBV/PTV/r の投与量を調節する必要はない。

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）

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響 [a]	臨床的な注意事項
アゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール (国内未発売) イトラコナゾール等	↑ PTV ↑ リトナビル ↑ OBV ↑ アゾール系抗真菌薬	本剤と併用する場合は注意が必要である。イトラコナゾール高用量 (200 mg/日を超える) との併用は推奨されない。
アゾール系抗真菌薬 ボリコナゾール	↓ ボリコナゾール*	本剤との併用試験は行われていないが，リトナビルとの併用でボリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。ボリコナゾール使用に関するリスクベネフィット評価により，ボリコナゾールの使用が妥当と判断される場合を除き，併用は避けること。あるいは他の抗真菌療法を考慮すること。
シクロスポリン	↑ PTV ↑ シクロスポリン	シクロスポリン通常 1 日量 1/5 の 1 日 1 回投与から開始し，シクロスポリンの血中濃度をモニタリングしながら適宜増減すること。
ダルナビル (1 日 1 回投与)	↑ PTV	本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と併用する場合はリトナビル製剤を投与しないこと。
ダルナビル / リトナビル (1 日 2 回投与)	↓ ダルナビル (C_{trough})	本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。 本剤と同時投与しない場合はリトナビル製剤と併用すること。
ジゴキシン	↑ ジゴキシン	ジゴキシンを 30%–50%減量し，適切なジゴキシンの血中濃度モニタリングと用量調節を行うこと。
フルチカゾン	↑ フルチカゾン**	クッシング症候群，副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。
サルメテロール	↑ サルメテロール**	サルメテロールの副作用に対するモニタリングを行うこと。
ロスバスタチン	↑ PTV ↑ ロスバスタチン	横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。ロスバスタチンの 1 日最大量は 5 mg とすること。
プラバスタチン	↑ PTV ↑ プラバスタチン	横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。プラバスタチンの 1 日最大量は 10 mg とすること。

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響[a]	臨床的な注意事項
ピタバスタチン	↑ ピタバスタチン***	横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。ピタバスタチンは最小用量とすること。
フルバスタチン	↑ フルバスタチン***	横紋筋融解症を含むミオパチーの発現リスクが高くなるおそれがある。フルバスタチンの1日最大量は20 mgとすること。
Ca拮抗薬 アムロジピン ニフェジピン**等	↑ Ca拮抗薬	臨床試験において末梢性浮腫が高頻度に報告されているので，併用に際しては十分注意すること。Ca拮抗薬は最小用量とすること。
タクロリムス	↑ タクロリムス	タクロリムス0.5 mg週1回投与から開始し，タクロリムスの血中濃度をモニタリングしながら適宜増減すること。
フロセミド	↑ フロセミド (C_{max})	併用に際しては十分注意すること。臨床反応に基づき，フロセミドを最大50%まで減量することを考慮すること。
エレトリプタン	↑ エレトリプタン**	併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，副作用に対する観察を十分に行うこと。エレトリプタンの1日最大量は20 mgとすること。
アルプラゾラム	↑ アルプラゾラム (AUC)	併用に際しては十分注意すること。臨床反応に基づきアルプラゾラムの減量を考慮すること。
ジアゼパム クロラゼプ酸	↓ ジアゼパム及び ノルジアゼパム (AUC)	臨床反応に基づきジアゼパム又はクロラゼプ酸の増量を考慮すること。
クエチアピン	↑ クエチアピン**	クエチアピンの血中濃度が上昇するおそれがある。本剤との併用は推奨されない。併用する場合はクエチアピンを通常用量の1/6に減量し，クエチアピンの副作用に対するモニタリングを行うこと。
アミオダロン ベプリジル キニジン プロパフェノン**	↑ アミオダロン ↑ ベプリジル ↑ キニジン ↑ プロパフェノン	これら薬剤の血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。
オメプラゾール	↓ オメプラゾール	必要に応じてオメプラゾールを増量すること。
アタザナビル アタザナビル / リトナビル (本剤投与から12時間後に投与)	↑ PTV	本剤と併用する場合は注意が必要である。 本剤含有のリトナビルが薬物動態学的増強効果をもたらすので，本剤と同時投与する場合はリトナビル製剤と併用しないこと。
リトナビル含有製剤	↑ PTV	リトナビル含有製剤は本剤と同時に投与しないこと。
リルピビリン	↑ リルピビリン	本剤と併用する場合は注意が必要である。

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響 [a]	臨床的な注意事項
リファブチン	↑ リファブチン**	リファブチン通常 1 日量 300 mg を 3/4 まで減量して使用する (最大 150 mg を隔日又は週 3 回投与) 。

AUC = 濃度－時間曲線下面積；C_{max} =最高血漿中濃度；C_{trough} = トラフ濃度

a. 矢印の方向は曝露量の変化の方向を示す（C_{max} 及び AUC）：
↑ ＝20%超の上昇，↓ ＝20%超の低下

* 本剤とボリコナゾールの薬物相互作用は検討していない。リトナビルと併用時にボリコナゾールの血漿中濃度が低下することが報告されている。

** 本剤とこれらの薬剤の薬物相互作用は検討していない。これらの薬剤は CYP3A で代謝されるため，リトナビル等の CYP3A 阻害剤と併用時に曝露量が増加するおそれがある。

*** 本剤とこの系統の薬剤の薬物相互作用は検討していない。PTV の OATP 阻害作用により，この系統の薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。

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）

薬剤名等	併用薬の血中濃度への影響 [a]	臨床的な注意事項
hydrocodone	↑ hydrocodone	本剤と併用する場合は，hydrocodone bitartrate の 50%減量又は臨床モニタリングを考慮すること。
carisoprodol	↓ carisoprodol	症状緩和のため，必要に応じたモニタリングに基づき，carisoprodol を増量できる。
cyclobenzaprine	↓ cyclobenzaprine	症状緩和のため，必要に応じたモニタリングに基づき，cyclobenzaprine を増量できる。

a. 矢印の方向は曝露量の変化の方向を示す（C_{max} 及び AUC）：
↑ ＝20%超の上昇，↓ ＝20%超の低下

2.7.4.5.3.3 投与量の調節が必要ない併用薬

ヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている薬剤（初回申請時）

以下の薬剤は，本剤との併用において投与量を調節する必要はない。

ブプレノルフィン，メサドン，ナロキソン，デュロキセチン，エスシタロプラム，ノルエチンドロン，テノホビル，エムトリシタビン，ラルテグラビル，ゾルピデム，ウルソデオキシコール酸，グリチルリチン，ワルファリン及びゲムフィブロジル。

ヴィキラックス®配合錠の添付文書に追加記載する薬剤（案）

以下の薬剤は，本剤との併用において投与量を調節する必要はない。

アセトアミノフェン，メトホルミン，スルファメトキサゾール，トリメトプリム，ソホスブビル，ドルテグラビル，アバカビル及びラミブジン。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊婦の使用

本剤における妊婦のデータは限られている。 動物においては PTV/r（マウス，ラット），OBV（マウス，ウサギ）及びその不活性なヒト主要代謝物（M29，M36）（マウス）で胚胎児発生に影響は認められていない。妊娠中は本剤の使用は避けることが望ましい。

授乳中の婦人には治療上の有益性と乳児への副作用の可能性を考慮し，授乳を避けさせるか本剤を投与しないこと。本剤成分がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤由来成分が乳汁中へ移行することが報告されている。授乳ラットでは主として PTV，PTV 加水分解物質 M13，OBV 未変化体が認められたが，乳児への影響はなかった。

