症例番号 22104（51422）

本被験者は 1[redacted] 歳日本人女性であり，有害事象として自然流産が認められた。既知の危険因子はなかった。被験者によると，出産（20[redacted] 年 [redacted] 月）以降は性交を行っていないとのことであった。スクリーニング時の血清中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下「HCG」）の検査結果は陰性であり，HCG 値は 5 mIU/mL 未満（陰性と考えられる範囲：0–5 mIU/mL）とされた。被験者によると，直近の月経期間は投与−10 日目から投与−5 日目であった。投与−2 日目に子宮内避妊器具（以下「IUD」）が留置された。

事象 1 の臨床経過：

本被験者は投与 1 日目に，投与群 A にランダム化された。投与 1 日目に，ベースラインの臨床検査及び最初の治験手順（尿及び血清妊娠検査を含む）のために来院した。尿妊娠検査は陰性であった。治験薬及びリバビリンの初回投与を行った。投与 2 日目に中央検査機関から報告された投与 1 日目の結果により，血清中 HCG が 438 mIU/mL（3 回の平均値：449，437，428 mIU/mL）と陽性であることが判明した。投与 3 日目に被験者に検査結果を伝え，直ちにすべての治験薬の投与を中止するよう指導した。投与 5 日目（後観察 2 日目）に中央検査機関から，尿妊娠検査は「陰性」であり，血清中 βHCG は 157 mIU/mL（3 回の平均値：161，164 及び 145 mIU/mL）であるとの報告があった。同日，実施医療機関の臨床検査室で実施した尿妊娠検査は「弱陽性」であり，血清中 βHCG は 127.3 mIU/mL（基準範囲：0−3 mIU/mL）であった。投与 12 日目（後観察 9 日目）に実施医療機関の臨床検査室で測定した血清中 βHCG は 22.1 mIU/mL であり，中央検査機関では 30 mIU/mL（3 回の平均値：29，31 及び 29 mIU/mL）であった。血清中 βHCG は投与 33 日目（後観察 30 日目）に陰性となった。自然流産は投与 33 日目（後観察 30 日目）に消失したと判断された。投与 90 日目（後観察 87 日目）に，被験者は婦人科を受診した。治験責任医師は，HCG 陽性は胎盤形成が始まっていたことを示しており，膣からの排出物は流産による膣からの異常出血であった可能性がある。治験責任医師は，IUD の留置によって引き起こされたものではないとの見解を示した。本事象により，投与 3 日目に治験薬の投与が中止されたが，後観察 48 週目まで被験者の経過観察を継続した。HCV RNA 量は投与 1 日目に 6110000 IU/mL であり，投与 5 日目（後観察 2 日目）に 1720 IU/mL まで減少し，投与 12 日目（後観察 9 日目）に 120000 IU/mL まで増加した。HCV RNA 量は，残りの治験参加期間をとおして検出限界下限以上であった。

自然流産は治験薬の投与開始前に発現したため，治験責任医師及び治験依頼者の両者とも治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject 23801 (45620)

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45620	23801	ARM B: ABT-450/R/ABT-267 150 MG/100 MG/25 MG QD + RBV 600 MG DIVIDED BID FOR 16 Weeks	6[redacted]	Female	ASIAN

Medical History*	Onset Date
BURN INJURY	[redacted]
POST MENOPAUSAL	
LIVER CYSTS	FEB [redacted]
ABDOMINAL INCISIONAL HERNIA	SEP [redacted]
HYPERLIPIDEMIA	
DEPRESSION	FEB [redacted]
HERPES ZOSTER	DEC
UTERINE PROLAPSE	DEC
RIGHT WRIST FRACTURE	SEP
HEMATURIA	JUL
DIVERTICULITIS	MAY
HYPERTENSION	JAN
CHRONIC CYSTITIS	FEB

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CIGARETTES (NEVER)	(NEVER)
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] /112	112

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
FAMOTIDINE	20 MG	BID	>99 DAYS	126
ATORVASTATIN	5 MG	QD	>99 DAYS	ONGOING
OLMESARTAN	20 MG	QD	-13	ONGOING
BENZALKONIUM	30 ML	QD	78	78
CHLORAMPHENICOL	100 MG	QD	78	78
ESTRIOL	0.5 MG	QD	78	78

Event #1: Serious Adverse Event

Event Description	AGGRAVATION OF ABDOMINAL INCISIONAL HERNIA
Event Diagnosis	INCISIONAL HERNIA
Preferred term	INCISIONAL HERNIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 84
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	166
Duration of AE	83 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	AGGRAVATION OF CONCOMITANT DISEASE
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 23801（45620）

本被験者は 6[redacted] 歳日本人女性であり，有害事象として瘢痕ヘルニアが認められた。関連する病歴は，腹部瘢痕ヘルニア及び憩室炎であった。

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 84 日目に，間欠的腹痛が認められた。持続的な腹痛となった，救急外来を受診し CT 検査を受けたところ，嵌頓した腹部瘢痕ヘルニアが確認された。腸管を腹腔内に戻すため用手的整復の緊急処置が施行された。被験者は回復するまで入院し，処置としてペンタゾシン，メトクロプラミドが投与されたほか，輸液療法が行われた。腹部瘢痕ヘルニアの用手的整復後，腹痛の症状は改善した。投与 87 日目に退院し，後日，追加手術のための再入院が予定された。投与 112 日目に治験薬の投与を完了した。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。投与 153 日目（後観察 41 日目）に，予定されたヘルニア修復術のために入院し，翌日，手術が施行された。投与 166 日目（後観察 54 日目）に退院し，瘢痕ヘルニアは同日消失したと判断された。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 253 日目）まで維持された。

治験責任医師は，瘢痕ヘルニアと治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，合併症の悪化が原因であると報告した。治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，治験参加前からの腹部ヘルニアによる可能性が高いと報告した。

M12-536 試験［初回申請時提出資料］

試験方法

表 2.7.6.57-1.　試験の概要（M12-536 試験）

治験の標題：A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Antiviral Activity, and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection 報告書の標題：C 型慢性肝炎の日本人成人患者を対象に ABT-450/r と ABT-267 の併用療法の安全性，忍容性，抗ウイルス活性及び薬物動態を評価する第 II 相試験	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（18 施設） / 日本	
治験調整医師：[redacted]	
公表文献 (参考資料) ： 抄録 1 報，ポスター発表 1 報	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 7 月 24 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 5 月 14 日	開発のフェーズ：第 II 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間試験	
目的： 主要目的： • HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg，又は ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg を，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染患者では 12 週間併用投与したときの，安全性及び抗ウイルス活性（投与終了後 24 週時点での持続性ウイルス学的著効［以下「SVR24」］となった被験者の割合）を検討する。 副次目的： • HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg，又は ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg を，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では 12 週間又は 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染患者では 12 週間併用投与したときの，投与終了後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効（以下「SVR12」）が認められた被験者の割合を評価する。 • HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人成人患者を対象に，ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg，又は ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg を，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者では 12 週間及び 24 週間，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では 12 週間併用投与したときの，投与終了時の反応（以下「EOTR」）を評価する。	
被験者数 (計画時と解析時) ： 予定被験者数は最少 96 例–最大 120 例であった。登録数は 110 例であり（投与群 1：18 例，投与群 2：18 例，投与群 3：19 例，投与群 4：18 例，投与群 5：19 例，投与群 6：18 例），すべての被験者に治験薬を 1 回以上投与した。	
診断と主要な組み入れ基準：HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 に感染した日本人の成人患者（18–75 歳）。女性では閉経から 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は妊娠が可能な場合は治験薬の投与期間中に 2 種類の有効な避妊法を行っていた。男性では避妊手術を受けている，又は治験薬の投与期間中に 2 種類の有効な避妊法を行っていることとした。pegIFN/RBV 併用投与の治療歴は，以下のとおりであった。	

- HCV ジェノタイプ 1b に感染した無反応例又は部分反応例，若しくは
- HCV ジェノタイプ 2 に感染した無反応例，部分反応例又は再燃例

前治療に対する反応は，以下のように定義した。

- 無反応例：HCV に対する治療に pegIFN/RBV を 10 週間以上投与し，投与 12 週（許容範囲：10–16 週）時点で HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった患者。
- 部分反応例：HCV に対する治療に pegIFN/RBV を 20 週間以上投与し，投与 12 週（許容範囲：10–16 週）時点で HCV RNA 量が 2 $\log_{10}$ IU/mL 以上減少し，投与終了時に HCV RNA を検出（HCV RNA が検出限界［LLOD］）した患者。
- 再燃例：HCV に対する治療に pegIFN/RBV を 1 治療単位以上投与し，投与終了時に HCV RNA を検出しなかったが，後観察期の 24 週間以内に HCV RNA を検出した患者。

被験者は，HCV ジェノタイプ 1 又は 2 に慢性的に感染し，血漿中 HCV RNA 量がベースラインで 10000 IU/mL を上回っていた。スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間に肝生検の記録に基づく肝硬変がない患者（例：METAVIR 若しくは新犬山分類の肝線維化スコアが 3 以下，又は Ishak のスコアが 4 以下）；肝生検の記録がない場合は，スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング期間に以下のいずれかに該当する患者：

フィブロテスト®のスコアが 0.72 以下であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）と血小板の比の指標（APRI）が 2 以下，フィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満；以下の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」でのスコア（z）が 0 未満；

$z = 0.124 \times$（γ-グロブリン［%］）$+ 0.001 \times$（ヒアルロン酸［μg/L］）$- 0.075 \times$（血小板数［$\times 10^4$ counts per /mm^3］）$- 0.413 \times$姓（男性：1，女性：2）$- 2.005$.

治験方法：

本試験は，前期第 II 相，多施設共同，無作為化，非盲検，並行群間，併用投与試験であり，日本人での pegIFN/RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染患者を対象に，ABT-450/r 及び ABT-267 併用投与した時の抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を評価する。

本試験は，治療期及び後観察期の 2 つの期間から構成された。治療期及び後観察期を完了した被験者は，試験への参加期間は 60-72 週間であった。

治療期は，日本人被験者において，抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態，ABT-450/r 及び ABT-267 を 12 週間又は 24 週間投与したときの用量範囲を探索するデザインであった。後観察期は，ABT-450/r 及び ABT-267 に曝露された日本人 HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染被験者において，ABT-450 及び ABT-267 に対するウイルス耐性の発現及び持続を観察評価する期間であった。

本試験は，2 つの並行するコホートから構成された。コホート 1 は HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のみで，コホート 2 は HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のみを対象とした。コホート 1 の被験者は 1：1：1：1 の割合で 4 つの投与群（投与群 1－4）に，無反応例（1 投与群あたり 5 例以上）及び部分反応例を登録し無作為割付けされた。コホート 2 では，2 つの投与群（投与群 5 及び 6）に，無反応例，部分反応例及び再燃例を登録し 1：1 の割合で無作為割付けした。

投与群の設定は以下のとおりであった。

コホート 1（HCV ジェノタイプ 1b）

投与群 1：ABT-450/r 100/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間
投与群 2：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間
投与群 3：ABT-450/r 100/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 24 週間
投与群 4：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT- 267 25 mg，1 日 1 回 24 週間

コホート 2（HCV ジェノタイプ 2）

投与群 5：ABT-450/r 100/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間
投与群 6：ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-267 25 mg，1 日 1 回 12 週間

主要評価項目の解析は，後観察 24 週の来院が終了又は投与を中止後に行った。治験薬を 1 回以上投与した被験者は，安全性，HCV RNA 量，耐性ウイルス変異の発現 / 持続について治験薬の最終投与後から 48 週間まで観察した。

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	AbbVie	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
リトナビル	AbbVie	経口	カプセル	100 mg	[redacted]
ABT-267	AbbVie	経口	錠剤	25 mg	[redacted]

a. バルクベンダーでのロット番号，AbbVie でのバルクのロット番号は [redacted] であった。

治療期間：
ABT-450/r 及び ABT-267 を 12 週間又は 24 週間併用投与

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：
ウイルス学的反応は，投与 1 日目から投与終了後 48 週までの複数時点で HCV RNA 量（単位：$\log_{10}$ IU/mL 単位）を測定した。

