2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.56-10 及びいずれかの投与群で発現率が 2.0%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.56-11 に示す。

サブ試験 1（二重盲検，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において，DAA 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。有害事象の発現率は DAA 2 剤併用療法群で 68.8%，プラセボ群で 56.6%であり，統計学的に有意な群間差が認められた。ほとんどの有害事象がグレード 1（DAA 2 剤併用療法群：38.6%，プラセボ群：31.1%）又はグレード 2（DAA 2 剤併用療法群：24.6%，プラセボ群：23.6%）であった。グレード 3 の有害事象が認められた被験者は少なかった（DAA 2 剤併用療法群：5.6%，プラセボ群：1.9%）。肝硬変の認められない被験者では，グレード 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。

いずれかの投与群で肝硬変の認められない被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（DAA 2 剤併用療法群：16.7%，プラセボ群：13.2%，以下同順），頭痛（8.8%，9.4%）及び末梢性浮腫（5.1%，0%）であった。末梢性浮腫の発現率については，DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められた。末梢性浮腫が発現した肝硬変の認められない被験者は全員，Ca 拮抗薬を併用していた。Ca 拮抗薬はリトナビルと薬物相互作用を生じることが知られていることから，DAA 2 剤併用療法と Ca 拮抗薬を併用することにより，Ca 拮抗薬の血漿中濃度が上昇する可能性があり，Ca 拮抗薬の効果及び有害作用（浮腫関連事象など）の増強又は持続する可能性が考えられた。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

肝硬変の認められる被験者において，DAA 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。有害事象は肝硬変の認められる被験者の 73.8%に認められたが，グレード 3 以上の有害事象が認められた被験者はこのうち 2 例のみであった。2 例とも，グレード 3 の重篤な有害事象と判断された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（5%未満）。有害事象の評価期間外に発現した重篤な有害事象（最終投与後 76 日）により，1 例が死亡した。

肝硬変の認められる被験者の 5%以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（14.3%），発熱（9.5%），悪心（7.1%），末梢性浮腫（7.1%），血小板数減少（7.1%）及び頭痛（7.1%）であった。肝硬変の認められる被験者 42 例中 4 例（9.5%）に浮腫関連の有害事象が認められ，4 例全員が Ca 拮抗薬を併用中であったため，これらの被験者は薬物相互作用による有害事象（浮腫など）の発現リスクが他の被験者よりも高かったものと考えられる。肝硬変の認められる被験者で発現した浮腫関連の有害事象は，グレード 3 の重篤な有害事象と報告された肺水腫を除き，いずれもグレード 1 又は 2 であった。

表 2.7.6.56-10. 有害事象の要約（サブ試験 1 及びサブ試験 2，安全性解析対象集団）

	サブ試験 1（肝硬変なし）–DB 治療期		サブ試験 2（肝硬変あり）
有害事象，n（%）	投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215	投与群 B プラセボ [a] N = 106	投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 42
有害事象全体	148 (68.8)*	60 (56.6)	31 (73.8)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象 [b]	66 (30.7)**	15 (14.2)	17 (40.5)
グレード 3 以上の有害事象	12 (5.6)	2 (1.9)	2 (4.8)
重篤な有害事象	7 (3.3)	2 (1.9)	2 (4.8)
投与中止，投与中断又は死亡に至った有害事象			
治験薬の投与中止	2 (0.9)	0	1 (2.4)
治験薬の投与中断	1 (0.5)	1 (0.9)	0
死亡	0	0	0
全死亡 [c]	0	0	1 [d] (2.4)

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。
b. 治験責任医師判定
c. 有害事象の評価期間外に認められた死亡を含む。
d. サブ試験 2 の 1 例において，投与終了 76 日後（有害事象の評価期間外）に重篤な有害事象が認められ，本被験者は投与終了 76 日後に本事象により死亡した。
**, *Fisher の正確検定により投与群 B との間で統計学的に有意な差（それぞれ $P = 0.01$，$P = 0.05$）が認められた事象を示す。
相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.1.1, Table 14.3__1.1.2, Table 14.3__2.1.2

表 2.7.6.56-11. いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象（サブ試験 1 及びサブ試験 2，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA ver. 17.0），n（%）	サブ試験 1 （肝硬変なし）–DB 治療期 投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215	 投与群 B プラセボ [a] N = 106	サブ試験 2 （肝硬変あり） 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 42
基本語全体	148 (68.8)*	60 (56.6)	31 (73.8)
胃腸障害	37 (17.2)	19 (17.9)	13 (31.0)
上腹部痛	3 (1.4)	0	2 (4.8)
便秘	2 (0.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
下痢	8 (3.7)	3 (2.8)	1 (2.4)
悪心	9 (4.2)	4 (3.8)	3 (7.1)
口内炎	5 (2.3)	3 (2.8)	0
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
一般・全身障害および投与局所様態	34 (15.8)*	6 (5.7)	9 (21.4)
疲労	6 (2.8)	1 (0.9)	1 (2.4)
倦怠感	9 (4.2)	3 (2.8)	2 (4.8)
末梢性浮腫	11 (5.1)*	0	3 (7.1)
発熱	4 (1.9)	1 (0.9)	4 (9.5)
感染症および寄生虫症	50 (23.3)	24 (22.6)	9 (21.4)
膀胱炎	2 (0.9)	4 (3.8)	1 (2.4)
鼻咽頭炎	36 (16.7)	14 (13.2)	6 (14.3)
臨床検査	26 (12.1)*	4 (3.8)	7 (16.7)
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (4.8)
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	2 (4.8)
血小板数減少	0	0	3 (7.1)
代謝および栄養障害	10 (4.7)	3 (2.8)	3 (7.1)
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.9)	2 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	27 (12.6)	10 (9.4)	3 (7.1)
関節痛	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (4.8)
背部痛	7 (3.3)	2 (1.9)	0
筋骨格硬直	6 (2.8)	1 (0.9)	0
神経系障害	36 (16.7)	14 (13.2)	5 (11.9)
浮動性めまい	6 (2.8)	2 (1.9)	2 (4.8)
頭痛	19 (8.8)	10 (9.4)	3 (7.1)
精神障害	6 (2.8)	3 (2.8)	2 (4.8)
不眠症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)

器官別大分類 基本語（MedDRA ver. 17.0），n（%）	サブ試験 1 （肝硬変なし）–DB 治療期 投与群 A DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 215	 投与群 B プラセボ [a] N = 106	サブ試験 2 （肝硬変あり） 投与群 C DAA 2 剤 併用療法 [a] N = 42
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6.0)	6 (5.7)	4 (9.5)
上気道の炎症	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	26 (12.1)	8 (7.5)	8 (19.0)
湿疹	3 (1.4)	0	2 (4.8)
そう痒症	10 (4.7)	4 (3.8)	0
全身性そう痒症	0	0	2 (4.8)
発疹	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (4.8)
血管障害	7 (3.3)	3 (2.8)	3 (7.1)
低血圧	2 (0.9)	0	2 (4.8)

a. DAA 2 剤又はプラセボを 1 日 1 回，12 週間投与した。

* Fisher の正確検定により投与群 A 及び投与群 B との間で統計学的に有意な差（$P = 0.05$）が認められた事象を示す。

相互参照：M13-004 試験 CSR Table 14.3__1.2.1, Table 14.3__1.2.2

（b） 死亡に至った有害事象

サブ試験 1（二重盲検，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では，死亡例はなかった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

症例番号（13404）では，治験薬投与の完了後，有害事象の評価期間外（最終投与後 30 日経過した後）に重篤な有害事象として癌性リンパ管症が認められ，被験者は本事象により死亡した。本事象の治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。死亡に至った有害事象の個別症例の叙述は表 2.7.6.56-17 に示す。

（c） 重篤な有害事象

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

重篤な有害事象の発現率は DAA 2 剤併用療法群では 3.3%（7/215 例）及びプラセボ群では 1.9%（2/106 例）と，ともに低く，重篤な有害事象の種類及び発現時期に明らかな傾向は認められなかった。DAA 2 剤併用療法群の 2 例が重篤な有害事象（それぞれ低血圧，無尿）により治験薬の投与を中止した。2 例とも Ca 拮抗薬を併用中であった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

重篤な有害事象は 2 例に認められた。1 例はグレード 3 の肺水腫であり，治験薬の投与中止に至った。他の 1 例（症例番号 13404）はグレード 3 の骨転移であった。本被験者ではその後，治験薬の投与完了後，有害事象の評価期間外に重篤な有害事象として癌性リンパ管症が認められ，治験薬との因果関係「関連なし」と判断された，本事象により死亡した。

重篤な有害事象の個別症例の叙述は表 2.7.6.56-17 に示す。

（d） 中止に至った有害事象

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

DAA 2 剤併用療法群の 2 例が重篤な有害事象（それぞれ低血圧，無尿）により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中断に至った有害事象は，DAA 2 剤併用療法群の 1 例［グレード 3 の非重篤な有害事象 3 件（頭痛，悪心及び嘔吐）］及びプラセボ群の 1 例（グレード 3 の重篤な直腸Ｓ状結腸癌及びグレード 3 の非重篤な縫合部離開）に認められた。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

重篤な有害事象（肺水腫）は，肝硬変の認められる被験者で発現した唯一の治験薬の投与中止に至った有害事象であった。治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった。

（e） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，肝毒性関連事象，ビリルビン関連事象，貧血関連事象，発疹関連事象であった。注目すべき有害事象は，関連する臨床検査の項目及び事前に規定した検索式である MedDRA 標準検索式（Standardized MedDRA query［以下（SMQ）］）及び AbbVie 社が規定した company MedDRA query［CMQ］）を用いて評価した。

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

SMQ / CMQ による検索の結果，肝硬変の認められない被験者において，ビリルビン，胆嚢障害，重症皮膚副作用又は光線過敏症関連の有害事象は認められなかった。なかでも，多形紅斑，中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群及び光毒性は認められなかった。

グレード 3 の重篤な有害事象として肝細胞癌の診断を受けた 1 例を，肝毒性関連の有害事象発現例として集計した。本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

DAA 2 剤併用療法群において，貧血関連の事象が認められた被験者の割合（2.3%）は低かった。これらの事象に対する処置（エリスロポエチン投与，輸血など）はなかった。

肝硬変の認められない被験者に発現した発疹関連の有害事象は非特異的な事象であり，また軽度であったことから，発疹関連の事象は安全性シグナルに該当しないと考えられた。

その他の SMQ 及び CMQ に該当する有害事象として，急性腎不全関連の有害事象が DAA 2 剤併用療法群の 3.3%に認められ，このうち重篤な有害事象と報告された無尿は治験薬の投与中止に至った有害事象としても報告され，グレード 3 と判定されたが，3 日後に消失した。また，非重篤なグレード 3 の事象と報告された腎機能障害は治験薬の投与中止後に認められたものであり，処置により約 2 週間後に消失した。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

肝硬変の認められる被験者では，肝毒性，ビリルビン又は胆嚢関連の有害事象の発現例及び急性腎不全，横紋筋融解症 / ミオパチー，重症皮膚副作用又は光線過敏症関連の有害事象の発現例はいなかった。

貧血関連の事象は肝硬変の認められる被験者の 7.1%に認められたが，いずれも非重篤であり，1 件を除いてグレード 1 であった。発疹関連の事象は肝硬変の認められる被験者の 16.7%に認められたが，いずれもグレード 1 又は 2 で非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。肝硬変の認められる被験者では，多形紅斑，中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群及び光毒性は認められなかった。

3) 臨床検査値

サブ試験 1（二重盲検，肝硬変の認められない被験者）

全般的に，肝硬変の認められない被験者における血液学的検査値の平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと判断された。これらの結果から，IFN 製剤による治療とは対照的に，DAA 2 剤併用療法による血球減少の発現リスクは低いと考えられる。

肝硬変の認められない被験者において，臨床的に意義のある変化が認められた血液生化学検査値は DAA 2 剤併用療法群での肝機能検査値のみであった。DAA 2 剤併用療法群では，ベースラインと比較して投与終了時の ALT，AST 及び γ-GTP の平均値が低く，その平均減少量はプラセボ群より統計学的に有意に大きかった。投与開始後 1 週間で DAA 2 剤併用療法群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められたことから，DAA 2 剤併用療法による早期のウイルス学的反応が示唆された。投与開始約 1 週間後及び投与終了時における総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインからの平均変化量も，投与群 A（DAA 2 剤併用療法群）の方が投与群 B（プラセボ群）より統計学的に有意に大きかった。DAA 2 剤併用療法群において，投与開始約 1 週間後に，ABT-450 の有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（以下「OATP1B1」）阻害作用と一致する無症候性の間接ビリルビン増加が認められたが，投与終了時の間接ビリルビンの平均値はベースライン値より低かった。ただし，総ビリルビン，直接ビリルビン及び間接ビリルビンのベースラインからの平均変化量は小さく（2.5 μmol/L 未満），臨床的に意義はないと判断された。肝硬変の認められない被験者のうち，血液生化学検査で Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

投与終了時に血小板数，INR 及びアルブミン値がベースラインからわずかに改善し，同時に肝酵素及び総ビリルビン値の著しい減少も認められたことから，プラセボ群と比較して，DAA 2

剤併用療法群の肝硬変の認められない被験者において，肝臓合成機能が全体的に改善傾向にあったことが示唆された。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

全般的に，肝硬変の認められる被験者における血液学的検査値の平均変化量は小さく，臨床的に意義はないと判断された。これらの結果から，肝硬変の認められる患者では，IFN 製剤による治療とは対照的に，DAA 2 剤併用療法による血球減少の発現リスクは低いと考えられる。また，肝硬変の認められる被験者のうち，投与期間中に臨床的に意義があると判断する（PCS）基準に合致する血液学的検査値を示した被験者はいなかった。

肝硬変の認められる被験者において，臨床的に意義のある変化が認められた血液生化学検査値は肝機能検査値のみであった。DAA 2 剤併用療法群の肝硬変の認められない被験者での結果と同様，肝硬変の認められる被験者でも，投与開始 1 週間後にほとんどの肝機能検査項目の平均値が減少（改善）した。ベースライン後にグレード 2 以上の検査値を示した肝硬変の認められる被験者は，ALT 及び AST が 0 例，アルカリホスファターゼが 2 例（4.8%），総ビリルビンが 4 例（9.5%）であった。グレード 3 の肝機能検査値を示した肝硬変の認められる被験者は 1 例（投与 7 日目のグレード 3 の総ビリルビン値）のみであり，当該検査値は投与終了時までに減少（改善）し，関連する有害事象は認められなかった。肝硬変の認められない被験者のうち，Hy's law 又は Temple's corollary quadrant のサブセットの基準に該当した被験者はいなかった。

投与終了時に血小板数，INR 及びアルブミン値がベースラインからわずかに改善し，同時に肝酵素及び総ビリルビン値の著しい減少も認められたことから，肝硬変の認められる被験者において，肝臓合成機能が全体的に改善傾向にあったことが示唆された。

4）　　部分集団解析

サブ試験 1（二重盲検，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において，性別，年齢，BMI，ベースラインの線維化ステージ，HCV に対する治療歴，ベースラインの血小板数又はベースラインでの肝庇護薬で部分集団解析を行った結果，安全性上の問題は特に認められなかった。肝硬変の認められない被験者における末梢性浮腫の発現率は，65 歳未満より 65 歳以上の被験者で，男性より女性の被験者で，また，肝庇護剤を使用していなかった被験者より使用中の被験者で高かったが，これらは主に Ca 拮抗薬の併用が原因であると考えられた。ただし，多くの部分集団で症例数が少なかったため，明確な結論は得られなかった。

サブ試験 2（非盲検，肝硬変の認められる被験者）

肝硬変の認められる被験者において，部分集団と関連する安全性の問題は特に認められなかったが，症例数の少ない部分集団が多く，明確な結論は得られなかった。

(5) 薬物動態の結果

薬物動態の結果を表 2.7.6.56-12 に示す。

C_{trough} の幾何平均値を解析した結果，ABT-450 及びリトナビルの曝露量は代償性肝硬変の認められる被験者の方が肝硬変の認められない被験者より高かった（それぞれ 116%及び 48%）が，ABT-267 の曝露量は肝硬変の有無によらず同程度であった。

表 2.7.6.56-12. 投与 2-12 週の投与後経過時間別に算出した ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中トラフ濃度の幾何平均値（算術平均値，% CV）

	血漿中トラフ濃度の幾何平均値（ng/mL）（算術平均値，% CV）	
投与後経過時間（h）	サブ試験 1（肝硬変なし） 治療群 A （DAA 2 剤併用療法） N = 121	サブ試験 2（肝硬変あり） 治療群 C （DAA 2 剤併用療法） N = 28
	150 mg 投与時の ABT-450 濃度	
22 超 26 以下	37.0 (70.2, 145)	80.1 (143, 101)
	100 mg 投与時のリトナビル濃度	
22 超 26 以下	39.1 (48.7, 96)	57.9 (68.9, 65)
	25 mg 投与時の ABT-267 濃度	
22 超 26 以下	37.6 (41.0, 41)	28.9 (30.9, 38)

注：DAA 2 剤を 1 日 1 回，12 週間投与した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Tables 14.2__9.1.1 – 14.2__9.1.3, Tables 14.2__9.2.1 – 14.2__9.2.3

(6) 結論

IFN 治療適格であり，ベースラインで高ウイルス量を示した，肝硬変の認められない日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における DAA 2 剤併用療法（ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg 1 日 1 回，12 週間）の SVR12 達成率は 94.6%であり，テラプレビル，pegIFN 及び RBV のヒストリカル SVR12 達成率に基づく臨床的に適切な閾値に対する優越性が示された。また，治験実施計画書で規定した部分集団（ベースラインで低ウイルス量又は IFN 治療不適格の肝硬変の認められない未治療例，再燃例，IFN 治療不耐容例又は IFN 治療無効例と判断された肝硬変の認められない既治療例及び肝硬変の認められる被験者）における DAA 2 剤併用療法の SVR12 達成率は，いずれの集団でも 90%超と高かった。治療中のウイルス学的治療不成功及び投与終了後の再燃の割合は，肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の認められる被験者ともに低かった。有害事象による DAA 2 剤併用療法の中止は，肝硬変の認められない被験者で 2 例（0.9%），肝硬変の認められる被験者では 1 例（2.4%）であり，DAA 2 剤併用療法の忍容性はおおむね良好であった。また，HCV に対する他の DAA（boceprevir，テラプレビル，シメプレビルなど）で多くみられる貧血や皮膚反応などの有害事象についても，DAA 2 剤併用療法は良好な忍容性を示した。肝硬変の有無を問わず，被験者全体の 10%超に認められた有害事象は鼻

咽頭炎のみであった。肝硬変の認められない被験者において，DB 治療期にプラセボと比較して DAA 2 剤併用療法で発現率が有意に高かった有害事象は末梢性浮腫のみであった。末梢性浮腫が認められたいずれの被験者も Ca 拮抗薬を併用中であったため，これらの被験者は薬物相互作用による有害事象（浮腫など）の発現リスクが他の被験者よりも高かったものと考えられる。本試験で報告された有害事象はほとんどがグレード 1 又は 2 であり，有害事象の発現状況及び発現率は，日本人被験者を対象とした第 II 相試験（M[redacted]-536 試験）やその他の DAA 2 剤併用療法試験で確認された DAA 2 剤併用療法の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

付録

表 2.7.6.56-13. サブ試験 1 における器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
有害事象	148 (68.8)	60 (56.6)	0.035*
血液およびリンパ系障害	5 (2.3)	2 (1.9)	
貧血	3 (1.4)	0	
好塩基球増加症	1 (0.5)	0	
白血球増加症	1 (0.5)	0	
白血球減少症	0	1 (0.9)	
好中球減少症	0	1 (0.9)	
心臓障害	3 (1.4)	1 (0.9)	
動悸	2 (0.9)	0	
頻脈	0	1 (0.9)	
心室性期外収縮	1 (0.5)	0	
耳および迷路障害	2 (0.9)	1 (0.9)	
耳管開放	1 (0.5)	0	
耳鳴	1 (0.5)	0	
回転性めまい	0	1 (0.9)	
内分泌障害	2 (0.9)	0	
バセドウ病	1 (0.5)	0	
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	
眼障害	10 (4.7)	0	0.034*
結膜出血	2 (0.9)	0	
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)	0	
眼乾燥	1 (0.5)	0	
眼瞼下垂	1 (0.5)	0	
緑内障	1 (0.5)	0	
角膜炎	1 (0.5)	0	
眼充血	1 (0.5)	0	
羞明	1 (0.5)	0	
網膜出血	1 (0.5)	0	
霧視	1 (0.5)	0	
胃腸障害	37 (17.2)	19 (17.9)	
腹部不快感	4 (1.9)	0	
腹部膨満	1 (0.5)	0	
腹痛	1 (0.5)	1 (0.9)	
上腹部痛	3 (1.4)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
アフタ性口内炎	1 (0.5)	0	
口唇炎	1 (0.5)	0	
便秘	2 (0.9)	2 (1.9)	
齲歯	0	2 (1.9)	
下痢	8 (3.7)	3 (2.8)	
口内乾燥	1 (0.5)	0	
消化不良	0	1 (0.9)	
腸炎	0	2 (1.9)	
心窩部不快感	3 (1.4)	0	
軟便	1 (0.5)	2 (1.9)	
胃炎	2 (0.9)	0	
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	
歯肉痛	0	1 (0.9)	
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	
悪心	9 (4.2)	4 (3.8)	
口内炎	5 (2.3)	3 (2.8)	
歯の脱落	0	1 (0.9)	
歯痛	0	1 (0.9)	
嘔吐	2 (0.9)	2 (1.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (15.8)	6 (5.7)	0.011*
胸部不快感	1 (0.5)	1 (0.9)	
顔面浮腫	2 (0.9)	0	
疲労	6 (2.8)	1 (0.9)	
埋込み部位炎症	1 (0.5)	0	
倦怠感	9 (4.2)	3 (2.8)	
腫瘤	1 (0.5)	0	
浮腫	4 (1.9)	0	
末梢性浮腫	11 (5.1)	0	0.018*
発熱	4 (1.9)	1 (0.9)	
免疫系障害	1 (0.5)	0	
口腔アレルギー症候群	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
感染症および寄生虫症	50 (23.3)	24 (22.6)	
肛門膿瘍	1 (0.5)	0	
気管支炎	1 (0.5)	1 (0.9)	
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	
結膜炎	1 (0.5)	1 (0.9)	
膀胱炎	2 (0.9)	4 (3.8)	0.095
ウイルス性腸炎	1 (0.5)	0	
せつ	0	1 (0.9)	
胃腸炎	1 (0.5)	0	
陰部ヘルペス	0	1 (0.9)	
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.9)	
歯肉炎	1 (0.5)	0	
インフルエンザ	1 (0.5)	0	
脊髄炎	1 (0.5)	0	
鼻前庭炎	1 (0.5)	0	
鼻咽頭炎	36 (16.7)	14 (13.2)	
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.9)	
歯髄炎	1 (0.5)	0	
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	
足部白癬	1 (0.5)	0	
上気道感染	4 (1.9)	2 (1.9)	
尿道炎	1 (0.5)	0	
尿路感染	0	2 (1.9)	
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	0	
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.3)	3 (2.8)	
節足動物刺傷	1 (0.5)	0	
挫傷	2 (0.9)	0	
手骨折	0	1 (0.9)	
靭帯損傷	1 (0.5)	0	
靭帯捻挫	1 (0.5)	1 (0.9)	
骨格損傷	1 (0.5)	0	
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	0	
縫合部離開	0	1 (0.9)	
腱断裂	1 (0.5)	0	
歯牙破折	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
外傷性血腫	0	1 (0.9)	
創傷	0	1 (0.9)	
臨床検査	26 (12.1)	4 (3.8)	0.015*
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	
抱合ビリルビン増加	2 (0.9)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.9)	0	
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	
血中コレステロール増加	2 (0.9)	0	
血中インスリン増加	1 (0.5)	0	
血圧低下	4 (1.9)	0	
血圧上昇	1 (0.5)	0	
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0	
尿中血陽性	1 (0.5)	0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.9)	0	
好酸球数増加	1 (0.5)	0	
ヘマトクリット減少	1 (0.5)	0	
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	0	
国際標準比減少	1 (0.5)	0	
国際標準比増加	1 (0.5)	0	
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	
好中球数減少	2 (0.9)	1 (0.9)	
好中球数増加	1 (0.5)	1 (0.9)	
尿蛋白	0	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	3 (1.4)	0	
赤血球数減少	2 (0.9)	0	
網状赤血球数減少	0	1 (0.9)	
尿比重減少	2 (0.9)	0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	4 (1.9)	0	
白血球数減少	1 (0.5)	1 (0.9)	
白血球数増加	0	1 (0.9)	
代謝および栄養障害	10 (4.7)	3 (2.8)	
食欲減退	2 (0.9)	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
糖尿病	2 (0.9)	0	
痛風	0	1 (0.9)	
高血糖	3 (1.4)	0	
高脂血症	1 (0.5)	0	
高トリグリセリド血症	1 (0.5)	0	
高尿酸血症	1 (0.5)	0	
低カリウム血症	0	1 (0.9)	
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	
筋骨格系および結合組織障害	27 (12.6)	10 (9.4)	
関節痛	3 (1.4)	1 (0.9)	
関節炎	0	1 (0.9)	
背部痛	7 (3.3)	2 (1.9)	
滑液包炎	1 (0.5)	0	
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.5)	0	
関節摩擦音	1 (0.5)	0	
筋肉疲労	1 (0.5)	0	
筋痙縮	1 (0.5)	1 (0.9)	
筋力低下	1 (0.5)	0	
筋骨格系胸痛	0	1 (0.9)	
筋骨格痛	1 (0.5)	0	
筋骨格硬直	6 (2.8)	1 (0.9)	
筋肉痛	1 (0.5)	0	
変形性関節症	1 (0.5)	0	
骨粗鬆症	0	1 (0.9)	
四肢痛	0	2 (1.9)	
関節リウマチ	1 (0.5)	0	
脊柱管狭窄症	1 (0.5)	0	
腱鞘炎	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)	2 (1.9)	
大腸腺腫	0	1 (0.9)	
胃癌	1 (0.5)	0	
肝細胞癌	1 (0.5)	0	
直腸S状結腸癌	0	1 (0.9)	
神経系障害	36 (16.7)	14 (13.2)	
頚腕症候群	1 (0.5)	0	
浮動性めまい	6 (2.8)	2 (1.9)	
味覚異常	4 (1.9)	1 (0.9)	
頭部不快感	1 (0.5)	0	
頭痛	19 (8.8)	10 (9.4)	
感覚鈍麻	3 (1.4)	0	
失神寸前の状態	1 (0.5)	0	
坐骨神経痛	1 (0.5)	1 (0.9)	
傾眠	3 (1.4)	0	
振戦	1 (0.5)	0	
精神障害	6 (2.8)	3 (2.8)	
双極性障害	1 (0.5)	0	
うつ病	1 (0.5)	1 (0.9)	
不眠症	4 (1.9)	2 (1.9)	
腎および尿路障害	6 (2.8)	0	
無尿	1 (0.5)	0	
着色尿	1 (0.5)	0	
頻尿	1 (0.5)	0	
蛋白尿	1 (0.5)	0	
腎機能障害	1 (0.5)	0	
尿閉	1 (0.5)	0	
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	
乳頭痛	1 (0.5)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (6.0)	6 (5.7)	
咳嗽	2 (0.9)	2 (1.9)	
鼻閉	1 (0.5)	0	
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0	
胸水	1 (0.5)	0	
アレルギー性鼻炎	3 (1.4)	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
鼻漏	1 (0.5)	1 (0.9)	
上気道の炎症	4 (1.9)	2 (1.9)	
皮膚および皮下組織障害	26 (12.1)	8 (7.5)	
日光性角化症	1 (0.5)	0	
脱毛症	2 (0.9)	0	
皮膚炎	1 (0.5)	0	
接触性皮膚炎	2 (0.9)	1 (0.9)	
湿疹	3 (1.4)	0	
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9)	0	
紅斑	3 (1.4)	0	
掌蹠角皮症	1 (0.5)	0	
そう痒症	10 (4.7)	4 (3.8)	
発疹	4 (1.9)	2 (1.9)	
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	
蕁麻疹	2 (0.9)	1 (0.9)	
血管障害	7 (3.3)	3 (2.8)	
ほてり	1 (0.5)	1 (0.9)	
充血	1 (0.5)	0	
高血圧	2 (0.9)	2 (1.9)	
低血圧	2 (0.9)	0	
レイノー現象	1 (0.5)	0	
血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	
静脈瘤	1 (0.5)	0	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