2.7.4.5.4.1.1 臨床開発中の妊娠情報

本申請に含まれる評価資料である国内第 III 相試験の M14-153 試験及び参考資料である海外第 II 相試験（申請用量以上の DAA 2 剤 ＋RBV を併用投与した被験者）のいずれでも，妊娠の報告はなかった。M14-153 試験で，妊娠が 1 件報告された。本被験者は流産したと報告があったが，本件は治験薬初回投与日以前に発現したと考えられた（M14-153 試験 CSR 12.5.4 項）。本事象は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

妊婦を対象とした DAA 2 剤併用療法の臨床試験は実施していない。PTV/r 又は OBV の動物試験では，胚・胎児発生への影響は認められていない。PTV，リトナビル及び OBV は，それぞれ検討した最高投与量で，最高推奨臨床用量でのヒト曝露量の 35 倍（マウス）又は 3 倍（ラット），8 倍（マウス）又は 3 倍（ラット），19 倍（マウス）又は 3 倍（ウサギ）であった。生殖発生に関する動物試験の結果からヒトでの反応を必ずしも予測できるとは限らないことから，妊娠中は DAA 2 剤併用療法を避けることが望ましい。

2.7.4.5.4.2 授乳時の使用

PTV/r 又は OBV がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。PTV/r 又は OBV に子宮内曝露されたラットの出生児では，出生時体重への影響は認められなかった。また，PTV/r 又は OBV を投与された母動物から授乳した場合でも，体重増加に対する影響は認められなかった。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行すること，また，乳幼児期の発育に対する OBV/PTV/r の影響は明らかではないことから，治療上の有益性と乳児への副作用の可能性を考慮し，授乳を避けるか OBV/PTV/r を投与しないこととする。

2.7.4.5.5 過量投与

健康被験者に単回又は反復投与した PTV，PTV/r 及び OBV の最高用量と，その際に認められた重要な安全性の結果は，初回申請時に記載した。これらの試験では，特定の毒性は認められなかった。また，基本語で「過量投与」に該当する有害事象は報告されていない。過量投与が発生した場合，副作用又は有害な影響の徴候・症状がないか当該患者を慎重に観察し，直ちに適切な対症療法を行うこととする。

2.7.4.5.6 薬物乱用

非臨床試験の結果から，OBV/PTV/r に乱用性はないと考えられる。また，dasabuvir 併用下で OBV/PTV/r を投与した場合の乱用性について，非臨床試験で以下の検討を行った（ISS R&D/13/442 11.0 項）。

- げっ歯類を用いて，定量的全身オートラジオグラフィーにより中枢神経系への移行性を検討した。
- in vitro での受容体結合試験により，オフターゲット効果がないか確認した。
- げっ歯類を用いて，安全性薬理コアバッテリー試験（中枢神経系 / 神経行動）を実施した。

国内第 III 相試験の M14-153 試験及び海外第 II 相試験の M13-393 試験では，CMQ「乱用傾向（abuse liability）」に該当する有害事象を精査し，DAA 2 剤 + RBV 併用療法と薬物乱用との関連性について検討した。その結果，薬物乱用との関連性はないと考えられた。

M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者で乱用傾向（CMQ）に該当した有害事象は，浮動性めまい（投与群 A：2.5%［2/80 名］，投与群 B：2.5%［2/80 名］）及び傾眠（投与群 A：1.3%［1/80 名］，投与群 B：1.3%［1/80 名］）であった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.32.1）。肝硬変の認められる被験者で乱用傾向（CMQ）に該当した有害事象は，傾眠（投与群 A の 1 名）及び浮動性めまい（投与群 B の 1 名）であった（M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.32.2）。

M13-393 試験では，グループ 4 及び 6（DAA 2 剤 + RBV）で発現例数が 2 名以上であった乱用傾向（CMQ）に該当した有害事象は，浮動性めまい（3.3%［3/91 名］）及び傾眠（2.2%［2/91 名］）であった（M13-393 試験 CSR Table 14.3__1.21.5）。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象への影響を評価する試験は実施していない。しかし，OBV/PTV/r の投与に伴う離脱症状及び反跳現象はないと考えられる。

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

自動車運転能及び機械操作能に対する影響を評価する試験は実施していないが，DAA 2 剤 + RBV 併用療法は，これらの能力に対する影響はないと考えられる。

2.7.4.5.9 DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用

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 剤併用療法の副作用は，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の副作用でもあると考えられた。本項には，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 剤併用療法の副作用及び国内第 III 相試験の M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した場合の発現率を記載する。また，DAA 2 剤 + RBV 併用療法に関連する新たな副作用も記載する。

<u>重大な副作用：</u>

ヴィキラックス®配合錠の添付文書に記載されている重大な副作用及び臨床検査値異常は，体液貯留及び肝機能障害である。新たに特定された DAA 2 剤 + RBV 併用療法の重大な副作用は，貧血であった。

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 剤併用療法の体液貯留の発現率は，治験責任医師が DAA 2 剤に関連すると判断した浮腫関連の有害事象に基づき算出した。同様に，DAA 2 剤 + RBV 併用療法での体液貯留の発現率は，治験責任医師が DAA 2 剤，RBV 又はその両方に関連すると判断した浮腫関連の有害事象に基づき算出した（2.7.4.7 項 Table 1__4）。

- 体液貯留：末梢性浮腫（1.9%），浮腫（0.6%），低血圧（0.6%），顔面浮腫（0%），肺水腫（0%），無尿（0%）

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 剤併用療法での肝機能障害の発現率は，ベースライン後の血液生化学的検査値のグレード 3 以上の上昇に基づき算出した。同様に，DAA 2 剤 + RBV 併用療法での肝機能障害の発現率は，以下のとおり，ベースライン後の血液生化学的検査値のグレード 3 以上の上昇に基づき算出した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.2.1）。

- 肝機能障害：ALT 上昇（1.3%），ビリルビン上昇（3.8%）

貧血は，DAA 2 剤併用療法のその他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。貧血は，以下の理由により DAA 2 剤 + RBV 併用療法の重大な副作用と考えられた：1）DAA 2 剤併用療法の M13-004 試験と比べて DAA 2 剤 + RBV 併用療法の M14-153 試験でより多く発現した，2）貧血のメカニズムは，レジメンに追加した薬剤と直接関係している

（RBV による溶血）。DAA 2 剤 + RBV 併用療法での貧血の発現率は，以下のとおり，ベースライン後の血清ヘモグロビン値のグレード 2 以上の上昇に基づき算出した（M14-153 試験 CSR Table 14.3__4.7.1.1）。

- 貧血（ヘモグロビン ＜100 g/L） ：10.1%

その他の副作用：

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 剤併用療法のその他の副作用の一覧を表 2.7.4-27 に示す。DAA 2 剤併用療法でのこれらの事象の発現率は，治験責任医師が DAA 2 剤に関連すると判断し，発現率が 5%未満であった事象に基づき算出した。同様に，DAA 2 剤 + RBV 併用療法での発現率は，治験責任医師が DAA 2 剤，RBV 又はその両方に関連すると判断した事象に基づき算出した。DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，そう痒症，頭痛及び貧血を除き，すべて発現率が 5%未満であった。DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，そう痒症及び頭痛の発現率はそれぞれ 8.8%及び 5.0%であった。前述したとおり，貧血は DAA 2 剤 + RBV 併用療法と関連のある重大な副作用と考えられた。

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

種類 / 頻度	5%未満	頻度不明
消化器	腹部不快感，便秘，心窩部不快感，胃炎，悪心，口内炎	
循環器	動悸	
精神神経	頭痛[a]	
血液	貧血[b]	
皮膚	脱毛症，皮脂欠乏性湿疹，紅斑，そう痒症[c]，発疹	
呼吸器	鼻咽頭炎	
過敏症		過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）[d]
臨床検査	AST（GOT）上昇，ALP 上昇，血圧低下，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，尿中白血球エステラーゼ陽性	

a. DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，頭痛の発現率は 5.0%であった。
b. 貧血は，DAA 2 剤 + RBV 併用療法では重大な副作用として記載した。
c. DAA 2 剤 + RBV 併用療法では，そう痒症の発現率は 8.8%であった。
d. 過敏症は，海外の市販後報告に基づき，DAA 3 剤 + RBV 併用療法の副作用と判断され，ヴィキラックス® 配合錠の添付文書にも記載されている。