ウイルス学的耐性
ウイルス学的治療不成功となった被験者には，ポピュレーションシークエンスにより HCV のアミノ酸配列を解析し，ベースライン及び標準プロトタイプアミノ酸配列と比較した。

薬物動態：
ABT-450，リトナビル及び ABT-267 の血漿中濃度は，表を作成して要約した。

ファーマコゲノミクス：
IL28B の遺伝子型（CC，CT 又は TT）は，被験者ごとに測定し，治療に対する被験者の反応に寄与する因子を解析した。

安全性：
安全性及び忍容性は，試験期間中の有害事象の観察，バイタルサイン，身体的所見，心電図検査（ECG）及び臨床検査に基づいて評価した。

統計手法：

有効性，安全性，人口統計学的特性の解析は，治験薬を 1 回以上投与した被験者を対象とした。ベースライン後の来院で HCV RNA が検出不能又は定量不能であった被験者の割合である反応例（responder）の解析を除き，有効性又は安全性の解析にデータの補完は行わなかった。HCV RNA 量は，規定の範囲内で来院に基づき解析した。規定の範囲内での来院日に HCV RNA が測定されていない場合は，前後にかかわらず時間枠に近い値で補完した。

有効性：

主要評価項目は以下のとおりである。

- 治験薬を投与した被験者において治験薬の投与終了後 24 週時点で持続性ウイルス学的著効（SVR24actual：実際の治験薬投与終了後 24 週が経過した時点で HCV RNA 量が定量下限［LLOQ］未満）が認められた被験者の割合（%）

被験者の割合を，2 項分布の正確検定による両側 95%信頼区間を，投与群ごとに算出した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のコホートでは，投与期間（12 週間及び 24 週間）及び ABT-450 の投与量（100 mg 及び 150 mg）の影響は，ロジスティック回帰モデルによって，ベースラインでの $\log_{10}$ HCV RNA 量，投与期間，ABT-450 の投与量，前治療での効果（無反応例，部分反応例）を予測因子として検討した。投与期間及び ABT-450 の投与量の相互作用について評価した。投与期間及び ABT-450 の投与量に相互作用がある場合は，投与期間の影響は，ABT-450 の 100 mg と 150 mg の治療レジメンで別々に検討し，ABT-450 の投与量の影響は，12 週間と 24 週間の治療レジメンで別々に検討した。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のコホートでは，ABT-450 の投与量（100 mg 及び 150 mg）の影響は，ロジスティック回帰モデルによって，ベースラインでの $\log_{10}$ HCV RNA 量，投与期間，ABT-450 の投与量，前治療での効果（無反応例，部分反応例及び再燃例）を予測因子として検討した。

副次的評価項目は以下のとおりである。

- 治験薬を投与した被験者での投与終了後 12 週時点で持続的ウイルス的著効（SVR12actual：実際の治験薬の最終投与から 12 週が経過した時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満）が認められた被験者の割合（%）
- 投与 12 週及び投与 24 週でウイルス学的反応が認められた被験者の割合（すなわち，投与終了時の反応：12 週間投与群で 12 週時に HCV RNA 量が LLOQ 未満，及び 24 週間投与群で 24 週時に HCV RNA 量が LLOQ 未満）

副次的評価項目のそれぞれについて，2 項分布の正確検定による両側 95%信頼区間を投与群ごとに算出した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者コホートでの投与期間及び ABT-450 の投与量の影響，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者コホートでの ABT-450 の投与量の影響は，主要評価項目に示したのと同様に副次的評価項目でも検討した。

その他の評価項目として，急速ウイルス学的反応が認められた被験者の割合（投与 4 週時点で HCV RNA が LLOQ 未満），HCV RNA が定量不能であった被験者の割合，SVR12 actual であった被験者の割合，SVR24 planned であった被験者の割合，ウイルスの抑制が治療不成功であった被験者の割合、ウイルス学的リバウンドであった被験者の割合、再燃が認められた被験者の割合，HCV RNA の抑制までの期間、ウイルスの再燃までの期間，ウイルスの抑制が治療不成功までの期間、ウイルス学的リバウンドでまでの期間及びベースラインからの HCV RNA 量の変動であった。

その他の評価項目では，HCV RNA の抑制までの期間、ウイルスの再燃までの時間、治療期間中にウイルスの抑制が治療不成功となる、又はウイルス学的リバウンドが認められるまでの期間、ベースラインからの HCV RNA 量（$\log_{10}$）の変動を除き、それぞれの追加評価項目に該当する被験者の割合について投与群ごとに 2 項分布の正確検定による両側 95%信頼区間を算出した。

薬物動態：

C_{max}，T_{max} 及び AUC_{24} は，ノンコンパートメント解析により算出し，ABT-450/r 及び ABT-267 の初回投与 1 日目の結果を要約した。ABT-450，ABT-267 及びリトナビルの血漿中濃度は，被験者及び投与群ごとに集計した。

ウイルス学的耐性：
ウイルス学的治療不成功となった被験者に対して，ポピュレーションシークエンスによりアミノ酸配列を解析し，ベースライン及び標準のプロトタイプ配列と比較した。アミノ酸配列がベースライン又はプロトタイプ基準配列のどちらかにも該当しなかった被験者数を，全被験者数から除外して要約した。治療不成功時にポピュレーションシークエンスにより各標的遺伝子の置換の影響を評価するため，SVR24 に到達しなかった被験者に対して投与群別（及び一覧表）に要約した。

安全性：
有害事象が発現した被験者数及び割合を MedDRA の器官別大分類及び基本語により集計した。MedDRA は version 16.1 を使用した。事象の定義は，治験薬投与開始から投与終了後 30 日以内に発現又は重症度が悪化したいかなる事象とした。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のコホートでは，投与期間及び ABT-450 の投与量を基準とした制御した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて，投与期間及び ABT-450 の投与量間で有害事象の発現率を比較した。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のコホートでは，有害事象の発現率は，Fisher の直接確率法を用いて ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 の 12 週間投与群と ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 の 12 週間投与群を比較した。有害事象の発現した被験者数は，重症度別及び治験薬（ABT-450/r 又は ABT-267）との因果関係別に集計した。同一被験者で同一の MedDRA 基本語で 2 件以上報告のあった有害事象は，最も高い重症度で最も高い因果関係の事象を 1 事象として計数した。同一被験者で同一の器官別大分類で 2 件以上の事象が認められた場合は，1 つの器官別大分類で計数した。

成績

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.57-2 に要約する。

本試験では 144 例でスクリーニングを行い，110 例を登録し無作為に割付けた。110 例に治験薬を投与し，10 例が治験薬の投与を中止した。このうち，主な中止理由は，ウイルス学的治療不成功 8 例（80%）であり，その他，有害事象が 1 例及び服薬不遵守が 1 例であった。

表 2.7.6.57-2. 被験者の内訳（無作為割付けされたすべての被験者）

	HCV GT1b					HCV GT2			合計
	投与群 1	投与群 2	投与群 3	投与群 4	合計 HCV GT1b	投与群 5	投与群 6	合計 HCV GT2	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150		100	150		
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24		12	12		
無作為化	18	18	19	18	73	19	18	37	110
投与	18	18	19	18	73	19	18	37	110
治験薬の投与状況									
治験薬の投与完了	18	17	18	18	71	12	17	29	100
治験薬の投与中止	0	1[b]	1[c]	0	2	7[d]	1[d]	8	10
試験の状況									
試験を完了	18	18	19	18	73	19	18	37	110
中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg。投与期間は，予定した治験薬を投与する期間（12 又は 24 週間）を示した。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

b. 症例番号 9028 の被験者は有害事象のために治験薬の投与を中止した。

c. 症例番号 9022 の被験者は服薬の不遵守，うつ病の悪化の恐れのため，治験薬服薬の同意を撤回した。

d. ウイルス学的治療不成功のために治験薬の投与を中止した。

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.1__1.1, Table 14.1__1.2.1, Appendix 16.2__1

(2) 被験者背景

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.57-3 に，ベースラインでの疾患特性を表 2.7.6.57-4 に示す。

1) 人口統計学的特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性は，男性が 46.4%であり，年齢は平均 59.2 歳，BMI は 23.6 kg/m^2 であり，すべての被験者が日本人であった。ABT-450 100 mg 12 週間投与（投与群 1 及び投与群 5 の統合），ABT-450 150 mg 12 週間投与（投与群 2 及び投与群 6 の統合），ABT-450 100 mg 24 週間投与（投与群 3）及び ABT-450 150 mg 24 週間投与（投与群 4）では HCV ジェノタイプにかかわらず投与群間で統計学的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.57-3. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N=18)	投与群 2 (N=18)	投与群 3 (N=19)	投与群 4 (N=18)	投与群 5 (N=19)	投与群 6 (N=18)	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150	合計
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12	(N=110)
性別, n (%)							
女性	8 (44.4)	7 (38.9)	12 (63.2)	10 (55.6)	12 (63.2)	10 (55.6)	59 (53.6)
男性	10 (55.6)	11 (61.1)	7 (36.8)	8 (44.4)	7 (36.8)	8 (44.4)	51 (46.4)
年齢, n (%)							
< 65 歳	11 (61.1)	14 (77.8)	10 (52.6)	13 (72.2)	9 (47.4)	6 (33.3)	63 (57.3)
≥ 65 歳	7 (38.9)	4 (22.2)	9 (47.4)	5 (27.8)	10 (52.6)	12 (66.7)	47 (42.7)
年齢, 歳							
平均値 (SD)	55.3 (15.06)	54.8 (11.96)	61.9 (8.14)	57.5 (10.15)	62.5 (8.34)	62.8 (7.89)	59.2 (10.84)
中央値	59.5	58.5	63.0	59.0	65.0	65.5	61.0
最小値–最大値	24.0 - 70.0	33.0 - 72.0	46.0 - 72.0	31.0 - 69.0	46.0 - 74.0	49.0 - 71.0	24.0 - 74.0
体重, n (%)							
< 60 kg	7 (38.9)	9 (50.0)	12 (63.2)	10 (55.6)	10 (52.6)	9 (50.0)	57 (51.8)
≥ 60 kg	11 (61.1)	9 (50.0)	7 (36.8)	8 (44.4)	9 (47.4)	9 (50.0)	53 (48.2)
体重, kg							
平均値 (SD)	62.3 (9.91)	60.4 (9.58)	59.2 (10.37)	59.8 (10.27)	62.1 (11.82)	63.3 (15.20)	61.2 (11.19)
中央値	63.7	60.3	57.8	58.8	58.9	59.9	59.5
最小値-最大値	44.5 - 80.1	43.3 - 77.3	45.5 - 77.3	47.7 - 82.5	48.1 - 87.3	44.7 - 111.0	43.3 - 111.0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は，100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg であった。投与期間は，予定した治験薬を投与する期間（12 又は 24 週間）を示した。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.2.1, Table 14.1__2.2.2, Table 14.2__2.2.3

2) ベースラインでの疾患特性

安全性解析対象集団では，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者が 73 例（66.4%），HCV ジェノタイプ 2 感染被験者が 37 例（33.6%）であった。ベースラインでの疾患特性及び喫煙又はアルコール摂取歴に関して，投与群間でおおむね均衡していた。HCV ジェノタイプ，前治療での反