ARM B: PLACEBO for ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks, followed by ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

@ P-VALUE for comparisons between treatment groups using Fisher's exact test. Only P-VALUES <= 0.100 are presented.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-004 試験 CSR, TABLE 14.3__1.2.1

表 2.7.6.56-14. サブ試験 2 における器官別大分類及び基本語別の有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
有害事象	31 (73.8)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)
貧血	1 (2.4)
眼障害	1 (2.4)
眼脂	1 (2.4)
胃腸障害	13 (31.0)
腹部不快感	1 (2.4)
上腹部痛	2 (4.8)
便秘	2 (4.8)
下痢	1 (2.4)
舌痛	1 (2.4)
血便排泄	1 (2.4)
悪心	3 (7.1)
嘔吐	2 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (21.4)
顔面浮腫	1 (2.4)
疲労	1 (2.4)
熱感	1 (2.4)
局所腫脹	1 (2.4)
倦怠感	2 (4.8)
末梢性浮腫	3 (7.1)
発熱	4 (9.5)
口渇	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	9 (21.4)
蜂巣炎	1 (2.4)
膀胱炎	1 (2.4)
毛包炎	1 (2.4)
鼻咽頭炎	6 (14.3)
咽頭炎	1 (2.4)
足部白癬	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.1)
節足動物咬傷	1 (2.4)
挫傷	1 (2.4)
靭帯捻挫	1 (2.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
熱傷	1 (2.4)
臨床検査	7 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
α２マクログロブリン増加	1 (2.4)
アポリポ蛋白Ａ－Ｉ減少	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)
血圧上昇	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	2 (4.8)
ヘマトクリット減少	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (4.8)
リンパ球形態異常	1 (2.4)
血小板数減少	3 (7.1)
赤血球数減少	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4)
白血球数減少	1 (2.4)
代謝および栄養障害	3 (7.1)
食欲減退	2 (4.8)
糖尿病	1 (2.4)
低カリウム血症	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.1)
関節痛	2 (4.8)
筋痙縮	1 (2.4)
関節周囲炎	1 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.4)
骨転移	1 (2.4)
神経系障害	5 (11.9)
浮動性めまい	2 (4.8)
頭痛	3 (7.1)
神経系障害	1 (2.4)
傾眠	1 (2.4)
精神障害	2 (4.8)
不眠症	2 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
肺水腫	1 (2.4)
痰貯留	1 (2.4)
上気道の炎症	2 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	8 (19.0)
皮膚襞腫	1 (2.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.4)
薬疹	1 (2.4)
湿疹	2 (4.8)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.4)
全身性そう痒症	2 (4.8)
発疹	2 (4.8)
血管障害	3 (7.1)
高血圧	1 (2.4)
低血圧	2 (4.8)

ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：M13-004 試験，CSR Table 14.3__1.2.1, TABLE 14.3__1.2.2

表 2.7.6.56-15. サブ試験 1 における器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
有害事象	66 (30.7)	15 (14.2)	0.002**
血液およびリンパ系障害	4 (1.9)	2 (1.9)	
貧血	2 (0.9)	0	
好塩基球増加症	1 (0.5)	0	
白血球増加症	1 (0.5)	0	
白血球減少症	0	1 (0.9)	
好中球減少症	0	1 (0.9)	
心臓障害	2 (0.9)	1 (0.9)	
動悸	2 (0.9)	0	
頻脈	0	1 (0.9)	
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	
耳鳴	1 (0.5)	0	
眼障害	2 (0.9)	0	
羞明	1 (0.5)	0	
霧視	1 (0.5)	0	
胃腸障害	22 (10.2)	4 (3.8)	0.051
腹部不快感	3 (1.4)	0	
腹部膨満	1 (0.5)	0	
腹痛	0	1 (0.9)	
便秘	2 (0.9)	0	
下痢	3 (1.4)	1 (0.9)	
消化不良	0	1 (0.9)	
心窩部不快感	2 (0.9)	0	
軟便	0	1 (0.9)	
胃炎	2 (0.9)	0	
歯肉腫脹	1 (0.5)	0	
悪心	7 (3.3)	1 (0.9)	
口内炎	2 (0.9)	0	
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.9)	
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (9.3)	4 (3.8)	
顔面浮腫	2 (0.9)	0	
疲労	2 (0.9)	1 (0.9)	
倦怠感	5 (2.3)	3 (2.8)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
浮腫	4 (1.9)	0	
末梢性浮腫	10 (4.7)	0	0.034*
発熱	1 (0.5)	0	
感染症および寄生虫症	3 (1.4)	0	
膀胱炎	1 (0.5)	0	
鼻咽頭炎	2 (0.9)	0	
臨床検査	20 (9.3)	2 (1.9)	0.017*
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5)	0	
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	0	
抱合ビリルビン増加	2 (0.9)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4)	0	
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	
血中コレステロール増加	1 (0.5)	0	
血中インスリン増加	1 (0.5)	0	
血圧低下	4 (1.9)	0	
血圧上昇	1 (0.5)	0	
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0	
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.9)	0	
好酸球数増加	1 (0.5)	0	
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	
国際標準比減少	1 (0.5)	0	
国際標準比増加	1 (0.5)	0	
好中球数減少	1 (0.5)	0	
尿蛋白	0	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	0	
赤血球数減少	1 (0.5)	0	
尿比重減少	2 (0.9)	0	
尿中白血球エステラーゼ陽性	3 (1.4)	0	
白血球数減少	1 (0.5)	1 (0.9)	
代謝および栄養障害	3 (1.4)	1 (0.9)	
食欲減退	1 (0.5)	0	
糖尿病	1 (0.5)	0	
高脂血症	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
低カリウム血症	0	1 (0.9)	
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.3)	1 (0.9)	
関節痛	1 (0.5)	0	
筋力低下	1 (0.5)	0	
筋骨格硬直	1 (0.5)	1 (0.9)	
筋肉痛	1 (0.5)	0	
関節リウマチ	1 (0.5)	0	
神経系障害	13 (6.0)	4 (3.8)	
味覚異常	3 (1.4)	1 (0.9)	
頭痛	9 (4.2)	3 (2.8)	
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	
傾眠	1 (0.5)	0	
精神障害	1 (0.5)	0	
不眠症	1 (0.5)	0	
腎および尿路障害	4 (1.9)	0	
無尿	1 (0.5)	0	
着色尿	1 (0.5)	0	
頻尿	1 (0.5)	0	
腎機能障害	1 (0.5)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.3)	0	
咳嗽	1 (0.5)	0	
鼻閉	1 (0.5)	0	
胸水	1 (0.5)	0	
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	
上気道の炎症	1 (0.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	13 (6.0)	2 (1.9)	
脱毛症	2 (0.9)	0	
皮膚炎	1 (0.5)	0	
接触性皮膚炎	1 (0.5)	0	
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.9)	0	
紅斑	2 (0.9)	0	
そう痒症	4 (1.9)	2 (1.9)	
発疹	3 (1.4)	0	
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	
蕁麻疹	1 (0.5)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM A (N=215) n (%)	ARM B (N=106) n (%)	P-VALUE@
血管障害	6 (2.8)	2 (1.9)	
ほてり	1 (0.5)	1 (0.9)	
高血圧	1 (0.5)	1 (0.9)	
低血圧	2 (0.9)	0	
レイノー現象	1 (0.5)	0	
血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

ARM B: PLACEBO for ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks, followed by ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg QD for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ classis counted only once in the system organ class total.

@ P-VALUE for comparisons between treatment groups using Fisher's exact test. Only P-VALUES <= 0.100 are presented.

***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

相互参照：M13-004 試験，CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 2.7.6.56-16. サブ試験 2 における器官別大分類及び基本語別の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
有害事象	17 (40.5)
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)
貧血	1 (2.4)
胃腸障害	3 (7.1)
下痢	1 (2.4)
悪心	2 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.1)
熱感	1 (2.4)
倦怠感	2 (4.8)
末梢性浮腫	2 (4.8)
発熱	1 (2.4)
口渇	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	2 (4.8)
鼻咽頭炎	1 (2.4)
咽頭炎	1 (2.4)
臨床検査	6 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
α2マクログロブリン増加	1 (2.4)
アポリポ蛋白Ａ－Ⅰ減少	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (2.4)
血中トリグリセリド増加	1 (2.4)
ヘマトクリット減少	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (4.8)
リンパ球形態異常	1 (2.4)
血小板数減少	2 (4.8)
赤血球数減少	1 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.4)
白血球数減少	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.0 PREFERRED TERM	ARM C (N=42) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4)
筋痙縮	1 (2.4)
神経系障害	2 (4.8)
頭痛	1 (2.4)
傾眠	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)
肺水腫	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.1)
薬疹	1 (2.4)
発疹	2 (4.8)
血管障害	2 (4.8)
低血圧	2 (4.8)

ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg once daily (QD) for 12 weeks.

NOTE: The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total. A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：M13-004 試験，CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 2.7.6.56-17. 重篤な有害事象の叙述

Subject 10213 (45613)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
低血圧	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45613	10213	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLECYSTECTOMY	[redacted]
ECZEMA	
INGUINAL HERNIA	
LEFT FOOT POLIO	
RHINITIS	
TINEA	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 2	2

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VALSARTAN	80 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2001	119
LANOCONAZOLE	APPROPRIATE AMOUNT OTHER	PRN	Y: 2004	4
FELBINAC	APPROPRIATE OTHER	PRN	Y: 2004	ONGOING
HEPARINOID	APPROPRIATE AMOUNT OTHER	PRN	Y: 2004	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2012	ONGOING
NIFEDIPINE	40 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2013	1
VOGLIBOSE	0.2 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2013	ONGOING
SOLITA-T1	500 ML (MILLILITRE(S))	QD	2	2
NIFEDIPINE	20 MG (MILLIGRAM(S))	QD	2	3
DEXCHLORPHENIRAMINE	2 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	2	4
OLOPATADINE	5 MG (MILLIGRAM(S))	BID	2	4

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	HYPOTENSION
Preferred term	HYPOTENSION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 2
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	9 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 10213（45613）

7[redacted]歳日本人男性被験者に低血圧が発現した。本被験者では，関連する病歴として糖尿病と高血圧を有していた。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 2 日目の朝，血圧が低かったため（血圧値の報告なし），被験者は nifedipine の用量を 40 mg から 20 mg に減量した。午後，尿量が減少するとともに浮腫と体重増加（ベースラインの 48 kg から 51 kg に増加）が認められ，病院を受診した。同日の臨床検査とバイタルサインの結果では，ナトリウムが 127 mmol/L（基準範囲：136–145 mmol/L），血圧が 107/47 mmHg（ベースライン：143/75 mmHg）と低下していた。被験者は低血圧と診断され，同日に入院した。入院中，血圧は 101/50 mmHg に低下した。治療として，Solita-T1 の静脈内投与が 1 日のみ行われた。低血圧のため，投与 2 日目の服薬を最後に治験薬の投与は中止された。投与 3 日目（最終投与後 1 日目）に，臨床検査でアルブミンが 3.1 g/dL（基準範囲：3.2–4.6 g/dL）と減少しており，低血圧のため nifedipine が中断された。投与 5 日目（最終投与後 3 日目）に，isosorbide dinitrate の経皮投与が 2 日間行われた。投与 6 日目（最終投与後 4 日目）に，nifedipine 20 mg の 1 日 1 回投与が再開された。投与 8 日目（最終投与後 6 日目）の臨床検査とバイタルサインの結果は，ナトリウムが 137 mmol/L，血圧が 128/61 mmHg，体重が 47.6 kg であった。投与 9 日目（最終投与後 7 日目）に，低血圧は回復したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者はともに，低血圧と治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject 10601 (51286)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝細胞癌	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51286	10601	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LIVER BIOPSY	OCT[redacted]
MEMBRANOUS NEPHROPATHY	DEC
NECROSIS OF FEMORAL HEAD	SEP
NEPHROTIC SYNDROME	DEC
PNEUMOTHORAX SPONTANEOUS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (FORMER, 15 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
JUZENTAIHOTO	1 OTHER	TID	Y: 2009	99
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2011	99
KETOPROFEN	20 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-140	71
LANSOPRAZOLE	15 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-140	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-98	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	HEPATOCELLULAR CARCINOMA
Preferred term	HEPATOCELLULAR CARCINOMA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 99 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HEPATITIS C
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

<u>症例番号 10601（51286）</u>

4[redacted] 歳日本人男性被験者に肝細胞癌（以下「HCC」）が発現した。本被験者は，関連する病歴として C 型肝炎（19[redacted] 年，日付不明），自然気胸，大腿骨頭壊死，ネフローゼ症候群，及び膜性腎症を有しており，元喫煙者（1 箱/日，15 年間），元飲酒者（2 杯/日未満）であった。

<u>臨床経過</u>

被験者は投与 1 日目に実薬投与を受け，投与 84 日目に治験薬投与を完了した。投与 99 日目（最終投与後 15 日目）に，臨床検査で PIVKA II（ビタミン K 欠乏により誘導されるプロトロンビン，HCC の腫瘍マーカー）が 187 MAU/ML（基準範囲：< 40 MAU/ML）に上昇しているのが認められた。投与 103 日目（最終投与後 19 日目）の臨床検査では，PIVKA II は 146 MAU/ML

に低下していた。投与 122 日目（最終投与後 38 日目）に腹部超音波検査が実施され，HCC と一致する所見は認められなかった。投与 129 日目（最終投与後 45 日目）に造影剤 primovist を用いた核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）が実施され，高分化型 HCC と一致する約 18 mm の結節が左葉の S4 及び右葉の S8 に認められた。投与 142 日目（最終投与後 58 日目）に造影剤 iopamiron を用いた腹部ダイナミックコンピュータ断層撮影（以下「CT」）が実施され，HCC の特徴を示す 2 cm の肝腫瘤が認められた。投与 149 日目（最終投与後 65 日目）のダイナミック CT で，左葉の S4 に占拠性病変の疑いのある 20 mm の低エコーゾーンが認められた。組織学的検査での確認は行われなかった。投与 167 日目（最終投与後 83 日目）に，被験者は入院した。臨床検査の結果，PIVKA II の 117 MAU/ML への低下が認められた。投与 168 日目（最終投与後 84 日目）の腹部血管造影で，総肝動脈に大きな腫瘍濃染像，左肝動脈の A4 の辺縁部に腫瘍濃染像が認められ，また，孤立性 HCC が S4 に確認された。同日に CT 血管造影が実施され，単一の肝細胞癌が S4 に確認された。治療として，epirubicin 及び gelpart による経カテーテル動脈塞栓術（造影剤 lipidiol を使用）が行われた。塞栓術後に実施された冠動脈造影で，腫瘍濃染像の消失が確認された。投与 174 日目（最終投与後 90 日目）に被験者は退院した。

治験責任医師は，HCC と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，C 型肝炎に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，時間的関連がないことから，HCC と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Subject 10609 (51286)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
無尿	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51286	10609	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISC HERNIATION	[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	JAN[redacted]
HEPATITIS C	NOV[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	SEP[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEREBRAL INFARCTION	AUG[redacted]
GALLBLADDER POLYP	JUN[redacted]
GROUPB STREPTOCOCCAL INFECTION	SEP[redacted]
LEFT PARESIS	AUG[redacted]
LIVER BIOPSY	JAN[redacted]
PLEURISY	[redacted]
SHOULDER PERIARTHRITIS	JAN[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (CURRENT, 2-4 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (FORMER, 50 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 2	2

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TELMISARTAN	40 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 2007	91
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2011	ONGOING
CARVEDILOL	2.5 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2012	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	10 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2012	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG (MILLIGRAM(S))	QD	-225	ONGOING
BACLOFEN	5-10 MG (MILLIGRAM(S))	BID	-154	ONGOING
HEPARINOID	PROPER DOSE OTHER	PRN	-98	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-98	ONGOING
NIFEDIPINE	40 MG (MILLIGRAM(S))	BID	-98	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	ANURIA
Preferred term	ANURIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 2
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	4 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 10609（51286）

7[redacted] 歳日本人男性被験者に無尿が発現した。本被験者は，関連する病歴として脳梗塞，左不全麻痺，及び高血圧を有していた。

臨床経過

被験者は投与 1 日目に実薬投与を受け，投与 2 日目に排尿がなかったと訴えた。被験者は外来受診し，腹部超音波検査を実施したところ，膀胱に尿は認められなかった。血液検査の結果，BUN が 23.7 mg/dL（基準範囲：8.12–23.0 mg/dL）とわずかに上昇していたことを除いて，すべて正常範囲内であった。同日に便秘も発現した。被験者は帰宅した。投与 3 日目にまだ排尿がなかったため，治験薬の服薬前に再び外来受診し，直ちに入院した。治験薬の投与を中止し，これにより投与 2 日目が治験薬の最終投与日となった。全尿は 50 mL/24h であり，下肢にわずかな浮腫が認められた。被験者は下腹部の膨満感を訴えた。BUN は 22.6 mg/dL に低下し，正常範囲内となった。投与 4 日目（最終投与後 2 日目）に，有害事象である便秘の治療のため alosenn が処方された。同日，入院から退院までに確認された全尿は 700 mL/22h であった。浮腫及び下腹部の膨満感は回復し，BUN は 18.5 mg/dL に低下した。重篤な有害事象の無尿と非重篤な有害事象の便秘は回復したと判断され，被験者は投与 4 日目（最終投与後 2 日目）に退院した。

治験責任医師及び治験依頼者はともに，無尿と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Subject 11504 (51428)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肛門腫瘍	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51428	11504	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	SEP[redacted]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: ULCERATIVE COLITIS	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANAL FISTULA	DEC[redacted]
COLON COMPLETE REMOVAL	
HARTMANN OPERATION	
ILEO-RECTAL ANASTOMOSIS	
ILEOSTOMY	
LEFT FEMUR HEAD NECROSIS	
TRANSPLANTATION; BONE	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (CURRENT,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (CURRENT, 20 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 2012	ONGOING
CEFCAPENE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	58	64
NERIPROCT	2 G (GRAM(S))	BID	58	64
REBAMIPIDE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	58	64
VALISONE-G	5 G (GRAM(S))	PRN	58	64
PA	1 G (GRAM(S))	TID	71	73
CEFCAPENE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	85	91
REBAMIPIDE	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	85	91

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	PERIANAL ABSCESS
Preferred term	ANAL ABSCESS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 92 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (88 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	81 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE IS NO CAUSAL RELATIONSHIP WITH THE INVESTIGATIONAL PRODUCT DUE TO RECCURENT OF ANAL FISTULA THAT IS PAST MEDICAL HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 11504 (51428)

4[redacted] 歳日本人男性被験者に肛門膿瘍が発現した。本被験者は，関連する病歴として潰瘍性大腸炎，完全結腸切除術，ハルトマン手術，回腸瘻造設，回腸直腸吻合術及び痔瘻を有しており，現喫煙者（1 箱/日，20 年間），現飲酒者（2 杯/日未満）であった。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 30 日目に，非重篤なグレード 2 の肛門膿瘍が発現した。投与 58 日目に，cefcapene，neriproct，rebamipide，及び Valisone-G による治療が開始され，投与 64 日目に，事象の回復が認められないまま投薬治療が中止された。被験者は投与 84 日目に治験薬投与を完了した。投与 85–91 日目（最終投与後 1–7 日目）に，再び cefcapene と rebamipide の投与を受けた。投与 92 日目（最終投与後 8 日目）に肛門膿瘍の重症度がグレード 3 に引き上げられた。投与 106 日目（最終投与後 22 日目）に，被験者は肛門膿瘍の外科的治療のため入院した。投与 107 日目（最終投与後 23 日目）に，肛門膿瘍の治療のためにシートン法を用いた外科手術が行われた。投与 111 日目（最終投与後 27 日目）に被験者は退院した。投与 135 日目（最終投与後 51 日目）にシートン法のチューブが除去され，投与 172 日目（最終投与後 88 日目）に肛門膿瘍は回復したと判断された。その他の情報は提供されていない。

治験責任医師は，肛門膿瘍と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，肛門周囲瘻の再発に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，肛門膿瘍と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，基礎疾患である肛門周囲瘻に関連している可能性が高いと判断した。

Subject 12202 (45619)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脊髄炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45619	12202	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CANCER: MAMMARY CANCER	[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	FEB [redacted]
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEADACHE	[redacted]
MAMMARY CANCER	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PARACETAMOL	1 OTHER	PRN	Y: 1994	ONGOING
OMEPRAZOLE	10 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-29	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	ACUTE MYELITIS
Preferred term	MYELITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 102 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THIS WAS IDIOPATHIC EVENT. SHE WAS NOT TAKING INVESTIGATIONAL DRUG BECAUSE SHE COMPLETED THE 12 WEEKS OF TREATMENT PERIOD AT JUNE 3, 2014.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

<u>症例番号 12202 (45619)</u>

6[redacted] 歳日本人女性被験者に脊髄炎が発現した。本被験者は，関連する病歴として乳癌（外科手術済み），胃食道逆流性疾患，閉経後，頭痛及び高血圧の病歴を有していた。

<u>臨床経過</u>

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 84 日目に治験薬投与を完了した。投与 102 日目（最終投与後 18 日目）に頭痛が発現し，paracetamol による治療が行われた。投与 122 日目（最終投与後 38 日目）に，被験者は排尿困難となった。投与 126 日目（最終投与後 42 日目）に，左半身にしびれ感と感覚鈍麻が発現した。投与 140 日目（最終投与後 56 日目）に，MRI で脊髄の C2 – C3 に腫脹が認められ，脳脊髄液（以下「CSF」）分析の結果，総蛋白は 65 mg/dL（基準範囲：10–40 mg/dL），ブドウ糖は 50 mg/dL（基準範囲：50–90 mg/dL），細胞数は 156/mm^3（主に単核細胞）であった。CSF は細菌陰性であった。被験者は急性脊髄炎と診断され，同日に入院した。入院時に，acyclovir の静脈内（以下「IV」）投与及び methylprednisolone の IV 投与が

開始された。投与 140 日目に heparin による血栓症予防が開始された。投与 143 日目（最終投与後 59 日目）に methylprednisolone から prednisolone の経口投与に変更された。投与 145 日目（最終投与後 61 日目）に，prednisolone の用量漸減が開始された。投与 148 日目（最終投与後 64 日目）に再度 CSF 分析が行われた結果，総蛋白は 40 mg/dL，ブドウ糖は 79 mg/dL，細胞数は 68/mm^3（主に単核細胞）であった。投与 149 日目（最終投与後 65 日目）に acyclovir の IV 投与が中止された。投与 150 日目（最終投与後 66 日目）に prednisolone の用量漸減が終了した。投与 154 日目（最終投与後 70 日目）に，被験者は体調が回復傾向にあり，退院した。データベースロックの時点で，重篤な有害事象としての脊髄炎は継続中であった。

治験責任医師は，脊髄炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，被験者は事象発現時には既に治験薬投与を完了しており，その性質上特発性の事象であると言及している。治験依頼者は，脊髄炎と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，本有害事象は治験薬投与終了 19 日後に発現したと言及している。

Subject 13404 (51432)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
癌性リンパ管症	X		X	
骨転移	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51432	13404	ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CIRRHOSIS OF THE LIVER	[redacted]
HEPATITIS C	AUG[redacted]
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHITIS	MAR[redacted]
CHRONIC CYSTITIS	APR
DENTAL CARIES	APR
DERMATITIS ALLERGIC	MAR
INSOMNIA	MAR
LUMBAGO	MAR
PULPITIS DENTAL	APR