DAA 2 剤 ＋RBV 併用療法の新たな副作用は，国内及び海外データに基づいて特定した。

国内試験データから得られた新たな副作用

M14-153 試験（投与群 A 及び投与群 B を合計，肝硬変の認められない被験者）での発現率が M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法（投与群 A，肝硬変の認められない被験者）と比べて 5%以上高かった有害事象（因果関係を問わない）を，DAA 2 剤 ＋ RBV 併用療法の新たな副作用として特定した。2.7.4.2.1.1.1 項に記載したとおり，この基準に該当する事象は貧血，血中ビリルビン増加，網状赤血球数増加，ヘモグロビン減少及びそう痒症であった。血中ビリルビン増加（肝機能障害として記載），貧血及びヘモグロビン減少（貧血として記載）は，ヴィキラックス®配合錠の添付文書の「重大な副作用」，そう痒症は「その他の副作用」の項に記載されていることから，国内試験データに基づき特定された DAA 2 剤 ＋ RBV 併用療法の新たなその他の副作用は，網状赤血球数増加（6.9%）であった。

海外試験データから得られた新たなその他の副作用

海外 ISS の Placebo-Controlled Analysis Set データの評価に基づき判断した DAA 3 剤 ＋ RBV 併用療法の副作用は，そう痒症，疲労，悪心，無力症，不眠症及び貧血であった。これらの副作用は，DAA 2 剤 ＋RBV 併用療法の副作用でもあると考えられた。

そう痒症，悪心及び貧血は，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ことから，海外試験データに基づき特定された DAA 2 剤 ＋ RBV 併用療法の新たなその他の副作用は，疲労（3.8%），無力症（0%，M14-153 試験では発現しなかった）及び不眠症（1.3%）であった。

新たに特定された DAA 2 剤 ＋RBV 併用療法のその他の副作用及びその発現率を表 2.7.4-28 に示す。DAA 2 剤 ＋ RBV 併用療法の副作用の発現率は，投与群 A 及び投与群 B の肝硬変の認められない被験者で発現し，治験責任医師が DAA，RBV 又はその両方に関連すると判断した有害事象に基づき算出した（2.7.4.7 項 Table 1__4）。

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）

種類 / 発現率	5%未満	5%以上
全身症状	無力症，疲労	
精神神経	不眠症	
臨床検査		網状赤血球数増加

相互参照：2.7.4.7 項 Table 1__4，M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1，M14-153 試験 CSR Table 14.3__1.2.1

2.7.4.5.10　安全性評価の全般的概要

国内第 III 相試験の M14-153 試験では，日本人被験者に DAA 2 剤 + RBV を 12 週間又は 16 週間併用投与した結果，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかったことから，忍容性は良好であることが示された。有害事象の発現率は，肝硬変の認められない被験者で 85.0%，肝硬変の認められる被験者で 63.6%であった。M14-153 試験の 12 週間投与群及び 16 週間投与群では，有害事象全体又は器官別大分類別若しくは基本語別の有害事象の発現率で統計学的有意差は認められなかった。肝硬変の認められない被験者で発現率が 10%超であった有害事象（因果関係は問わない）は，貧血，血中ビリルビン増加，鼻咽頭炎及び頭痛であった。肝硬変の認められる被験者では，有害事象で一定の傾向は認められなかった。肝硬変の認められる被験者での有害事象の発現例数（2 群の合計）は，各群で 1 名ずつに認められたそう痒症（基本語：そう痒症及び全身性そう痒症）を除き，各基本語とも 1 名であった。多くの有害事象は，グレード 1 又は 2 若しくは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現率は低く，重篤な有害事象 3 件は，治験責任医師により DAA との因果関係「関連なし」と判断された。死亡は認められなかった。

M14-153 試験の DAA 2 剤 + RBV 併用療法と M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法で認められた安全性プロファイルを比較した結果，新たな有害事象は，DAA 2 剤 + RBV 併用投与時に認められた可能性が示唆された。

特に注目すべき有害事象（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 SMQ 及び CMQ を用いて検討した。また，これ以外も，事前に特定した有害事象（急性腎不全関連事象，重症皮膚副作用関連事象，光線過敏症関連事象，横紋筋融解症 / ミオパチー関連事象，胆嚢関連事象及び乱用傾向関連事象）を SMQ 及び CMQ を用いて検討した。

国内及び海外で実施した DAA 2 剤併用療法及び DAA 3 剤併用療法の臨床試験では，頻度は低く，総ビリルビンの上昇を伴わないものであったが，ベースライン後に基準値上限の 5 倍を超える一過性かつ無症候性の血清 ALT 上昇が認められたため，M14-153 試験でも肝毒性関連事象を特に注目すべき有害事象とした。この血清 ALT 上昇はおおむね投与開始後 4 週間以内に発現し，ほとんどは投与継続中に低下しており，肝機能障害又は肝臓の重大な転帰に関連するものではなかった。また，肝機能障害は DAA 2 剤併用療法に関連する重大な副作用であったため，肝障害を示唆する血液生化学的検査値を精査した。M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，12 週間投与群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（ALT：2.5%［2/79 名］，AST：0%［0/79 名］），16 週間投与群では認められなかった。グレード 3 の ALT 値は，1 名では投与 1 週時，残りの 1 名では投与 2 週時及び 3 週時に認められた。グレード 4 の肝機能検査値は認められなかった。これより，M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した肝硬変の認められない被験者では，グレード 3 以上の ALT 上昇の発現率は低く（1.3%［2/159 名］），M13-004 試験で DB 治療期中に DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した被験者で認められた発現率（0.5%［1/213 名］）と同様であった。これらの結果より，ALT 又はビリルビン上昇のリスクは，DAA 2 剤併用療法に RBV を併用しても上昇しないことが示された。

PTV は，ビリルビントランスポーターである OATP1B1 を阻害することが知られており，国内及び海外で実施した DAA 2 剤併用療法及び DAA 3 剤併用療法の臨床試験で，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）の上昇が認められたため，ビリルビン関連事象を検討した。また，RBV の投与により溶血が発現することが知られており，溶血が高ビリルビン血症につながる可能性がある（レベトール添付文書）。PTV を投与した過去の試験では，総ビリルビンの上昇は，おおむね投与 1 週時までにピークに達した後，投与終了時まで低下し続け，投与終了後 4 週時までに基準範囲内に回復した。また，ほとんどの場合で ALT 上昇は伴わなかった。国内第 III 相試験である M14-153 試験及び M13-004 試験では，平均変化量の推移で同様のパターンが認められた。M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，ベースライン後にグレード 3（基準値上限の 3 倍超から 10 倍）以上の総ビリルビン値が，12 週間投与群で 5.1%（4/79 名），16 週間投与群で 2.5%（2/80 名）に認められた。グレード 3 の総ビリルビン値は，投与 10 週時に発現した 16 週間投与群の 1 名を除き，すべて投与 1 週時又は 2 週時に認められた。しかし，ビリルビン上昇の程度は M13-004 試験と比べて M14-153 試験の方が大きかったことから（2.7.4.3.2.2.1 項），PTV による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唆された。