応性，IL28B 遺伝子型及び IP-10 濃度以外のベースラインでの疾患特性に，ABT-450 100 mg 12 週間投与（投与群 1 及び投与群 5 の統合），ABT-450 150 mg 12 週間投与群（投与群 2 及び投与群 6 の統合），ABT-450 100 mg 24 週間投与（投与群 3），及び ABT-450 150 mg 24 週間投与群（投与群 4）の投与群間で統計学的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.57-4.　ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	HCV GT1b				HCV GT2		
	投与群 1 (N=18)	投与群 2 (N=18)	投与群 3 (N=19)	投与群 4 (N=18)	投与群 5 (N=19)	投与群 6 (N=18)	合計 (N=110)[b]
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150	
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12	
HCV サブタイプ* (LiPA 2.0 アッセイ), n (%)							
1b	18 (100)	18 (100)	19 (100)	19 (100)	0	0	73 (66.4)
2	0	0	0	0	19 (100)	18 (100)	37 (33.6)
HCV サブタイプ (LiPA 2.0 アッセイ), n (%)							
1b	18 (100)	18 (100)	19 (100)	19 (100)	0	0	73 (66.4)
2b	0	0	0	0	8 (42.1)	8 (44.4)	16 (43.2)
non-2b[d]	0	0	0	0	11 (57.9)	10 (55.5)	21 (56.8)
HCV サブタイプ (phylogenetic 解析)[c] n (%)							
1b	NA	NA	NA	NA	1 (5.3)	1 (5.6)	2
2a	NA	NA	NA	NA	11 (57.9)	9 (50.0)	20 (57.1)
2b	NA	NA	NA	NA	7 (36.8)	8 (44.4)	15 (42.8)
IL28B 遺伝子型*, n (%)							
CC	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	14 (73.7)	16 (88.9)	33 (30.0)
CT	16 (88.9)	17 (94.4)	16 (84.2)	16 (88.9)	4 (21.1)	2 (11.1)	71 (64.5)
TT	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	6 (5.5)
ベースラインでの HCV RNA のレベル (log_{10} IU/mL)							
平均値 (SD)	6.48 (0.64)	6.71 (0.35)	6.51 (0.49)	6.53 (0.40)	6.93 (0.42)	6.67 (0.55)	6.64 (0.50)
中央値	6.72	6.69	6.49	6.57	7.01	6.75	6.70
最小値-最大値	5.35 - 7.26	6.16 - 7.32	5.86 - 7.30	5.49 - 7.16	6.05 - 7.59	5.12 - 7.31	5.12 - 7.59

	HCV GT1b				HCV GT2		合計 (N=110)[b]
	投与群 1 (N=18)	投与群 2 (N=18)	投与群 3 (N=19)	投与群 4 (N=18)	投与群 5 (N=19)	投与群 6 (N=18)	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150	
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12	
ベースラインでの HCV RNA のレベル, n (%)							
< 800000 IU/mL	5 (27.8)	0	2 (10.5)	2 (11.1)	0	1 (5.6)	10 (9.1)
≥ 800000 IU/mL	13 (72.2)	18 (100)	17 (89.5)	16 (88.9)	19 (100)	17 (94.4)	100 (90.9)
ベースラインでの HCV RNA レベル, n (%)							
< 100000	0	0	0	0	0	0	0
≥ 100000	18 (100)	18 (100)	19 (100)	18 (100)	19 (100)	18 (100)	110 (100)
pegIFN/RBV 前治療時の反応, n (%)							
無反応例	13 (72.2)	12 (66.7)	13 (68.4)	13 (72.2)	0	0	51 (46.4)
部分反応例	5 (27.8)	6 (33.3)	6 (31.6)	5 (27.8)	2 (10.5)	1 (5.6)	25 (22.7)
再燃例	0	0	0	0	17 (89.5)	17 (94.4)	34 (30.9)
ベースラインでの IP-10*, n (%)							
< 600 ng/L	13 (72.2)	13 (72.2)	13 (68.4)	10 (55.6)	19 (100)	16 (88.9)	84 (76.4)
≥ 600 ng/L	5 (27.8)	5 (27.8)	6 (31.6)	8 (44.4)	0	2 (11.1)	26 (23.6)
ベースラインでの IP-10, ng/L							
平均値 (SD)	531.5 (277.80)	494.2 (170.95)	584.2 (427.98)	604.7 (300.33)	241.8 (81.26)	297.7 (201.42)	458.2 (296.91)
中央値	460.9	529.9	428.3	564.6	215.7	227.2	377.4
最小値–最大値	254.0 - 1181.9	227.4 - 774.3	195.0 - 1794.2	169.6 - 1308.0	120.8 - 383.4	141.8 - 949.5	120.8 - 1794.2
ベースラインでの HOMA-IR 値 (mmol/L × μIU/mL), n (%)							
< 3	16 (88.9)	17 (94.4)	14 (73.7)	14 (77.8)	16 (84.2)	14 (87.5)	91 (84.3)
≥ 3	2 (11.1)	1 (5.6)	5 (26.3)	4 (22.2)	3 (15.8)	2 (12.5)	17 (15.7)
ベースラインでの肝線維化のスコア							
F0–F1	3 (33.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (44.4)	8 (72.7)	24 (45.3)
F2	4 (44.4)	3 (37.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (18.2)	20 (37.7)
F3 又はそれ以上	2 (22.2)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (9.1)	9 (17.0)
欠測	9	10	11	10	10	7	57

* ABT-450 100 mg 12 週間投与群（投与群 1+5 の統合），ABT-450 150 mg 12 週間投与群（投与群 2 + 6 の統合），ABT-450 100 mg 24 週間投与群（投与群 3）及び ABT-450 150 mg 24 週間投与群（投与群 4）での有意差検定は，分類変数の場合には χ^2 検定，連続変数の場合には一元配置分散分析で実施した：$P \leq 0.05$。

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg。投与期間は，予定した治験薬を投与する期間（12 又は 24 週間）を示した。ABT-267 の投与量は 25 mg，投与群 1，2，3 及び 4 では HCVGT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

b. N = 110（phylogenetic 法での分析を除く）；phylogenetic 法は投与群 5 及び 6 （HCV GT2）に割付けられた被験者の治験薬投与後の試料でのみ実施した。

c. スクリーニング時の HCV のジェノタイプの検査には LiPA 2.0 アッセイを使用した。LiPA アッセイに基づいて投与群 5 及び 6（HCV GT2）に割付けられた 2 例の被験者が，試験期間中の phylogenetic 法での解析により HCV GT1b に感染していたことが明らかとなった。

d. LiPA 2.0 アッセイでの HCV GT2 サブタイプ non-2b には 2a，2c 及び不明を含む。

e. ベースラインでの肝線維化のスコアの割合は欠測値を除外して求めた。肝硬変の有無は血清検査に基づいており，肝線維化のスコア計算時には肝硬変の検査結果は含まれていなかったために，多くの欠測が認められた。

相互参照：M12-536 試験 CSR，Table 14.1__2.1.1–Table 14.1__2.1.3，Table 14.1__2.2.1–Table 14.1__2.2.3，Table 14.2__5.12

（3） 有効性の結果

有効性の結果を表 2.7.6.57-5 に示す。

1） 主要評価項目

HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，ABT-450/r（100/100 mg 又は 150/100 mg）1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回を 12 週間及び 24 週間併用投与したときに SVR24 の達成率は高かった。SVR24 達成率は，投与群 1，投与群 3 及び投与群 4 で 100%，投与群 2 で 88.9%であった。SVR24 達成率が高かったため，ABT-450 の投与量（150 mg 及び 100 mg）との明らかな相関はなく，部分集団解析で臨床的に意味のある差は認められなかった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち，2 例が SVR24 を達成しなかった。このうち，1 例は投与終了後の再燃であり，1 例は重篤な有害事象による治験薬の投与中止であった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，SVR24 達成後の再燃は認められなかった。

HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，SVR24 達成率は HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に比べて低かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，ABT-450 をリトナビル 100 mg 及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回を 12 週間併用投与したとき，SVR24 達成率は，ABT-450 150 mg（72.2%）では ABT-450 100 mg（57.9%）と比べ高かったが，統計学的に有意でなかった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，SVR24 を達成できなかった最大の理由は，投与期間中のウイルス学的治療不成功であり，次いで後観察期中の再燃であった。SVR24 を達成した HCV ジェノタイプ 2 感染被験者の投与群 5 及び投与群 6 でサブジェノタイプ別の SVR24 達成率は，HCV ジェノタイプ 2a 感染被験者（投与群 5：81.8%，投与群 6：100%）が HCV ジェノタイプ 2b（投与群 5：25.0%及び投与群 6：37.5%）に比べて高かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者で SVR24 を達成しなかった 11/13 例が HCV ジェノタイプ 2b であった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，SVR24 達成後に再燃した被験者は認められなかった。

2） 副次的評価項目

HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者のうち，全例が EOTR を達成し，2 例を除く全例が SVR12 を達成した。EOTR 達成率及び SVR12 達成率は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に比べて低かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，EOTR 達成率及び SVR12 達成率は，ABT-450 150 mg 投与群（投与群 6）で ABT-450 100 mg 投与群（投与群 5）に比べて高かった（EOTR 達成率：83.3%，63.2%；SVR12 達成率：72.2%，57.9%）。

3） その他の評価項目

その他の有効性の評価項目である RVR 及び SVR4 の結果は，主要評価及び副次的評価項目と一貫性を示した。

表 2.7.6.57-5. すべての投与群でのウイルス学的反応（SVR24）（ITT 集団）

	HCV GT1b				HCV GT2	
	投与群 1	投与群 2	投与群 3	投与群 4	投与群 5	投与群 6
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	100	150
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	12	12
SVR24						
n/N (%)	18/18 (100)	16/18 (88.9)	19/19 (100)	18/18 (100)	11/19 (57.9)	13/18 (72.2)
95% CI (%)	81.47, 100.00	65.29, 98.62	82.35, 100.00	81.47, 100.00	33.50, 79.75	46.52, 90.31
無効の理由, n						
合計	0	2	0	0	8	5
投与期間中の治療不成功,	0	0	0	0	7	3
リバウンド	0	0	0	0	7	3
十分な抑制に失敗（HCV ウイルス量が LLOQ に未達）	0	0	0	0	2	0
投与終了後 24 週時までの再燃	0	1	0	0	1	2
治験薬の投与中止	0	1	0	0	0	0
SVR24 の欠測	0	0	0	0	0	0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg；ABT-267 の投与量は 25 mg。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

b. 治験薬投与中に治療不成功となった被験者には，リバウンド及び十分な抑制に失敗の両方が含まれる。

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.2__1.1.1，Table 14.2__1.1.2，Table 14.2__1.3.1

4) ウイルス学的耐性検査

耐性検査の結果を表 2.7.6.57-6 に示す。

耐性の解析は，ベースラインでの全被験者及びウイルス学的治療不成功となった被験者から採取したサンプルを対象に行った。本試験では，HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 の感染被験者で，ベースラインの NS3 領域又は NS5A 領域の耐性に関連するアミノ酸配列での変異と治療の転帰に明らかな関連はなかった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で治療不成功時にみられた耐性関連変異は，NS3 領域では D168V であり，NS5A 領域では L28V，L31F 及び Y93H であった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功時に認められた変異のほとんどは，NS3 領域では D168 及び NS5A 領域では L28F であった。NS3 領域の変異は，投与終了後 24 週時におおむね認められなかったのに対し，NS5A 領域の変異では，すべての変異が投与終了 24 週時及び / 又は 48 週時に検出された。

表 2.7.6.57-6. SVR24 達成／未達成別でのベースライン時での耐性に関連するアミノ酸配列に変異が認められた HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者数及び割合の比較