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 85	85

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ASPHAGEN	40 ML (MILLILITRE(S))	OTHER: TWICE A WEEK	Y: 1993	150
BROTIZOLAM	0.25 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	Y: 2011	150
FEXOFENADINE	60 MG (MILLIGRAM(S))	BID	11	85
DIPHENHYDRAMINE	PROPER DOSE OTHER	PRN	16	161
CARBOCISTEINE	500 MG (MILLIGRAM(S))	BID	16	43
DEXTROMETHORPHAN	15 MG (MILLIGRAM(S))	BID	16	71
GUALENIC ACID	PROPER DOSE OTHER	PRN	30	101
DEXTROMETHORPHAN	15 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	72	85
SALICYLIC ACID	PROPER DOSE OTHER	BID	114	161
THROMBOMODULIN ALFA	380 OTHER	QD	151	157
METHYLPREDNISOLONE	40 MG (MILLIGRAM(S))	QD	151	161
ANTITHROMBIN III	1500 IU (INTERNATIONAL UNIT(S))	QD	157	159
PLATELETS	200 ML (MILLILITRE(S))	QD	158	158
PLASMA	240 ML (MILLILITRE(S))	BID	158	159
PLATELETS	200 ML (MILLILITRE(S))	QD	160	160
GABEXATE	1000 MG (MILLIGRAM(S))	QD	160	161
HUMAN RED BLOOD CELLS	240 ML (MILLILITRE(S))	QD	160	161
PLASMA	240 ML (MILLILITRE(S))	QD	160	161
DOPAMINE	600 MG (MILLIGRAM(S))	QD	161	161
EPINEPHRINE	1 MG (MILLIGRAM(S))	QD	161	161

Event #1: Serious Adverse Event*	
Event Description	METASTASIS TO BONE
Preferred term	METASTASES TO BONE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	161 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	90 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS DOUBTFUL THAT THE TUMOR DEVELOPED AFTER IP WAS ADMINISTERED. THEREFORE, IT IS CONCEIVABLE THAT THE TUMOR SPREAD FROM A TUMOR THAT HAD ALREADY DEVELOPED BEFORE STUDY DRUG ADMINISTRATION STARTED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

Event #2: Serious Adverse Event, Death*	
Event Description	LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA
Preferred term	LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 161 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	161 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 5
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS CONCEIVABLE THAT LYMPHANGIOSIS CARCINOMATOSA WAS CAUSED BY UNKNOWN PRIMARY TUMOR THAT HAD ALREADY DEVELOPED BEFORE STUDY DRUG ADMINISTRATION STARTED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 13404 (51432)

7[redacted] 歳日本人女性被験者に癌性リンパ管症及び骨転移が発現し，死亡の転帰となった。本被験者は関連する病歴として Child-Pugh A の肝硬変を有しており，元飲酒者（2 杯/日）であった。

ベースライン / スクリーニング時の α フェトプロテイン値は 40.0 ng/mL（基準範囲：0–9 ng/mL）であり，超音波検査では HCC は否定的であり，フィブロテストのステージは F4（重度の線維症），肝生検で軽度の脂肪肝が認められ，スコアは 4（新犬山分類）であった。

臨床経過

投与 10 日目に，非重篤な上気道炎が発現し，咳嗽の症状あり，抗生物質，ムスカリン作用薬及び prednisone などの薬物治療が行われた。投与 16 日目の胸部 X 線及び胸部 CT では，悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。上気道炎は継続していた。投与 72 日目に，非重篤な血清アルカリホスファターゼ（以下「ALP」）増加が報告された（後に，重篤な骨転移に改められた）。中央検査室及び施設検査室で得られた ALP 値を以下の表に示す。投与 100 日目（最終投与後 15 日目）に，骨関連の ALP アイソザイム 3（ALP_3）が上昇した（68%；基準範囲：25%–59%）。投与 102 日目（最終投与後 17 日目）に，非重篤な左頚部腫脹が発現し，胸部 CT，胸部 X 線及び超音波スキャンで悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。投与 128 日目（最終投与後 43 日目）には，腫瘍マーカーCA19-9 のレベルは 179.9 U/mL（正常値上限 = 37.0 U/mL）であり，全身 CT で原発不明の骨転移が認められ，投与 138 日目（最終投与後 53 日目）に実施された FDG-PET/CT 検査で確認された。投与 150 日目（最終投与後 65 日目）に，非治験薬投与下で発現した重篤な癌性リンパ管症（原発不明癌に関連すると判断された）が報告され，翌日，低酸素血症及び非治験薬投与下で発現した重篤な播種性血管内凝固（DIC）のため被験者は入院した。治療として，トロンボモジュリン，ヒトアンチトロンビン III，新鮮凍結血漿，赤血球，血小板，gabexate，prednisone 及び酸素が使用された。投与 158 日目（最終投与後 73 日目）に骨髄穿刺が実施され，転移性腺癌と診断された。原発腫瘍は依然として不明と判断されたが，治験責任医師は骨髄穿刺液の免疫組織化学的検査のプロファイル（EMA，CK7，及び CK20：陽性，TTF-1 及び Napsin A：陰性）及び CA19-9 上昇（292.3 U/mL）から胃癌の可能性を疑った。投与 159 日目（最終投与後 74 日目）に，被験者の呼吸状態が低下し始めた。投与 161 日目（最終投与後 76 日目）に被験者は死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師は，癌性リンパ管症に伴う呼吸不全が死亡の原因であると判断した。

治験責任医師は，癌性リンパ管症及び骨転移と治験薬との因果関係「関連なし」とし，治験薬の投与開始前に発現していたと考えられる原発不明癌に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，癌性リンパ管症及び骨転移と治験薬との因果関係「関連なし」とし，治験薬の開始前に発症した転移性腫瘍に関連している可能性が高いと判断した。

Alkaline Phosphatase Values

Date	Visit	Study Day	Central Laboratory			Local Laboratory	
			Results (U/L)	Grade	Reference Range (U/L)	Results (U/L)	Reference Range (U/L)
[redacted]	SS2SCR	–26	111	NA	35 – 123	--	
[redacted]	SS2D1	1	122	NA	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W1	11	122	NA	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W2	16	132	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W4	30	152	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W6	44	184	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W8	58	195	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W10	72	269	1	35 – 123	--	
[redacted]	SS2W12	86	341	2	35 – 123	--	
[redacted]	PTW2	100	420	2	35 – 123	1383	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	109	--	--		1458	115 – 359
[redacted]	PTW4	114	589	2	35 – 123	1853	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	128	--	--		2579	115 – 359
[redacted]	PTW8	139	--	--		2970	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	151	--	--		3720	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	155	--	--		3370	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	157	--	--		4530	115 – 359
[redacted]	Unscheduled	160	--	--		3890	115 – 359

SS2 = Substudy 2; SCR = Screening; NA = Not Applicable; D = day; W = week; PTW = Post-Treatment week

Subject 13604 (51430)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胃癌	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51430	13604	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	7	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	
HEPATITIS C	
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	MAR
HYPERTENSION	
POST MENOPAUSAL	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BIOPSY LIVER	SEP
CAROTID ARTERY STENOSIS	
CONSTIPATION	
HEPATIC CYST	
LIPOMA	
MYOSITIS	
OSTEOMYELITIS	
PAIN PHARYNX	MAR

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (FORMER, 20 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	/ 1	/ 83	83

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	2.5 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2006	44
JUZENTAIHOTO	3 G (GRAM(S))	BID	Y: 2007	86
URSODEOXYCHOLIC ACID	300 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 2007	86
EICOSAPENTAENOIC ACID	900 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 2009	ONGOING
HANGEKOBOKUTO	2.5 G (GRAM(S))	QD	Y: 2012	ONGOING
AZULENE	1 OTHER	PRN	-3	1
DEXAMETHASONE	PROPER DOSE OTHER	PRN	8	15
MAGNESIUM OXIDE	500 MG (MILLIGRAM(S))	TID	29	36

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	GASTRIC CANCER
Preferred term	GASTRIC CANCER
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 29
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GASTRIC CANCER WAS FOUND AFTER THE CLINICAL EXPERIMENTAL MEDICINE DOSAGE. WE GUESS THAT IT WAS OCCURRED BEFORE A CLINICAL EXPERIMENTAL MEDICINE DOSAGE START.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 13604 (51430)

7[redacted] 歳日本人女性被験者に胃癌が発現した。本被験者は，関連する病歴として胃癌の家族歴を有する元喫煙者（1 箱/日，20 年間）であった。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 29 日目に，非重篤なグレード 1 のヘモグロビン減少が報告された（本事象は投与 169 日目［最終投与後 86 日目］に貧血に改められた）。投与 57 日目にわずかな体重減少が発現した（ベースラインの 42.2 kg から 41.0 kg に減少）。投与 58 日目に心窩部痛が発現した。治験薬投与は中断又は中止されることはなく投与 83 日目に治験薬投与を完了した。投与 84 日目（最終投与後 1 日目）に，被験者の体重は更に減少して 40.4 kg となった。投与 114 日目（最終投与後 31 日目）に，心窩部痛は回復したと判断された。最終投与後 4 週目から最終投与後 8 週目までの間の日（日付不明）に，被験者は「胃のしこり」と心窩部痛を訴えた。投与 205 日目（最終投与後 122 日目）に食道胃十二指腸内視鏡検査が行われ，進行胃癌（3 型）及びバレット食道（short segment）が認められた。この時点で，貧血の事象は胃癌に改められた。癌と診断されたのは投与 205 日目（最終投与後 122 日目）であるが，胃癌の事象発現日はヘモグロビンが最初にグレード 1 に低下した投与 29 日目のままとされた。なお，ヘモグロビンはスクリーニング以降着実に減少していたことから，治験薬の開始前の発現が示唆された（下表参照）。投与 208 日目（最終投与後 125 日目）に腹部 CT スキャンで幽門前庭の悪性新生物が認められ，肝臓及びリンパ節への複数転移が示された。上部消化管撮影，腹部超音波検査及び病理報告で胃癌及び肝転移が確認された。投与 229 日目（最終投与後 146 日目）に，被験者は外科手術のため入院し，胃癌の事象は重篤となった。投与 231 日目（最終投与後 148 日目）に，被験者はリンパ節切除を伴う開腹幽門側胃切除を受けた。データベースロックの時点で，退院日は報告されていなかった。

治験責任医師は，胃癌と治験薬と因果関係「関連なし」と判断し，胃癌は治験薬開始後に見つかったが，投与前に発現していたと考えられると述べた。治験依頼者は，転移性腫瘍と診断されたのは最終投与後 17 週目であるが，腫瘍の発現が治験薬投与より前であったことは間違いないことから，時間的に考えられないとして，胃癌と治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Hemoglobin Values

Date	Visit	Study Day	Results (G/L)	Grade	Laboratory	Reference Range (G/L)
[redacted]	SS1SCR	–15	122	NA	Central	115 – 158
[redacted]	SS1D1	1	120	NA	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W1	7	119	NA	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W2	15	112	1	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W4	29	108	1	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W6	43	99	2	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W8	57	93	2	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W10	71	87	2	Central	115 – 158
[redacted]	SS1W12	84	94	2	Central	115 – 158
[redacted]	PTW2	99	85	2	Local	113 – 145
[redacted]	PTW4	113	84	2	Central	115 – 158
[redacted]	PTW8	141	86	2	Local	113 – 145
[redacted]	PTW12	169	79	3	Local	113 – 145
[redacted]	PTW16	198	71	3	Local	113 – 145

SS1 = Substudy 1; SCR = Screening; D = day; NA = Not Applicable; W = week; PTW = Post-Treatment week

Subject 13902 (45626)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺水腫	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45626	13902	ARM C: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CIRRHOSIS OF THE LIVER	JAN[redacted]
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LICHEN PLANUS	DEC[redacted]
POROKERATOSIS	DEC

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (FORMER, 26 YEARS, 2 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 28	28

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
GLYCYRON	2 OTHER	TID	Y: 1997	110
URSODEOXYCHOLIC ACID	100 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 1997	110
SPIRONOLACTONE	25 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 1997	29
VITAMIN U	50 MG (MILLIGRAM(S))	TID	Y: 1997	29
APROVASC	1 OTHER	QD	-87	38
HYDROQUINONE	PROPER DOSE OTHER	PRN	-61	ONGOING
ASPHAGEN	60 ML (MILLILITRE(S))	OTHER: PER TWO WEEKS	-56	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event, AE Leading to Discontinuation of Study Drug*

Event Description	PULMONARY EDEMA
Preferred term	PULMONARY OEDEMA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 25
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	111 (83 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	87 DAYS
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

<u>症例番号 13902（45626）</u>

Child-Pugh A 肝硬変の 6[redacted] 歳日本人男性被験者に肺水腫が発現した。本被験者は，関連する病歴として高血圧，扁平苔癬，及び汗孔角化症を有し，元喫煙者（2 箱/日，26 年間）であった。

<u>臨床経過</u>

被験者は投与群 C に無作為割付けされ，投与 1 日目に実薬投与を受けた。併用薬は aprovasc（irbesartan / amlodipine），spironolactone，glycyrrhizic acid の 2 製剤（glycyron 及び強力ネオミノ

ファーゲンシー［asphagen］），ursodeoxycholic acid 及び hydroquinone であった。投与 25 日目に発熱が発現した（37.8°C）。投与 27 日目に，発熱がおさまらず（37.9°C），被験者は治験責任医師の診察を受けた。白血球数増加及び咽頭のわずかな発赤に基づき，細菌感染と診断された。治験責任医師は levofloxacin 及び loxoprofen（経口投与）を処方し，被験者を帰宅させた。投与 29 日目に，被験者は発熱，咳嗽，息切れ，末梢性浮腫を呈し，前回治験来院時から 3 kg の体重増加がみられた。SpO_2 は 84%であった。同日，心電図で左室肥大，QT 延長，及び ST-T 異常が認められた。また，胸部 X 線で，主に尖部領域に非対称性の肺の硬化が認められ，両肺にエアブロンコグラムがみられた。血液ガス分析の結果は，pH が 7.5，SO_2 が 87.4%，PCO_2 が 23 mmHg，PO_2 が 49.2 mmHg，HCO_3 が 18.3 mmol であった。尿は肺炎球菌及びレジオネラともに陰性であった。心エコーは肺塞栓症，胸水，大動脈拡張，及び心臓内血栓について否定的であり，駆出率は 69%であった。同日に実施された胸部 CT で，両肺のすりガラス陰影，気管支の肥大，及び肺実質外の滲出液（小葉間の胸水，両側胸水，及び腹水）のエビデンスが認められた。治験責任医師によって肺水腫の診断が下され，被験者は入院した。投与 28 日目の服薬を最後に，治験薬の投与は中止された。酸素投与，furosemide 及び pazufloxacin の IV 投与が開始された。投与 29 日目に，同時に発現した非重篤な有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（108 U/L［基準範囲：6–43 U/L］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（92 U/L［基準範囲：11–36 U/L］）も報告された。いずれの事象も，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。投与 30 日目（最終投与後 2 日目）の血液ガス分析の結果は，pH が 7.5，SO_2 が 89.1%，PCO_2 が 27.4 mmHg，PO_2 が 52.1 mmHg，HCO_3 が 20.6 mmol であり，また，カリウム濃度のわずかな低下が認められた（投与 1 日目には 4.2 であったが，入院中に 3.7 に低下）。被験者は急性呼吸窮迫症候群と診断され，高流量酸素，spironolactone の経口投与，sivelestat 及び methylprednisolone の IV 投与による治療を受けた。被験者の呼吸状態は悪化し，集中治療室（以下「ICU」）に移動した。投与 30 日目（最終投与後 2 日目）に，同時に発現した非重篤な有害事象として，ステロイド誘発性糖尿病（ブドウ糖が 7.2 mmol/L［基準範囲：3.9–5.6 mmol/L］）及び不眠症も報告され，両事象とも治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。投与 31 日目（最終投与後 3 日目）の血液ガス分析の結果は，pH が 7.4，PCO_2 が 29.0 mmHg，PO_2 が 89.1 mmHg，SO_2 が 98.7%，HCO_3 が 20.5 mmol であった。投与 31 日目以降，胸部 X 線では肺の異常陰影の改善傾向が認められた。methylprednisolone の IV 投与及び spironolactone は中止された。投与 32 日目（最終投与後 4 日目）に，血栓症予防のため heparin の投与が開始された。投与 33 日目（最終投与後 5 日目）に，furosemide の IV 投与及び sulfamethoxazole / trimethoprim が開始され，ステロイドの用量漸減が開始された。投与 36 日目（最終投与後 8 日目）に，呼吸困難が回復した。投与 37 日目（最終投与後 9 日目）の胸部 CT で，両側尖部に bulla を伴う両側胸水が認められた。臨床的改善が認められたため，被験者は ICU から移された。投与 39 日目（最終投与後 11 日目）に，aprovasc（irbesartan / amlodipine）が telmisartan に変更された。投与 43 日目（最終投与後 15 日目）に，sivelestat の投与が中止された。投与 48 日目（最終投与後 20 日目）に，同時に発現した非重篤な有害事象として血小板減少が報告された（69 × 10^3 mcL［基準範囲：140–400 × 10^3 mcL］）。投与 49 日目（最終投与後 21 日目）の胸部 CT で，胸水及び異常陰影の消失が確認された。投与 57 日目（最終投与後 29 日目）の ALT は 34 U/L，AST は 19 U/L であった。ALT 増加及び AST 増加の有害事象は，どち

らも回復したと判断された。投与 67 日目（最終投与後 39 日目）に被験者は退院し，無症状であった。投与 111 日目（最終投与後 83 日目）に，prednisolone の投与が中止され，胸部 X 線は正常であり，ステロイド誘発性糖尿病及び肺水腫は回復したと判断された。

治験責任医師は，肺水腫と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺水腫と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断し，当該有害事象の原因は主として呼吸器感染であって，これが急性呼吸窮迫症候群を招き，glycyrrhizin と amlodipine の使用を背景に更に悪化して，高齢被験者における体液貯留症候群につながった可能性があると判断した。

Subject 15401 (51140)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51140	15401	ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) FOR 12 WEEKS	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA: REST ANGINA	DEC[redacted]
CHOLELITHIASIS	[redacted]
HEPATITIS C	
HYPERTENSION	JAN[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS	[redacted]
LOW BACK PAIN	JAN[redacted]
NEPHROTIC SYNDROME	[redacted]
SHOULDER MUSCLE STIFFNESS	JAN[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (FORMER,LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
CIGARETTES (CURRENT, 38 YEARS, 1 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 1996	ONGOING
DIPYRIDAMOLE	150 MG (MILLIGRAM(S))	BID	Y: 1996	ONGOING
ETIDRONIC ACID	400 MG (MILLIGRAM(S))	OTHER: ONCE A MONTH	Y: 1997	ONGOING
VALSARTAN	80 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2005	ONGOING
DILTIAZEM	100 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2008	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG (MILLIGRAM(S))	QD	Y: 2009	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	200 MG (MILLIGRAM(S))	TID	-336	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	-69	ONGOING
TEPRENONE	50 MG (MILLIGRAM(S))	QD	-20	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	44	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	44	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG (MILLIGRAM(S))	PRN	57	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	RUPTURE OF RIGHT ACHILLES TENDON
Preferred term	TENDON RUPTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 76
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity(NCI Toxicity Grade)	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PI CONSIDERED THAT THERE IS NO CAUSAL RELATIONSHIP TO INVESTIGATIONAL PRODUCT DUE TO ACCIDENTALLY EVENT. THE REASON FOR FALL IS A PAIN OF A LEFT ANKLE SPRAIN.

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 15401（51140）

6[redacted] 歳日本人男性被験者に腱断裂が発現した。本被験者は，関連する病歴として腰痛及び肩こりを有していた。

臨床経過

投与 1 日目に実薬投与が開始された。投与 41 日目に，非重篤な事象として左足首の靭帯捻挫が発現した。被験者は loxoprofen による治療を受けた。投与 76 日目に，被験者は左足首関節捻挫による疼痛のため自宅で転倒し，重篤な事象として右アキレス腱の断裂が発現した。投与 77 日目に，X 線では明らかな骨折は認められなかったが，右アキレス腱断裂の診断が確定された。投与 78 日目に，被験者はアキレス腱縫合術のため入院した。この事象のために治験薬投与が中断又は中止されることはなく，治験薬の最終投与日は投与 84 日目であった。被験者は投与 148 日目（最終投与後 64 日目）に退院した。腱断裂の事象は未回復と判断された。

治験責任医師は，腱断裂と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，偶発的事象及び左足首関節捻挫による疼痛に関連している可能性が高いと判断した。治験依頼者は，腱断裂と治験薬との因果関係は「関連なし」とし，外傷に関連している可能性が高いと判断した。

相互参照：M13-004 試験 CSR Section 14.3__3

M11-646 試験［初回申請時提出資料］

試験方法

表 2.7.6.62-1.　試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（79 施設） / 米国，オーストラリア，オーストリア，カナダ，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ニュージーランド，スペイン，スウェーデン，スイス，イギリス	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 11 月 27 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 11 月 04 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	
目的： 本試験の主要な目的は，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*（直接作用型抗ウイルス剤［以下「DAA」］併用投与）を 12 週間投与したときの SVR12 達成率（投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効［投与終了 12 週後の HCV リボ核酸｛以下「RNA」｝量が定量限界下限｛以下「LLOQ」｝未満］を認めた被験者の割合）をテラプレビル + ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）+ RBV 投与時のヒストリカル持続性ウイルス学的著効（以下「SVR」）達成率と比較し，非劣性を検証すること，並びに 12 週間の DAA 併用投与の安全性をプラセボと比較することであった。 本試験の副次的目的は，12 週間の DAA 併用投与のアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値の正常化に及ぼす影響をプラセボと比較すること，並びに DAA 併用投与が HCV ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b 感染被験者の SVR12，治療中及び治療後の HCV RNA 量（それぞれ治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃から判定）における効果を評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の被験者数は約 600 例であり，631 例（投与群 A 473 例，投与群 B 158 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。投与群 B の 157 例は OL 治療期に実薬を投与された。	

診断と主要な組み入れ基準：

BMI 18 kg/m^2 以上，38 kg/m^2 未満で，HCV ジェノタイプ 1 に感染している未治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）を本試験の対象とした。女性の場合は，性交渉を控えている，女性パートナーのみと性的関係がある，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている若しくは男性パートナーのみと性的関係がある，又は女性パートナーと性的関係があるが，試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV 感染を除き，全身状態が良好であることとした。更に，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染し，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回ることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していない（例えば，Metavir スコア ≤3 又は Ishak スコア ≤4）又はフィブロテスト®スコアが 0.72 以下で Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比）が 2 以下である，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

約 80 施設において，DB 治療期に，約 600 例の未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を投与群 A 又は投与群 B に 3：1 の比で無作為に割付けた。

- 投与群 A：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した（DAA 3 剤 + RBV）。
- 投与群 B：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV のプラセボを 12 週間投与後，ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した。

RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1200 mg を 1 日 2 回投与）。

本試験は，DB 治療期，OL 治療期（プラセボ群に割付けられた被験者）及び後観察期（実薬投与を受けた全被験者）の 3 期からなり，試験期間は最長 72 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

DB 治療期中は，HCV サブタイプ（1a 対 1a 以外）及びインターロイキン 28B（以下「IL28B」）遺伝子型（CC 対 非 CC）を層別因子として無作為割付けを行った。プラセボ群に割付けられた被験者には，DB 治療期終了後に 12 週間，非盲検下で実薬を投与した。

また，実薬を投与された全被験者について，投与終了後 48 週間にわたり，安全性，HCV RNA 量，耐性ウイルス変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」［プラセボ群の OL 期及び後観察期は不要］）の評価結果を調査した。

本試験では，最初に実薬投与群に割付けられた被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を早期中止し，かつ，最初にプラセボ群に割付けられた被験者が OL 治療期に 12 週間の実薬投与を完了したか，治験薬の投与を早期中止した時点で主解析を実施した。また，OL 治療期に実薬を投与された被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を中止した時点（ただし，120 日安全性アップデート［120-day Safety Update］の報告対象期間中）で追加解析を実施する予定であった。投与終了後 48 週時までに収集した残りのデータはすべて，試験終了時の解析で要約した。

安全性は，試験期間をとおしてデータモニタリング委員会が評価した。有効性は，DB 治療期及び OL 治療期をとおして評価した。ウイルス学的治療不成功の基準に合致した場合，当該被験者の所見を治験責任医師と協議した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	製造	投与経路	剤形	含量	バルクのロット番号
ABT-450/r/ ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	75 mg/ 50 mg/ 12.5 mg	[redacted]
ABT-450/r/ ABT-267 プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
dasabuvir* プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
RBV 錠	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
RBV カプセル	[redacted] で Abbott/AbbVie[b] のためにカプセル封入	経口	[redacted]カプセル	200 mg	[redacted]
カプセル封入した RBV プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	[redacted]カプセル	0 mg	[redacted]

a 試験期間中，[redacted]が[redacted]及び[redacted]のために製造を実施した。[redacted]は[redacted]を買収した。

b RBV 錠剤は市販品（[redacted]製：lot [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]製：lot [redacted]）を封入に使用した。

治療期間：

DB 治療期に，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 又はこれらと識別不能なプラセボを 12 週間併用投与した。DB 治療期にプラセボ群に割付けられた被験者には，OL 治療期に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

対照薬としてプラセボを上記のとおり用いた。

評価基準：

有効性：

各治療期及び後観察期中のすべての来院時に，HCV RNA 量（単位：IU/mL）を測定した。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成しなかった被験者について次の評価を行い，表に要約した。

1）ベースライン時に，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された耐性に関連するアミノ酸配列の変異を適切な標準配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された各アミノ酸位置の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較した。

患者報告アウトカム：

HCV 患者用の患者報告アウトカム（以下「HCV-PRO」）評価ツールを用いて，疾患特異的な機能及び健康感の変化を評価した。健康状態については，5 項目，5 段階の質問に回答する EuroQol 調査票（以下「EQ-5D-5L」）を用いて効用値を算出した。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36® Health status survey のバージョン 2（以下「SF-36v2」）を用いて評価した。

安全性：

有害事象，身体的所見，臨床検査値，12 誘導心電図及びバイタルサインに基づき安全性及び忍容性を評価した。

薬物動態：

投与群 A の被験者について，DB 治療期中の各来院時に採取した検体を用いて，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物 M1，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を測定した。治験薬の最終投与日時も記録した。

統計手法：

有効性：

有効性の主要評価項目は以下のとおりとした。

- SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 群の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。95%信頼区間の下限値が 70%を上回った場合，非劣性が示されたこととした。
- SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 群の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。95%信頼区間の下限値が 80%を上回った場合，優越性が示されたこととした。

以下の仮説については，intent-to-treat（以下「ITT」）集団のうち実薬投与群（投与群 A）に割付けられた被験者を対象に検証した。未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267＋dasabuvir*＋RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性又は優越性を示すとの仮説を検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を百分率（%）及び分散として算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。ABT-450/r/ABT-267＋dasabuvir*＋RBV の信頼区間下限値が 70%を上回った場合，肝硬変を認めない未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性が示されたとし，同様に，信頼区間下限値が 80%を上回った場合，優越性が示されたこととした。