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，貧血関連事象を特に注目すべき有害事象として検討した。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，溶血から貧血及び高ビリルビン血症に至る場合もある。M14-153 試験の肝硬変の認められない被験者では，貧血関連事象が 29.4%（47/160 名）に発現した。しかし，グレード 3（80 g/L 未満）以上のヘモグロビン値は認められなかった。M14-153 試験で認められた貧血は，添付文書に記載されている標準的な RBV の用量調節で臨床的に管理可能であった。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有害事象が約 9%に認められた。貧血関連事象では，RBV の用量調節以外の処置は行われなかった。特に，貧血関連事象で治験薬の投与を中止した被験者はおらず，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もいなかった。M13-004 試験と比べて M14-153 試験の方が貧血の発現率が高かったこと，及び貧血のメカニズムがレジメン（RBV による溶血）と直接関係していることから，貧血は DAA 2 剤 + RBV 併用療法に関連する重大な副作用であると考えられた。しかし，本副作用は，RBV の用量を調節することにより，容易に管理可能であることは注目すべきである。

発疹は，RBV 及び DAA 2 剤併用療法への曝露と関連のある有害事象として知られている。発疹の発現率は，DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用）と比べて DAA 2 剤 + RBV 併用療法でより高かったが，M14-153 試験で認められた発疹は，非特異的で軽度であった。

末梢性浮腫は，日本人被験者では DAA 2 剤併用療法に関連する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関連性があることが示されている。体液貯留は，ヴィキラック

ス®配合錠の添付文書に重大な副作用として記載されている。これより，M14-153 試験でも浮腫関連事象を検討した。M14-153 試験で DAA 2 剤 + RBV を併用投与した肝硬変の認められない被験者では，浮腫関連事象の発現率は低く，治療期中に顔面浮腫，体液貯留又は肺水腫を発現した被験者は認められなかった。浮腫関連事象はすべてグレード 1 であり，重篤な事象や治験薬の投与中断に至った事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象の解析より，貧血が DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たな安全性シグナルとして検出された。その他の特に注目すべき有害事象の解析又は SMQ 及び CMQ で特定した有害事象（光線過敏症関連事象，重症皮膚副作用関連事象，胆嚢関連事象，横紋筋融解症 / ミオパチー関連事象，乱用傾向関連事象及び急性腎不全関連事象）では，新たな安全性シグナルは検出されなかった。

日本人集団で認められた DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用）の副作用及び海外試験で認められた DAA 3 剤 + RBV 併用療法の副作用は，RBV を併用した場合でも DAA 2 剤併用療法に関連する副作用であると考えられた。これに該当する重大な副作用は，体液貯留（末梢性浮腫：1.9%，浮腫：0.6%，低血圧：0.6%，無尿：発現なし）及び肝機能障害（ALT 上昇：1.3%，ビリルビン上昇：3.8%）であった。

DAA 2 剤 + RBV 併用療法に関連する新たな副作用の有無を検討するため，肝硬変の認められない被験者で，DAA 2 剤併用療法（M13-004 試験の投与群 A）と比べて DAA 2 剤 + RBV 併用療法（M14-153 試験の投与群 A［12 週間］及び投与群 B［16 週間］）で発現率が 5%以上高かった有害事象を特定した。貧血は，DAA 2 剤併用療法に関連するその他の副作用として特定されている。また，RBV との関連性が知られており，M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法と比べて M14-153 試験の DAA 2 剤 + RBV 併用療法で発現率が高かったことから，DAA 2 剤 + RBV 併用療法の新たな重大な副作用であると考えられた。

DAA 2 剤併用療法の副作用である貧血，頭痛及びそう痒症の発現率は，M13-004 試験の DAA 2 剤併用療法では 5%未満であったが，M14-153 試験の DAA 2 剤 + RBV 併用療法では 5.0%以上に上昇した（10.1%，5.0%及び 8.8%）。これらの事象は，既に知られている RBV の安全性プロファイル（レベトール添付文書）と矛盾がないものであり，DAA 2 剤併用療法と RBV の併用が発現率の上昇に関与した可能性がある。

DAA 2 剤 + RBV 併用療法のその他の副作用として新たに特定されたものは，国内試験では網状赤血球数増加（6.9%），海外試験では疲労（3.8%），無力症（0%）及び不眠症（1.3%）であった。

HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人被験者を対象とした M14-153 試験の結果より，最長 16 週間の DAA 2 剤 + RBV 併用療法はおおむね安全であり，忍容性は良好であった。DAA 2 剤併用療法（RBV 非併用）で特定された副作用は，DAA 2 剤併用療法に RBV を併用した場合でも副作用であると考えられた。RBV の既に知られている安全性プロファイルから予測されたとおり，DAA 2 剤 + RBV 併用療法では副作用である貧血及びそう痒症の発現率が上昇した。DAA 2 剤併用療法に RBV を併用した際に新たに特定された副作用は，網状赤血球数増加，疲労，不眠症及び無力症であったが，重症度はおおむね軽度から中等度で，治験薬の投与中止に至ること

はなく，臨床的に管理可能であった。貧血（ヘモグロビン減少を含む）は，DAA 2 剤併用療法の副作用であったが，DAA 2 剤 ＋RBV 併用療法では新たな重大な副作用となった。

2.7.4.6 市販後データ

OBV，PTV 及びリトナビル（DAA 2 剤レジメン）と RBV の併用療法は，HCV ジェノタイプ 4 感染に対して表 2.7.4-29 に示す国で承認されている。承認日は以下のとおりである。国内の HCV ジェノタイプ 2 感染に対する DAA 2 剤併用療法のレジメンは，以下の承認国で使用されているものと同様である。

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

国名	承認日
EU 全 28 ヵ国	2015 年 1 月 15 日
クウェート	2015 年 2 月 11 日
トルコ	2015 年 2 月 13 日
サウジアラビア	2015 年 4 月 1 日
カタール	2015 年 5 月 13 日
ボスニア	2015 年 5 月 26 日
アラブ首長国連邦	2015 年 6 月 9 日
マレーシア	2015 年 6 月 29 日
米国	2015 年 7 月 24 日
オマーン	2015 年 7 月 29 日
レバノン	2015 年 8 月 4 日
プエルトリコ	2015 年 8 月 12 日
アルバニア	2015 年 8 月 17 日
エジプト	2015 年 8 月 25 日
イラク	2015 年 9 月 20 日

OBV = オムビタスビル；PTV = パリタプレビル；RBV = リバビリン

過敏症反応（舌，口唇腫脹を含む）は，市販後に海外の患者でも報告されている。

2.7.4.7 付録

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）

Characteristic	Substudy 1 (Noncirrhotic) Arm A 2-DAA[a] N = 215	Substudy 1 (Noncirrhotic) Arm B Placebo[a] N = 106	Substudy 1 (Noncirrhotic) All Substudy 1 N = 321	Substudy 2 (Cirrhotic) Arm C 2-DAA[a] N = 42
Sex, n (%)				
Female	135 (62.8)	59 (55.7)	194 (60.4)	22 (52.4)
Male	80 (37.2)	47 (44.3)	127 (39.6)	20 (47.6)
Age distribution, n (%)				
< 65 years	129 (60.0)	59 (55.7)	188 (58.6)	21 (50.0)
≥ 65 years	86 (40.0)	47 (44.3)	133 (41.4)	21 (50.0)
Age, years				
Mean (SD)	61.1 (9.61)	61.5 (9.33)	61.2 (9.51)	61.8 (8.33)
Median	62.0	63.5	62.0	64.5
Min – Max	29.0 – 76.0	27.0 – 75.0	27.0 – 76.0	38.0 – 76.0
Weight, kg				
Mean (SD)	57.7 (10.68)	57.8 (10.38)	57.7 (10.57)	60.4 (13.60)
Median	56.4	57.0	56.8	59.6
Min – Max	34.3 – 92.9	35.6 – 88.0	34.3 – 92.9	36.5 – 101.2
BMI, n (%)*				
< 25 kg/m^2	170 (79.1)	92 (86.8)	262 (81.6)	29 (69.0)
≥ 25 kg/m^2	45 (20.9)	14 (13.2)	59 (18.4)	13 (31.0)
BMI, kg/m^2				
Mean (SD)	22.4 (3.10)	22.3 (2.71)	22.4 (2.97)	23.6 (3.61)
Median	22.0	22.3	22.1	23.3
Min – Max	15.7 – 31.1	15.4 – 31.3	15.4 – 31.3	14.9 – 34.5