	ベースラインでの変異 [a]	SVR24 未達成, n/N (%)[b]	SVR24 達成, n/N (%)[b]	*P* 値 [c]
NS3	Y56F	1/2 (50.0)	24/71 (33.8)	1.0
	D168E	0/2	1/71 (1.4)	1.0
NS5A	L28M	1/2 (50.0)	4/72 (5.6)	0.131
	R30Q	2/2 (100)	7/72 (9.7)	0.013*
	L31M	0/2	3/72 (4.2)	1.0
	P58A	0/2	1/72 (1.4)	1.0
	P58L	0/2	1/72 (1.4)	1.0
	P58Q	0/2	1/72 (1.4)	1.0
	P58S	0/2	3/72 (4.2)	1.0
	P58T	0/2	2/72 (2.8)	1.0
	Y93H	0/2	4/72 (5.6)	1.0
NS3 と NS5A の両方	すべての変異	1/2 (50.0)	12/71 (16.9)	0.326

a. ベースラインのサンプルで耐性に関連するアミノ酸配列に認められた変異

b. アミノ酸配列の結果を有する被験者において，SVR24 未達成又は SVR24 達成の被験者の中で該当のアミノ酸変異を有する被験者数

c. SVR 未達成及び SVR 達成被験者間でのアミノ酸変異の分布の比較（Fisher の直接確率）

* $P = 0.05$ のレベルで統計学的な有意差あり。

相互参照：M12-536 試験 CSR，Table 14.2__5.3

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

曝露状況を表 2.7.6.57-7 に示す。

12 週間投与に割付けられた被験者（投与群 1 及び投与群 5 の統合，投与群 2 及び投与群 6 群の統合）では，投与期間の中央値は各群 84 日であり，投与期間が 76 日以上の被験者の割合は各群 81.1%以上であった。24 週間投与に割付けられた被験者（投与群 3，投与群 4）では，投与期間の中央値は各投与群 168 日であり，150 日を超えた被験者の割合は各群 94.7%以上であった。

表 2.7.6.57-7.　投与期間（安全性解析対象集団）

	投与群 1 + 5 (N = 37)	投与群 2 + 6 (N = 36)	投与群 3 (N = 19)	投与群 4 (N = 18)
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24
実際の投与期間				
平均値 (SD)	76.4 (16.29)	82.0 (12.62)	165.7 (7.97)	167.8 (0.55)
中央値	84	84	168	168
最小値–最大値	35 – 86	9 – 88	133 – 168	166 – 168
実際の投与期間(日数), n (%)				
1–15	0	1 (2.8)	0	0
16–30	0	0	0	0
31–45	5 (13.5)	0	0	0
46–60	1 (2.7)	0	0	0
61–75	1 (2.7)	0	0	0
76–90	30 (81.1)	35 (97.2)	0	0
91–105	--	--	0	0
106–120	--	--	0	0
121–135	--	--	1 (5.3)	0
136–150	--	--	0	0
> 150	--	--	18 (94.7)	18 (100)

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg。投与群 1，2，3 及び 4 では GT1b 感染被験者を，投与群 5 及び 6 では GT2 感染被験者を登録した。

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.1__3.3.1, Table 14.1__3.3.2

2）　有害事象

（a）　有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.57-8 に示す。

安全性解析対象集団 110 例のうち、1 件以上の有害事象が 81.8%に発現し、1 件以上の治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象が 40.0%に発現した。有害事象の発現率は、ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）又は投与期間（12 週間又は 24 週間）

で同程度であった。有害事象の重症度は、中等度の 8 例及び高度の 1 例を除き，すべての被験者が軽度であった。比較的よく見られた有害事象（10%以上）は、鼻咽頭炎（29.1%）及び頭痛（13.6%）であった。有害事象の発現率には、投与期間（12 週間又は 24 週間）又は ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）で一定の傾向は認められなかったものの、一部の有害事象で統計学的に有意差が認められた。これら有意差は、被験者数が少ないことが原因の一部と考えられ臨床的な意義はないと考えられた。鼻咽頭炎の発現率は、ABT-450 150 mg を投与した被験者（投与群 2 及び 6 の統合：36.1%，投与群 4：50%）では、ABT-450 100 mg を投与した被験者（投与群 1 及び 5 の統合：16.2%，投与群 3：21.1%）と比べて高かった（$P = 0.008$）。ABT-450 の投与量及び鼻咽頭炎との生理学的な関連は「明らかでなく、被験者数が少ないことから、臨床的な意義はないと考えられた。

発熱の発現率は、ABT-450 100 mg 及び 150 mg との間に統計学的に有意な差が認められた（$P = 0.048$）ものの、ABT-450 150 mg（投与群 2 及び投与群 6 の統合：0%，又は投与群 4：0%）では、ABT-450 100 mg（投与群 1 及び投与群 5 の統合：5.4%、投与群 3：10.5%）と比べて低かった。ABT-450 の投与量と発熱の生理学的な関連は明らかではなく、被験者数が少ないことから臨床的意義はないと考えられた。発疹の発現率は、24 週間投与では 12 週間投与に比べて高く（投与群 3：10.5%，投与群 4：16.7%；投与群 1 及び投与群 2：各 0%；$P = 0.024$）、胃腸炎の発現率も同様に 24 週間投与群が 12 週間投与群に比べて高かった（投与群 3：10.5%，投与群 4：11.1%；投与群 1 及び投与群 2：各 0%；$P = 0.045$）。24 週間投与を行った被験者では，発疹又は胃腸炎のほとんどが投与開始後の 12 週間で発現したことから、投与期間とは明らかな関連はないと考えられた。

表 2.7.6.57-8. 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	例数（%）				
	投与群 1 + 5 N = 37	投与群 2 + 6 N = 36	投与群 3 N = 19	投与群 4 N = 18	
ABT-450 投与量 (mg)[a]	100	150	100	150	合計
投与期間 (週)[a]	12	12	24	24	N = 110
有害事象	28 (75.7)	31 (86.1)	16 (84.2)	15 (83.3)	90 (81.8)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象[b]	14 (37.8)	15 (41.7)	7 (36.8)	8 (44.4)	44 (40.0)
高度の有害事象	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
重篤な有害事象	1 (2.7)	2 (5.6)	2 (10.5)	0	5 (4.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡[c]	0	0	0	0	0

a. すべての被験者に ABT-450/r + ABT-267 を 1 日 1 回経口投与した。ABT-450 の投与量は 100 mg 又は 150 mg，リトナビルの投与量は 100 mg，ABT-267 の投与量は 25 mg。治験薬の投与期間は，12 週間又は 24 週間であった。投与群 1，2，3，4 には HCV GT1b 感染被験者が，投与群 5 及び 6 には HCV GT2 感染被験者を登録した。

b. 治験責任医師による判断。治験薬との因果関係は，特別に記載がない限り治験責任医師の判断に基づいた。

c. すべての死亡を含む.

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.3__1.1.3

(b) 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

(c) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 5 例に発現し，その内訳は，自己免疫性肝炎，体液貯留，大腿骨骨折，脛骨骨折及び虚血性大腸炎であった。このうち，体液貯留を発現した被験者のみ，投与を中止した。重篤な有害事象の叙述は表 2.7.6.57-18 に示した。

(d) 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，1 例（症例番号 9028，体液貯留）のみに発現した。この事象は，重篤な有害事象であった。

(e) 注目すべき有害事象

MedDRA 標準検索式「肝毒性関連事象」（高度の事象のみ、広域検索）は，自己免疫性肝炎が 1 例に発現した。この被験者は、自己免疫性肝炎の病歴があり、投与を完了して SVR24 に到達した。また、外部肝機能評価委員会で基準に該当すると評価されたのは，この被験者のみであった。

MedDRA 標準検索式「胆嚢関連障害」（狭域検索）が 2 例に発現した。このうち，1 例では病歴に再発することが知られている胆嚢疾患（ポリープ）があった。胆石症の危険因子として加齢及び女性が知られており，両被験者は閉経後の女性であった。発現した胆石症は，治験責任医師により，軽度及び治験責任医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。これらの有害事象は，非重篤で治験薬投与を継続した。

Company MedDRA query（以下「CMQ」）「薬剤性発疹」の重症度は，投与群 4 の 1 例（症例番号 9123，中等度，関連あり）の発疹を除き，すべての被験者が軽度であった。すべての CMQ「薬剤性発疹」は，非重篤であり，いずれの被験者も治験薬投与を継続した。

3) 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，免疫学的検査及びバイタルサインでは，いずれの投与期間及び ABT-450 の投与量に関連した変動は認められなかった。RBV 非併用下では，ヘモグロビンのベースラインから最終投与来院日までの減少は，日本人での ABT-450/r 及び ABT-267 の DAA 2 剤併用療法は，外国人での ABT-450/r，ABT-267 及び dasabuvir* の DAA 3 剤併用療法の M13-389 試験と比べて同程度であった（DAA 2 剤併用療法：–1.9– –6.7 g/L，3 剤併用療法：–4.4 g/L）。特にヘモグロビンのベースラインから最終投与来院日までの平均変化量は，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者での投与期間である 12 週間及び 24 週間との間に有意な差は認められず，同様に HCV ジェノタイプ 1b 又は 2 感染被験者では ABT-450 の投与量 100 mg 及び 150 mg との間で統計学的に有意な差はなかった。

貧血に対してエリスロポエチンを投与した被験者はなく，血液学的影響は boceprevir 及びテラプレビルのような他の DAA と比べて弱かった。

臨床的に重要ではないものの，ベースラインから最終投与来院日までのアルカリホスファターゼの平均変化量は，HCV ジェノタイプ 1b 感染患者コホートで 24 週間投与では 12 週間投与に比べて統計学的に有意に大きく，ABT-450 150 mg で ABT-450 100 mg より統計学的に有意に大きかった。しかし，ベースラインから投与終了後 4 週までのアルカリホスファターゼの平均変化量は，12 週間及び 24 週間の投与期間の間に統計学的に有意な差が認められず，ABT-450 100 mg 及び 150 mg の投与量間にも有意な差が認められなかった。さらに，アルカリホスファターゼでは，ベースラインから最終投与来院日までの平均変化量について投与期間及び投与量で統計学的に「有意な差が認められたものの，最終投与来院日での各投与群内での平均値は，基準値の範囲内であった。アルカリホスファターセの PCS 基準に該当する被験者は 1 例のみであり，この上昇は単発的で，グレード 2 以上に上昇した被験者はみられなかった。

臨床的に意義があると判断する基準（以下「PCS」）クレアチニン・クリアランス及び eGFR は，24 週間投与では 12 週間投与に比べて多くの被験者で認められた。しかし，24 週間投与で

は，確定した PCS に該当するクレアチニン・クリアランス又は eGFR が最初に認められた被験者では，投与開始から 12 週間以内での発現であった。減少が認められた数例では，ABT-450/r と薬物相互作用があることが知られている併用薬の投与を受けていた。なお，M12-536 試験で登録可能な被験者のスクリーニング時のクレアチニン・クリアランスは 50 mL/min 以上であった。

PCS クレアチニン・クリアランス及び PCS eGFR の発現率は投与期間と関連がないと考えられた。尿検査，バイタルサイン及び ECG 検査では，臨床的に意義のある異常は認められなかった。

ヘモグロビン，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンにグレード 3 又は 4 の臨床検査異常は認められず，グレード 3 の ALT 又は AST の異常変動が各 1 例に発現した。グレード 3 の ALT 上昇が発現した被験者は，独立外部肝臓評価委員会で評価された。この被験者は Hy's law の基準に該当せず，ALT 上昇が治験薬の投与開始前からあり投与中止後も継続し，肝生検では前治療の IFN によると考えられる自己免疫性肝炎が示されたことから，評価委員会は DILIN スコアを関連なしであると結論した。評価委員会は，突発性の自己免疫性肝炎は IFN との関連する可能性を示したが，治験薬投与による状態の悪化も否定できないと判断した。

グレード 2 のビリルビン上昇が 2 例に発現したが，ALT 又は AST 上昇との関連はなく，いずれの被験者も処置なく回復した。有害事象として黄疸又は強膜黄疸は発現しなかった。間接型の高ビリルビン血症が主に認められ，ビリルビン上昇の発現時期から，ABT-450 の輸送の関与が知られている OATP1B1 輸送担体の阻害によると推定された。グレード 2 のヘモグロビン減少が 1 例に認められた。