引き続いて，以下に示す有効性の副次的評価項目について以下の順で固定順検定を行った。

1. 治療中の ALT 正常化率を投与群 A と投与群 B の間で比較。
2. 投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効（SVR12）：HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 75%を上回った場合に，優越性が示されたとした。
3. SVR12：HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 84%を上回った場合に，優越性が示されたとした。

ITT 集団のうちベースライン時の ALT 値が基準値上限（以下「ULN」）を上回った全被験者を対象に，ALT 正

常化率（ベースライン時の ALT 値が ULN を上回った被験者のうち，治療期の最終評価時の ALT 値が ULN 以下であった被験者の割合）を算出した。DB 治療期の最終来院時に ALT 正常化を達成した被験者の割合が，プラセボ群よりも実薬投与群で高いとの仮説を検証するため，Fisher の直接確率法で群間比較した。

有意水準 0.05 以下で実薬投与群の優越性が検証された場合，DAA 併用投与について，本評価項目が実証されたこととした。投与群 A の未治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。信頼区間下限値が 75%を上回った場合，DAA 併用投与について，本評価項目が実証されたこととした。また，投与群 A の未治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検証するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。信頼区間下限値が 84%を上回った場合，DAA 併用投与について，本評価項目が実証されたこととした。

以下の副次的評価項目は固定順検定の対象外とした。

- 投与群 A のうち，DB 治療期に治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA が治療中に一旦 LLOQ 未満に低下した後，LLOQ 以上の HCV RNA が確認された場合又は投与終了時に LLOQ 以上の HCV RNA が確認された場合と定義）に該当した被験者の割合
- 投与群 A のうち，治療後の再燃（治療完了例で，投与終了時の HCV RNA が LLOQ 未満であったが，投与終了時から最終投与 12 週間後までの間に HCV RNA が LLOQ 以上であることが確認された場合と定義）に該当した被験者の割合

治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃を認めた被験者の割合（%）と二項分布の正規近似による両側 95%信頼区間を算出し，要約した。なお，この 2 評価項目については，仮説の検定を行わないため，固定順検定の対象外とした。

ウイルス学的耐性：

実薬投与後に SVR を達成できず，主要なウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）解析対象集団とされた被験者について，ウイルス学的耐性に関する次の解析を行った。すなわち，1）ベースライン時に，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された耐性に関連するアミノ酸の変異を適切な標準配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団及び / 又はヌクレオチド配列決定により確認された変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較した。3）母集団の塩基配列決定で最も高頻度に認められたアミノ酸位置変異及び同じサブジェノタイプに感染している 2 例以上の被験者から採取した分離株で出現又は増加が認められたアミノ酸配列変異を要約した。4）ウイルス学的耐性の持続性を要約した。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，非疾患特異的な HRQoL，HCV 特異的な機能及び健康感，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，コンポーネントの総スコア / サマリースコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアを用いて解析した。各 PRO 指標のベースラインからの変化量を集計し，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。また，すべての被験者を対象に，HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコアについて，ベースラインから DB 治療期の最終来院時までの減少量が臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）に達しなかった被験者数とその割合を投与群別に算出した。HCV-PRO の総スコア及び EQ-5D-5L の HRQoL スコアの MID は，SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアの減少量（5 点）をアンカー（anchor）とした受信者操作特性曲線に基づいた。

安全性：

有害事象が報告された被験者数とその割合を各投与群ごとに ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA®」）（バージョン 16.0）の器官別大分類別及び基本語別に表にまとめ，Fisher の直接確率法により DB 治療期中の実薬投与群とプラセボ群の間で比較した。また，各群で有害事象（MedDRA 用語）が報告された被験者数を重症度別

（軽度，中等度又は高度）及び治験薬との因果関係別に示した。臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからDB治療期中の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し，投与群を要因とする分散分析を用いて投与群間で比較した。

また，臨床的に意味のあるものと判断する（以下「PCS」）臨床検査値及びバイタルサインの基準を事前に設定し，同基準に合致する結果を示した被験者を特定した。DB治療期中に同基準に合致した被験者の割合をFisherの直接確率法により投与群間で比較した。

薬物動態：

DB治療期に実薬投与を受けた被験者（投与群A）を対象に，最終投与後の各被験者のABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir*代謝物M1，ABT-267及びRBVの血漿中濃度を表に示した。

成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.62-2 に要約する。

計 855 例がスクリーニング検査を受け，このうち 219 例が脱落し，主な脱落理由は組み入れ基準違反（92.7%）であった。その結果，79 施設で 636 例が登録された。636 例中 631 例が治験薬を 1 回以上投与され，5 例は無作為化後，治験薬を投与されなかった。治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，DB 治療期に治験薬の投与を中止した被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 9 例（1.9%）及びプラセボ群で 1 例（0.6%）であった。DB 治療期での主な投与中止理由は，有害事象（DAA 3 剤 + RBV 群で 3 例［0.6%］，プラセボ群で 1 例［0.6%］）及び同意撤回（DAA 3 剤 + RBV 群で 3 例［0.6%］，プラセボ群は該当例なし）であった。ウイルス学的治療不成功により，DB 治療期中に治験薬の投与を中止した被験者はいずれの群でも認められなかった。有害事象による DB 治療期中の投与中止率は，DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群共に全体で 0.6% と同一であった。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。

表 2.7.6.62-2. 被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

			DB 治療期			OL 治療期			試験全体		
投与群	無作為化	無作為化されたが投与されなかった被験者	投与	完了	中止[a]	投与	完了	中止	完了	中止[a]	継続中[b]
3-DAA + RBV	477	4	473	464	13	NA	NA	NA	0	13	464
プラセボ	159	1	158	157	2	157	150	8	0	7	152
合計	636	5	631	621	15	157	150	8	0	20	616

a. 無作為化されたが 1 度も治験薬を投与されなかった被験者を含む。

b. 後観察期間を継続中。

相互参照：Table 14.1__1.1

OL 治療期に非盲検下で実薬を 1 回以上投与された被験者を，OL 治療期解析対象集団（以下「OL 集団」）とした（N = 157）。OL 集団の 7 例が DAA 3 剤 + RBV の投与を中止した。
中止理由を表 2.7.6.62-3 に示す。

表 2.7.6.62-3. DB 治療期及び OL 治療期における中止例数及び中止理由（安全性解析対象集団）

	N (%)			
	DB 治療期			OL 治療期
	3-DAA + RBV N = 473	プラセボ N = 158	合計 N = 631	3-DAA + RBV N = 157
治験薬の投与中止	9 (1.9)	1 (0.6)	10 (1.6)	7 (4.5)
理由				
有害事象	3 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.6)	3 (1.9)
ウイルス学的治療不成功	0	0	0	2 (1.3)
被験者の服薬の不順守	2 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.6)
同意の撤回	3 (0.6)[a]	0	3 (0.5)	3 (1.9)[b]
追跡不能	2 (0.4)	0	2 (0.3)	0
その他	1 (0.2)[c]	0	1 (0.2)	0

a. 被験者が治験薬を飲み込むことができなかった例を含む。この被験者は服薬の中止を希望し，それ以上の治験の継続を希望しなかった。
b. 次回の来院を希望しなかった被験者を含む。この被験者は個人的な理由により治験の継続を希望せず，治験薬の投与継続も希望しなかった。
c. 施設の理由 / 7 日間を超える休薬。この被験者の中止理由には有害事象も含まれる。
相互参照：Table 14.1__1.2.1.1, Table 14.1__1.2.1.3

DAA 3 剤 + RBV 群の 32 例（6.8%）及びプラセボ群の 1 例（0.6%）で，投与終了前に盲検が解除された。大部分の被験者における盲検解除の理由は，ヘモグロビン減少に対して治験実施計画書で規定された毒性の管理を行うためであった。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 集団とした（N = 631）。ITT 集団から収集したデータは，無作為に割付けられた投与群別に示した。有効性の解析は ITT 集団を対象とした。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，安全性解析対象集団とした。安全性及び人口統計学的特性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施し，割付けられた投与群と異なる場合であっても，DB 治療期の大部分で実際に投与された治験薬に基づいて解析した。すべての被験者が割付けられた治験薬を投与されたため，安全性解析対象集団は ITT 集団と一致した。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.62-4 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.62-5 に示す。

1) 人口統計学的特性

全体の 90.6%が白人であり，34 例（5.4%）が黒人，32 例（5.1%）がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者全体の 54.5%が男性であり，全体の平均年齢は 49.9 歳であった。性別に統計学的に有意な群間差が認められた（p = 0.015）。DAA 3 剤 + RBV 群では男性（57.3%）の方が多かったが，プラセボ群では女性（53.8%）の方が多かった。その他のベースラインの人口統計学的特性はいずれも両群で類似していた。

表 2.7.6.62-4. 人口統計学的特性（安全性解析集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV	プラセボ	合計	p 値
性別, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.015*
女性	202 (42.7)	85 (53.8)	287 (45.5)	
男性	271 (57.3)	73 (46.2)	344 (54.5)	
人種, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.807
白人	428 (90.5)	144 (91.1)	572 (90.6)	
黒人/アフリカ系アメリカ人	26 (5.5)	8 (5.1)	34 (5.4)	
アジア人	11 (2.3)	3 (1.9)	14 (2.2)	
アメリカ系インディアン/アラスカ原住民	3 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.6)	
ハワイ原住民/他の太平洋諸島原住民	1 (0.2)	1 (0.6)	2 (0.3)	
混血	4 (0.8)	1 (0.6)	5 (0.8)	
民族, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.207
ヒスパニック系/ラテン系	27 (5.7)	5 (3.2)	32 (5.1)	
上記以外	446 (94.3)	153 (96.8)	599 (94.9)	
年齢, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.096
< 55 歳	290 (61.3)	85 (53.8)	375 (59.4)	
≥ 55 歳	183 (38.7)	73 (46.2)	256 (40.6)	
年齢, n (%)	N = 473	N = 158	N = 631	0.229
< 65 歳	454 (96.0)	148 (93.7)	602 (95.4)	
≥ 65 歳	19 (4.0)	10 (6.3)	29 (4.6)	
年齢, 歳	N = 473	N = 158	N = 631	0.068
平均 ± SD	49.4 ± 10.98	51.2 ± 10.23	49.9 ± 10.82	
中央値	52.0	52.0	52.0	
最小値 – 最大値	18.0 – 70.0	21.0 – 70.0	18.0 – 70.0	
体重, kg	N = 473	N = 158	N = 631	0.717
平均 ± SD	75.7 ± 15.45	76.2 ± 15.56	75.8 ± 15.47	
中央値	74.0	74.9	74.5	
最小値 – 最大値	45.0 – 124.2	51.0 – 129.0	45.0 – 129.0	

*：$P \leq 0.05$.

注： カテゴリー変数（性別, 人種, 民族, 年齢の分布）は χ^2 検定で，連続変数（年齢，体重）は一元配置分散分析により P 値を求めた。

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1

投与群 B のうち OL 治療期に移行しなかった被験者は 1 例のみであったため，OL 集団の人口統計学的特性は DB 治療期にプラセボを投与された被験者とおおむね類似していた。

2) ベースラインの疾患特性

HCV のサブジェノタイプは，被験者の 67.7%が 1a，32.3%が 1b であった。全体として，ベースラインの疾患特性は 2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型は，30.7%の被験者が CC，53.2%が CT，16.0%が TT であった。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は 6.42（3.58–7.60）$\log_{10}$ IU/mL であり，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.62-5. ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV N = 473	プラセボ N = 158	合計 N = 631	p 値
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)				
1a	322 (68.1)	105 (66.5)	427 (67.7)	0.706
1b	151 (31.9)	53 (33.5)	204 (32.3)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	144 (30.4)	50 (31.6)	194 (30.7)	0.926
CT	254 (53.7)	82 (51.9)	336 (53.2)	
TT	75 (15.9)	26 (16.5)	101 (16.0)	
ベースラインの HCV RNA レベル (log_{10} IU/mL)				
平均 (SD)	6.40 (0.62)	6.47 (0.65)	6.42 (0.63)	0.243
中央値	6.51	6.64	6.53	
最小値 – 最大値	3.58 – 7.60	3.71 – 7.51	3.58 – 7.60	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	104 (22.0)	28 (17.7)	132 (20.9)	0.254
≥ 800000 IU/mL	369 (78.0)	130 (82.3)	499 (79.1)	
ベースラインの IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	375 (85.0)	118 (79.2)	493 (83.6)	0.096
≥ 600 ng/L	66 (15.0)	31 (20.8)	97 (16.4)	
欠測	32	9	41	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
< 3	297 (83.7)	92 (82.9)	389 (83.5)	0.847
≥ 3	58 (16.3)	19 (17.1)	77 (16.5)	
欠測	118	47	165	
糖尿病の病歴				
あり	19 (4.0)	5 (3.2)	24 (3.8)	0.628
なし	454 (96.0)	153 (96.8)	607 (96.2)	
うつ病あるいは双極性障害の病歴				
あり	70 (14.8)	26 (16.5)	96 (15.2)	0.616
なし	403 (85.2)	132 (83.5)	535 (84.8)	

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2.1

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

有効性の主要評価項目であるSVR12達成率の既存対照に対するDAA 3剤 + RBVの非劣性については，DAA 3剤 + RBV群の473例中455例（96.2%）がSVR12を達成した（95%信頼区間：94.5%–97.9%）（表 2.7.6.62-6）。信頼区間下限値は，非劣性閾値である70%及び優越性閾値である80%のいずれも上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成された。ITT解析対象例とされた473例のうち，ウイルス学的治療不成功（治療中のHCV RNA量の再増加又は治療後の再燃）が認められた被験者の割合はわずか1.7%であった。

投与後のウイルス学的データの欠測値を補完した場合の感度分析を行った結果，主解析と同様の結果が得られた。また，DAA 3剤 + RBV群内で不均一性を検定した結果，無作為化の4つの層別因子（IL28Bの遺伝子型［CC 対 非CC］及びHCVのジェノタイプ［1a 対 1a以外］）の間で有意な不均一性は認められなかった（p = 0.177）。SVR12 達成率の信頼区間下限値は，すべての部分集団（被験者数が15例未満であったEU 2ヵ国を除く）で事前に規定した非劣性閾値の70%を上回った。

表 2.7.6.62-6. 3-DAA + RBV 群でのウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 473 n/N (%)
SVR12	455/473 (96.2) 95% CI[a]: 94.5, 97.9
無効の理由	
投与期間中の治療不成功	1/473 (0.2)
リバウンド	1/473 (0.2)
十分な抑制に失敗（HCV ウイルス量が LLOQ に未達）	0/473
後観察期 12 週時までに再燃	7/463 (1.5)[b]
治験薬の投与中止	7/473 (1.5)[c]
SVR12 の欠測	3/473 (0.6)
その他	0/473
テラプレビルのヒストリカル SVR 達成率[d]に基づく閾値	
非劣性を示すための閾値	70%
優越性を示すための閾値	80%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 後観察期 12 週時までに再燃した 7 例中, 6 例は GT1a，1 例が GT1b の被験者であった。
c. 治験を中止した 7 例中 2 例は重篤な有害事象，他の被験者は同意の撤回あるいは追跡不能が理由であった。
d. 閾値はテラプレビル ＋pegIFN＋RBV を肝硬変の認められない未治療例に投与した時の SVR に基づいた。
相互参照：Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.1.2.1, Table 14.2__1.1.2.2, Table 14.2__6.1.1, Appendix 16.2__1.1

2） 副次的評価項目

順位付けした 3 つの副次的評価項目はすべて，以下のとおり達成された。

- 治療中の ALT 正常化率は，プラセボ群（15.8%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群（97.0%）で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。
- HCV ジェノタイプ 1a の部分集団における SVR12 達成率は 95.3%（95%信頼区間：93.0%–97.6%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 75%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- HCV ジェノタイプ 1b の部分集団における SVR12 達成率は 98.0%（95%信頼区間：95.8%–100.0%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 84%を上回ったことから，テラプレビル+ pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

以上のとおり，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者において，DAA 3 剤 + RBV の SVR12 達成率（96.2%）の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示され，ITT 集団 473 例のうちウイルス学的治療不成功（治療中の

HCV RNA 量の再増加又は治療後の再燃）が認められた被験者は 8 例（1.7%）のみであった。ジェノタイプ 1a の SVR12 達成率（95.3%）及びジェノタイプ 1b の SVR12 達成率（98.0%）共に，ヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

3） ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，DB 治療期に実薬を投与された 8 例（投与群 A）及び OL 治療期に実薬を投与された 2 例（投与群 B）を解析対象例とした。ベースライン時に認められた，耐性に関連するその他のアミノ酸位置の変異と治療成績との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では D168V 及び R155K，NS5A 領域では M28T 及び Q30R，NS5B 領域では S556G であった。ジェノタイプ 1b 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では Y56H + D168V，NS5A 領域では Y93H，NS5B 領域では S556G であった。ジェノタイプ 1a 感染被験者では，投与中止時に NS3 領域，NS5A 領域及び NS5B 領域のいずれにも耐性関連変異は認められなかった。一方，ジェノタイプ 1b 感染被験者では，ベースライン時に NS3 領域及び NS5B 領域に耐性変異は認められなかったが，NS5A 領域に R30Q を保有しており，また，投与中止時に NS5A 領域に R30Q + Y93H が認められた。

4） 患者報告アウトカムの結果：

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，DAA 3 剤 + RBV 群の被験者のうち，投与終了時に HRQoL，機能又は健康感の著しい低下を認めた被験者は半数未満であった。

（4） 安全性の結果

1） 曝露状況

DB 治療期における治験薬の投与期間を表 2.7.6.62-7 に示す。

投与期間の中央値は各群 84 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群 98%を上回った。

表 2.7.6.62-7. DB 治療期投与期間の要約（日：安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 473	プラセボ N = 158	合計 N = 631
平均 (SD)	83.2 (9.36)	84.0 (5.22)	83.4 (8.51)
中央値	84	84	84
最小値 – 最大値	1 – 93	20 – 89	1 – 93
投与期間(日)			
1 – 15	7 (1.5)	0	7 (1.1)
16 – 30	0	1 (0.6)	1 (0.2)
31 – 45	0	0	0
46 – 60	0	0	0
61 – 75	2 (0.4)	0	2 (0.3)
> 75	464 (98.1)	157 (99.4)	621 (98.4)

相互参照：Table 14.1__6.1

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

DB 治療期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.62-8 に示す。

DAA 3 剤及び RBV 併用時に 1 件以上の有害事象による投与中止率は低く（0.6%），おおむね良好な忍容性を示した。DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群（87.5%）及びプラセボ群（73.4%）の大部分の被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。ただし，DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群共に，そのほとんどは重症度は軽度であった。

DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群でよく見られた有害事象は，疲労（34.5%，28.5%）及び頭痛（33.0%，26.6%）であった。これらの事象の発現率に統計学的に有意な群間差は認められなかった。いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，悪心，そう痒症，不眠症，下痢，無力症，呼吸困難，皮膚乾燥及び貧血であった。これらの事象はいずれも治験責任医師によりおおむね軽度と判断された。

DAA 3 剤 + RBV 群で認められた貧血及び皮膚関連障害（そう痒症，発疹，皮膚乾燥など）については，HCV 感染者を対象とした過去の試験で RBV との関連が報告されている。

OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における有害事象プロファイルは，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者のものと類似していた。よく見られた有害事象は，疲労，頭痛，悪心，不眠症及び下痢であった。

表 2.7.6.62-8. DB 治療期中に 5.0%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 473		 プラセボ N = 158	
有害事象	414	(87.5)	116	(73.4)*
血液およびリンパ系障害				
貧血	25	(5.3)	0	*
胃腸障害				
上腹部痛	29	(6.1)	5	(3.2)
下痢	65	(13.7)	11	(7.0)*
口内乾燥	18	(3.8)	9	(5.7)
消化不良	26	(5.5)	7	(4.4)
悪心	112	(23.7)	21	(13.3)*
嘔吐	24	(5.1)	6	(3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	57	(12.1)	6	(3.8)*
疲労	164	(34.7)	45	(28.5)
易刺激性	25	(5.3)	4	(2.5)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	33	(7.0)	10	(6.3)
上気道感染	22	(4.7)	8	(5.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	36	(7.6)	5	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	23	(4.9)	9	(5.7)
筋肉痛	21	(4.4)	8	(5.1)
神経系障害				
浮動性めまい	38	(8.0)	6	(3.8)
頭痛	156	(33.0)	42	(26.6)
精神障害				
不眠症	66	(14.0)	12	(7.6)*
睡眠障害	24	(5.1)	4	(2.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	35	(7.4)	8	(5.1)
呼吸困難	38	(8.0)	4	(2.5)*
労作性呼吸困難	24	(5.1)	3	(1.9)

表 2.7.6.62-8. DB 治療期中に 5.0%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 473		 プラセボ N = 158	
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	27	(5.7)	1	(0.6)*
そう痒症	80	(16.9)	6	(3.8)*
発疹	51	(10.8)	9	(5.7)

*：$p \leq 0.05$，Fisher の直接確率法により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.3__1.2.1

因果関係の否定できない有害事象

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）の種類は DAA 3 剤 + RBV 群とプラセボ群で類似していたが，発現率は DAA 3 剤 + RBV 群の方が高かった。これらの事象は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 27.9%，プラセボ群 22.2%，以下同順），頭痛（25.6%，20.9%），悪心（21.4%，10.8%），そう痒症（12.7%，3.8%）及び下痢（10.4%，3.8%）であった。治験責任医師により DAA と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$P \leq 0.05$）は，悪心（DAA 3 剤 + RBV 群 21.4%，プラセボ群 10.8%，以下同順），そう痒症（12.7%，3.8%），下痢（10.4%，3.8%），不眠症（9.9%，4.4%），発疹（8.5%，1.3%），無力症（8.5%，2.5%）及び呼吸困難（6.1%，1.3%）であった。

治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 30.4%，プラセボ群 22.8%，以下同順），頭痛（24.5%，20.3%），悪心（19.2%，11.4%），そう痒症（13.7%，3.8%）及び無力症（11.2%，3.2%）であった。RBV と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，悪心（DAA 3 剤 + RBV 群 19.2%，プラセボ群 11.4%，以下同順），そう痒症（13.7%，3.8%），無力症（11.2% ，3.2%），発疹（9.1%，2.5%），下痢（7.8%，3.2%），呼吸困難（7.4%，1.9%），浮動性めまい（6.1%，1.9%）及び貧血（5.3%，0%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

本試験の解析対象期間中（2013 年 11 月 4 日まで）に 1 例が死亡した。本被験者（症例番号 112201，DAA 3 剤 + RBV 群）は，治験薬の最終投与 15 日後に発現した非小細胞肺癌及び縦隔

腫瘤により死亡した。これらの事象は，治験責任医師により DAA 又は RBV との因果関係はないと判断され，喫煙 / タバコ使用によるものと報告された。

(c) 重篤な有害事象

DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群の 10 例（2.1%）で重篤な有害事象が報告された。これらの事象に共通性は見られなかった。このうち，治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された事象が認められた被験者は 2 例（0.4%）のみであった（急性呼吸不全及び低酸素症 1 例，腹痛，悪寒，下痢，悪心，洞性頻脈，心室性期外収縮及び嘔吐 1 例）。別の 1 例（0.2%）に認められた貧血は，RBV のみと関連ありと判断された。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 2 例（1.3%）で重篤な有害事象が報告された。2 例共に，DAA との因果関係はないと判断された。

(d) 中止に至った有害事象

DB 治療期に，各群 0.6%の被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。DAA 3 剤 + RBV 群で治験薬投与を中止した 3 例全員に重篤な有害事象が認められ，このうち 2 例は治験薬と関連ありと判断された。DAA 3 剤 + RBV 群での治験薬の投与中止率が全般的に低かったことから，DAA 3 剤 + RBV の忍容性はおおむね良好であると考えられる。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 3 例（1.9%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され，いずれの事象も治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された。このうち重篤と判断された事象はなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

本試験中に認められた発疹関連事象，ヘモグロビン値及び貧血関連事象，肝機能検査値及び肝臓関連事象，並びにビリルビン関連事象を，アッヴィ社で実施した DAA と RBV の併用によるその他の臨床試験と比較した結果，新たな傾向やそれらの試験と異なる傾向は認められなかった。

DB 治療期に，Company MedDRA Query（CMQ）の「薬剤誘発性発疹」に該当する有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，プラセボ群よりも DAA 3 剤 + RBV 群で高く，発現頻度が高かったのはそう痒症及び発疹であった。MedDRA 標準検索式（SMQ）の「重症皮膚副作用」に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における「薬剤誘発性発疹（CMQ）」の発現率は，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者と同程度であった。

3) 臨床検査値

ベースラインから DB 治療期の最終来院時までのヘモグロビンの平均減少量及びベースライン後にグレード 2 のヘモグロビン値を示した被験者の割合を評価した結果，DAA 3 剤 + RBV 群で

ヘモグロビンの減少が確認された。DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者の 5.8%がベースライン後にグレード 2 のヘモグロビン値を示したが，グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。輸血を受けた被験者はなく，エリスロポエチンを投与された被験者は 1 例のみであった。更に，DAA 3 剤 + RBV 群の平均ヘモグロビン値は，投与終了後 4 週時までにベースライン値付近まで回復した。同様に，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者の 7.7%がグレード 2 のヘモグロビン値を示した。

DAA 3 剤 + RBV 群の 55 例（11.7%）に，ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加が認められたが，黄疸（0.8%）又は黄疸眼（0.6%）の発現率は低かった。総ビリルビン増加により DAA 3 剤 + RBV の投与を中断又は中止した被験者はいなかった。OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における ULN の 2 倍以上の総ビリルビン増加の発現率は，DAA 3 剤 + RBV 群と同程度であった。

DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 4 例（0.9%）において，治療中にグレード 3 の ALT 上昇が認められた。2 例が重篤な薬剤誘発性肝毒性の評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットで Hy's Law quadrant に分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価で Hy's Law の基準に該当しないと判断された。このうち 1 例で ALT 上昇時に経口避妊薬（マーベロン）の投与を中止した後，ALT 値が低下した。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 2 例（1.3%）に，グレード 3 の ALT 上昇が認められた。2 例は eDISH のプロットで Hy's Law quadrant に分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価で Hy's Law の基準に該当しないと判断された。このうち 1 例（閉経女性）でエストロゲンとテストステロンの併用治療を中止し，治験薬の投与を 9 日間中断した後，ALT 値は正常値に回復し，当該被験者は治験薬の投与を完了した。ALT 上昇が認められたすべての被験者が治験薬の投与を完了し，SVR12 を達成した。投与終了時の ALT 上昇はピーク時よりも改善しており，投与終了後 4 週時には正常値又はグレード 1 であった。