2-DAA = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg QD; BMI = body mass index; DAA = direct-acting antiviral agent; max = maximum; min = minimum; QD = once daily; r = ritonavir; SD = standard deviation

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

* Statistically significant difference between Arm A and Arm B using a chi-square test at the $P = 0.05$ level.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 16, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2.1, Table 14.1__2.2.2

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）

Characteristic	Substudy 1 (Noncirrhotic) Arm A 2-DAA[a] N = 215	Arm B Placebo[a] N = 106	All Substudy 1 N = 321
IL28B genotype, n (%)			
CC	120 (55.8)	54 (50.9)	174 (54.2)
non-CC	95 (44.2)	52 (49.1)	147 (45.8)
CT	92 (42.8)	48 (45.3)	140 (43.6)
TT	3 (1.4)	4 (3.8)	7 (2.2)
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)			
Mean (SD)	6.74 (0.58)	6.68 (0.61)	6.72 (0.59)
Median	6.88	6.80	6.85
Min – Max	4.61 – 7.72	4.27 – 8.01	4.27 – 8.01
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%)			
< 100,000	4 (1.9)	3 (2.8)	7 (2.2)
≥ 100,000	211 (98.1)	103 (97.2)	314 (97.8)
< 800,000	19 (8.8)	9 (8.5)	28 (8.7)
≥ 800,000	196 (91.2)	97 (91.5)	293 (91.3)
Prior therapy (IFN-based), n (%)			
T-naïve	139 (64.7)	68 (64.2)	207 (64.5)
T-exp	76 (35.3)	38 (35.8)	114 (35.5)
Response to prior IFN-based therapy in T-exp subjects, n/N (%)			
Nonresponder	28/76 (36.8)	14/38 (36.8)	42/114 (36.8)
Relapser	22/76 (28.9)	11/38 (28.9)	33/114 (28.9)
IFN-intolerant	26/76 (34.2)	13/38 (34.2)	39/114 (34.2)
Eligibility for IFN-based therapy in T-naïve subjects, n/N (%)			
IFN-eligible	116/139 (83.5)	58/68 (85.3)	174/207 (84.1)
IFN-ineligible	23/139 (16.5)	10/68 (14.7)	33/207 (15.9)
Baseline IP-10, n (%)			
< 600 ng/L	170 (79.1)	88 (83.0)	258 (80.4)
≥ 600 ng/L	45 (20.9)	18 (17.0)	63 (19.6)

Characteristic	Substudy 1 (Noncirrhotic) Arm A 2-DAA[a] N = 215	Arm B Placebo[a] N = 106	All Substudy 1 N = 321
Baseline HOMA-IR (mU × mmol/L^2)[b]			
< 3, n/N (%)	171/194 (88.1)	89/98 (90.8)	260/292 (89.0)
≥ 3, n/N (%)	23/194 (11.9)	9/98 (9.2)	32/292 (11.0)
Missing data, n	21	8	29
Baseline fibrosis stage[b,c]			
F0 – F1, n/N (%)	49/82 (59.8)	23/31 (74.2)	72/113 (63.7)
F2, n/N (%)	17/82 (20.7)	1/31 (3.2)	18/113 (15.9)
F3, n/N (%)	16/82 (19.5)	7/31 (22.6)	23/113 (20.4)
F4, n/N (%)	0/82	0/31	0/113
Missing data, n	133	75	208
Baseline hepatic steatosis[b]			
Absent, n/N (%)	22/36 (61.1)	6/13 (46.2)	28/49 (57.1)
Mild, n/N (%)	13/36 (36.1)	6/13 (46.2)	19/49 (38.8)
Moderate, n/N (%)	1/36 (2.8)	1/13 (7.7)	2/49 (4.1)
Severe, n/N (%)	0/36	0/13	0/49
Missing data, n	179	93	272

2-DAA = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg QD; DAA = direct-acting antiviral agent; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = homeostasis model of assessment for insulin resistance; IFN = interferon; IL28B = interleukin-28B; IP-10 = interferon-gamma-induced protein 10; QD = once daily; r = ritonavir; RBV = ribavirin;

SD = standard deviation; T-exp = treatment-experienced; T-naïve = treatment-naïve

a. 2-DAA or placebo was administered QD for 12 weeks.

b. Percentages were calculated on the basis of non-missing values.

c. Values were missing for a total of 208 subjects whose cirrhosis status (yes/no) was determined by serum discriminant score, which does not differentiate between Metavir scores F0 to F3.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 17, Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.1.2

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）

Characteristic	Substudy 2 (Cirrhotic) Arm C 2-DAA[a] N = 42
IL28B genotype, n (%)	
CC	27 (64.3)
non-CC	15 (35.7)
CT	14 (33.3)
TT	1 (2.4)
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)	
Mean (SD)	6.64 (0.71)
Median	6.89
Min – Max	4.48 – 7.72
Baseline HCV RNA level (IU/mL), n (%)	
< 100,000	1 (2.4)
≥ 100,000	41 (97.6)
< 800,000	6 (14.3)
≥ 800,000	36 (85.7)
Prior therapy (IFN-based), n (%)	
T-naïve	9 (21.4)
T-exp	33 (78.6)
Response to prior IFN-based therapy in T-exp subjects, n/N (%)	
Nonresponder	19/33 (57.6)
Relapser	8/33 (24.2)
IFN-intolerant	5/33 (15.2)
Unknown	1/33 (3.0)
Baseline IP-10 (ng/L)	
Mean (SD)	661.4 (285.01)
Median	634.3
Min – Max	258.9 – 1711.3
Baseline IP-10 (ng/L)[b]	
< 600, n/N (%)	19/41 (46.3)
≥ 600, n/N (%)	22/41 (53.7)
Missing, n	1

Characteristic	Substudy 2 (Cirrhotic) Arm C 2-DAA[a] N = 42
Baseline HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL)[b]	
< 3, n/N (%)	18/31 (58.1)
≥ 3, n/N (%)	13/31 (41.9)
Missing, n	11
Baseline fibrosis stage, n (%)	
F0 – F1	0
F2	0
F3	1 (2.4)[c]
F4	41 (97.6)
Baseline hepatic steatosis[c]	
Absent, n/N (%)	6/12 (50.0)
Mild, n/N (%)	6/12 (50.0)
Moderate, n/N (%)	0/12
Severe, n/N (%)	0/12
Missing data, n	30
Child-Pugh score at screening, n (%)	
5	30 (71.4)
6	12 (28.6)
Child-Pugh score at baseline, n (%)	
5	31 (73.8)
6	10 (23.8)
> 6	1 (2.4)

2-DAA = ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg once daily QD; DAA = direct-acting antiviral agent; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = homeostasis model of assessment for insulin resistance; IFN = interferon; IL28B = interleukin-28B; IP-10 = interferon-gamma-induced protein 10; QD = once daily; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SD = standard deviation; T-exp = treatment-experienced; T-naïve = treatment-naïve

a. 2-DAA was administered QD for 12 weeks.

b. Percentages were calculated on the basis of non-missing values.

c. Subject was enrolled and dosed based on a serum discriminant score indicating presence of cirrhosis at Screening, but FibroTest performed at baseline indicated fibrosis stage 3 (F3).