(5) 薬物動態の結果

薬物動態の結果を表 2.7.6.57-9，表 2.7.6.57-10 及び表 2.7.6.57-11 に記載する。

ABT-450 の曝露量は，日本人の既治療の HCV 感染被験者で，リトナビル及び ABT-267 併用投与時に非線形であり，用量比例より大きく増加した。この結果は，日本人での健康被験者及び欧米での健康被験者並びに HCV 感染被験者での結果と一貫性があった。ABT-450/r 100/100 mg の投与量では，投与 1 日目の ABT-450 の曝露量（C_{max} 及び AUC）の幾何平均値が日本人の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 の感染被験者で同程度であった。しかし，ABT-450/r 150/100 mg の投与量では，日本人の HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での投与 1 日目の ABT-450 の曝露量の幾何平均値は，日本人の HCV ジェノタイプ 1b の感染被験者に比べて高く，この変化は ABT-450 の曝露量のばらつきによると考えられる。同様に ABT-450 の投与量にかかわらず ABT-267 の投与 1 日目の曝露量の幾何平均値は，日本人の HCV ジェノタイプ 2 の感染被験者で，HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者よりもわずかに高かった。一方，リトナビルは，投与 1 日目の平均曝露量は，ABT-450 の投与量にかかわらず，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 の感染被験者で同程度であった。

表 2.7.6.57-9. 投与 1 日目の ABT-450 の薬物動態パラメータの幾何平均値（算術平均値及び変動係数［%］）

	ABT-450 100 mg + リトナビル 100 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群 1 (GT1b) (N = 18)	投与群 3 (GT1b) (N = 19)	投与群 5 (GT2) (N = 19)
C_{max} (ng/mL)[b]	555 (755, 69)	891 (1270, 68)	653 (1120, 109)
T_{max} (hr)[c]	3.72 ± 0.96	3.84 ± 1.07	3.79 ± 0.98
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	4860 (6650, 85)	8040 (10700, 74)	5640 (8990, 104)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	5.55 (7.55, 69)	8.91 (12.7, 68)	6.53 (11.2, 109)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	48.6 (66.5, 85)	80.4 (107, 74)	56.4 (89.9, 104)
	ABT-450 150 mg + リトナビル 100 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群 2 (GT1b) (N = 18)	投与群 4 (GT1b) (N = 18)	投与群 6 (GT2) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)[b]	1950 (2460, 66)	1890 (2960, 103)	2650 (3860, 92)
T_{max} (hr)[c]	3.67 ± 1.08	4.17 ± 1.29	3.83 ± 1.15
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	15600 (19100, 64)	16100 (23000, 79)	18100 (26700, 87)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	13.0 (16.4, 66)	12.6 (19.7, 103)	17.7 (25.7, 92)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	104 (128, 64)	108 (153, 79)	120 (178, 87)

a. 投与方法
投与群 1 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 2 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 3 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 4 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 5 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
投与群 6 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）

b. 幾何平均値（算術平均値，%CV）

c. 算術平均値± SD

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.2__9.1.2, Table 14.2__9.2.2, Table 14.2__9.3.2, Table 14.2__9.4.2, Table 14.2__9.5.2, Table 14.2__9.6.2

表 2.7.6.57-10. 投与 1 日目のリトナビルの薬物動態パラメータの幾何平均値（算術平均値及び変動係数［%］）

	リトナビル 100 mg + ABT-450 100 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群 1 (GT1b) (N = 18)	投与群 3 (GT1b) (N = 19)	投与群 5 (GT2) (N = 19)
C_{max} (ng/mL)[b]	909 (1140, 57)	1000 (1300, 65)	901 (1110, 60)
T_{max} (hr)[c]	4.44 ± 1.34	4.37 ± 1.34	4.00 ± 1.53
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	9770 (11600, 54)	10100 (12400, 71)	8930 (10700, 60)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	9.09 (11.4, 57)	10.0 (13.0, 65)	9.01 (11.1, 60)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	97.7 (116, 54)	101 (124, 71)	89.3 (107, 60)
	リトナビル 100 mg + ABT-450 150 mg + ABT-267 25 mg[a]		
	投与群(GT1b) (N = 18)	投与群 4 (GT1b) (N = 18)	投与群 6 (GT2) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)[b]	931 (1150, 58)	724 (1070, 80)	1070 (1210, 49)
T_{max} (hr)[c]	5.33 ± 4.86	7.78 ± 7.59	3.78 ± 1.40
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	9100 (10600, 52)	8600 (11400, 68)	9180 (10500, 47)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	9.31 (11.5, 58)	7.24 (10.7, 80)	10.7 (12.1, 49)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	91.0 (106, 52)	86.0 (114, 68)	91.8 (105, 47)

a. 投与方法
投与群 1 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 2 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 3 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 4 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 5 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
投与群 6 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）

b. 幾何平均値（算術平均値，CV%）

c. 算術平均値± SD.

相互参照：M12-536 試験 CSR，Table 14.2__9.1.3，Table 14.2__9.2.3，Table 14.2__9.3.3，Table 14.2__9.4.3，Table 14.2__9.5.3，Table 14.2__9.6.3

表 2.7.6.57-11. 投与 1 日目の ABT-267 の薬物動態パラメータの幾何平均値（算術平均値及び変動係数［%］）

	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 100/100 mg[a]		
	投与群 1 (GT1b) (N = 18)	投与群 3 (GT1b) (N = 19)	投与群 5 (GT2) (N = 19)
C_{max} (ng/mL)[b]	121 (125, 25)	138 (147, 38)	161 (166, 26)
T_{max} (hr)[c]	4.11 ± 0.96	4.21 ± 1.18	4.05 ± 0.97
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	1390 (1430, 24)	1610 (1680, 29)	1730 (1780, 24)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	4.84 (5.02, 25)	5.51 (5.88, 38)	6.43 (6.63, 26)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	55.5 (57.0, 24)	64.5 (67.1, 29)	69.3 (71.3, 24)
	ABT-267 25 mg + ABT-450/r 150/100 mg[a]		
	投与群 2 (GT1b) (N = 18)	投与群 4 (GT1b) (N = 18)	投与群 6 (GT2) (N = 18)
C_{max} (ng/mL)[b]	128 (133, 26)	121 (130, 38)	154 (158, 22)
T_{max} (hr)[c]	4.17 ± 1.10	4.39 ± 1.24	4.06 ± 1.21
AUC_{24} (ng•hr/mL)[b]	1430 (1470, 23)	1420 (1500, 34)	1720 (1760, 21)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)[b]	5.13 (5.31, 26)	4.86 (5.21, 38)	6.18 (6.32, 22)
AUC_{24}/Dose (ng•hr/mL/mg)[b]	57.2 (58.6, 23)	56.9 (60.0, 34)	68.7 (70.3, 21)

a. 投与方法
投与群 1 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 2 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 3 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 4 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 24 週間経口投与（HCV GT1b）
投与群 5 = ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）
投与群 6 = ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与（HCV GT2）

b. 幾何平均値（算術平均値，%CV）

c. 算術平均値± SD

相互参照：M12-536 試験 CSR Table 14.2__9.1.1，Table 14.2__9.2.1，Table 14.2__9.3.1，Table 14.2__9.4.1，Table 14.2__9.5.1，Table 14.2__9.6.1

(6) 結論

本試験において，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者で ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）又は投与期間（12 週間又は 24 週間）にかかわらず，高い SVR24 達成率が認められた。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，SVR24 達成率は，3 つの投与群で 100%であり，残りの投与群でも 88.9%（16/18 例）であった。HCV ジェノタイプ 1b に感染被験者で SVR24 を達成しなかったのは 2 例であり，投与終了後の再燃と重篤な有害事象による中止によるものであった。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，いずれのコホートでも SVR24 達成率は高く，部分集団間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

SVR24 達成率は，HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のコホートで HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者に比べ低かった。HCV ジェノタイプ 2 の感染被験者では，SVR24 達成率はリトナビル 100 mg 及び ABT-267 25 mg を 1 日 1 回 12 週間併用投与したとき ABT-450 150 mg 投与（72.2%）は，ABT-450 100 mg 投与（57.9%）と比べ統計学的に有意な差はなかったが数値的に高かった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者で SVR24 を達成しなかった理由は，ウイルス学的治療不成功及び投与終了後の再燃であった。SVR24 を達成しなかった HCV ジェノタイプ 2 感染被験者のほとんどは，HCV ジェノタイプが 2b であった。HCV ジェノタイプ 2 感染被験者での SVR24 達成率は，ジェノタイプ 2a がジェノタイプ 2b に比べて統計学的には有意ではないが，数値的に高かった（ジェノタイプ 2a：投与群 5：81.8%，投与群 6：100%，ジェノタイプ 2b：投与群 5：25.0%，投与群 6：37.5%）。

SVR12 及び SVR24 は，すべての被験者で一致していた（100%）。SVR24 を達成した後に再燃となった被験者は認められなかった。

ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 又は ABT-450/r 150/100 mg + ABT-267 を 12 週間，ABT-450/r 100/100 mg + ABT-267 又は ABT-450/r 150 /100 mg + ABT-267 を 24 週間併用投与したときの安全性及び忍容性は，日本人の HCV ジェノタイプ 1b 及び 2 感染した成人被験者で同様であった。さらに，治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，投与期間（12 週間又は 24 週間）又は ABT-450 の投与量（100 mg 又は 150 mg）にかかわらず，低かった。

本試験の結果から，ABT-450/r（100/100 mg 又は 150/100 mg）及び ABT-267（25 mg）の 2 剤併用療法は，本試験の患者集団で有効性及び安全性が確認され，更なる第 III 相臨床試験での評価の妥当性を裏付けるものであった。

付録

表 2.7.6.57-12. コホート 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）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	ABT-450 100 mg vs 150 mg	Duration 12 wks vs 24 wks
有害事象	14 (77.8)	15 (83.3)	16 (84.2)	15 (83.3)	60 (82.2)		
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
白血球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
好中球減少症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
好中球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
心臓障害	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (2.7)		
心室性期外収縮	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	2 (2.7)		
耳および迷路障害	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
突発難聴	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
眼障害	1 (5.6)	0	4 (21.1)	0	5 (6.8)	0.024*	
眼精疲労	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
結膜炎	0	0	2 (10.5)	0	2 (2.7)		
複視	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
点状角膜炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
斜視	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
胃腸障害	9 (50.0)	2 (11.1)	6 (31.6)	4 (22.2)	21 (28.8)	0.026*	
腹部不快感	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
腹痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
上腹部痛	0	1 (5.6)	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
便秘	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
齲歯	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
下痢	3 (16.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	5 (6.8)		
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
消化不良	2 (11.1)	0	1 (5.3)	0	3 (4.1)	0.083	
腸炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
胃炎	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
歯肉痛	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
舌痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
悪心	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	3 (4.1)		0.075
歯根嚢胞	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
口内炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
嘔吐	3 (16.7)	0	0	0	3 (4.1)	0.074	0.067