臨床的に重要な尿検査値，バイタルサイン又は心電図の結果は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

血漿中トラフ濃度をヒストグラムに示した結果，本試験における ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及び RBV の曝露量は，第 II 相臨床試験の M11-652 試験における曝露量と同程度であり（25%未満の差），ABT-450 の曝露量は M11-652 試験における曝露量よりわずかに（33%）高かった。

(6) 結論

肝硬変を認めない未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したときの SVR12 達成率は 96.2%であり，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒスト

リカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。ITT 集団のうち，治療中又は治療後のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合はわずか 1.7%であった。DAA 3 剤及び RBV 投与時に 1 件以上の有害事象による投与中止率は 0.6%にとどまり，おおむね良好な忍容性を示した。報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び DAA 3 剤 + RBV による過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。

M13-098 試験［初回申請時提出資料］

試験方法

表 2.7.6.61-1.　試験の概要

治験の標題： A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and dasabuvir* Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（76 施設） / オーストラリア，カナダ，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，アイルランド，イタリア，メキシコ，オランダ，ポルトガル，ロシア，スペイン，イギリス，米国 / プエルトリコ	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 11 月 14 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 12 月 03 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 III 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験	
目的： 本試験の主要な目的は，肝硬変を認めないペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir*（DAA 併用投与）を 12 週間投与したときの投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）（投与終了 12 週後の HCV RNA 量が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満）を認めた被験者の割合を，テラプレビル + pegIFN + RBV 投与時のヒストリカル SVR 達成率と比較すること，並びに 12 週間の DAA 併用投与の安全性をプラセボと比較することであった。 本試験の副次的目的は，12 週間の DAA 併用投与がアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）値の正常化に及ぼす影響をプラセボと比較すること，並びに DAA 併用投与が HCV ジェノタイプ 1a 及びジェノタイプ 1b 感染被験者の SVR12 に及ぼす影響と，治療中及び治療後の HCV RNA 量に及ぼす影響（それぞれ治療中のウイルス学的治療不成功及び治療後の再燃から判定）を評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の登録例数は約 400 例であり，394 例（投与群 A 297 例，投与群 B 97 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。投与群 B の 96 例は OL 治療期に実薬を投与された。	

診断と主要な組み入れ基準：

BMI 18 kg/m^{2}以上，38 kg/m^{2}未満で，HCV に感染している既治療の成人患者（18 歳以上，70 歳以下）を本試験の対象とした。女性の場合は，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は妊娠可能であるが，治験薬の投与期間中は 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV 感染を除き，全身状態が良好であることとした。更に，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回ることを条件とし，スクリーニング前 24 ヵ月以内若しくはスクリーニング時の肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである（例えば，Metavir スコア ≤ 3 又は Ishak スコア ≤4）又はフィブロテスト®スコアが 0.72 以下で Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板数の比）が 2 以下である，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である患者を登録した。

治験方法：

本試験は，肝硬変を認めない既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，RBV 併用下での ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 併用投与を評価する第 III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験であった。

約 80 施設において，DB 治療期に，約 400 例の既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を投与群 A 又は投与群 B に 3：1 の比で無作為に割付けた。

- 投与群 A：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した（DAA 3 剤 + RBV）。
- 投与群 B：ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV のプラセボを 12 週間投与後，ABT-450/r/ABT-267 150 / 100 / 25 mg 1 日 1 回 + dasabuvir* [redacted]mg 1 日 2 回 + RBV を 12 週間投与した。

RBV は，各国の添付文書に従い，被験者の体重に応じて 1 日 1000 mg 又は 1200 mg を 2 回に分けて投与した（例：体重 75 kg 未満 = 1000 mg/日を 1 日 2 回投与，体重 75 kg 以上 = 1200 mg/日を 1 日 2 回投与）。

本試験は，DB 治療期，OL 治療期（プラセボ群に割付けられた被験者）及び後観察期（実薬投与を受けた全被験者）の 3 期からなり，試験期間は最長 72 週間とした（最長 35 日間のスクリーニング期は含まない）。

pegIFN/RBV に対する反応を以下の定義に従って分類した。

- 無反応例：
  - HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 12 週間以上投与したが，投与 12 週時（投与 10 週後から 16 週後）の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ 国際単位（以下「IU」）/mL 未満であった被験者。
  - HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 4 週間以上投与したが，投与 4 週時（投与 25 日後以降）の HCV RNA 量の減少が 1 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者。
- 部分反応例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 20 週間以上投与し，投与 12 週時（投与 10 週後から 16 週後）の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上であったが，投与終了時に HCV RNA が検出可能であった被験者。
- 再燃例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV を 36 週間以上投与し，投与終了時以降に HCV RNA が検出不能となったが，投与終了後 52 週間以内に HCV RNA 量が検出可能となった被験者。

治験方法（続き）：

DB 治療期中は，前治療 pegIFN/RBV に対する反応の分類（無反応例，部分反応例又は再燃例）及び HCV サブジェノタイプ（1a 対 1a 以外）を層別因子として無作為割付けを行った。治療困難と予想される無反応例集団において適切な再現性が得られるよう，前治療 pegIFN/RBV の再燃例の登録例数を最大で 120 例とし，前治療 pegIFN/RBV の部分反応例 + 再燃例の総登録例数を最大で 300 例とした。

プラセボ群に割付けられた被験者には，DB 治療期終了後に 12 週間，非盲検下で実薬を投与した。また，実薬を投与された全被験者を対象に，投与終了後 48 週間にわたり，安全性，HCV RNA 量，耐性ウイルス変異株の出現や持続性及び患者報告アウトカム（以下「PRO」［プラセボ群については，OL 期及び後観察期は不要］）の評価結果を調査した。

本試験では，最初に実薬投与群に割付けられた被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を早期中止し，かつ，最初にプラセボ群に割付けられた被験者が OL 治療期に 12 週間の実薬投与を完了したか，治験薬の投与を早期中止した時点で主解析を実施した。また，OL 治療期に実薬を投与された被験者が投与終了後 12 週時まで完了したか，本試験を中止した時点（ただし，120 日安全性アップデート［120-day Safety Update］の報告対象期間中）で追加解析を実施する予定であった。投与終了後 48 週時までに収集した残りのデータはすべて，試験終了時解析で要約した。

安全性は，試験期間をとおしてデータモニタリング委員会が評価した。また，DB 治療期をとおして有効性評価を実施し，DAA 3 剤 +RBV の投与完了後に再燃を認めた被験者の割合が無反応例又は部分反応例の 50%以上に達しているかを確認した。50%以上に達した場合，治験薬を投与中の被験者における投与期間を 24 週間に延長するか否かを決めることとしたが，投与延長基準には該当しなかった。

また，個々の被験者について，ウイルス学的中止基準への該当を評価した。ウイルス学的中止基準に該当した場合（すなわち，ウイルス学的治療不成功が確認された場合），治験責任医師及び治験依頼者に連絡して当該被験者の盲検を解除し，治験薬の投与を中止することとした。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	製造	投与経路	剤形	含量	バルクロット番号
ABT-450/r/ABT-267	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	75 mg/ 50 mg/ 12.5 mg	[redacted]
ABT-450/r/ ABT-267 プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
dasabuvir*	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	[redacted]mg	[redacted]
dasabuvir* プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	錠剤	0 mg	[redacted]
RBV 錠	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
RBV カプセル	Abbott/AbbVie[b] 用に [redacted] がカプセル封入	経口	[redacted]カプセル剤	200 mg	[redacted]
カプセル封入した RBV プラセボ	Abbott/AbbVie	経口	[redacted]カプセル剤	0 mg	[redacted]

a 試験期間中，[redacted] が [redacted] 及び [redacted] に対して製造した。[redacted] は [redacted] を買収した。

b RBV 剤は市販品を使用した（[redacted] 製：lots [redacted] 及び [redacted]，[redacted] 製：lots [redacted] 及び [redacted] を封入に使用した）。

治療期間：

DB 治療期に，RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* 又はこれらと識別不能なプラセボを 12 週間併用投与した。DB 治療期にプラセボ群に割付けられた被験者には，OL 治療期に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

対照薬としてプラセボを上記のとおり用いた。

評価基準：

有効性：

各治療期及び後観察期中のすべての来院時に，HCV RNA 量（単位：IU/mL）を測定した。

ウイルス学的耐性：

SVR を達成しなかった被験者について次の評価を行い，表に要約した。

1）ベースライン時に，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された耐性に関連するアミノ酸位置の変異を適切なプロトタイプの参考アミノ酸配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団及び / 又はクローンのヌクレオチド配列により確認された各アミノ酸位置の変異をベースライン時の配列及び適切なプロトタイプの参考アミノ酸配列と比較した。

患者報告アウトカム：

HCV 患者用の患者報告アウトカム（以下「HCV-PRO」）評価ツールを用いて，疾患特異的な機能及び福祉の変化を評価した。健康状態については，5 項目，5 段階の質問に回答する EuroQol 調査票（以下「EQ-5D-5L」）を用いて効用値を算出した。全般的な健康関連の生活の質（以下「HRQoL」）については，非疾患特異的な HRQoL 評価尺度である SF-36®のバージョン 2（以下「SF-36v2」）を用いて評価した。

薬物動態：

投与群 A の被験者を対象に，DB 治療期中の各来院時に採取した検体を用いて，ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物 M1，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を測定した。治験薬の最終投与日時も記録した。

安全性：

有害事象，身体的所見，臨床検査値，12 誘導心電図及びバイタルサインに基づき安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

有効性：

有効性の主要評価項目は以下のとおりとした。

- SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 群の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性。95%信頼区間の下限値が 60%を上回った場合，非劣性が示されたとした。
- SVR12：DAA 3 剤 ＋RBV 群の，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性。95%信頼区間の下限値が 70%を上回った場合，優越性が示されたとした。

以下の仮説については，intent-to -treat（以下「ITT」）集団のうち実薬投与群（投与群 A）に割付けられた被験者を対象に検定した。既治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者における ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + RBV の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して非劣性又は優越性を示すとの仮説を検定するため，SVR12 を達成した被験者の割合とその両側 95%信頼区間を百分率（%）及び分散で算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて推定した。ABT-450/r/ABT-267 + dasabuvir* + RBV の信頼区間下限値が 60%を上回った場合，肝硬変を認めない既治療の HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性が示されたとし，同様に，信頼区間下限値が 70%を上回った場合，優越性が示されたとした。

有効性の副次的評価項目について以下の順で固定順検定を行った。

1. 治療中の ALT 正常化率を投与群 A と投与群 B の間で比較。
2. 投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効（SVR12）：HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 65%を上回った場合に，優越性が示されたとした。
3. SVR12：HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における，テラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する投与群 A の優越性。信頼区間下限値が 77%を上回った場合に，優越性が示されたとした。

統計手法（続き）：

有効性（続き）：

ITT 集団のうちベースライン時の ALT 値が基準値上限（以下「ULN」）を上回った全被験者を対象に，ALT 正常化率（DB 治療期の最終評価時の ALT 値が ULN 以下であった被験者の割合）を算出した。DB 治療期の最終来院時に ALT 正常化を達成した被験者の割合が，プラセボ群よりも実薬投与群で高いとの仮説の検定は，Fisher の直接確率法を用いて群間比較した。有意水準 0.05 以下で実薬投与群の優越性が検証された場合，DAA 併用投与は，本評価項目について成功とした。既治療の HCV ジェノタイプ 1a 感染被験者における投与群 A の SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検定するため，SVR12 を達成した被験者の割合と，二項分布の正規近似を用いたその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間下限値が 65%を上回った場合，DAA 併用投与は，本評価項目について成功とした。投与群 A の既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者における SVR12 達成率が，本試験と同様の被験者集団におけるテラプレビル ＋pegIFN＋RBV のヒストリカル SVR 達成率に対して優越性を示すとの仮説を検定するため，SVR12 を達成した被験者の割合と，二項分布の正規近似を用いたその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間下限値が 77%を上回った場合，DAA 併用投与は，本評価項目について成功したとした。

ウイルス学的耐性：

実薬投与後に SVR を達成できず，主要解析でウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）とされた被験者について，ウイルス学的耐性に関する次の解析を行った。すなわち，理由を問わず，SVR を達成できなかった全被験者を対象に，1）ベースライン時に，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された耐性に関連するアミノ酸位置の変異を適切なプロトタイプの参考アミノ酸配列と比較した。2）ベースライン後の評価時点で，母集団のヌクレオチド配列決定により確認された変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較した。3）母集団の塩基配列決定で最も高頻度に認められたアミノ酸変異及び同じサブジェノタイプに感染している 2 例以上の被験者から採取した分離株で出現又は増加が認められたアミノ酸変異を要約した。

患者報告アウトカム：

探索的な解析として，非疾患特異的な HRQoL，HCV 特異的な機能及び福祉，並びに健康状態に関する効用値の変化をそれぞれ SF-36v2，HCV-PRO 及び EQ-5D-5L により測定した。SF-36v2 及び HCV-PRO は適宜，コンポーネント・サマリースコア / 総スコアを用いて解析した。EQ-5D-5L は，HRQoL スコアと視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアを用いて解析した。各 PRO 指標のベースラインからの変化量を集計し，投与群を要因，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて投与群間で比較した。

また，HCV-PRO の総スコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコアについて，ベースラインから DB 治療期の最終来院時までの減少量が臨床的に重要な最小の差（以下「MID」）に達しなかった被験者数とその割合を算出し，投与群間で比較した。HCV-PRO の総スコア及び EQ-5D-5L の HRQoL スコアの MID は，SF-36 v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコアの減少量（5 点）をアンカー（anchor）とした受信者操作特性曲線に基づいた。

薬物動態：

DB 治療期に実薬投与を受けた被験者（投与群 A）を対象に，最終投与時点の各被験者の ABT-450，リトナビル，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物 M1，ABT-267 及び RBV の血漿中濃度を表に示した。

安全性：

各群で有害事象が報告された被験者数とその割合を ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 16.0）の器官別大分類別及び基本語別に表にまとめ，Fisher の直接確率法により DB 治療期中の実薬投与群とプラセボ群の間で比較した。別の表では，各群で有害事象（MedDRA 用語）が報告された被験者数を重症度別（軽度，中等度又は高度）及び治験薬との因果関係別に示した。臨床検査値及びバイタルサインのベースラインから DB 治療期中の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し，投与群を要因とする分散分析を用いて投与群間で比較した。また，臨床的に意味のあるものと判断する（以下「PCS」）臨床検査値及びバイタルサインの基準を事前に設定し，同基準に合致する結果を示した被験者を特定した。DB 治療期中に同基準に合致した被験者の割合を Fisher の直接確率法により投与群間で比較した。

成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.61-2 に要約する。

計 562 例がスクリーニング検査を受け，このうち 167 例がスクリーニング脱落例とされた。スクリーニングでの主な脱落理由は，組み入れ基準違反（91.6%）であった。したがって，76 施設において 395 例が登録された。治験薬を 1 回以上投与された被験者 394 例のうち，DB 治療期に治験薬の投与を中止した被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 5 例（1.7%）及びプラセボ群で 1 例（1.0%）であった。DB 治療期中の主な投与中止理由は，有害事象（DAA 3 剤 + RBV 群 3 例［1.0%］，プラセボ群は該当例なし）であった。ウイルス学的治療不成功により，DB 治療期中に治験薬の投与を中止した被験者はいずれの群でもいなかった。ホルモン避妊法の中止を拒否した / 中止できなかった結果，「その他」の理由で治験薬の投与を中止した女性被験者はいなかった。

表 2.7.6.61-2. 被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

		DB 治療期			OL 治療期			試験全体		
投与群	無作為化	投与	完了	中止	投与	完了	中止	完了	中止	継続中[a]
3-DAA + RBV	297	297	292	5	NA	NA	NA	0	6	291
プラセボ	98[b]	97	96	2[b]	96	94	2	0	2[b]	96
合計	395	394	388	7	96	94	2	0	8	387

NA = 該当なし

a. 後観察期間として継続中

b. 治験薬の投与を受けなかった 1 例を含む。

相互参照：Table 14.1__1.1

OL 治療期に非盲検下で実薬を 1 回以上投与された被験者を，OL 治療期解析対象集団（以下「OL 集団」）とした（N = 96）。OL 集団の 2 例が DAA 3 剤 + RBV の投与を中止した。

DAA 3 剤 + RBV 群の 21 例（7.1%）及びプラセボ群の 2 例（2.1%）が，投与終了前に盲検を解除された。大部分の被験者における盲検解除の理由は，治験実施計画書の毒性管理規定で定められたとおり，治験実施計画書に従ってヘモグロビン値の変動を管理する必要が生じたためであった。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，ITT 集団とした（N = 394）。ITT 集団から収集したデータは，無作為に割付けられた投与群別に示した。有効性の解析は ITT 集団を対象に実施し，無作為に割付けられた投与群別に結果を示した。

OL 治療期に非盲検下で実薬を 1 回以上投与された被験者を，OL 集団とした（N = 96）。OL 治療期及びそれ以降に収集したデータの解析はすべて，OL 集団を対象に実施した。

無作為化後に盲検下で治験薬を 1 回以上投与された全被験者を，安全性解析対象集団とした。安全性及び人口統計学的特性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施し，割付けられた投与群と異なる場合であっても，DB 治療期に実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

すべての被験者が割付けられた治験薬を投与されたため，安全性解析対象集団は ITT 集団と一致した。中止理由を表 2.7.6.61-3 に示す。

表 2.7.6.61-3. DB 治療期及び OL 治療期に治験薬の投与を中止した理由の要約（安全性解析対象集団）

	N (%)			
	DB 治療期			OL 治療期
	3-DAA + RBV N = 297	プラセボ N = 97	合計 N = 394	3-DAA + RBV N = 96
治験薬の中止	5 (1.7)	1 (1.0)	6 (1.5)	2 (2.1)
理由				
有害事象	3 (1.0)	0	3 (0.8)	1 (1.0)
ウイルス学的治療不成功	0	0	0	0
被験者の投薬不順守	0	0	0	1 (1.0)
同意の撤回 [a]	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)	0
追跡不能	0	0	0	0
その他	1 (0.3) [b]	0	1 (0.3)	0

a. 3-DAA + RBV 群での被験者による判断及びプラセボ群でのエイズ患者での治験薬の服薬の拒否を含む。
b. 被験者の個人的理由により予定されたスケジュールでの来院が不可能となった。
相互参照：Table 14.1__1.2.1.1, Table 14.1__1.2.1.3, Appendix 16.2__1.1

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.61-4 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.61-5 に示す。

1) 人口統計学的特性

全体の 90.1%の被験者が白人であり，32 例（8.1%）が黒人，25 例（6.3%）がヒスパニック系又はラテン系であった。被験者全体の 57.6%が男性であり，全体の平均年齢は 52.5 歳であった。年齢（$P = 0.005$），年齢層（65 歳未満又は 65 歳以上，$P = 0.040$）及び誕生年（$P = 0.045$）に，統計学的に有意な群間差が認められた。平均年齢は，DAA 3 剤 + RBV 群で 51.7 歳，プラセボ群で 54.9 歳であり，65 歳以上の被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群（6.7%）よりもプラセボ群（13.4%）で高かった。その他のベースラインの人口統計学的特性はいずれも両群で類似していた。

表 2.7.6.61-4. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV	プラセボ	合計	p 値
性別, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.330
女性	130 (43.8)	37 (38.1)	167 (42.4)	
男性	167 (56.2)	60 (61.9)	227 (57.6)	
人種, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.584
白人	269 (90.6)	86 (88.7)	355 (90.1)	
黒人/アフリカ系米国人	22 (7.4)	10 (10.3)	32 (8.1)	
アジア人	6 (2.0)	0	6 (1.5)	
混血	0	1 (1.0)	1 (0.3)	
民族, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.130
ヒスパニック系/ラテン系	22 (7.4)	3 (3.1)	25 (6.3)	
上記以外	275 (92.6)	94 (96.9)	369 (93.7)	
年齢, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.080
< 55 歳	159 (53.5)	42 (43.3)	201 (51.0)	
≥ 55 歳	138 (46.5)	55 (56.7)	193 (49.0)	
年齢, n (%)	N = 297	N = 97	N = 394	0.040*
< 65 歳	277 (93.3)	84 (86.6)	361 (91.6)	
≥ 65 歳	20 (6.7)	13 (13.4)	33 (8.4)	
年齢, 歳	N = 297	N = 97	N = 394	0.005*
平均 ± SD	51.7 ± 10.26	54.9 ± 8.46	52.5 ± 9.93	
中央値	54.0	56.0	54.0	
最小値 – 最大値	19.0 – 71.0	30.0 – 69.0	19.0 – 71.0	
体重, kg	N = 297	N = 97	N = 394	0.977
平均 ± SD	77.6 ± 15.04	77.7 ± 15.01	77.6 ± 15.01	
中央値	77.0	76.0	76.5	
最小値 – 最大値	44.7 – 127.0	45.0 – 122.5	44.7 – 127.0	

カテゴリカル変数（性別，人種，民族，年齢の分布）は χ^2 検定，連続変数（年齢，体重）は一元配置分散分析で p 値を求めた。

*：$p \leq 0.05$.

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.2.1

投与群 B のうち OL 治療期に移行しなかった被験者は 1 例のみであったため，OL 集団の人口統計学的特性は DB 治療期にプラセボを投与された被験者とおおむね類似していた。

2) ベースラインの疾患特性

HCV のジェノタイプは，被験者全体の 58.4%が 1a，41.4%が 1b であった。ベースラインの疾患特性は 2 群間でよく均衡していた。IL28B の遺伝子型は，10.4%の被験者が CC，68.5%が CT，21.1%が TT であった。したがって，89.6%の被験者が CC 以外の遺伝子型であった。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は 6.55（4.61–7.70）$\log_{10}$ IU/mL であり，統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.61-5. ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群			
	3-DAA + RBV N = 297	プラセボ N = 97	合計 N = 394	p 値
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)				
1a	173 (58.2)	57 (58.8)	230 (58.4)	0.848
1b	123 (41.4)	40 (41.2)	163 (41.4)	
その他 [a]	1 (0.3)	0	1 (0.3)	
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	34 (11.4)	7 (7.2)	41 (10.4)	0.468
CT	200 (67.3)	70 (72.2)	270 (68.5)	
TT	63 (21.2)	20 (20.6)	83 (21.1)	
ベースラインの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)				
平均 (SD)	6.55 (0.54)	6.52 (0.48)	6.55 (0.52)	0.605
中央値	6.66	6.55	6.64	
最小値 – 最大値	4.61 – 7.70	5.20 – 7.55	4.61 – 7.70	
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	42 (14.1)	9 (9.3)	51 (12.9)	0.215
≥ 800000 IU/mL	255 (85.9)	88 (90.7)	343 (87.1)	
ベースラインの IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	199 (72.1)	70 (73.7)	269 (72.5)	0.766
≥ 600 ng/L	77 (27.9)	25 (26.3)	102 (27.5)	
欠測	21	2	23	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)				
< 3	173 (75.5)	55 (77.5)	228 (76.0)	0.741
≥ 3	56 (24.5)	16 (22.5)	72 (24.0)	
欠測	68	26	94	
糖尿病の病歴				
あり	14 (4.7)	4 (4.1)	18 (4.6)	0.809
なし	283 (95.3)	93 (95.9)	376 (95.4)	
うつ病あるいは双極性障害の病歴				
あり	68 (22.9)	13 (13.4)	81 (20.6)	0.045*
なし	229 (77.1)	84 (86.6)	313 (79.4)	

カテゴリカル変数（HC 遺伝子型/サブタイプ, IL28B 遺伝子型, ベースラインの HCV RNA 量のカテゴリカル変数, ベースラインの IP-10, ベースラインの HOMA-IR, 糖尿病の病歴, うつ病あるいは双極性障害の病歴）は χ^2 検定で，連続変数（ベースラインの HCV RNA レベルの連続データ）一元配置分散分析で p 値を求めた。

*：$p \leq 0.05$.

a. COVANCE において HCV ジェノタイプ 1 であることは同定できたが，HCV1 のサブタイプの同定は不能であった。

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2.1

OL 集団のベースライン特性もおおむね類似していた。

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目である SVR12 達成率の既存対照に対する DAA 3 剤 + RBV の非劣性については，DAA 3 剤 + RBV 群の 297 例中 286 例（96.3%）が達成した（95%信頼区間：94.1%–98.4%）。信頼区間下限値は，非劣性閾値である 60%及び優越性閾値である 70%のいずれも上回った。したがって，いずれの主要評価項目も達成された。ITT 解析対象例とされた 297 例のうち，ウイルス学的治療不成功が認められた被験者（いずれも治療後の再燃）の割合はわずか 2.4%であった。

表 2.7.6.61-6. 3-DAA + RBV 投与群でのウイルス学的反応（SVR12）（ITT 集団）

	3-DAA + RBV N = 297 n/N (%)
SVR12	286/297 (96.3) 95% CI[a]: 94.1, 98.4
無反応の理由	
治験薬投与中の治療不成功	0/297
リバウンド	0/297
十分な抑制に失敗	0/297
後観察期 12 週時までの再燃	7/293 (2.4)
治験薬の投与中止	4/297 (1.3)
SVR12 の欠測	0/297
その他	0/297
テラプレビルのヒストリカル SVR 達成率[b]に基づく閾値	
非劣性を示すための閾値	60%
優越性を示すための閾値	70%

a. 二項分布の正規近似により算出した。
b. 閾値は肝硬変の認められない pegIFN/RBV 既治療患者にテラプレビル + pegIFN + RBV を投与した時の SVR 達成率を基準とした。

相互参照：Table 14.2__1.1.1, Table 14.2__1.1.2.1

2) 副次的評価項目

投与後の有効性データの欠測値を補完した場合の感度分析を行った結果，主解析と同様の結果が得られた。また，DAA 3 剤 + RBV 群内で不均一性を検定した結果，無作為化の層別因子である前治療 pegIFN/RBV に対する反応性（無反応例，部分反応例及び再燃例）及び HCV サブジェノタイプ（1a 対 1a 以外）の間で有意な不均一性は認められなかった（p = 0.573）。SVR12 達成率の信頼区間下限値は，事前に規定したすべての部分集団で事前に規定した非劣性閾値の 60%を上回った。