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 18, Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.2.2

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）

Characteristic	Number (%) of Subjects Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV	
	Group 4 Treatment-Naïve N = 42	Group 6 Treatment-Experienced[a] N = 49
Sex, n (%)		
Female	14 (33.3)	13 (26.5)
Male	28 (66.7)	36 (73.5)
Race, n (%)		
White	38 (90.5)	45 (91.8)
Black	3 (7.1)	3 (6.1)
Other	1 (2.4)	1 (2.0)
Multi-race	0	0
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	1 (2.4)	3 (6.1)
None of the above	41 (97.6)	46 (93.9)
Age distribution, n (%)		
< 50 years	22 (52.4)	16 (32.7)
≥ 50 years	20 (47.6)	33 (67.3)
Age distribution, n (%)		
< 65 years	41 (97.6)	48 (98.0)
≥ 65 years	1 (2.4)	1 (2.0)
Age, years		
Mean ± SD	44.2 ± 12.67	50.9 ± 10.13
Median	48.5	52.0
Minimum – maximum	20.0 – 65.0	19.0 – 70.0
Weight, kg		
Mean ± SD	74.3 ± 13.04	79.4 ± 14.58
Median	72.0	80.0
Minimum – maximum	49.0 – 111.0	49.0 – 127.0
Body mass index, n (%)		
< 30 kg/m^2	37 (88.1)	40 (81.6)
≥ 30 kg/m^2	5 (11.9)	9 (18.4)

Characteristic	Number (%) of Subjects Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV	
	Group 4 Treatment-Naïve N = 42	Group 6 Treatment-Experienced[a] N = 49
Country, n (%)		
United States	6 (14.3)	7 (14.3)
France	17 (40.5)	16 (32.7)
Italy	4 (9.5)	7 (14.3)
Poland	7 (16.7)	5 (10.2)
Spain	8 (19.0)	14 (28.6)

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent;

GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. Subjects who were previously treated with pegIFN/RBV, including subjects who were partial and null responders and relapsers.

Cross reference: Study M13-393 CSR Table 15, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2

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）

Characteristic	Number (%) of Subjects Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV	
	Group 4 Treatment-Naïve N = 42	Group 6 Treatment-Experienced[a] N = 49
HCV genotype/subtype by LiPA 2.0 assay, n (%)		
4a/c/d	26 (61.9)	32 (65.3)
4e	0	1 (2.0)
4f	3 (7.1)	0
4h	0	1 (2.0)
4[b]	13 (31.0)	15 (30.6)
IL28B genotype, n (%)		
CC	11 (26.2)	6 (12.2)
CT	26 (61.9)	32 (65.3)
TT	5 (11.9)	11 (22.4)
HCV RNA level, $\log_{10}$ IU/mL		
Mean ± SD	6.11 ± 0.59	6.27 ± 0.49
Median	6.15	6.31
Minimum – maximum	4.09 – 7.17	4.84 – 7.04
HCV RNA level, n (%)		
< 800,000 IU/mL	12 (28.6)	12 (24.5)
≥ 800,000 IU/mL	30 (71.4)	37 (75.5)
IP-10, n (%)		
< 600 ng/L	35 (83.3)	36 (78.3)
≥ 600 ng/L	7 (16.7)	10 (21.7)
Missing	0	3
HOMA-IR, n (%)		
< 3 mmol/L × μIU/mL	27 (75.0)	29 (70.7)
≥ 3 mmol/L × μIU/mL	9 (25.0)	12 (29.3)
Missing	6	8
Response to previous pegIFN/RBV treatment, n (%)		
Null responder	NA	23 (46.9)
Partial responder	NA	9 (18.4)
Relapser	NA	17 (34.7)

Characteristic	Number (%) of Subjects Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV	
	Group 4 Treatment-Naïve N = 42	Group 6 Treatment-Experienced[a] N = 49
Fibrosis stage, n (%)		
F0 – F1	33 (78.6)	33 (67.3)
F2	6 (14.3)	11 (22.4)
F3	2 (4.8)	5 (10.2)
F4	1 (2.4)	0

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 150 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance; IL28B = interleukin 28B; IP-10 = interferon-gamma-induced protein 10; pegIFN = pegylated-interferon; r = ritonavir; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid; SD = standard deviation

a. Subjects who were previously treated with pegIFN/RBV, including subjects who were partial and null responders and relapsers.

b. Not known or unable to be identified.

Cross reference: Study M13-393 CSR Table 17, Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2

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）

	Number (%) of Subjects Arm 1 Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV			
Variable	Cohort I HCV GT1 N = 10	Cohort II HCV GT2 N = 10	Cohort III HCV GT3 N = 10	Total N = 30
Sex, n (%)*				
Female	8 (80.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	13 (43.3)
Male	2 (20.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	17 (56.7)
Race, n (%)				
White	10 (100)	9 (90.0)	10 (100)	29 (96.7)
Native Hawaiian or other Pacific islander	0	0	0	0
Other	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (23.3)
No ethnicity	10 (100)	8 (80.0)	5 (50.0)	23 (76.7)
Age (years), n (%)*				
≤ 50	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)
> 50	5 (50.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	12 (40.0)
Age (years)*				
Mean (SD)	44.3 (12.19)	51.1 (8.25)	40.3 (13.10)	45.2 (11.88)
Median	50.0	51.5	35.5	48.5
Range	22.0 – 58.0	37.0 – 64.0	23.0 – 61.0	22.0 – 64.0
Weight (kg)				
Mean (SD)	73.2 (12.94)	81.6 (13.99)	85.1 (13.23)	80.0 (13.88)
Median	74.0	80.0	86.0	79.5
Range	49.0 – 90.0	59.0 – 104.0	64.0 – 107.0	49.0 – 107.0
Weight (kg), n (%)				
≤ 85 kg	8 (80.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	20 (66.7)
> 85 kg	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	10 (33.3)
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (SD)	25.9 (3.56)	27.9 (3.79)	29.5 (4.03)	27.8 (3.97)
Median	26.1	28.1	30.2	27.7
Range	18.4 – 30.1	20.9 – 34.6	24.1 – 34.8	18.4 – 34.8

Variable	Number (%) of Subjects Arm 1 Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV			
	Cohort I HCV GT1 N = 10	Cohort II HCV GT2 N = 10	Cohort III HCV GT3 N = 10	Total N = 30
Tobacco				
User	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)
Ex-user	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (23.3)
Non-user	3 (30.0)	2 (20.0)	0	5 (16.7)
Unknown	0	0	0	0
Alcohol				
Drinker	3 (30.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	11 (36.7)
Ex-drinker	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	11 (36.7)
Non-drinker	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	8 (26.7)

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 200 mg + ritonavir 100 mg; ANOVA = analysis of variance;

DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; r = ritonavir; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

* Statistically significant difference ($P \leq 0.05$) among cohorts based on chi-square test (categorical data) or one-way ANOVA (continuous data).