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (27.8)	1 (5.6)	3 (15.8)	1 (5.6)	10 (13.7)	0.047*	
胸部不快感	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
疲労	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
倦怠感	2 (11.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (5.5)		
浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
末梢性浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
発熱	1 (5.6)	0	2 (10.5)	0	3 (4.1)	0.086	
肝胆道系障害	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (4.1)		0.086
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	7 (38.9)	8 (42.1)	13 (72.2)	33 (45.2)	0.071	0.040*
気管支炎	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
膀胱炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
胃腸炎	0	0	2 (10.5)	2 (11.1)	4 (5.5)		0.045*
ウイルス性胃腸炎	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
歯肉炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
インフルエンザ	0	0	0	2 (11.1)	2 (2.7)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	ABT-450 100 mg vs 150 mg	Duration 12 wks vs 24 wks
鼻咽頭炎	1 (5.6)	6 (33.3)	4 (21.1)	9 (50.0)	20 (27.4)	0.006**	
歯周炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
肺炎	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
上気道感染	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.6)	3 (15.8)	0	4 (5.5)		
節足動物刺傷	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
挫傷	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
大腿骨骨折	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
処置による疼痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
脛骨骨折	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
臨床検査	2 (11.1)	3 (16.7)	3 (15.8)	4 (22.2)	12 (16.4)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
血中非抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (4.1)		
血中クレアチニン増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
血中ブドウ糖増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 1 (N=18) n (%)	ARM 2 (N=18) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=73) n (%)	ABT-450 100 mg vs 150 mg	Duration 12 wks vs 24 wks
血圧上昇	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
リンパ球数減少	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
尿中蛋白陽性	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	0	4 (5.5)		
食欲減退	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	3 (4.1)		
体液貯留	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
低カリウム血症	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
筋骨格系および結合組織障害	4 (22.2)	2 (11.1)	4 (21.1)	4 (22.2)	14 (19.2)		
関節痛	0	1 (5.6)	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
背部痛	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (10.5)	2 (11.1)	8 (11.0)		
側腹部痛	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
筋骨格硬直	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
筋肉痛	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
神経系障害	2 (11.1)	2 (11.1)	3 (15.8)	1 (5.6)	8 (11.0)		
頭痛	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (15.8)	1 (5.6)	7 (9.6)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
片頭痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
傾眠	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
精神障害	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (4.1)		
うつ病	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
不快気分	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
不眠症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
腎および尿路障害	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
蛋白尿	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)	2 (2.7)		
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
上気道の炎症	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	4 (22.2)	4 (21.1)	5 (27.8)	15 (20.5)		
円形脱毛症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
皮膚エリテマトーデス	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
皮膚炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
アレルギー性皮膚炎	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
湿疹	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
多汗症	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
そう痒症	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (5.5)		
発疹	0	0	2 (10.5)	3 (16.7)	5 (6.8)		0.024*
皮膚剥脱	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
血管障害	1 (5.6)	3 (16.7)	2 (10.5)	1 (5.6)	7 (9.6)		
深部静脈血栓症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
ほてり	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
高血圧	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	6 (8.2)		

ARM 1, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 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 THESAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL.
@ P-VALUES FROM THE TEST OF GENERAL ASSOCIATION USING THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST, STRATIFYING BY DURATION FOR THE TEST OF DOSE, AND BY DOSE FOR THE TEST OF DURATION. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.

***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

相互参照：M12-536 試験 CSR, TABLE 14.3__1.2.1

表 2.7.6.57-13. コホート 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）

	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 5 (N=19) n (%)	ARM 6 (N=18) n (%)	TOTAL (N=37) n (%)	P-VALUE@
有害事象	14 (73.7)	16 (88.9)	30 (81.1)	
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
低色素性貧血	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
白血球減少症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
心臓障害	1 (5.3)	2 (11.1)	3 (8.1)	
心房細動	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
動悸	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
頻脈	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
眼障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
眼瞼炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
霰粒腫	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
眼乾燥	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
胃腸障害	5 (26.3)	3 (16.7)	8 (21.6)	
腹部不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
上腹部痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
虚血性大腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
消化不良	0	2 (11.1)	2 (5.4)	
小腸炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
悪心	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
口内炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
疲労	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
末梢性浮腫	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (8.1)	
疼痛	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
発熱	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
肝胆道系障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
胆道仙痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
免疫系障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
季節性アレルギー	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
感染症および寄生虫症	8 (42.1)	9 (50.0)	17 (45.9)	
気管支炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
胃腸炎	2 (10.5)	0	2 (5.4)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
細菌性胃腸炎	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
ウイルス性胃腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
歯肉炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
インフルエンザ	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
鼻咽頭炎	5 (26.3)	7 (38.9)	12 (32.4)	
歯周炎	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (16.7)	3 (8.1)	
動物咬傷	0	2 (11.1)	2 (5.4)	
挫傷	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
臨床検査	1 (5.3)	4 (22.2)	5 (13.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血圧上昇	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
ヘモグロビン減少	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
好中球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
白血球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
代謝および栄養障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
糖尿病	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
低カリウム血症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8)	2 (11.1)	5 (13.5)	
椎間板突出	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
関節腫脹	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
筋痙縮	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
変形性脊椎症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
神経系障害	5 (26.3)	7 (38.9)	12 (32.4)	
自律神経失調	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
頚髄神経根障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
浮動性めまい	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
頭部不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
頭痛	3 (15.8)	5 (27.8)	8 (21.6)	
傾眠	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
精神障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
不眠症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	

	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 5 (N=19) n (%)	ARM 6 (N=18) n (%)	TOTAL (N=37) n (%)	P-VALUE@
腎および尿路障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
血尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
夜間頻尿	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
蛋白尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (8.1)	
咳嗽	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
口腔咽頭不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
口腔咽頭痛	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
皮膚および皮下組織障害	4 (21.1)	3 (16.7)	7 (18.9)	
皮膚炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
湿疹	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (8.1)	
そう痒症	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
発疹	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血管障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
高血圧	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	

ARM 5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG 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 ARM 5 AND ARM 6 USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
相互参照：M12-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.2

表 2.7.6.57-14. 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）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2					P-VALUE@
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)	100 mg vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg
有害事象	28 (75.7)	31 (86.1)	16 (84.2)	15 (83.3)	90 (81.8)	
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	2 (5.6)	0	1 (5.6)	4 (3.6)	
低色素性貧血	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
白血球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
白血球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
好中球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
好中球増加症	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
心臓障害	2 (5.4)	3 (8.3)	0	0	5 (4.5)	
心房細動	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
動悸	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
頻脈	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
心室性期外収縮	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
耳および迷路障害	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
突発難聴	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
眼障害	2 (5.4)	1 (2.8)	4 (21.1)	0	7 (6.4)	0.059
眼精疲労	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
眼瞼炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
霰粒腫	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
結膜炎	0	0	2 (10.5)	0	2 (1.8)	
複視	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
眼乾燥	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
点状角膜炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
斜視	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
胃腸障害	14 (37.8)	5 (13.9)	6 (31.6)	4 (22.2)	29 (26.4)	0.025*
腹部不快感	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
腹痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
上腹部痛	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)	
虚血性大腸炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
便秘	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0	3 (2.7)	0.087
齲歯	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)	
下痢	3 (8.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	5 (4.5)	
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
消化不良	2 (5.4)	2 (5.6)	1 (5.3)	0	5 (4.5)	
小腸炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
腸炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
胃炎	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
歯肉痛	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
舌痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
悪心	4 (10.8)	1 (2.8)	0	0	5 (4.5)	
歯根嚢胞	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
口内炎	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
嘔吐	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)	0.083
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (21.6)	3 (8.3)	3 (15.8)	1 (5.6)	15 (13.6)	0.063
胸部不快感	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
疲労	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
倦怠感	3 (8.1)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	5 (4.5)	
浮腫	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
末梢性浮腫	3 (8.1)	1 (2.8)	0	0	4 (3.6)	
疼痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
発熱	2 (5.4)	0	2 (10.5)	0	4 (3.6)	0.048*

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
肝胆道系障害	1 (2.7)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	4 (3.6)	
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
胆道仙痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)	
免疫系障害	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
季節性アレルギー	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
感染症および寄生虫症	13 (35.1)	16 (44.4)	8 (42.1)	13 (72.2)	50 (45.5)	0.085
気管支炎	2 (5.4)	1 (2.8)	0	0	3 (2.7)	
膀胱炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
胃腸炎	2 (5.4)	0	2 (10.5)	2 (11.1)	6 (5.5)	
細菌性胃腸炎	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
ウイルス性胃腸炎	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
歯肉炎	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
インフルエンザ	0	1 (2.8)	0	2 (11.1)	3 (2.7)	0.074
鼻咽頭炎	6 (16.2)	13 (36.1)	4 (21.1)	9 (50.0)	32 (29.1)	0.008**
歯周炎	0	1 (2.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
肺炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
上気道感染	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (11.1)	3 (15.8)	0	7 (6.4)	
動物咬傷	0	2 (5.6)	0	0	2 (1.8)	
節足動物刺傷	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
挫傷	0	1 (2.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
大腿骨骨折	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
処置による疼痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
脛骨骨折	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
臨床検査	3 (8.1)	7 (19.4)	3 (15.8)	4 (22.2)	17 (15.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5.6)	0	1 (5.6)	3 (2.7)	0.076
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)	
血中非抱合ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)	
血中クレアチニン増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
血圧上昇	1 (2.7)	1 (2.8)	0	1 (5.6)	3 (2.7)	
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
リンパ球数減少	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
好中球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
尿中蛋白陽性	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
白血球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
代謝および栄養障害	2 (5.4)	2 (5.6)	2 (10.5)	0	6 (5.5)	
食欲減退	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)	
糖尿病	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
体液貯留	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
低カリウム血症	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
筋骨格系および結合組織障害	7 (18.9)	4 (11.1)	4 (21.1)	4 (22.2)	19 (17.3)	
関節痛	0	1 (2.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
背部痛	3 (8.1)	1 (2.8)	2 (10.5)	2 (11.1)	8 (7.3)	
側腹部痛	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
椎間板突出	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
関節腫脹	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
筋痙縮	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
筋骨格硬直	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
筋肉痛	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)	
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
変形性脊椎症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
神経系障害	7 (18.9)	9 (25.0)	3 (15.8)	1 (5.6)	20 (18.2)	
自律神経失調	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
頚髄神経根障害	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
浮動性めまい	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)	
頭部不快感	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
頭痛	5 (13.5)	6 (16.7)	3 (15.8)	1 (5.6)	15 (13.6)	
片頭痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
傾眠	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)	0.083
精神障害	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	4 (3.6)	
うつ病	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)	
不快気分	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
不眠症	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
腎および尿路障害	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)	
血尿	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
夜間頻尿	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
蛋白尿	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.1)	1 (2.8)	0	1 (5.6)	5 (4.5)	
咳嗽	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
口腔咽頭不快感	1 (2.7)	0	0	1 (5.6)	2 (1.8)	
口腔咽頭痛	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
上気道の炎症	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
皮膚および皮下組織障害	6 (16.2)	7 (19.4)	4 (21.1)	5 (27.8)	22 (20.0)	
円形脱毛症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
皮膚エリテマトーデス	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
皮膚炎	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)	
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
湿疹	3 (8.1)	1 (2.8)	0	0	4 (3.6)	
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)	
多汗症	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
そう痒症	2 (5.4)	2 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)	6 (5.5)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARMS 1+5 (N=37) n (%)	 ARMS 2+6 (N=36) n (%)	 ARM 3 (N=19) n (%)	 ARM 4 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=110) n (%)	P-VALUE@ ABT-450 100 mg vs 150 mg
発疹	0	1 (2.8)	2 (10.5)	3 (16.7)	6 (5.5)	
皮膚剥脱	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)	
血管障害	2 (5.4)	4 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	9 (8.2)	
深部静脈血栓症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
ほてり	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)	
高血圧	2 (5.4)	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	8 (7.3)	

ARMS 1+5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARMS 2+6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 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-VALUES FROM THE TEST OF GENERAL ASSOCIATION USING THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST, STRATIFYING BY DURATION FOR THE TEST OF DOSE. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

相互参照：M12-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.2.3

表 2.7.6.57-15. コホート 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）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
有害事象	6 (33.3)	6 (33.3)	7 (36.8)	8 (44.4)	27 (37.0)		
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
好中球減少症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
胃腸障害	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	6 (8.2)	0.088	0.076
腹部不快感	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
腹痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
上腹部痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
便秘	1 (5.6)	0	1 (5.3)	0	2 (2.7)		
下痢	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
舌痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
悪心	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (27.8)	1 (5.6)	0	0	6 (8.2)	0.078	0.009**
疲労	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
倦怠感	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
末梢性浮腫	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
発熱	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
肝胆道系障害	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (4.1)		0.086
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
臨床検査	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (15.8)	3 (16.7)	9 (12.3)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
血中非抱合ビリルビン増加	1 (5.6)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (4.1)		
血中クレアチニン増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
尿中蛋白陽性	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	3 (4.1)		
食欲減退	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
体液貯留	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
背部痛	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.7)		
筋肉痛	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
神経系障害	1 (5.6)	0	2 (10.5)	1 (5.6)	4 (5.5)		
頭痛	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (4.1)		0.086
傾眠	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.4)		
精神障害	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
不眠症	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
腎および尿路障害	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
蛋白尿	0	0	1 (5.3)	0	1 (1.4)		
皮膚および皮下組織障害	0	2 (11.1)	0	3 (16.7)	5 (6.8)	0.020*	
円形脱毛症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.4)		
そう痒症	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.4)		
発疹	0	0	0	2 (11.1)	2 (2.7)		