順位付けした 3 つの副次的評価項目はすべて，以下のとおり達成された。

- 治療中の ALT 正常化率は，プラセボ群（12.8%）よりも DAA 3 剤 + RBV 群に割付けられた被験者（96.9%）で統計学的に有意に高かった。
- HCV ジェノタイプ 1a の部分集団における SVR12 達成率は 96.0%（95%信頼区間：93.0%–98.9%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 65%を上回ったことから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。
- HCV ジェノタイプ 1b の部分集団における SVR12 達成率は 96.7%（95%信頼区間：93.6%–99.9%）であった。信頼区間下限値が事前に規定した閾値の 77%を上回ったこ

とから，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

以上のとおり，肝硬変を認めない pegIFN/RBV 既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者において，DAA 3 剤 + RBV の SVR12 達成率（96.3%）の，テラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示され，全 ITT 解析対象例のうちウイルス学的治療不成功が認められた被験者（いずれも治療後の再燃）の割合はわずか 2.4%であった。ジェノタイプ 1a の SVR12 達成率（96.0%）及びジェノタイプ 1b の SVR12 達成率（96.7%）共に，本試験と同じ HCV サブジェノタイプの感染被験者におけるテラプレビルを中心とした既存対照のヒストリカル SVR 達成率に対する優越性が示された。

前治療 pegIFN/RBV に対する反応別にみた SVR12 達成率は，無反応例で 95.2%，部分反応例で 100%，再燃例で 95.3%であった。

3） ウイルス学的耐性の結果

PVF 集団を対象とした耐性の解析では，DB 治療期に実薬を投与された 7 例（投与群 A）を解析対象例とした。投与群 B では，本試験における PVF の定義を満たした被験者はいなかった。ベースライン時に認められた，耐性に関連するその他のアミノ酸位置の変異と治療成績との間に明らかな関連性は認められなかった。PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者において，治療不成功の時点で保有率の高かった変異は，NS3 領域では D168V，NS5A 領域では M28V 及び Q30R，NS5B 領域では S556G であった。PVF 集団のジェノタイプ 1a 感染被験者 5 例中 3 例では，治療不成功の時点で NS5B 領域に耐性関連変異は認められなかった。治療不成功の時点で耐性関連変異が認められたジェノタイプ 1b 感染被験者 1 例における主な変異は，NS3 領域では Y56H 及び D168A，NS5A 領域では Y93H，NS5B 領域では C316N + S556G であった。ジェノタイプ 1a 感染被験者の投与中止例では，投与中止時に NS3 領域及び NS5B 領域に耐性関連変異は認められなかったが，NS5A 領域に M28V 及び Q30R が認められた。

4） 患者報告アウトカムの結果

SF-36v2 の精神的側面と身体的側面のサマリースコア，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び HCV-PRO の総スコアを評価した結果，DAA 3 剤 + RBV 群に割付けられた被験者のうち，投与終了時に HRQoL，機能又は福祉の著しい低下を認めた被験者は半数未満であった。

（4） 安全性の結果

1） 曝露状況

DB 治療期における治験薬の投与期間を表 2.7.6.61-7 に示す。

投与期間の中央値は DAA 3 剤 + RBV 群で 84 日，プラセボ群で 85 日であり，投与期間が 75 日を超えた被験者の割合は各群 97%を上回った。

表 2.7.6.61-7. DB 治療期における投与期間（日）（安全性解析対象集団）

	3-DAA + RBV N = 297	プラセボ N = 97	合計 N = 394
平均 (SD)	83.7 (6.67)	83.5 (8.65)	83.7 (7.20)
中央値	84	85	84
最小値 – 最大値	3 – 88	5 – 88	3 – 88
投与期間 (日)			
1 – 15	1 (0.3)	1 (1.0)	2 (0.5)
16 – 30	1 (0.3)	0	1 (0.3)
31 – 45	1 (0.3)	0	1 (0.3)
46 – 60	0	1 (1.0)	1 (0.3)
61 – 75	1 (0.3)	0	1 (0.3)
> 75	293 (98.7)	95 (97.9)	388 (98.5)

相互参照：Table 14.1__6.1

2） 有害事象

（a） 有害事象の概要

全有害事象

DB 治療期においていずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.61-8 に示す。

DAA 3 剤及び RBV 併用時の有害事象による投与中止率は低く（1.0%），おおむね良好な忍容性を示した。DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群（91.2%）及びプラセボ群（82.5%）の大部分の被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。ただし，両群共に，その重症度はほとんどが軽度であった。

DAA 3 剤 + RBV 群及びプラセボ群で多く認められた有害事象の上位 2 つは，頭痛（36.4%，35.1%）及び疲労（33.3%，22.7%）であった。これらの事象の発現率に統計学的に有意な群間差は認められなかった。いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象は，そう痒症，嘔吐及び貧血であった。

OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における有害事象プロファイルは，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者のものと類似していた。よく見られた有害事象は，頭痛，疲労，無力症，呼吸困難，悪心，咳嗽，そう痒症及び不眠症であった。

表 2.7.6.61-8. DB 治療期においていずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 297		 プラセボ N = 97	
有害事象	271	(91.2)	80	(82.5)*
血液およびリンパ系障害				
貧血	16	(5.4)	0	*
胃腸障害				
上腹部痛	16	(5.4)	6	(6.2)
便秘	4	(1.3)	6	(6.2)*
下痢	39	(13.1)	12	(12.4)
消化不良	17	(5.7)	3	(3.1)
悪心	60	(20.2)	17	(17.5)
嘔吐	20	(6.7)	0	*
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	47	(15.8)	11	(11.3)
疲労	99	(33.3)	22	(22.7)
易刺激性	16	(5.4)	8	(8.2)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	21	(7.1)	5	(5.2)
代謝および栄養障害				
食欲減退	20	(6.7)	2	(2.1)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	19	(6.4)	7	(7.2)
背部痛	15	(5.1)	3	(3.1)
筋肉痛	23	(7.7)	10	(10.3)
神経系障害				
浮動性めまい	26	(8.8)	5	(5.2)
味覚異常	10	(3.4)	5	(5.2)
頭痛	108	(36.4)	34	(35.1)

表 2.7.6.61-8. DB 治療期においていずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	投与群, n (%) 3-DAA + RBV N = 297		 プラセボ N = 97	
精神障害				
抑うつ気分	5	(1.7)	5	(5.2)
不眠症	42	(14.1)	7	(7.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	32	(10.8)	5	(5.2)
呼吸困難	37	(12.5)	10	(10.3)
労作性呼吸困難	12	(4.0)	5	(5.2)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	22	(7.4)	3	(3.1)
そう痒症	41	(13.8)	5	(5.2)*
全身性そう痒症	11	(3.7)	5	(5.2)
発疹	26	(8.8)	6	(6.2)

*：$p \leq 0.05$，Fisher の直接確立法により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.3__1.2.1

<u>因果関係の否定できない有害事象</u>

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）の種類は両群で類似していたが，発現率はおおむね DAA 3 剤 + RBV 群の方がプラセボ群より高かった。これらの事象は，頭痛（DAA 3 剤 + RBV 群 30.0%，プラセボ群 28.9%，以下同順），疲労（24.9%，16.5%），悪心（19.2%，13.4%），無力症（14.5%，10.3%），不眠症（11.8%，6.2%）及びそう痒症（11.1%，3.1%）であった。治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方が統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）はそう痒症のみであった。

治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，頭痛（DAA 3 剤 + RBV 群 24.6%，プラセボ群 22.7%，以下同順），疲労（30.6%，17.5%），悪心（15.8%，13.4%），無力症（14.5%，11.3%），呼吸困難（10.8%，9.3%）及びそう痒症（10.8%，3.1%）であった。RBV と因果関係があると判断され，かつ，いずれかの群で発現率が 5.0%以上であった有害事象のうち，DAA 3 剤 + RBV 群での発現率の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった事象（$p \leq 0.05$）は，疲労（DAA 3 剤 + RBV 群 30.6%，プラセボ群 17.5%，以下同順），そう痒症（10.8%，3.1%）及び貧血（5.4%，0%）であった。

(b) 死亡に至った有害事象

試験期間中，死亡例は認められなかった。

(c) 重篤な有害事象

DB 治療期に，DAA 3 剤 + RBV 群の 6 例（2.0%）及びプラセボ群の 1 例（1.0%）から重篤な有害事象が報告された。報告された事象に共通性は見られなかった。

治験責任医師により DAA と因果関係があると判断された重篤な有害事象は，DAA 3 剤 + RBV 群の 1 例（0.3%）に認められた 1 件（基本語：脳血管発作）のみであった。2 例（0.7%）に認められた重篤な有害事象（基本語：脳血管発作及び急性腎不全）は，治験責任医師により RBV と因果関係があると判断された。

また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 3 例（3.1%）から重篤な有害事象が報告された。このうち 2 件（胆管結石及び尿管結石）は，治験責任医師及びアッヴィ社により DAA との因果関係はないと判断されたが，尿管結石により治験薬の投与が中断された。残り 1 件（血管浮腫）は DAA 及び RBV と因果関係があると判断され，治験薬の投与が中止された。

(d) 中止に至った有害事象

DB 治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は，DAA 3 剤 + RBV 群で 3 例（1.0%），プラセボ群では該当例はいなかった。このうち重篤と判断された事象は 1 件（急性腎不全）のみであり，2 例以上で治験薬の投与中止に至った特定の有害事象（基本語）は認められなかった。また，OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された 1 例（1.0%）において，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（血管浮腫）が認められた。その他に，OL 治療期中に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。DB 治療期又は OL 治療期を問わず，DAA 3 剤 + RBV 投与時に投与中止率（1.0%）が低かったことから，DAA 3 剤 + RBV の忍容性はおおむね良好であると考えられる。

(e) 特に注目すべき有害事象

本試験中に認められた発疹関連事象，ヘモグロビン値及び貧血関連事象，肝機能検査値及び肝臓関連事象，並びにビリルビン関連事象を，アッヴィ社で実施した DAA と RBV の併用によるその他の臨床試験と比較した結果，新たな傾向や異なる傾向は認められなかった。

DB 治療期に，Company MedDRA Query（CMQ）の「薬剤性発疹」に該当する有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，DAA 3 剤 + RBV 群とプラセボ群で同程度であり，よく見られた「薬剤誘発性発疹」はそう痒症及び発疹であった。これらの事象のほとんどは軽度であり，MedDRA 標準検索式（SMQ）の「重症皮膚副作用」に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。OL 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者における「薬剤誘発性発疹（CMQ）」の発現率は，DB 治療期に DAA 3 剤 + RBV を投与された被験者と同程度であった。

3) 臨床検査値

ベースラインからDB治療期の最終来院時までのヘモグロビンの平均減少量（-25.2 g/L）から，DAA 3剤 + RBV群でヘモグロビンの減少が認められた。DB治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された被験者の4.7%がベースライン後にグレード2，1例がグレード3のヘモグロビン値を示し，グレード4のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。貧血の発現率もヘモグロビン値異常と同様に低かった（5.4%）。輸血を受けた及びエリスロポエチンを投与された被験者はいなかった。更に，DAA 3剤 + RBV群の平均ヘモグロビン値は，投与終了後4週時までにベースライン値付近まで回復した。同様に，OL治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された被験者の2.1%がグレード2のヘモグロビン値を示した。

ビリルビンについては，DAA 3剤 + RBV群の2.4%の被験者に，ULNの3倍を超える総ビリルビン増加が認められたが，黄疸（2.0%）又は強膜黄疸（0.3%）の発現率は低かった。総ビリルビン増加によりDAA 3剤 + RBVの投与を中断又は中止した被験者はいなかった。同様にOL治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された被験者でも，ULNの3倍を超える総ビリルビン増加の発現率は5.2%と低かった。

DB治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された5例（1.7%）において，治療中にグレード3以上のALT上昇が認められ，このうち2例では，ホルモン配合剤の経口避妊薬（Eugynon）の投与中止後にALT値が正常値まで回復した。3例が重篤な薬物肝毒性の評価（evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity，以下「eDISH」）のプロットでHy's Law quadrantに分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価でHy's Lawの基準に該当しないと判断された。このうち2例は，ALT値が正常範囲まで回復し，治験薬の投与を完了した。残り1例は，有害事象のトランスアミナーゼ上昇により治験薬の投与を中止した。中止時のALT値はピーク時より低く，ビリルビン値は正常範囲まで回復していた。治験薬の投与中止後193日目に追加検査を行った結果，ALT値及び総ビリルビン値は正常範囲内であった。また，OL治療期にDAA 3剤 + RBVを投与された3例（3.1%）に，グレード3以上のALT上昇が認められた。2例はeDISHのプロットでHy's Law quadrantに分類されたが，いずれの症例も，盲検化された外部肝機能評価委員会による評価でHy's Lawの基準に該当しないと判断された。

臨床的に意味のある尿検査値，バイタルサイン又は心電図は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

ヒストグラムに示した結果，本試験におけるHCV既治療例でのABT-450，ABT-267，リトナビル，dasabuvir* 及びRBVの曝露量は，第III相試験のM11-646試験におけるHCV未治療例での曝露量と同程度であった（20%未満の差）。

(6) 結論

肝硬変を認めない既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間併用投与したときの SVR12 達成率は 96.3%であり，肝硬変を認めない成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者におけるテラプレビル + pegIFN + RBV のヒストリカル SVR 達成率に対する非劣性及び優越性が示された。ITT 集団のうち，治療中又は治療後のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合はわずか 2.4%であった。既治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者に RBV 併用下で ABT-450/r/ABT-267 及び dasabuvir* を 12 週間投与したとき，有害事象による投与中止率は 1.0%にとどまり，おおむね良好な忍容性を示した。本試験で報告された有害事象は，RBV の確立された安全性プロファイル及び DAA 3 剤 + RBV による過去の試験で確認された有害事象とおおむね類似していた。

M14-153 試験

治験の標題： An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) Co-administered with Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT-II)	
治験調整医師：[redacted]	
施設数 / 実施国名：国内の合計 53 施設（5 施設は被験者の組入れなし）	
公表文献（参考資料）：該当なし	
治験期間： 治験開始日：2014 年 1 月 14 日 治験終了日：2015 年 4 月 7 日	開発のフェーズ：III

目的：

本試験の主要な目的は，C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 2 に感染した肝硬変の認められない未治療の日本人患者を対象に，オムビタスビル（以下「OBV」），パリタプレビル（以下「PTV」）及びリトナビルの配合錠（以下「OBV/PTV/r」）及びリバビリン（以下「RBV」）の 12 週間又は 16 週間投与終了後の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」：治験薬の最終投与から 12 週間が経過した時点で HCV リボ核酸（以下「RNA」）量の定量限界下限［以下「LLOQ」］未満への低下）が認められた被験者の割合（以下「SVR12 達成率」）を，ペグインターフェロン（以下「pegIFN」）及び RBV のヒストリカル SVR 達成率に基づいて，臨床的に適切な閾値と比較することであった。また，HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人患者に，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）を RBV と 12 週間又は 16 週間併用投与したときの安全性も評価した。

本試験の副次的な目的は，治療中のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合，再燃が認められた被験者の割合及び SVR12 達成率を，投与期間ごとに異なる部分集団で評価することであった。

治験方法：

本試験は，HCV ジェノタイプ 2 に慢性感染した未治療又は IFN 既治療の成人患者（代償性肝硬変患者を含む）を対象とし，RBV（体重に基づく用量）併用下での OBV/PTV/r の 12 週間又は 16 週間の併用療法の有効性及び安全性を検討する第 III 相，ランダム化，非盲検，多施設共同試験であった。

HCV ジェノタイプ 2（LiPA 2.0 アッセイにより判定）に感染した未治療及び既治療の日本人被験者合計 171 名（48 施設）を以下の 2 群に 1：1 の割合でランダム化した。

投与群 A：OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg を 1 日 1 回，RBV*を 1 日 2 回，12 週間投与した。

投与群 B：OBV/PTV/r 25 mg/150 mg/100 mg を 1 日 1 回，RBV*を 1 日 2 回，16 週間投与した。

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

代償性肝硬変（肝硬変が認められる，肝硬変が認められない）を層別因子として割付けた。肝硬変が認められない被験者に対しては，治療歴（未治療例，IFN 製剤による治療の既治療例）も，更に既治療例に対しては，過去の IFN 製剤による治療への反応（無効例，再燃例，IFN 製剤による治療の不耐容例）を層別因子として割付けた。

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

本試験の実施期間は最大 64 週間（投与群による。最大 35 日間のスクリーニング期間は含まない）で，治療期及び後観察期の 2 つの期間で構成された。治療期では被験者に 12 週間又は 16 週間の治療を行った。後観察期では，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者に対し，48 週間の追跡調査を行い，安全性，HCV RNA 量，ウイルスの耐性変異の出現及び / 又は持続，並びに患者報告アウトカム（以下「PRO」）の評価について観察した。

被験者数（計画時と解析時）：

本試験では，約 150 名をランダム化する計画であった。合計 171 名がランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された。

診断と主要な組入れ基準：

すべての被験者に対する選択基準：

被験者は，18 歳以上 75 歳以下である日本人の男性又は女性とした。

また，いずれの被験者も，本試験への組入れ前から HCV ジェノタイプ 2（LiPA 2.0 アッセイにより判定）に慢性的に感染し，スクリーニング時の血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL を上回っていることとした。

女性の場合は，閉経後 2 年以上経過した患者，不妊手術を受けた患者，又は妊娠の可能性がある患者のうちスクリーニング時及びベースラインに採取した尿サンプルでの妊娠検査の結果が陰性であり，1 種類以上の有効な避妊法を同意取得の時点で実施していると共に，2 種類の有効な避妊法を同意取得以降，治験薬の投与終了 6 ヵ月後まで実施することに合意した患者とした。男性の場合は，不妊手術を受けた患者，又は本試験中（投与 1 日から治験薬の投与終了 6 ヵ月後まで）に 2 種類の有効な避妊法を実施することに合意した患者とした。

肝硬変の認められない被験者に対する選択基準：

スクリーニング前 24 ヵ月以内，又はスクリーニング期間中の肝生検で肝硬変の認められない患者（例えば，METAVIR 若しくは新犬山分類の線維化のスコアで 3 以下，又は Ishak の線維化のスコアで 4 以下）とした。肝生検を実施していない場合は，フィブロテスト®のスコアが 0.72 以下で，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板数の比の指数（以下「APRI」）が 2 以下の患者，又はスクリーニング期間中の弾性画像化検査（例えば，フィブロスキャン®）の結果が 12.5 kPa 未満の患者，又は「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がマイナス（0 未満）の患者とした。

肝硬変の認められない未治療例とは，肝硬変の認められない患者のうち，HCV の治療を受けたことがなく，かつ次のいずれかに該当する患者と定義した。

- 未治療 IFN 適格例：治験責任医師が IFN 製剤による治療（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独投与，又は RBV との併用投与）の対象として適格と判断した患者。又は
- 未治療 IFN 不適格例：高齢，うつ病，骨髄抑制，糖尿病，自己免疫疾患，網膜機能障害，心血管機能障害，腎機能障害などの医療上の理由から治験責任医師が IFN 製剤による治療（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独投与，又は RBV との併用投与）の対象として，不適格と判断した患者。

肝硬変の認められない既治療例とは，IFN 製剤（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独投与，又は RBV との併用投与）による前治療歴を確認できる記録を有し，かつ次のいずれかに該当する患者と定義した。

- 無効例：HCV に対して IFN 製剤による治療を 12 週間以上行ったが，投与終了時点で HCV RNA 量が検出限界下限（以下「LLOD」）未満とならなかった患者。
- 再燃例：HCV に対して IFN 製剤による治療を行い，投与終了時又は終了後に HCV RNA 量が LLOD 未満となったが，その後の追跡調査で 52 週間以内に HCV RNA 量が LLOD 以上となった患者。
- IFN 不耐容例：IFN 製剤による治療に用いるいずれかの薬剤に忍容性が認められず，HCV に対する治療を中止した患者。

代償性肝硬変の認められる被験者に対する選択基準：

スクリーニング前 24 ヵ月以内，又はスクリーニング期間中の肝生検で肝硬変を有している患者（例えば，METAVIR 若しくは新犬山分類の線維化のスコアで 3 を上回る［3–4 及び 3/4 を含む］，又は Ishak の線維化のスコアで 4 を上回る）とした。肝生検を実施していない場合は，フィブロテストのスコアが 0.73 以上で，APRI が 2 を上回る患者，又はスクリーニング期間中の弾性画像化検査（例えば，フィブロスキャン）の結果が 14.6 kPa 以上の患者，又は「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果がプラス（0 を上回る）の患者とした。また，スクリーニング時に代償性肝硬変（Child-Pugh スコアで 6 以下と定義）が認められた患者とした。

肝硬変の認められる未治療例とは，肝硬変の認められる患者のうち，HCV の治療を受けたことがない患者と定義した。

肝硬変が認められる既治療例とは，IFN 製剤（IFN［α，β 又は pegIFN］の単独投与，又は RBV との併用投与）による前治療歴を確認できる記録を有し，かつスクリーニング来院の 2 ヵ月前までに IFN 製剤による前治療を終

了した患者と定義した。肝硬変が認められる患者の場合，スクリーニング前 3 ヵ月以内に実施した超音波検査，CT スキャン又は MRI で，肝細胞癌が認められていないこととした。

フィブロスキャンの検査結果が 12.5 kPa 以上 14.6 kPa 未満であった場合や，フィブロテストのスコアが 0.72 以下かつ APRI が 2 を上回った場合，フィブロテストのスコアが 0.73 以上かつ APRI が 2 以下であった場合，慢性肝炎と肝硬変の判別式の計算結果が 0 であった場合は，スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間中に実施した肝生検の結果で肝硬変の有無を判定した。

すべての被験者に対する除外基準：

- 妊娠中又は妊娠を計画する，若しくは授乳中の女性患者。
- HBV 又は HIV との重複感染患者。
- 併用禁忌薬剤を使用し，その使用から本試験での治験薬の投与開始時まで 2 週間，又は（当該薬剤の半減期が明らかになっている場合）半減期の 10 倍の期間（どちらか長い方）が経過していない患者。
- チトクローム P450 3A（以下「CYP3A」）を強力に誘導することが知られる物質（フェノバルビタール，リファンピシン，カルバマゼピン，セント・ジョンズワートなど）を治験薬の投与開始前 2 週間以内に摂取した患者。
- 慢性 HCV 感染以外に肝疾患の原因（ヘモクロマトーシス，α1 アンチトリプシン欠損症，ウィルソン病，自己免疫性肝炎，アルコール性肝疾患，薬剤性肝疾患など。ただし，これらに限らない）がある患者。
- 日本人向けに調整した MDRD 式を用いて算出した推算糸球体濾過量（以下「eGFRj」）が 60 mL/分/1.73 m^2 未満の患者。

肝硬変の認められない被験者に対する除外基準：

- 腹水，食道静脈瘤などの肝硬変を示す何らかの所見若しくは既往歴がある患者，又は過去の肝生検で肝硬変が認められた患者。
- 血小板数が 100000/mm^3 未満。

代償性肝硬変の認められる被験者に対する除外基準：

- 本試験の組入れ以前に，Child-Pugh 分類で B 若しくは C に該当する所見が得られている患者，又は腹水（身体的所見の観察で判明した場合），静脈瘤出血又は肝性脳症などの肝代償不全の臨床上の既往歴がある患者。
- 血小板数が 70000/mm^3 未満の患者。
- スクリーニング時の血清 α-フェトプロテインの測定結果が 100 ng/mL を上回る患者。
- 画像検査で肝細胞癌が認められた患者。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

治験薬	製造者	投与経路	剤形	力価	バルクロット番号
パリタプレビル / リトナビル / オムビタスビル	アッヴィ社	経口	錠	75/50/12.5 mg	[redacted]
リバビリン	[redacted]	経口	カプセル	200 mg	[redacted]

治療期間：

DAA 2 剤+ RBV を 12 週間又は 16 週間投与した。

対照薬，用量，投与方法及びバッチ番号：
該当なし

評価基準：

有効性：

主要な評価項目は以下のとおりとした。

1. SVR12：肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，投与群 B の臨床的に適切な閾値に対する優越性は，SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合に示されたこととした。
2. SVR12：肝硬変の認められない未治療例での SVR12 達成率に関し，投与群 A の臨床的に適切な閾値に対する優越性は，SVR12 達成率の 95%信頼区間下限が，67%を上回った場合に示されたこととした。

試験全体の有意水準を 5%とするために，階層的に順位づけして調整した有意水準を設定した。

有効性主要解析対象集団の被験者を対象に，次の仮説を検証した。HCV ジェノタイプ 2 に感染した肝硬変の認められない未治療例に，OBV/PTV/r + RBV を 12 週間又は 16 週間併用投与した場合の SVR12 達成率が，臨床的に適切な閾値（pegIFN/RBV による治療が行われた同様の集団のヒストリカル SVR 達成率に基づく）を上回る仮説を検証するため，それぞれ投与群ごとに SVR12 達成率とその両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は，二項分布の正規近似を用いて算出した。HCV ジェノタイプ 2（LiPA アッセイにより判定）に感染した肝硬変の認められない未治療例の集団における達成率が，臨床的に適切な閾値に対する優越性を示すためには，両側 95%信頼区間の下限が 67%を上回る必要があった。更に，単独の割合についての信頼区間を求める Wilson スコア法で，SVR12 達成率の両側 95%信頼区間を算出した。SVR12 達成率が 100%の場合，閾値（67%）との比較には，Wilson スコア法により算出した信頼区間下限を使用した。

副次的評価項目は以下の評価項目について評価した。

- 治療中のウイルス学的治療不成功：HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後，治験薬投与中の任意の時点で HCV RNA 量が LLOQ 以上となった（HCV RNA 量が 2 回連続で LLOQ 以上を示した場合と定義）ことが確認された，又は HCV RNA 量の最低値からの増加（HCV RNA 測定値において，2 回連続で最低値と比べ 1 $\log_{10}$ IU/mL を上回る高値が認められた場合と定義）が確認された，若しくは投与 6 週時（投与 36 日目以降）で，治験薬の投与中にもかかわらず HCV RNA 量が LLOQ 未満にならなかった。
- 再燃：治験薬の投与を完了し，以降の来院時に HCV RNA 量を測定した被験者で，治験薬の投与終了時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満であったが，治療期の最終来院から後観察期中 12 週までに，HCV RNA 量が LLOQ 以上（2 回連続で HCV RNA 量が LLOQ 以上と定義）となったことが確認された。
- 以下の部分集団における SVR12
  - 肝硬変の認められない既治療例：IFN 製剤による前治療での再燃例
  - 肝硬変の認められない既治療例：IFN 製剤による前治療での無効例
  - 肝硬変の認められない既治療例：IFN 製剤による治療の不耐容例
  - 代償性肝硬変が認められる患者