Cross reference: Study M12-998 CSR Table 10, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2, Table 14.1__2.3.1, Table 14.1__2.3.2

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）

	Number (%) of Subjects Arm 1 Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV			
Variable	Cohort I HCV GT1 N = 10	Cohort II HCV GT2 N = 10	Cohort III HCV GT3 N = 10	Total N = 30
HCV genotype/subtype, n (%)*				
1a	8 (80.0)	0	0	8 (26.7)
1b	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)
2a	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)
2b	0	8 (80.0)	0	8 (26.7)
3a	0	0	10 (100)	10 (33.3)
IL28B genotype, n (%)				
CC	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (16.7)
CT	7 (70.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	18 (60.0)
TT	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	7 (23.3)
Baseline HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
≤ 3	9 (100)	7 (87.5)	5 (62.5)	21 (70.0)
> 3	0	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (13.3)
Missing	1	2	2	5
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)				
Mean (SD)	6.5 (0.62)	6.6 (0.46)	5.8 (0.76)	6.3 (0.71)
Median	6.6	6.8	5.7	6.4
Range	5.4 – 7.5	5.8 – 7.2	4.4 – 7.0	4.4 – 7.5
Baseline IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (88.9)	25 (83.3)
≥ 600 ng/L	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.3)
Missing	0	0	1	1
Baseline IP-10 (ng/L)				
Mean (SD)	447.8 (321.21)	352.3 (223.24)	338.3 (198.37)	380.9 (250.81)
Median	272.6	296.9	293.1	281.8
Range	210.2 – 1160.2	135.8 – 877.0	180.1 – 805.2	135.8 – 1160.2

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 200 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent;
HCV = hepatitis C virus; GT = genotype; HOMA-IR = homeostasis model of assessment-insulin resistance;
IL28B = interleukin 28B; IP-10 = interferon-gamma-induced protein 10; r = ritonavir; RBV = ribavirin;

RNA = ribonucleic acid; SD = standard deviation

* Statistically significant difference ($P < 0.001$) among cohorts based on chi-square test.

Cross reference: Study M12-998 CSR Table 11, Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2

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）

	Number (%) of Subjects Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV	
Characteristic	Group D Treatment-Naïve N = 40	Group J Treatment-Experienced[a] N = 45
Sex, n (%)		
Male	20 (50.0)	27 (60.0)
Female	20 (50.0)	18 (40.0)
Race, n (%)		
White	30 (75.0)	35 (77.8)
Black	8 (20.0)	9 (20.0)
Asian	1 (2.5)	0
Other	1 (2.5)	1 (2.2)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	3 (7.5)	5 (11.1)
None of the above	37 (92.5)	40 (88.9)
Age distribution (years), n (%)		
< 50	19 (47.5)	17 (37.8)
≥ 50	21 (52.5)	28 (62.2)
Weight (kg)		
Mean (SD)	78.4 (17.61)	81.7 (16.22)
Median	76.0	81.0
Minimum – maximum	51.0 – 126.0	49.0 – 124.0

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 200 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; RBV = ribavirin; SD = standard deviation

a. Subjects who were null responders to previous pegIFN and RBV treatment.

Cross reference: Study M11-652 CSR Table 9, Table 10, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.2

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）

Characteristic	Number (%) of Subjects Noncirrhotic 12 Weeks 2-DAA + RBV	
	Group D Treatment-Naïve N = 40	Group J Treatment-Experienced[a] N = 45
HCV genotype/subtype, n (%)		
1a	26 (65.0)	26 (57.8)
1b	14 (35.0)	19 (42.2)
Other	0	0
IL28B genotype, n (%)		
CC	11 (27.5)	1 (2.2)
CT	23 (57.5)	28 (62.2)
TT	6 (15.0)	16 (35.6)
Baseline HCV RNA level (log_{10} IU/mL)		
Mean (SD)	6.48 (0.63)	6.58 (0.50)
Median	6.53	6.63
Minimum – maximum	4.77 – 7.39	5.37 – 7.34
Baseline HCV RNA level, n (%)		
< 800,000 IU/mL	6 (15.0)	3 (6.7)
≥ 800,000 IU/mL	34 (85.0)	42 (93.3)
Baseline HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)		
< 3	26 (68.4)	27 (71.1)
≥ 3	12 (31.6)	11 (28.9)
Missing	2	7
Baseline IP-10, n (%)		
< 600 ng/L	26 (65.0)	25 (58.1)
≥ 600 ng/L	14 (35.0)	18 (41.9)
Missing	0	2

2-DAA = ombitasvir 25 mg + paritaprevir 200 mg + ritonavir 100 mg; DAA = direct-acting antiviral agent;

GT = genotype; HCV = hepatitis C virus; HOMA-IR = homeostatic model of assessment for insulin resistance; IL28B = interleukin 28B; IP-10 = interferon-gamma induced protein 10; RBV = ribavirin; RNA = ribonucleic acid;

SD = standard deviation

a. Subjects who were null responders to previous pegIFN and RBV treatment.

Cross reference: Study M11-652 CSR Table 11, Table 12, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.2

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）

	Number (%) of Subjects			
	Study M13-393	Study M12-998	Study M11-652	
System Organ Class Preferred Term	Groups 4 + 6[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 91	Arm 1[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 30	Group D[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 40	Group J[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 45
有害事象	79 (86.8)	26 (86.7)	37 (92.5)	42 (93.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (1.1)	3 (10.0)	1 (2.5)	3 (6.7)
耳および迷路障害				
回転性めまい	0	0	2 (5.0)	1 (2.2)
胃腸障害				
腹痛	3 (3.3)	1 (3.3)	3 (7.5)	1 (2.2)
上腹部痛	2 (2.2)	2 (6.7)	3 (7.5)	0
便秘	2 (2.2)	1 (3.3)	3 (7.5)	2 (4.4)
下痢	9 (9.9)	4 (13.3)	5 (12.5)	7 (15.6)
消化不良	6 (6.6)	0	4 (10.0)	2 (4.4)
鼓腸	0	0	3 (7.5)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.2)	3 (10.0)	2 (5.0)	1 (2.2)
悪心	13 (14.3)	10 (33.3)	9 (22.5)	6 (13.3)
歯の知覚過敏	0	2 (6.7)	0	0
嘔吐	2 (2.2)	2 (6.7)	3 (7.5)	4 (8.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	26 (28.6)	0	6 (15.0)	10 (22.2)
疲労	14 (15.4)	11 (36.7)	15 (37.5)	12 (26.7)
易刺激性	8 (8.8)	1 (3.3)	2 (5.0)	7 (15.6)
発熱	4 (4.4)	1 (3.3)	2 (5.0)	2 (4.4)
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	2 (2.2)	0	2 (5.0)	1 (2.2)
免疫系障害				
季節性アレルギー	0	0	2 (5.0)	2 (4.4)
感染症および寄生虫症				
気管支炎	3 (3.3)	2 (6.7)	1 (2.5)	1 (2.2)
鼻咽頭炎	8 (8.8)	3 (10.0)	3 (7.5)	2 (4.4)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Study M13-393	Study M12-998	Study M11-652	
	Groups 4 + 6[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 91	Arm 1[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 30	Group D[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 40	Group J[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 45
口腔ヘルペス	3 (3.3)	0	1 (2.5)	3 (6.7)
鼻炎	3 (3.3)	0	3 (7.5)	0
副鼻腔炎	1 (1.1)	1 (3.3)	3 (7.5)	1 (2.2)
上気道感染	3 (3.3)	2 (6.7)	3 (7.5)	3 (6.7)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.3)	3 (7.5)	1 (2.2)
ヘモグロビン減少	3 (3.3)	2 (6.7)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	4 (4.4)	3 (10.0)	2 (5.0)	3 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	3 (3.3)	4 (13.3)	3 (7.5)	3 (6.7)
背部痛	6 (6.6)	1 (3.3)	3 (7.5)	2 (4.4)
筋肉痛	5 (5.5)	3 (10.0)	2 (5.0)	5 (11.1)
四肢痛	0	2 (6.7)	0	0
神経系障害				
注意力障害	2 (2.2)	0	1 (2.5)	3 (6.7)
浮動性めまい	3 (3.3)	1 (3.3)	0	4 (8.9)
味覚異常	2 (2.2)	2 (6.7)	0	0
頭痛	28 (30.8)	7 (23.3)	10 (25.0)	15 (33.3)
嗜眠	0	0	2 (5.0)	1 (2.2)
精神障害				
感情不安定	0	0	2 (5.0)	0
不安	6 (6.6)	1 (3.3)	0	4 (8.9)
うつ病	4 (4.4)	4 (13.3)	1 (2.5)	2 (4.4)
不眠症	12 (13.2)	2 (6.7)	2 (5.0)	8 (17.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	6 (6.6)	4 (13.3)	5 (12.5)	7 (15.6)
呼吸困難	3 (3.3)	0	1 (2.5)	4 (8.9)
労作性呼吸困難	5 (5.5)	0	1 (2.5)	0
口腔咽頭痛	3 (3.3)	0	2 (5.0)	2 (4.4)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Study M13-393	Study M12-998	Study M11-652	
	Groups 4 + 6[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 91	Arm 1[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 30	Group D[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 40	Group J[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 45
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	3 (3.3)	0	3 (7.5)	6 (13.3)
紅斑	1 (1.1)	0	2 (5.0)	0
そう痒症	6 (6.6)	2 (6.7)	5 (12.5)	6 (13.3)
全身性そう痒症	0	0	0	5 (11.1)
発疹	3 (3.3)	2 (6.7)	3 (7.5)	2 (4.4)
血管障害				
低血圧	0	2 (6.7)	0	0