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B					P-VALUE@	
SYSTEM ORGAN CLASS	ARM 1	ARM 2	ARM 3	ARM 4	TOTAL	ABT-450	Duration
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=18)	(N=18)	(N=19)	(N=18)	(N=73)	100 mg vs	12 wks vs
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	150 mg	24 wks
血管障害	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		
高血圧	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (2.7)		

ARM 1, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 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-VALUES FROM THE TEST OF GENERAL ASSOCIATION USING THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST, STRATIFYING BY DURATION FOR THE TEST OF DOSE, AND BY DOSE FOR THE TEST OF DURATION. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.
相互参照：M12-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.1

表 2.7.6.57-16. コホート 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）

	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 5 (N=19) n (%)	ARM 6 (N=18) n (%)	TOTAL (N=37) n (%)	P-VALUE@
有害事象	8 (42.1)	9 (50.0)	17 (45.9)	
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
低色素性貧血	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
白血球減少症	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
心臓障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
動悸	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
胃腸障害	4 (21.1)	1 (5.6)	5 (13.5)	
腹部不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
上腹部痛	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
消化不良	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
悪心	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
口内炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	0	2 (5.4)	
倦怠感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
末梢性浮腫	1 (5.3)	0	1 (2.7)	

	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARM 5 (N=19) n (%)	ARM 6 (N=18) n (%)	TOTAL (N=37) n (%)	P-VALUE@
感染症および寄生虫症	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
細菌性胃腸炎	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
臨床検査	1 (5.3)	3 (16.7)	4 (10.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
ヘモグロビン減少	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
好中球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
白血球数減少	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
筋痙縮	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
神経系障害	3 (15.8)	4 (22.2)	7 (18.9)	
自律神経失調	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
浮動性めまい	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
頭痛	1 (5.3)	3 (16.7)	4 (10.8)	
傾眠	1 (5.3)	0	1 (2.7)	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	COHORT 2, HCV GENOTYPE 2 ARM 5 (N=19) n (%)	 ARM 6 (N=18) n (%)	 TOTAL (N=37) n (%)	 P-VALUE@
腎および尿路障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
血尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
蛋白尿	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
口腔咽頭不快感	1 (5.3)	0	1 (2.7)	
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)	2 (11.1)	3 (8.1)	
そう痒症	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (5.4)	
発疹	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
血管障害	0	1 (5.6)	1 (2.7)	
高血圧	0	1 (5.6)	1 (2.7)	

ARM 5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG 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. DRUG RELATIONSHIP AS ASSESSED BY INVESTIGATOR.
@ P-VALUE FOR COMPARISONS BETWEEN ARM 5 AND ARM 6 USING FISHER'S EXACT TEST. ONLY P-VALUES <= 0.100 ARE PRESENTED.
相互参照：M12-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.2

表 2.7.6.57-17. 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）

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARMS 1+5 (N=37) n (%)	ARMS 2+6 (N=36) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=110) n (%)
有害事象	14 (37.8)	15 (41.7)	7 (36.8)	8 (44.4)	44 (40.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.7)	2 (5.6)	0	0	3 (2.7)
低色素性貧血	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
白血球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
好中球減少症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
心臓障害	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
動悸	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
胃腸障害	8 (21.6)	2 (5.6)	1 (5.3)	0	11 (10.0)
腹部不快感	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
腹痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
上腹部痛	1 (2.7)	1 (2.8)	0	0	2 (1.8)
便秘	2 (5.4)	0	1 (5.3)	0	3 (2.7)
下痢	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
消化不良	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
舌痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
悪心	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
口内炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (18.9)	1 (2.8)	0	0	8 (7.3)
疲労	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
倦怠感	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)
浮腫	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
末梢性浮腫	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
発熱	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	0	2 (10.5)	1 (5.6)	3 (2.7)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
胆石症	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
細菌性胃腸炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
臨床検査	2 (5.4)	5 (13.9)	3 (15.8)	3 (16.7)	13 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.8)	0	1 (5.6)	2 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	2 (1.8)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (2.7)	0	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
好中球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
尿中蛋白陽性	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
白血球数減少	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (5.3)	0	3 (2.7)
食欲減退	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
体液貯留	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
高脂血症	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (8.1)	0	0	0	3 (2.7)
背部痛	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
筋痙縮	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
筋肉痛	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
神経系障害	4 (10.8)	4 (11.1)	2 (10.5)	1 (5.6)	11 (10.0)
自律神経失調	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
浮動性めまい	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
頭痛	1 (2.7)	3 (8.3)	2 (10.5)	1 (5.6)	7 (6.4)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	ARMS 1+5 (N=37) n (%)	ARMS 2+6 (N=36) n (%)	ARM 3 (N=19) n (%)	ARM 4 (N=18) n (%)	TOTAL (N=110) n (%)
傾眠	2 (5.4)	0	0	0	2 (1.8)
精神障害	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
不眠症	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)
血尿	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
蛋白尿	1 (2.7)	0	1 (5.3)	0	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
口腔咽頭不快感	1 (2.7)	0	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.7)	4 (11.1)	0	3 (16.7)	8 (7.3)
円形脱毛症	0	1 (2.8)	0	0	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.9)
そう痒症	1 (2.7)	2 (5.6)	0	0	3 (2.7)
発疹	0	1 (2.8)	0	2 (11.1)	3 (2.7)

	COHORT 1, HCV GENOTYPE 1B AND COHORT 2, HCV GENOTYPE 2				
SYSTEM ORGAN CLASS	ARMS 1+5	ARMS 2+6	ARM 3	ARM 4	TOTAL
MEDDRA 16.1 PREFERRED TERM	(N=37)	(N=36)	(N=19)	(N=18)	(N=110)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	0	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)
高血圧	0	1 (2.8)	1 (5.3)	1 (5.6)	3 (2.7)

ARMS 1+5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARMS 2+6, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS
ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS
ARM 4, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 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.
相互参照：M12-536 試験 CSR TABLE 14.3__1.3.3

表 2.7.6.57-18. 重篤な有害事象の叙述

Subject 9022 (47460)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
大腿骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
47460	9022	COHORT 1, ARM 3, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	NOT REPORTED
HEPATITIS C	NOT REPORTED
OSTEOARTHRITIS	NOT REPORTED
POST MENOPAUSAL	NOT REPORTED

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
No information.	

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

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 33	133
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 133	133
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 133	133

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
MEXAZOLAM	1 MG	QD	Y: 2011	115
MILNACIPRAN	25 MG	QD	Y: 2011	115
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 2011	20
FLUOROMETHOLONE	1 DROP	TID	11	18
LEVOFLOXACIN	1 DROP	TID	11	18
HYALURONIC ACID	25 MG	PRN	14	14
LOXOPROFEN	60 MG	TID	14	17

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	SUBCHONDRAL INSUFFICIENCY FRACTURE OF THE FEMORAL HEAD
Preferred term	FEMUR FRACTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 14
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	218 (85 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	205 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	EXCESSIVE EXERCISES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

6[redacted] 歳日本人女性被験者に大腿骨骨折が発現した。本被験者は関連する病歴として変形性関節症を有していた。

臨床経過

投与 14 日目に右膝に疼痛が認められ，loxoprofen の服薬と hyaluronic acid の関節内注射が行われた。その後，整形外科医による X 線と MRI の検査により，過激な運動（ストレス骨折）に伴う大腿骨骨頭軟骨下脆弱性骨折との確定診断を受けた。loxoprofen の服薬と hyaluronic acid の関節内注射は継続され，投与 30 日目から ketoprofen が追加された。治験薬の投与は継続されていた。投与 100 日目に被験者のうつ病が悪化し，治験薬の服薬不遵守となった。被験者からの同意の撤回により投与 133 日目の服薬を最後に，治験薬の投与は中止された。継続している右膝

の疼痛に対し，投与 142 日目（投与終了後 9 日目）に triamcinolone と mepivacaine の注射が行われた。投与 191 日目（投与終了後 58 日目）に人工膝関節片側置換術が施行された。疼痛は diclofenac と硬膜外麻酔により管理されていた。被験者は投与 207 日目（投与終了後 74 日目）にリハビリテーション施設に転院し，投与 217 日目（投与終了後 84 日目）に退院した。投与 218 日目（投与終了後 85 日目）に大腿骨骨折は回復したと判断された。被験者は引き続き本試験の後観察期間中である。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腿骨骨折と治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，過激な運動によるものと判断した。

Subject 9028 (45998)

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45998	9028	COHORT 1, ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	[redacted]
HYPERTENSION	APR[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	SEP[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BRONCHITIS	DEC[redacted]
CONSTIPATION	JUN[redacted]
HYPOKALEMIA	NOV[redacted]
INSOMNIA	JUN[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (FORMER, 50 YEARS, 3 PACKS)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Dat /Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	150 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 9	9
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 9	9
ABT-267	25 MG	PO	QD	[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
TIOTROPIUM	5 MCG	QD	Y: 2007	ONGOING
TULOBUTEROL	2 MG	QD	Y: 2007	ONGOING
SUCRALFATE	1 G	TID	-112	36
ZOLPIDEM	10 MG	PRN	-97	9
NIFEDIPINE	20 MG	BID	-94	ONGOING
STRONG NEO-MINOPHAGEN C	40 ML	OTHER: 3TIMES A WEEK	-91	-23
SODIUM PICOSULFATE	15 DROPS	QD	-9	-2
GLYCEROL	60 ML	QD	4	4

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

Event Description	BODY FLUID RETENTION
Preferred term	FLUID RETENTION
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 5
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	36 (27 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	32 DAYS
Severity	SEVERE
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.

7[redacted] 歳日本人男性被験者に体液貯留が発現した。本被験者は，喫煙歴（50 年間 1 日 3 箱）を有し，慢性気管支炎，低カリウム血症，関連する病歴として高血圧を有していた。

臨床経過

20[redacted]年以降高血圧治療のために nifedipine を服用し，血圧は良好にコントロールされていた。IFN 投与を受けていた 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に被験者が呼吸困難を訴え，慢性気管支炎及び心不全の推定診断により入院した。当時，超音波検査診断と心臓カテーテルの検査では異常は認められなかった。本治験実施計画書に従い，スクリーニング期間中に glycyrrhizin の投与は中止され，

nifedipine は candesartan に変更された。しかしながら，用量調節及び furosemide，doxazosin，aldactone の追加後も血圧コントロールは不良のままであったが悪化した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日と [redacted] 日に glycyrrhizin と nifedipine の投与をそれぞれ再開した。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にスクリーニング脱落し，血圧コントロールは良好となった。再スクリーニングが実施され，nifedipine の投与は継続したまま 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為化された。被験者は投与 4 日目に便秘を訴え来院した。腹部 X 線検査の結果，イレウスの兆候は認められず，グリセリン浣腸を実施し帰宅した。投与 5 日目の運動中に呼吸困難を訴えた。胸部 X 線検査での心胸郭比は正常範囲であった。投与 9 日目に治験薬の投与が中止された。投与 10 日目（投与終了後 1 日目）に被験者は入院し，うっ血性心不全と診断された。投与 10 日目（投与終了後 1 日目）にベースラインから 5.2 kg の体重増加が認められた。入院時の臨床検査で臨床的に意義のある値として，カリウムが 2.6 mEq/L（基準範囲：3.5 - 4.9 mEq/L），B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が 60.1 pg/mL（正常範囲：0 - 18.4 pg/mL）が認められた。入院時の胸部 CT 検査では両側胸水が認められ，胸部 X 線検査では心胸郭比が投与 5 日目に比較して 52%の増加が認められた。心エコー検査では，左心室壁運動は正常であったが，左室駆出率は 72%であった。他の心エコー検査は正常範囲内であり，心不全の可能性は除外された。被験者は乏尿傾向であったので，HCV に起因する二次的なネフローゼ症候群の可能性が示唆された。被験者は，酸素吸入及び carperitide の静脈内投与，zosemide，aldactone の投与が実施された。更に，低カリウム血症治療のためにカリウムの投与が行われた。入院中の有害事象として，血中クレアチニン増加，悪心，食欲減退，血中ブドウ糖増加が発現した。悪心は投与 12 日目（投与終了後 3 日目）に消失したと判断された。投与 13 日目（投与終了後 4 日目）に，胸部 X 線検査で心胸郭比が 44%に改善したことが確認され，胸部/腹部 CT 検査では胸水の減少が認められた。食欲減退は投与 13 日目（投与終了後 4 日目）に回復したと判断され，血中ブドウ糖増加は投与 22 日目（投与終了後 13 日目）に回復したと判断された。被験者は投与 22 日目（投与終了後 13 日目）に退院し，血中クレアチニン増加と体液貯留は投与 36 日目（投与終了後 27 日目）に回復したと判断された。