治療中のウイルス学的治療不成功，再燃及び各部分集団の SVR12 を達成した被験者数及び割合を投与群別に算出し，Wilson スコア法により 95%信頼区間を算出した。治療中のウイルス学的治療不成功及び再燃については，有効性主要解析対象集団で別途要約すると共に，副次的評価項目の第 3 項に示した部分集団のそれぞれでも要約した。

また，治療中のウイルス学的治療不成功，再燃及び各部分集団の SVR12 を達成した被験者数及び割合を投与群別に算出し，二項分布の正規近似を用いて 95%信頼区間を算出した。治療中のウイルス学的治療不成功及び再燃については，肝硬変の認められない未治療例で別途要約すると共に，上記の副次的評価項目の第 3 項に示した部分集団のそれぞれでも要約した。

ウイルス学的耐性：

治験薬を投与されたすべての被験者について，ベースラインにおける集団のヌクレオチド配列から得られた特徴的な耐性関連アミノ酸配列の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較し，表に要約した。また，SVR を達成

しなかった被験者について，ベースライン後の評価時点における集団及び / 又はクローンのヌクレオチド配列から得られた各アミノ酸配列の変異をベースラインにおける配列，及び適切な標準プロトタイプ配列と比較し，表に要約した。

薬理遺伝学：
個々の被験者のインターロイキン 28B（IL28B）遺伝子型（CC，CT 又は TT 型）を解析し，本試験で使用する治験薬への反応に影響する要因について評価した。

患者報告アウトカム：
探索的解析として，ベースラインから，ベースライン後の規定した各測定時点での HCV-PRO 総スコアの変化量の平均値，並びにベースラインから，ベースライン後の規定した各測定時点での EuroQol-5D-5L 健康状態に関するアンケート（EQ-5D-5L）のインデックススコア及び視覚的アナログ尺度（VAS）スコアの変化量の平均値を解析した。

薬物動態：
PTV，リトナビル，OBV，RBV，並びに PTV 及び OBV の予想代謝物の各血漿中濃度を表に要約した。

安全性：
試験期間中の安全性及び忍容性は，有害事象，バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査値を評価した。

統計手法：
有効性，安全性及び人口統計学的データの解析は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象に実施した。
本中間報告書には，後観察 24 週までのデータの解析を示す。本解析は，すべての被験者が後観察期の 24 週を完了，又は中止した後に実施した。その他の後観察 48 週間のデータは本試験の終了時の解析で要約し，治験総括報告書に示す。
PRO の評価を除き，有効性及び安全性の評価項目，急速ウイルス学的反応（以下「RVR」），投与終了時の反応（以下「EOTR」），及び SVR の評価項目のデータは補完しなかった。

有効性：
血漿中 HCV RNA 量は，Roche COBAS TaqMan® real-time reverse transcriptase-PCR（RT-PCR）assay v2.0 を用いて中央測定機関によってサンプルを回収し測定された。この測定方法は LLOD が 15 IU/mL 及び LLOQ が 25 IU/mL であった。LLOQ 未満の HCV RNA が検出された場合は，“< 25 IU/ML HCV RNA DETECTED”として，LLOD 未満であった場合は，“HCV RNA NOT DETECTED”としてそれぞれデータベースに記録された。
SVR12 を有効性主要解析対象集団及び部分集団ごとに表に示した。また，治験薬の投与終了後 24 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）を部分集団ごとに表に示した。

ウイルス学的耐性：
実薬を投与し，SVR を達成しなかった被験者について，ウイルス学的耐性に関する次の解析を行った。

1. ベースラインにおける集団のヌクレオチド配列から得られた特徴的な耐性関連アミノ酸配列の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。
2. ベースライン後の評価時点における集団及び / 又はクローンのヌクレオチド配列から得られた配列の変異をベースラインにおける配列，及び適切な標準プロトタイプ配列と比較した。
3. 集団の塩基配列決定により検出されたアミノ酸変異のうち最も多く認められた変異，及び同じサブジェノタイプの 2 名以上の被験者から採取した分離株で，出現又は増加が認められたアミノ酸配列の変異を要約した。

4. ベースラインで非構造たん白質 3（以下「NS3」）及び非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）の標的部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者の間で，SVR 達成率を比較した。

薬物動態：

PTV，リトナビル，OBV 及び RBV の血漿中濃度を被験者ごと及び投与群ごとに表に示した。

安全性：

各投与群で有害事象（治験薬の投与開始以降，最終投与後 30 日までに発現又は重症度の悪化したあらゆる事象を有害事象）が認められた被験者の数及び割合を ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）version 17.1 を用いて器官別大分類別及び基本語別に集計した。有害事象が認められた被験者の割合については，Fisher の直接確率法で投与群間の比較を行った。有害事象は，重症度評価及び治験薬との関連別にも集計を行った。

特定の MedDRA 基本語に関して 2 件以上の有害事象が認められた被験者は，重症度評価で重症度が最も高い事象を採用し，その基本語について 1 回だけ計数した。同一の器官別大分類内に分類される有害事象が 2 事象以上認められた被験者は，その器官別大分類について 1 事象として計数した。

臨床検査値及びバイタルサイン測定値については，事前に定義した臨床的に意義があると判断する基準（以下「PCS 基準」）に従って，臨床的に意義があると判断するものを特定した。また，治療期中に PCS 基準に該当する結果を示した被験者の割合を算出し，投与群間の結果を Fisher の直接確率法で比較した。

要約 / 結論

有効性：

有効性主要解析対象集団での SVR12 達成率は，投与群 B で 91.5%（43/47 名，95%信頼区間：83.5%–99.5%），投与群 A で 75%（36/48 名，95%信頼区間：62.8%–87.2%）であった。信頼区間下限は，投与群 B で 67%（優越性の閾値）を上回ったが，投与群 A ではこれを上回らなかった。したがって，DAA 2 剤 +RBV を 16 週間併用投与した場合の SVR12 達成率が，臨床的に適切な閾値（肝硬変の認められない未治療例での pegIFN/RBV による治療のヒストリカル SVR 達成率に基づく）に対して優越性を示したことが確認された。有効性主要解析対象集団での治験薬の投与終了後のウイルス学的結果の欠測データを補完した感度分析においても主要解析と一貫した結果が得られた。

有効性の副次的評価項目の結果は以下のとおりであった。

- 有効性主要解析対象集団での傾向と同様，治療中のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であったが，投与終了後の再燃は投与群 A のみで認められた。
  - 治療中のウイルス学的治療不成功が認められた被験者の割合は，投与群 A で 15.3%（13/85 名），投与群 B で 16.3%（14/86 名）であった。
  - 後観察 12 週までの再燃が認められた被験者の割合は，投与群 A で 10.1%（7/69 名）であり，投与群 B では認められなかった。
- 既治療例での SVR12 達成率は，IFN 製剤による前治療での再燃例で最も高く，各部分集団内では投与群 A より投与群 B でおおむね高かった。
  - 肝硬変の認められない既治療例のうち，IFN 製剤による前治療での再燃例における SVR12 達成率は，投与群 A で 80.0%（12/15 名），投与群 B で 93.8%（15/16 名）であった。
  - 肝硬変の認められない既治療例のうち，IFN 製剤による前治療での無効例における SVR12 達成率は，投与群 A で 40.0%（2/5 名），投与群 B で 50.0%（3/6 名）であった。
  - 肝硬変の認められない既治療例のうち，IFN 製剤による治療の不耐容例での SVR12 達成率は，投与群 A で 66.7%（8/12 名），投与群 B で 63.6%（7/11 名）であった。
- 代償性肝硬変の認められる被験者での SVR12 達成率は，投与群 A で 80.0%（4/5 名），投与群 B で 33.3%（2/6 名）であった。

Intent-to-treat 集団（以下「ITT 集団」）を対象に，ステップワイズ法ロジスティック回帰モデルを用いて，部分集団の背景因子と SVR12 又はウイルス学的治療不成功との関連性を評価した。SVR12 との間で統計学的に有意（$P < 0.10$）な関連が認められた部分集団の背景因子は，HCV ジェノタイプ 2 のサブタイプ（HCV ジェノタイプ

2b 感染被験者と比べて HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で SVR12 のオッズ比が上昇），HCV の治療経験（既治療例と比べて未治療例で SVR12 のオッズ比が上昇），及び RBV の用量調節の有無（RBV の用量調節がなかった被験者と比べて RBV の用量調節があった被験者で SVR12 のオッズ比が上昇）であった。

肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率は，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者より HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で一貫して高かった。投与群 B の肝硬変の認められない HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者での SVR12 達成率は，未治療例で 93.9%，既治療例で 93.8%であった。一方，投与群 A の HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者での SVR12 達成率は，未治療例で 85.7%，既治療例で 56.3%であった。

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

部分集団又は投与期間（12 週間又は 16 週間）にかかわらず，SVR12 達成率は HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者より HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で高かった。投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者での SVR12 達成率は，肝硬変の認められない未治療例で 93.9%，既治療例で 93.8%であった。

肝硬変の認められない未治療例での治療中のウイルス学的治療不成功の割合は，両投与群共に HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者（12 週間投与群：15.8%［3/19 名］，16 週間投与群：14.3%［2/14 名］）より HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（12 週間投与群：3.4%［1/29 名］，16 週間投与群：6.1%［2/33 名］）で低かった。HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者での治療中のウイルス学的治療不成功の割合は，肝硬変の認められない未治療例と肝硬変の認められない既治療例で同程度であった。一方，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者での治療中のウイルス学的治療不成功の割合は，肝硬変の認められない未治療例より肝硬変の認められない既治療例で数値的に高かった。

投与群 B での SVR12 と SVR24 の一致率はで 100%であった。投与群 A では，SVR12 を達成した 62 名中 1 名（1.6%）において，後観察 12 週から後観察 24 週までの間に再燃が認められた。

肝硬変の認められない被験者において，治療中に平均 HCV RNA 量の急速（投与開始後 1 週間以内）な減少が認められた。肝硬変の認められない被験者から算出した RVR 達成率及び EOTR 達成率は，両投与群共にそれぞれ約 90%及び 81%であった。肝硬変の認められない被験者から算出した治験薬の投与終了後 4 週時点の持続性ウイルス学的著効（SVR4）達成率は，投与群 B で 81.4%，投与群 A で 76.5%であった。このような早期の反応から，本部分集団では，DAA 2 剤 ＋RBV の併用投与後に速やかにウイルス学的効果が発現したことが示された。

ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が基準値上限（以下「ULN」）を上回っていた肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の認められる被験者を統合した集団では，DAA 2 剤 ＋RBV の併用投与後に投与群 A の 88.1%，投与群 B の 89.2%の被験者で ALT が正常化した。

薬物動態：

C_{trough} の幾何平均値に基づく解析の結果，代償性肝硬変の認められる被験者での PTV 及びリトナビルの曝露量は，肝硬変の認められない被験者よりそれぞれ 74%及び 33%高かったが，代償性肝硬変の認められる被験者での OBV 及び RBV の曝露量は，肝硬変の認められない被験者より約 30%低かった。

ウイルス学的耐性：

ウイルス学的耐性に関する解析は，ウイルス学的治療不成功（治療中のウイルス学的治療不成功又は投与終了後の再燃）が認められた投与群 A の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者 5 名（6 名中）及び HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 15 名，並びに投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者 3 名及び HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 11 名を対象に実施し，この 34 名をプライマリーウイルス学的治療不成功（以下「PVF」）解析対象集団として取り扱った。投与を中止した HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者 3 名及び HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 2 名は，non-PVF 解析対象集団とした。

本試験で採取したすべての検体について，ベースラインでの塩基配列解析を実施した。ベースラインで採取した

HCV ジェノタイプ 2a 及び HCV ジェノタイプ 2b の検体とも，NS3 では，既存の耐性関連変異はごくわずかしか検出されなかった。HCV ジェノタイプ 2 では，NS5A の 31 番目のアミノ酸にメチオニン及びロイシンの多型がみられるが，本試験では，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者のほとんど（92%，98/106 名）で NS5A の 31 番目のアミノ酸がメチオニンに置換されており，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者の 76%（48/63 名）及び 22%（14/63 名）で 31 番目のアミノ酸がそれぞれメチオニン及びロイシンに置換されていた。NS5A 変異として，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者では T24A/S，HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者では L28F がベースラインで 10%–11%の被験者にみられた。HCV ジェノタイプ 2a 又はジェノタイプ 2b 感染被験者で検出されたベースラインでの NS3 又は NS5A の多型は，治療結果に大きな影響を及ぼさなかった。

治療中のウイルス学的治療不成功が認められた投与群 A 及び投与群 B の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者のうち，ベースライン後に塩基配列データが得られた 5 名では，治療不成功時に NS3 で D168，NS5A で T24A，F28S，L31I/V 又は C92S の変異が認められた。ウイルス学的治療不成功が認められた HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 26 名における NS3 及び NS5A での治験薬投与後の出現変異の傾向は，両投与群で類似していた。NS3 での D168 の変異は，ウイルス学的治療不成功が認められた 26 名中 24 名で検出された。ウイルス学的治療不成功が認められた HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 26 名で治療不成功時に検出された NS5A 変異は，L28F，L/M31I/V，C92S/T/Y 又は Y93H であった。

non-PVF 解析対象集団の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者 3 名及び HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者 2 名では，投与中止時（投与 3–9 日目）に，NS3 に耐性関連変異が検出された被験者はいなかったが，NS5A では全 5 名において 24，28，31 又は 93 番目のアミノ酸に耐性関連変異が検出された。本解析は，DAA 2 剤 + RBV の併用投与を早期に中止すると NS5A に耐性関連変異が出現する可能性があることを示している。

患者報告アウトカム：

肝硬変の認められない被験者では，投与期間が投与群 A（12 週間）と比べて投与群 B（16 週間）で長かったが，投与期間の長さは投与終了時点での健康関連 QOL に影響を及ぼさなかった。肝硬変の認められる被験者については，被験者数が少なかったため，投与期間の長さによる投与終了時点での健康関連 QOL への影響について確かな結論を得ることはできなかった。

安全性：

ほとんどの被験者で治療期中に有害事象が認められ（肝硬変の認められない被験者：85.0%［136/160 名］，肝硬変の認められる被験者：63.6%［7/11 名］），その発現率は両投与群で同程度であった（肝硬変の認められない被験者：投与群 A で 82.5%［66/80 名］，投与群 B で 87.5%［70/80 名］，肝硬変の認められる被験者：投与群 A で 60.0%［3/5 名］，投与群 B で 66.7%［4/6 名］）。大部分の被験者は，有害事象の重症度が最高でグレード 1 又は 2 であった（いずれの投与群でも 80%超）。肝硬変の認められない被験者のうち，グレード 3 の有害事象が認められた被験者はわずかであった（投与群 A：該当被験者なし，投与群 B：3.8%［3/80 名］）。グレード 3 の有害事象（ぶどう膜炎，気管支肺炎及び瘢痕ヘルニア）はいずれも，治験責任医師により治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。肝硬変の認められる被験者では，グレード 3 の有害事象が認められた被験者はいなかった。本試験では，グレード 4 以上の有害事象が認められた被験者はいなかった。

重篤な有害事象は，肝硬変の認められない被験者 3 名（気管支肺炎，アルコール性胃炎及び瘢痕ヘルニア［待期的処置］）で発現した。いずれの重篤な有害事象も投与群 B の被験者に認められ，それぞれの被験者には素因となる既往歴があった。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」と判断された重篤な有害事象はなかった。肝硬変の認められる被験者では，重篤な有害事象は認められなかった。投与群 B の肝硬変の認められない被験者 1 名が有害事象により治験薬の投与を一時中断したが，投与群 A では治験薬の投与を一時中断した被験者はいなかった。投与群 B の本被験者は，グレード 1 の悪心により治験薬の投与を 1 日（投与 3 日目）中断した。本試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者はなく，死亡例も認められなかった。

いずれかの投与群で，肝硬変の認められない被験者での発現率が 5%以上であった有害事象は，貧血，血中ビリルビン増加，鼻咽頭炎，頭痛，そう痒症，倦怠感，網状赤血球数増加，ヘモグロビン減少，咳嗽，悪心，疲労及び発疹であった。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。そう痒症は，DAA 2 剤併用療法の副作用と判定された。投与群 A と投与群 B の間で，特定の有害事象（基本語）の発現率又はいずれ

かの器官別大分類での有害事象の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。肝硬変の認められる被験者において，2名以上で発現した有害事象はなかった。

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確認されており，カルシウムチャネル拮抗薬（以下「Ca拮抗薬」）の併用及びその用量との関連が報告されている。両投与群の肝硬変の認められない被験者を統合した場合の浮腫関連事象の発現率は，末梢性浮腫が3.1%（5/160名），浮腫が0.6%（1/160名）であり，肝硬変の認められない被験者では，治療期中に顔面浮腫，体液貯留又は肺水腫が認められた被験者はいなかった。いずれの浮腫関連事象もグレード1であり，重篤又は治験薬の投与中断に至った浮腫関連事象は認められなかった。浮腫関連事象が認められた6名中4名はCa拮抗薬を併用していた。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。低用量以外のCa拮抗薬を併用した被験者では，14.3%（4/28名）で浮腫関連事象が発現した（投与群A：16.7%［3/18名］，投与群B：10.0%［1/10名］）。

肝硬変の認められない被験者において，RBVの用量調節を要する有害事象（貧血，ヘモグロビン減少，推定クレアチニン減少又は糸球体濾過率減少）が認められた被験者の割合は9.4%（15/160名）であり，その割合は両投与群で同程度であった（投与群A：10.0%［8/80名］，投与群B：8.8%［7/80名］）。肝硬変の認められる被験者では，投与群Aの5名中1名（20%）（貧血）及び投与群Bの6名中1名（16.7%）（ヘモグロビン減少）が有害事象によりRBVの投与を変更した。肝硬変の認められない被験者又は肝硬変の認められる被験者で発現したRBVの用量調節に至った有害事象はいずれもグレード1又は2であった。

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事前に特定し，MedDRA標準検索式（以下「SMQ」）及びアッヴィ社が規定したCompany MedDRA Queries（以下「CMQ」）を用いて評価した。また，急性腎不全，重症皮膚副作用，光線過敏症，横紋筋融解症 / ミオパチー，胆嚢関連障害及び乱用傾向に関連する事象も事前に特定し，SMQ及びCMQを用いて評価した。特に注目すべき有害事象及び事前に特定したその他の有害事象は，過去のDAA 2剤併用療法での非臨床又は臨床所見に加え，他のHCV治療薬で確認されている安全性上の懸念事項に基づいて設定した。

SMQ「肝毒性関連事象」に該当する有害事象（脂肪肝）が1名に認められた。本被験者は肝硬変の認められない患者であり，投与群Aにランダム化された。脂質代謝異常，肝嚢胞及び腎嚢胞の既往があり，後観察29日からグレード1の非重篤な脂肪肝が認められた。本事象は，治験責任医師によりDAA 2剤併用療法との因果関係「関連なし」と判断された。ビリルビン関連事象が認められた被験者はいなかった。

貧血及びヘモグロビン減少はRBV投与による副作用として知られ，その発現は予測されていた。肝硬変の認められない被験者では，SMQ「貧血関連事象」に該当する有害事象が29.4%（47/160名）に認められ，その発現率は投与群A（27.5%［22/80名］）と投与群B（31.3%［25/80名］）で同程度であった。肝硬変の認められる被験者では，貧血関連事象が2名に発現した。このうち1名は投与群A（20%［1/5名］）であり，1名は投与群B（16.7%［1/6名］）であった。特定された貧血関連事象のほとんどはグレード1であり，グレード3以上の貧血関連事象が認められた被験者はいなかった。貧血関連事象に対しての処置はRBVの用量調節のみであった。特に，貧血関連事象により治験薬の投与を中止した被験者や，貧血の管理のためにエリスロポエチンの投与又は輸血を施行した被験者はいなかった。

発疹はRBV曝露との関連が知られる有害事象であり，発疹関連事象の報告は予測されていた。肝硬変の認められない被験者では，SMQ「発疹関連事象」に該当する有害事象は，23.8%（38/160名）に認められた。発現率は投与群A（22.5%［18/80名］）と投与群B（25.0%［20/80名］）で同程度であった。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名及び投与群Bの6名中1名に発現した。発疹関連事象の発現が全体として非特異的で軽度であったこと，また，発疹がRBV曝露と関連する既知の有害事象であることを踏まえると，発疹関連事象の安全性シグナルはないと考えられた。

SMQ「急性腎不全関連事象」に該当する有害事象は，肝硬変の認められない被験者の6.9%（11/160名）に発現した。発現率は投与群A（8.8%［7/80名］）と投与群B（5.0%［4/80名］）で同程度であった。肝硬変の認められない被験者で認められた急性腎不全関連事象は，全体で，腎クレアチニン・クリアランス減少が5名，尿中蛋白陽性が3名，腎機能障害が2名，蛋白尿が2名，血中クレアチニン増加が1名，血中尿素増加が1名及び糸球体濾過率減少が1名であった。これらの有害事象の重症度は，グレード2の糸球体濾過率減少1件を除き，最高でグレード1であった。認められた急性腎不全関連事象はいずれも一過性であり，ほとんどが治験薬の最終投与前までに消失した。肝硬変の認められる被験者では，SMQ「急性腎不全関連事象」に該当する有害事象は認められなかった。以上の結果が示すとおり，急性腎不全の安全性シグナルは検出されなかった。

SMQ「重症皮膚副作用」に該当する有害事象は認められなかった。すなわち，多形紅斑，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及び好酸球増加症と全身症状を伴う薬疹（DRESS）は認められなかった。

CMQ「光線過敏症関連事象」，SMQ「横紋筋融解症 / ミオパチー関連事象」又は CMQ「乱用傾向関連事象」に該当する有害事象が発現した被験者は少なかった。いずれの有害事象もグレード 1 又は 2 で非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。以上の結果が示すとおり，光線過敏症関連事象，横紋筋融解症 / ミオパチー関連事象及び乱用傾向関連事象の安全性シグナルは検出されなかった。

SMQ「胆嚢関連障害」により，胆嚢関連事象の発現例として特定された被験者はいなかった。

ヘモグロビン値，ヘマトクリット値及び赤血球数のベースラインから治療期の最終来院までの平均変化量は小さく，投与群 A と投与群 B で同程度であった。ヘモグロビン値，ヘマトクリット値及び赤血球数について，PCS 基準に該当した被験者はいなかった。治療期中にグレード 2 のヘモグロビン値が認められた被験者の割合は，肝硬変の認められない被験者では 10.1%（16/159 名）であり，各投与群で同程度であった（投与群 A：8.9%［7/79 名］，投与群 B：11.3%［9/80 名］）。肝硬変の認められる被験者では，2 名（各投与群 1 名）に治療期中にグレード 2 のヘモグロビン値が認められた。グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値は認められなかった。

肝硬変の認められない被験者における血液生化学検査値を解析した結果，ベースライン後に ALT が ULN の 5 倍超（グレード 3 以上）に上昇した被験者は，投与群 A ではごくわずかであり（2.5%［2/79 名］），投与群 B では該当例はいなかった。ベースライン後に総ビリルビンが ULN の 3 倍超（グレード 3 以上）に上昇した肝硬変の認められない被験者は，投与群 A で 5.1%（4/75 名），投与群 B で 2.5%（2/80 名）であり，両投与群共に該当例が報告された。肝硬変の認められる被験者では，ベースライン後の ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）又は総ビリルビン値が治療期中にグレード 3 以上となった被験者はいなかった。
ALT，AST 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の平均値は，治療期の最終来院及び後観察 4 週の来院時共にベースラインと比較して低下し，平均減少量は投与群 A と投与群 B で同程度であった。投与群 A の 1 名が血液生化学検査値に基づく Hy's law の基準に該当し，外部肝機能評価委員会による評価を受けたが，Potential Hy's law の基準には該当しないと判定された。

尿検査値，バイタルサイン及び心電図所見について，臨床的に意味のあるベースラインからの変化や投与群間差は認められなかった。

結論：

HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人成人患者を対象とした本試験の有効性主要解析対象集団（肝硬変の認められない未治療例）において，DAA 2 剤 ＋RBV の併用投与による SVR12 達成率は，16 週間投与で 91.5%，12 週間投与で 75.0%であった。16 週間投与群では，SVR12 達成率の臨床的に適切な閾値（pegIFN/RBV による治療が行われた同様の集団のヒストリカル SVR 達成率に基づく）に対する優越性が示されたが，12 週間投与群では優越性は示されなかった。肝硬変の認められない既治療例での SVR12 達成率も，16 週間投与群（75.8%）の方が 12 週間投与群（68.8%）より高かったが，既治療例での SVR12 達成率は未治療例よりも低かった。治療中のウイルス学的治療不成功の割合は両投与群で同程度であったが，後観察 12 週までの再燃は 12 週間投与群のみで認められ，SVR 達成率の改善にはより長期の投与期間（16 週間）が必要であることが示唆された。

部分集団又は投与期間にかかわらず，SVR12 達成率は HCV ジェノタイプ 2b 感染被験者より HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者で高かった。16 週間投与群の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者全体（肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の認められる被験者を統合）での SVR12 達成率は 92.2%（47/51 名）であった。16 週間投与群の HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者のうち肝硬変の認められない被験者での SVR12 達成率は，未治療例で 93.9%，既治療例で 93.8%であった。

HCV ジェノタイプ 2 に感染した日本人患者に DAA 2 剤 ＋RBV を併用投与したときの忍容性はおおむね良好であり，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。貧血及びそう痒症は RBV 投与時によくみられる事象であり，肝硬変の認められない被験者全体の 10%超で報告されたが，全般的に軽度から中等度であり，臨床的に管理可能であった。DAA 2 剤 ＋RBV を併用投与された肝硬変の認められない被験者において，全体の 10%超で発現した有害事象は，貧血，血中ビリルビン増加，頭痛，そう痒症及び鼻咽頭炎であった。肝硬変の認められる被験者では，2 名以上に認められた特定の有害事象はなかった。