2-DAA = ombitasvir + paritaprevir + ritonavir; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; pegIFN = pegylated-interferon; PO = orally; QD = once daily; r = ritonavir; RBV = ribavirin

a. Groups 4 + 6: GT4 treatment-naïve (N = 42) + GT1b treatment-experienced (N = 49).
Arm 1: GT1 (N = 10) + GT2 (N = 10) + GT3 (N = 10).
Group D: treatment-naïve.
Group J: treatment-experienced (previous null responders to pegIFN and RBV treatment).

b. 2-DAA dosage in Study M13-393 = ombitasvir 25 mg + paritaprevir/r 150/100 mg PO QD.
2-DAA dosage in Study M12-998 = ombitasvir 25 mg + paritaprevir/r 200/100 mg PO QD.
2-DAA dosage in Study M11-652 = ombitasvir 25 mg + paritaprevir/r 200/100 mg PO QD

Cross reference: Study M13-393 CSR Table 14.3__1.2.1.4; Study M12-998 CSR Table 14.3__1.2.4; Study M11-652 CSR Table 14.3__1.3.2, Table 14.3__1.3.3

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）

	Number (%) of Subjects			
	Study M13-393	Study M12-998	Study M11-652	
System Organ Class Preferred Term	Groups 4 + 6[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 91	Arm 1[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 30	Group D[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 40	Group J[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 45
有害事象	56 (61.5)	19 (63.3)	27 (67.5)	35 (77.8)
胃腸障害				
腹痛	0	1 (3.3)	3 (7.5)	0
上腹部痛	2 (2.2)	2 (6.7)	2 (5.0)	0
便秘	2 (2.2)	0	2 (5.0)	1 (2.2)
下痢	4 (4.4)	3 (10.0)	2 (5.0)	6 (13.3)
消化不良	4 (4.4)	0	2 (5.0)	1 (2.2)
鼓腸	0	0	3 (7.5)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.2)	2 (6.7)	0	1 (2.2)
悪心	9 (9.9)	9 (30.0)	4 (10.0)	3 (6.7)
嘔吐	2 (2.2)	1 (3.3)	1 (2.5)	3 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	21 (23.1)	0	3 (7.5)	9 (20.0)
疲労	11 (12.1)	10 (33.3)	13 (32.5)	7 (15.6)
易刺激性	6 (6.6)	1 (3.3)	1 (2.5)	6 (13.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	4 (4.4)	3 (10.0)	1 (2.5)	3 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	0	2 (6.7)	2 (5.0)	2 (4.4)
筋肉痛	1 (1.1)	2 (6.7)	1 (2.5)	4 (8.9)
神経系障害				
注意力障害	2 (2.2)	0	0	3 (6.7)
浮動性めまい	3 (3.3)	1 (3.3)	0	3 (6.7)
味覚異常	2 (2.2)	2 (6.7)	0	0
頭痛	19 (20.9)	6 (20.0)	7 (17.5)	12 (26.7)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Subjects			
	Study M13-393	Study M12-998	Study M11-652	
	Groups 4 + 6[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 91	Arm 1[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 30	Group D[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 40	Group J[a] Noncirrhotic 2-DAA + RBV[b] 12 Weeks N = 45
精神障害				
不安	3 (3.3)	1 (3.3)	0	3 (6.7)
うつ病	2 (2.2)	4 (13.3)	0	1 (2.2)
不眠症	7 (7.7)	1 (3.3)	1 (2.5)	6 (13.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	2 (2.2)	1 (3.3)	1 (2.5)	5 (11.1)
呼吸困難	1 (1.1)	0	1 (2.5)	4 (8.9)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	1 (1.1)	0	3 (7.5)	5 (11.1)
そう痒症	5 (5.5)	2 (6.7)	2 (5.0)	6 (13.3)
全身性そう痒症	0	0	0	3 (6.7)
発疹	1 (1.1)	1 (3.3)	2 (5.0)	2 (4.4)
血管障害				
低血圧	0	2 (6.7)	0	0

2-DAA = ombitasvir + paritaprevir + ritonavir; DAA = direct-acting antiviral agent; GT = genotype; pegIFN = pegylated-interferon; PO = orally; QD = once daily; r = ritonavir; RBV = ribavirin

a. Groups 4 + 6: GT4 treatment-naïve (N = 42) + GT1b treatment-experienced (N = 49).
Arm 1: GT1 (N = 10) + GT2 (N = 10) + GT3 (N = 10).
Group D: treatment-naïve.
Group J: treatment-experienced (previous null responders to pegIFN and RBV treatment).

b. 2-DAA dosage in Study M13-393 = ombitasvir 25 mg + paritaprevir/r 150/100 mg PO QD.
2-DAA dosage in Study M12-998 = ombitasvir 25 mg + paritaprevir/r 200/100 mg PO QD.
2-DAA dosage in Study M11-652 = ombitasvir 25 mg + paritaprevir/r 200/100 mg PO QD

Cross reference: Study M13-393 CSR Table 14.3__1.3.1.4; Study M12-998 CSR Table 14.3__1.6.4; Study M11-652 CSR Table 14.3__1.6.2, Table 14.3__1.6.3

表 2.7.4-41. 死亡一覧（M13-004 試験）

Subject Age/Sex	Study/ Treatment Group	Study Day Onset/End[a]	Preferred Term(s)	Relationship to Study Drug[b]	Other Cause/ Significant Medical History
Non-TEAE Leading to Death					
13404 7[redacted]/F/Japanese	M13-004/Arm C (ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg QD)	161 (76)/161 (76)	癌性リンパ管症	No reasonable possibility	Conceivable that lymphangiosis carcinomatosa was caused by unknown primary tumor that had already developed before study drug administration started/ HCV, cirrhosis, lumbago, chronic cystitis
11502 6[redacted]/F/Japanese	M13-004/Arm C (ombitasvir/paritaprevir/r 25/150/100 mg QD)	168 (84)/337 (253)	肝細胞癌	No reasonable possibility	Conceivable that the HCC occurred after administration of study drugs ended/HCV, cirrhosis, pleural effusion

F = female; HCC = hepatocellular carcinoma; HCV = hepatitis C virus; QD = once daily; r = ritonavir; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Number of days after the last dose of study drug is provided in parentheses.

b. Investigator assessment.

Cross reference: Study M13-004 CSR Table 14.3__2.1.2, Appendix 16.2__4.2, Appendix 16.2__7.1, Appendix 16.2__7.2, Section 14.3__3; 初回申請資料 5.3.5.1-11 Table 3__3.7.2