本試験で報告された有害事象はおおむねグレード 1 又は 2 であり，有害事象の種類及び発現率は DAA 2 剤 ＋RBV の併用投与による他の試験で確立されている安全性プロファイルとおおむね同様であった。DAA 2 剤 ＋

RBV の 12 週間投与と 16 週間投与の間で，安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。本試験では，DAA 2 剤併用療法による新たな安全性シグナルは検出されなかった。肝硬変の認められない被験者で発現率が 5%以上であった有害事象は，RBV の既知の安全性プロファイルと同様であった。

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	66 (82.5)	70 (87.5)	136 (85.0)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	
BASOPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LEUKOPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LYMPHOPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NEUTROPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NEUTROPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	
CARDIAC DISORDERS				
CARDIAC FAILURE	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PALPITATIONS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
VERTIGO	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ENDOCRINE DISORDERS				
THYROIDITIS CHRONIC	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EYE DISORDERS				
BLEPHARITIS	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
CHALAZION	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EYELID OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
RETINAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
UVEITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	5 (6.3)	6 (3.8)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n	(%)	ARM B (N=80) n	(%)	TOTAL (N=160) n	(%)	P-VALUE@
GASTROINTESTINAL DISORDERS							
ABDOMINAL DISCOMFORT	0		3	(3.8)	3	(1.9)	
ABDOMINAL DISTENSION	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	
ABDOMINAL PAIN UPPER	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	
CHAPPED LIPS	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
CHEILITIS	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
CONSTIPATION	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	
DENTAL CARIES	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
DIARRHOEA	4	(5.0)	0		4	(2.5)	
DYSPEPSIA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
EPIGASTRIC DISCOMFORT	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
FAECES SOFT	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
GASTRITIS	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
GASTRITIS ALCOHOLIC	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
LIP OEDEMA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
NAUSEA	5	(6.3)	3	(3.8)	8	(5.0)	
STOMATITIS	1	(1.3)	2	(2.5)	3	(1.9)	
TOOTH IMPACTED	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
TOOTHACHE	2	(2.5)	0		2	(1.3)	
VOMITING	2	(2.5)	0		2	(1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	17	(21.3)	15	(18.8)	32	(20.0)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
CHEST DISCOMFORT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
FATIGUE	6 (7.5)	2 (2.5)	8 (5.0)	
MALAISE	4 (5.0)	7 (8.8)	11 (6.9)	
OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
OEDEMA PERIPHERAL	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	
PYREXIA	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (3.8)	
THIRST	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (20.0)	16 (20.0)	32 (20.0)	
HEPATOBILIARY DISORDERS				
HEPATIC STEATOSIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)		ARM B (N=80) n (%)		TOTAL (N=160) n (%)		P-VALUE@
INFECTIONS AND INFESTATIONS							
BRONCHITIS	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
BRONCHOPNEUMONIA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
CONJUNCTIVITIS	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
CYSTITIS	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
HERPES SIMPLEX	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
HERPES VIRUS INFECTION	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
INFECTION	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
INFLUENZA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
LARYNGITIS	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
NASOPHARYNGITIS	10	(12.5)	13	(16.3)	23	(14.4)	
PNEUMONIA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
RHINITIS	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
SINUSITIS	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1	(1.3)	3	(3.8)	4	(2.5)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16	(20.0)	20	(25.0)	36	(22.5)	
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS							
ANIMAL BITE	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
CLAVICLE FRACTURE	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
CONTUSION	0		4	(5.0)	4	(2.5)	
HEAD INJURY	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
INCISIONAL HERNIA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
LIMB INJURY	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
TOOTH FRACTURE	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(3.8)	5	(6.3)	8	(5.0)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	16 (20.0)	14 (17.5)	30 (18.8)	
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BLOOD CALCIUM INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	3 (3.8)	4 (5.0)	7 (4.4)	
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD CREATININE INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD PHOSPHORUS DECREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD PRESSURE DECREASED	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
BLOOD TRIGLYCERIDES DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
BLOOD UREA INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD URIC ACID INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD URINE PRESENT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HAEMATOCRIT DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	6 (7.5)	4 (5.0)	10 (6.3)	
LIPIDS ABNORMAL	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
LYMPHOCYTE PERCENTAGE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
PLATELET COUNT DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PLATELET COUNT INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PROTEIN URINE PRESENT	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)	
RED BLOOD CELLS URINE POSITIVE	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
RETICULOCYTE COUNT INCREASED	6 (7.5)	5 (6.3)	11 (6.9)	
RETICULOCYTE PERCENTAGE INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SPECIFIC GRAVITY URINE DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
TRANSAMINASES INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
URINE LEUKOCYTE ESTERASE POSITIVE	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
UROBILINOGEN URINE INCREASED	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
WEIGHT DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	25 (31.3)	24 (30.0)	49 (30.6)	
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
DECREASED APPETITE	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
DIABETES MELLITUS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPERGLYCAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPERURICAEMIA	3 (3.8)	0	3 (1.9)	
HYPOCHOLESTEROLAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPOPHOSPHATAEMIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (7.5)	3 (3.8)	9 (5.6)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ARTHRALGIA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
ARTHRITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BACK PAIN	0	3 (3.8)	3 (1.9)	
MUSCLE SPASMS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
MYALGIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
OSTEOARTHRITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PAIN IN EXTREMITY	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (5.0)	9 (11.3)	13 (8.1)	
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)				
UTERINE LEIOMYOMA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n	(%)	ARM B (N=80) n	(%)	TOTAL (N=160) n	(%)	P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS							
CERVICOBRACHIAL SYNDROME	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
DIZZINESS	2	(2.5)	2	(2.5)	4	(2.5)	
DYSGEUSIA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
HEADACHE	11	(13.8)	6	(7.5)	17	(10.6)	
LETHARGY	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
SCIATICA	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
SOMNOLENCE	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	
TREMOR	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15	(18.8)	12	(15.0)	27	(16.9)	
PSYCHIATRIC DISORDERS							
INSOMNIA	1	(1.3)	3	(3.8)	4	(2.5)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(1.3)	3	(3.8)	4	(2.5)	
RENAL AND URINARY DISORDERS							
CALCULUS URINARY	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
NEPHROLITHIASIS	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
POLLAKIURIA	1	(1.3)	0		1	(0.6)	
PROTEINURIA	2	(2.5)	0		2	(1.3)	
RENAL IMPAIRMENT	1	(1.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	
URINE ABNORMALITY	0		1	(1.3)	1	(0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(3.8)	3	(3.8)	6	(3.8)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS				
COUGH	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)	
EPISTAXIS	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
OROPHARYNGEAL PAIN	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
RHINITIS ALLERGIC	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SPUTUM DISCOLOURED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (8.8)	6 (7.5)	13 (8.1)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
CHRONIC ACTINIC DERMATITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
DERMAL CYST	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
DERMATITIS CONTACT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
DRUG ERUPTION	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
ECZEMA	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)	
ERYTHEMA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
MILIARIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PRURITUS	7 (8.8)	9 (11.3)	16 (10.0)	
PRURITUS GENERALISED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
RASH	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)	
RASH PRURITIC	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SEBORRHOEIC DERMATITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
URTICARIA	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (20.0)	24 (30.0)	40 (25.0)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
VASCULAR DISORDERS				
FLUSHING	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
HOT FLUSH	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
HYPERTENSION	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
HYPOTENSION	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	3 (60.0)	4 (66.7)	7 (63.6)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
CARDIAC DISORDERS				
PALPITATIONS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
EYE DISORDERS				
VITREOUS HAEMORRHAGE	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
DIARRHOEA	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.2.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS				
HEAT ILLNESS	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
INVESTIGATIONS				
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
BLOOD URIC ACID INCREASED	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (40.0)	1 (16.7)	3 (27.3)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
DIZZINESS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
HEADACHE	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SOMNOLENCE	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (40.0)	1 (16.7)	3 (27.3)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3_1.2.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS
BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
RENAL AND URINARY DISORDERS				
POLLAKIURIA	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
URINARY RETENTION	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
PRURITUS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
PRURITUS GENERALISED	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)	
VASCULAR DISORDERS				
HOT FLUSH	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
HYPOTENSION	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	44 (55.0)	36 (45.0)	80 (50.0)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)	
BASOPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LEUKOPENIA	1 (1	[redacted]	)	
LYMPHOPENIA	1 (1		)	
NEUTROPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NEUTROPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (6.3)	4 (5.0)	9 (5.6)	
CARDIAC DISORDERS				
PALPITATIONS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
VERTIGO	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3_1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ENDOCRINE DISORDERS				
THYROIDITIS CHRONIC	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EYE DISORDERS				
EYELID OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
RETINAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
ABDOMINAL DISTENSION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CHEILITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
DIARRHOEA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
DYSPEPSIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EPIGASTRIC DISCOMFORT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
FAECES SOFT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
GASTRITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LIP OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NAUSEA	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	
STOMATITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
VOMITING	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9 (11.3)	4 (5.0)	13 (8.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
CHEST DISCOMFORT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
FATIGUE	5 (6.3)	1 (1.3)	6 (3.8)	
MALAISE	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)	
OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
OEDEMA PERIPHERAL	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
PYREXIA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
THIRST	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	12 (15.0)	9 (11.3)	21 (13.1)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
BRONCHITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CYSTITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HERPES VIRUS INFECTION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NASOPHARYNGITIS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (5.0)	1 (1.3)	5 (3.1)	
INVESTIGATIONS				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	15 (18.8)	14 (17.5)	29 (18.1)	
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BLOOD CALCIUM INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	2 (2.5)	4 (5.0)	6 (3.8)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD CREATININE INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD PRESSURE DECREASED	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
BLOOD TRIGLYCERIDES DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD URIC ACID INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HAEMATOCRIT DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	5 (6.3)	3 (3.8)	8 (5.0)	
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
LYMPHOCYTE PERCENTAGE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PLATELET COUNT DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PLATELET COUNT INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PROTEIN URINE PRESENT	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)	
RETICULOCYTE COUNT INCREASED	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)	
RETICULOCYTE PERCENTAGE INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SPECIFIC GRAVITY URINE DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
TRANSAMINASES INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
URINE LEUKOCYTE ESTERASE POSITIVE	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
UROBILINOGEN URINE INCREASED	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
WEIGHT DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	22 (27.5)	22 (27.5)	44 (27.5)	
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
DECREASED APPETITE	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
HYPERGLYCAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPERURICAEMIA	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
HYPOCHOLESTEROLAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPOPHOSPHATAEMIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (3.8)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
MYALGIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PAIN IN EXTREMITY	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3_1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
DIZZINESS	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
DYSGEUSIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
HEADACHE	4 (5.0)	4 (5.0)	8 (5.0)	
TREMOR	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (6.3)	7 (8.8)	12 (7.5)	
PSYCHIATRIC DISORDERS				
INSOMNIA	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
RENAL AND URINARY DISORDERS				
POLLAKIURIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PROTEINURIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS				
COUGH	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SPUTUM DISCOLOURED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (3.8)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
PRURITUS	5 (6.3)	7 (8.8)	12 (7.5)	
PRURITUS GENERALISED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
RASH	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	
RASH PRURITIC	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
URTICARIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8 (10.0)	12 (15.0)	20 (12.5)	
VASCULAR DISORDERS				
HOT FLUSH	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
HYPERTENSION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPOTENSION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	2 (40.0)	3 (50.0)	5 (45.5)	
CARDIAC DISORDERS				
PALPITATIONS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
DIARRHOEA	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
INVESTIGATIONS				
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
BLOOD URIC ACID INCREASED	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (40.0)	1 (16.7)	3 (27.3)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
DIZZINESS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.3.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
VASCULAR DISORDERS				
HOT FLUSH	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
HYPOTENSION	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (18.2)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	45 (56.3)	44 (55.0)	89 (55.6)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	
BASOPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LYMPHOPENIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NEUTROPHILIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16 (20.0)	20 (25.0)	36 (22.5)	
CARDIAC DISORDERS				
PALPITATIONS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
EAR AND LABYRINTH DISORDERS				
VERTIGO	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
ENDOCRINE DISORDERS				
THYROIDITIS CHRONIC	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
EYE DISORDERS				
EYELID OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
RETINAL HAEMORRHAGE	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
ABDOMINAL DISTENSION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CHEILITIS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
DIARRHOEA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
DYSPEPSIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
EPIGASTRIC DISCOMFORT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
FAECES SOFT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
GASTRITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
LIP OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NAUSEA	4 (5.0)	1 (1.3)	5 (3.1)	
STOMATITIS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
VOMITING	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (12.5)	5 (6.3)	15 (9.4)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS				
CHEST DISCOMFORT	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
FATIGUE	5 (6.3)	1 (1.3)	6 (3.8)	
MALAISE	4 (5.0)	5 (6.3)	9 (5.6)	
OEDEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
OEDEMA PERIPHERAL	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
PYREXIA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
THIRST	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11 (13.8)	9 (11.3)	20 (12.5)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
CYSTITIS	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HERPES VIRUS INFECTION	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
NASOPHARYNGITIS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (2.5)	
INVESTIGATIONS				
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	7 (8.8)	8 (10.0)	15 (9.4)	
BLOOD BILIRUBIN UNCONJUGATED INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD CALCIUM INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD CHOLESTEROL DECREASED	3 (3.8)	4 (5.0)	7 (4.4)	
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
BLOOD CREATININE INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD GLUCOSE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD PRESSURE DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
BLOOD TRIGLYCERIDES DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
BLOOD TRIGLYCERIDES INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
BLOOD URIC ACID INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
CREATININE RENAL CLEARANCE DECREASED	2 (2.5)	2 (2.5)	4 (2.5)	
GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HAEMATOCRIT DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
HAEMOGLOBIN DECREASED	6 (7.5)	4 (5.0)	10 (6.3)	
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
LYMPHOCYTE COUNT INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
LYMPHOCYTE PERCENTAGE INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	1 (1.3)	4 (5.0)	5 (3.1)	
NEUTROPHIL COUNT INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PLATELET COUNT DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PLATELET COUNT INCREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
PROTEIN URINE PRESENT	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (1.9)	
RED BLOOD CELL COUNT DECREASED	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)	
RETICULOCYTE COUNT INCREASED	6 (7.5)	5 (6.3)	11 (6.9)	
RETICULOCYTE PERCENTAGE INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SPECIFIC GRAVITY URINE DECREASED	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
URINE LEUKOCYTE ESTERASE POSITIVE	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
UROBILINOGEN URINE INCREASED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
WEIGHT DECREASED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1 (1.3)	3 (3.8)	4 (2.5)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
INVESTIGATIONS (CONT.)				
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	17 (21.3)	17 (21.3)	34 (21.3)	
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS				
DECREASED APPETITE	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	
HYPERGLYCAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPERURICAEMIA	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
HYPOCHOLESTEROLAEMIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
HYPOPHOSPHATAEMIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (3.8)	
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS				
ARTHRALGIA	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
MYALGIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PAIN IN EXTREMITY	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
DIZZINESS	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)	
DYSGEUSIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
HEADACHE	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (4.4)	
TREMOR	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (7.5)	5 (6.3)	11 (6.9)	
PSYCHIATRIC DISORDERS				
INSOMNIA	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	2 (2.5)	2 (1.3)	
RENAL AND URINARY DISORDERS				
POLLAKIURIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PROTEINURIA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (2.5)	0	2 (1.3)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS				
COUGH	2 (2.5)	3 (3.8)	5 (3.1)	
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SPUTUM DISCOLOURED	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (3.8)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.1

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- NON-CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=80) n (%)	ARM B (N=80) n (%)	TOTAL (N=160) n (%)	P-VALUE@
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS				
ERYTHEMA	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
PRURITUS	5 (6.3)	7 (8.8)	12 (7.5)	
PRURITUS GENERALISED	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
RASH	3 (3.8)	4 (5.0)	7 (4.4)	
RASH PRURITIC	1 (1.3)	0	1 (0.6)	
URTICARIA	0	1 (1.3)	1 (0.6)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10 (12.5)	13 (16.3)	23 (14.4)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
ANY ADVERSE EVENT	1 (20.0)	3 (50.0)	4 (36.4)	
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS				
ANAEMIA	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
CARDIAC DISORDERS				
PALPITATIONS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS				
DIARRHOEA	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
INVESTIGATIONS				
HAEMOGLOBIN DECREASED	1 (20.0)	0	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (20.0)	0	1 (9.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

TABLE 14.3__1.4.2

NUMBER AND PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENTS ASSESSED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RBV-RELATED BY PRIMARY MEDDRA SYSTEM ORGAN CLASS AND PREFERRED TERM
(SAFETY POPULATION- CIRRHOTIC SUBJECTS)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 17.1 PREFERRED TERM	ARM A (N=5) n (%)	ARM B (N=6) n (%)	TOTAL (N=11) n (%)	P-VALUE@
NERVOUS SYSTEM DISORDERS				
DIZZINESS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
VASCULAR DISORDERS				
HYPOTENSION	0	1 (16.7)	1 (9.1)	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (16.7)	1 (9.1)	

ARM A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 12 WEEKS.
ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG ONCE DAILY (QD) + RBV BID (WEIGHT BASED) FOR 16 WEEKS.
NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN TREATMENT GROUPS USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

Program Source Code: [redacted]

重篤な有害事象の個別症例の詳細

Subject 20303 (45754)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
BRONCHOPNEUMONIA	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45754	20303	ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD + RBV 800 MG DIVIDED BID FOR 16 Weeks	4[redacted]	Male	ASIAN

Medical History*	Onset Date
PNEUMONIA	[redacted]
PNEUMONIA	May[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEPATITIS (NON-C)	[redacted]
HEPATITIS (NON-C)	
LIVER BIOPSY	SEP[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CIGARETTES 1 PACK/DAY FOR 20 YEARS	ALCOHOL (CURRENT, LESS THAN 2 DRINKS PER DAY)
PIPES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
CHEWING TOBACCO (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 QD + RBV DIVIDED BID FOR 16 Weeks	150 MG/ 100 MG/ 25 MG/ RBV 800 MG	PO	QD/ BID	[redacted] /1	[redacted] /114	114

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
URSODEOXYCHOLIC ACID	300 MG	BID	-28	129

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Event Diagnosis	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	BRONCHOPNEUMONIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	71
Duration of AE	62 DAYS
Severity	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBLITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBLITY
Other Cause of Event	INFECTION AND CONSTITUTIONAL PREDISPOSITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

症例番号 20303（45754）

本被験者は 4[redacted] 歳日本人男性であり，有害事象として気管支肺炎が認められた。危険因子は，現喫煙者（1 日 1 箱を 20 年間）及び過去 2 回の肺炎（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）の既往であった。

事象 1 の臨床経過：

被験者は投与 1 日目に，投与群 B にランダム化された。投与 10 日目の夜，39.0°C の発熱（基準範囲：36.1°C–37.2°C）がみられた。C 反応性たん白（以下「CRP」）値は 0.59 mg/dL（基準範囲：0–0.2 mg/dL），白血球数（以下「WBC」）は $7.30 \times 10^3/\mu L$（基準範囲：$4.5–9 \times 10^3/\mu L$）であった。投与 11 日目に，頭痛，湿性咳嗽及び最高で 38.0°C の発熱を訴えて規定外に来院した。胸部 X 線検査では肺炎は確認されなかった。CRP は 3.89 mg/dL，WBC は $11.51 \times 10^3/\mu L$ であった。投与 12 日目に実施したコンピューター断層撮影（以下「CT」）検査では，治験責任医師により肺臓炎と診断され，入院した。喀痰培養の結果は陽性であり，α 溶血性レンサ球菌，ナイセリア属及び腸球菌属が検出された。CRP は最高で 7.72 mg/dL であり，WBC は $10.90 \times 10^3/\mu L$ であった。処置として，セファゾリン及びレボフロキサシン（投与 11 日目に 1 回のみ），ロキソプロフェン（投与 11 日目に開始，投与 12 日目に終了），並びにユナシン S（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム投与 12 日目から投与 17 日目まで）を投与し，同時に輸液療法を行った。投与 13 日目の体温は 36.9°C，CRP は 7.68 mg/dL，WBC は $7.69 \times 10^3/\mu L$ であった。投与 15 日目から去痰薬としてカルボシステインを投与した。投与 16 日目に紅色汗疹を併発したためクロタミトン及びジフルプレドナートを投与したところ，投与 32 日目に消失した。投与 17 日目の CRP は 0.65 mg/dL，WBC は $3.80 \times 10^3/\mu L$ であった。肺炎関連の症状は投与 18 日目ま

でに改善し，被験者は 5 日間の入院後，退院した。投与 29 日目には気管支肺炎の症状は消失しており，胸部 X 線検査で特に異常は認められなかった。投与 71 日目の CT 検査で肺炎像がほぼ消失していることが確認されたため，同日，気管支肺炎は消失したと判断された。本事象による治験薬の投与中断又は投与中止はなかった。HCV RNA 量は投与 29 日目に検出限界下限未満となり，投与 365 日目（後観察 251 日目）まで維持された。

治験責任医師は，気管支肺炎と治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，感染及び肺炎に罹りやすい素因があった可能性が高いと報告した。治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，20 年間の喫煙歴があったこと及び市中感染と考えられる肺炎の既往が複数あったことを示した。

Subject 20705 (51288)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
GASTRITIS ALCOHOLIC	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51288	20705	ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD + RBV 600 MG DIVIDED BID FOR 16 Weeks	6[redacted]	Male	ASIAN

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	NOV [redacted]
DIABETES MELLITUS	NOV

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CIGARETTES 1.5 PACKS PER DAY FOR 40 YEARS	CURRENT DRINKER (2-4 DRINKS PER DAY)
PIPES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
CHEWING TOBACCO (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 QD + RBV DIVIDED BID FOR 16 Weeks	150 MG/ 100 MG/ 25 MG/ RBV 600 MG	PO	QD/ BID	[redacted] /1	[redacted] /9	9

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METFORMIN	250 MG	BID	>99 DAYS	ONGOING
GLIBENCLAMIDE	2.5 MG	QD	>99 DAYS	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	>99 DAYS	-8
SITAGLIPTIN	100 MG	QD	>99 DAYS	-8
FAMOTIDINE	20 MG	QD	-7	ONGOING
ANAGLIPTIN	100 MG	BID	-7	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event

Event Description	ALCOHOLIC GASTRITIS
Event Diagnosis	GASTRITIS ALCOHOLIC
Preferred term	GASTRITIS ALCOHOLIC
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 5
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	15
Duration of AE	11 DAYS
Severity	GRADE 2
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBLITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBLITY
Other Cause of Event	REGULAR DRINKING PATTERN; AND THERE FORE DETERMINED THERE WAS NO CAUSAL RELATION BETWEEN EVENT AND IP
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

<u>症例番号 20705（51288）</u>

本被験者は 6[redacted] 歳日本人男性であり，有害事象としてアルコール性胃炎が認められた。関連する病歴は現飲酒者（1 日 2–4 杯），胃食道逆流性疾患及び糖尿病であった。

事象 1 の臨床経過：

本被験者は投与 1 日目に，投与群 B にランダム化された。投与 1 日目のベースラインの ALT は 37 U/L（基準範囲：6–43 U/L），AST は 34 U/L（基準範囲：11–36 U/L）であった。投与 5 日目に被験者から，パーティーに参加してビールをコップに 3–4 杯，ウィスキーをグラスに 5–6 杯飲んだとの報告があった。帰宅後に午後の分のリバビリンを服用したとのことであった。悪心及び嘔吐が認められたため，それ以上，治験薬を規定通りに服用することができず，食事及び水分の摂取も普段通りにできなくなった。投与 6 日目に，悪心，嘔吐及び脱水の症状を伴うアルコール性胃炎のため，検査入院となった。処置として，ヒドロキシジン，ネオラミン・スリービー及びメトクロプラミドを投与し，輸液療法を行った。症状が改善したため，投与 7 日目に退院した。投与 8 日目に被験者から，アルコールを摂取していないのに悪心及び嘔吐の症状が再度認められたとの報告があった。再入院し，輸液療法に加え，ヒドロキシジン，メトクロプラミド及びファモチジンの投与を行った。投与 9 日目の ALT は 65 U/L（基準範囲：8–42 U/L），AST は 49 U/L（基準範囲：13–33 U/L）であった。レミゲン®（グリチルリチン酸一アンモニウム，グリシン及び L-システイン）を投与した。投与 9 日目に，被験者の希望により治験薬の投与を中止し，治験参加の同意が撤回された。投与 13 日目（後観察 4 日目）の ALT は 120 U/L，AST は 45 U/L であった。アルコール性胃炎は，投与 15 日目（後観察 4 日目）に消失したと判断された。投与 21 日目（後観察 12 日目）の ALT（38 U/L）及び AST（32 U/L）は基準値範囲内に戻っていた。HCV RNA 量は投与 1 日目に 25400000 IU/mL であり，投与 8 日目に 242 IU/mL まで減少し，投与 21 日目（後観察 12 日目）に 3190000 IU/mL まで増加した。治験への参加を中止したため，その後の HCV RNA 量は報告されていない。

治験責任医師は，アルコール性胃炎と治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，アルコール摂取が原因であると判定を報告した。治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，飲酒による可能性が高いと報告した。

Subject 22104 (51422)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ABORTION SPONTANEOUS	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
51422	22104	Arm A: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD + RBV 600 MG DIVIDED BID FOR 12 Weeks	1[redacted]	Female	ASIAN

Medical History*	Onset Date
GALLBLADDER POLYP	Jul [redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
NONE	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CIGARRETTES (NEVER) PIPES (NEVER) CIGARS (NEVER) CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALOCHOL (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450/R/ABT-267 QD + RBV DIVIDED BID FOR 12 Weeks	150 MG/ 100 MG/ 25 MG/ RBV 600 MG	PO	QD/ BID	[redacted] /1	[redacted] /3	3

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NONE				

Event #1: SERIOUS ADVERSE EVENT

Event Description	MISCARRIAGE
Event Diagnosis	ABORTION SPONTANEOUS
Preferred term	ABORTION SPONTANEOUS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / Day -10
Age at AE Onset	1[redacted]
AE Stopped Rx Day	33
Duration of AE	43 DAYS
Severity	Grade 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBLITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBLITY
Other Cause of Event	SAE HAPPENED BEFORE TAKING STUDY DRUG
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRNG INTERVENTION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.