治験責任医師は，これらの症状が腎機能不全による体液貯留により発現したと判断した。しかしながら，投与 1 日目にはその症状が発現していなかったこと，呼吸困難は投与 5 日目に発現したことより，治験薬との因果関係は関連ありと判断した。有害事象名は「体液貯留」に変更された。治験依頼者は，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，基礎疾患の慢性気管支炎及び体液貯留の悪化と関連しており，治験薬の直接の作用ではないとして，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Subject 9108 (45614)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
自己免疫性肝炎	X			X
グレード 2/3/4 ALT@				X

@ Based on laboratory finding; corresponding AE is included in the clinical course of event narrative

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45614	9108	ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
AUTOIMMUNE HEPATITIS: AUTOIMMUNE HEPATITIS SUSPECTED	NOT REPORTED
EYE DISEASE/DISORDER: ASTIGMATISM	APR[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT OF THE LEFT EYE	[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT PSEUDOPHAKIA	NOT REPORTED
HEPATITIS C	JUN[redacted]
HYPERTENSION	JUN[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): FATTY LIVER	SEP[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
No information.	

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 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 24 WEEKS	PO	[redacted] / 1	[redacted] / 168	168

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
CILNIDIPINE	10 MG	QD	-34	ONGOING
OLMESARTAN	10 MG	QD	-34	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	QD	18	18
REBAMIPIDE	100 MG	QD	20	20

Event #1: Serious Adverse Event, Event of Interest*

Event Description	AUTOIMMUNE HEPATITIS WORSENED
Preferred term	AUTOIMMUNE HEPATITIS
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 44
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	508 (340 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	465 DAYS
Severity	MILD
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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

7[redacted] 歳の日本人女性が投与 156 日目にグレード 3 の ALT 増加及び自己免疫性肝炎を発現した。本被験者は，関連する病歴として，自己免疫性肝炎の疑い（発現時期不明），過去の IFN 投与中に発現した ALT 増加（20[redacted]年），及び脂肪肝を有していた。スクリーニング時の HBsAg は陰性であった。治験薬投与開始の約 3 年前に IFN 治療の開始前に実施された肝生検では自己免疫性肝炎を示唆する所見は認められていない。

臨床経過

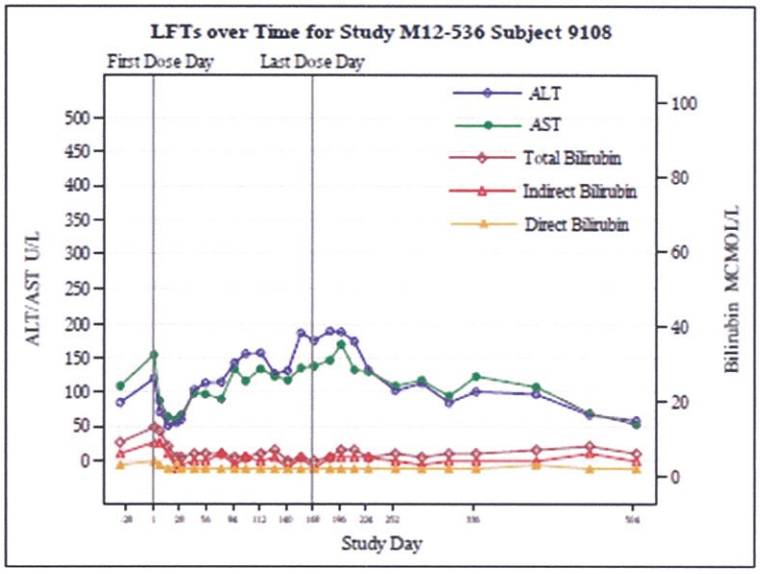
投与 1 日目の ALT のベースラインは 120 U/L（グレード 2，基準範囲：6-32 U/L）であった。治験薬投与開始後に ALT は減少したが正常範囲には至らなかった。投与 44 日目に，ALT 増加（103 U/L）を発現した。この事象は無症候性であり，被験者には，娯楽薬の使用，アルコールの摂取，発現時直近の海外渡航歴，及び A 型又は B 型肝炎ワクチンの接種もなかった。投与 156 日目に ALT は 186 U/L（グレード 3）まで増加した。追加で実施した臨床検査値は以下のとおりである。HBsAg = 陰性，HBsAb = 陰性，HBcAb = 陰性，IgM HBcAb = 陰性，HBeAg = 陰性，HBeAb = 陰性，HAAb = 陽性，HAAb IgM = 陰性，HEVAb IgA = 陰性，CMV IgG = 陽性，CMV IgM = 境界値（titer = 1.13，陰性：< 0.8；陽性：> 1.21），Anti-Smooth Muscle Ab = 陰性，

Anti-Nuclear Ab = 1:80, Anti-Liver-Kidney Microssomal-1 Ab = 1:7, 血清トランスフェリン = 500 mg/dL, 血清鉄 = 37 mcg/dL, 血清フェリチン= 24 ng/dL, 高γグロブリン血症を伴う高蛋白血症はスクリーニング時から投与 20 週時まですべての時点で認められた。

投与 168 日目に, 24 週間の治験薬投与を完了した。治験薬の投与が完了したにも関わらず, 投与 212 日目（投与終了後 44 日目）にも血清 ALT はグレード 3 の高値（174 U/L）を示したままであった。投与 227 日目（投与終了後 59 日目）に, 血清 ALT はグレード 2 の値（132 U/L）に減少した。投与 283 日目（投与終了後 115 日目）に, 肝庇護剤である ursodeoxycholic acid が投与され, ALT はグレード 1 まで減少し, 投与 508 日目（投与終了後 340 日目）の最終来院時には 58 U/L にまで減少した。投与 311 日目（投与終了後 143 日目）に被験者は肝生検実施のために入院した。その結果, 線維化の程度は F4（肝硬変）を示し, 壊死/炎症のグレードは A2-3 であった。門脈領域の高度なインターフェイス肝炎と肝細胞の rosette 形成が認められ, 自己免疫性肝炎（AIH）の合併を示唆していた。高度の脂肪沈着が認められ, 軽度の肝細胞の balooning 及び細胞周囲線維化も伴っていた。非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）又はアルコール性肝炎（AH）の可能性も考えられるが, AIH の存在は否定できなかった。被験者の検査結果を精査し, 自己免疫性肝炎（AIH）の確定診断が行われ, 有害事象名は自己免疫性肝炎に更新された。ALT, AST 及び ALP の上昇は自己免疫性肝炎の悪化に関連すると考えられた。治験責任医師は, 生検の結果及び過去の臨床検査値を比較して, 過去の HCV に対する IFN 治療（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日–20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）と本治験薬投与開始との間に自己免疫性肝炎が発症したのかを明確にするのは難しいと考えた。被験者は投与 312 日目（投与終了後 144 日目）に退院した。投与 508 日目（投与終了後 340 日目）に自己免疫性肝炎は回復したと判断された。HCV RNA 量は投与 25 日目に検出限界以下に達し, その後も検出されることはなかった。

治験責任医師は, 基礎疾患としての自己免疫性肝炎の存在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, 肝生検により自己免疫性肝炎が確認されたこと（以前の IFN 投与時に ALT フレアが見られ, 自己免疫性肝炎は治験薬投与開始前に高蛋白血症及び高γグロブリン血症が存在したことから, 治験開始前より存在していたと考えられる）, 更にベースライン時に有していた脂肪肝も交絡因子として関連する可能性もあることから, 治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。これらの所見から治験依頼者は, 自己免疫性肝炎は基礎疾患の肝障害によるものと判断した。

臨床検査値を以下の図表に示す。



Date	Study Day	Study End Day	ALT	AST	Total Bilirubin	Indirect Bilirubin	Direct Bilirubin	Alkaline Phosphatase	GGTP
	-34	-201	84	109	9	6	3	128	30
	1	-167	120	154	13	9	4	117	57
	7	-161	70	87	12	9	3	117	47
	16	-152	51	64	8	6	2	110	34
	25	-143	55	60	5	2	3	119	28
	30	-138	60	67	5	3	2	118	27
	44	-124	103	98	6	4	2	121	26
	56	-112	113	96	6	4	2	133	26
	72	-96	114	90	6	6	2	135	24
	86	-82	142	134	5	3	2	137	24
	98	-70	155	116	5	5	2	130	24
	114	-54	157	133	6	4	2	141	26
	128	-40	127	122	7	5	2	135	25
	142	-26	131	117	4	2	2	147	24
	156	-12	186	135	5	5	2	137	28
	170	2	175	138	4	2	2	130	29
	186	18	188	146	5	5	2	136	41
	198	30	187	169	7	5	2	130	41
	212	44	174	132	7	5	2	129	46
	227	59	132	130	5	5	2	128	51
	255	87	102	109	6	4	2	133	37
	283	115	113	117	5	3	2	130	32
	311	143	85	94	6	4	2	114	23
	340	172	101	123	6	4	2	139	25
	403	235	97	107	7	4	3	129	21
	459	291	67	69	8	6	2	134	20
	508	340	58	53	6	4	2	134	16

Subject 9111 (45613)

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45613	9111	COHORT 1, ARM 2, ABT-450/R 150/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HEPATITIS C	[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POLLINOSIS	NOT REPORTED
PYLORIC STENOSIS	NOT REPORTED
PYLOROPLASTY	NOT REPORTED

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

Study Drug Administration

Study Drug	Dose/Units	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	150 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 82	82
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 82	82
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 82	82

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
No information.				

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	FRACTURES OF PROXIMAL END OF RIGHT TIBIA
Preferred term	TIBIA FRACTURE
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 92 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FELL DOWN WITH A SKI
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

4[redacted]歳日本人男性被験者が脛骨骨折を発現した（関連する病歴なし）。

臨床経過

投与 82 日目に本治験の治療期間を完了した。投与 92 日目（投与終了後 10 日目）に被験者はスキーで転倒した。投与 93 日目（投与終了後 11 日目）に 38.4°C（101.1°F）の発熱と右脛骨近位端骨折で入院した。発熱は 96 日目（投与終了後 14 日目）に回復し，投与 97 日目（投与終了後 15 日目）に右脛骨の観血的整復固定術（ORIF）が実施された。術後疼痛に対し，celecoxib, flurbiprofen, hydroxyzine 及び pentazocine が処方された。投与 99 日目（投与終了後 17 日目）にリハビリテーション療法が開始された。投与 107 日目（投与終了後 25 日目）に，右腓骨静脈に深部静脈血栓症（DVT）が認められ，warfarin と heparin が処方された。投与 112 日目（投与終了後 30 日目）に被験者は退院し，外来での治療を継続した。投与 197 日目（投与終了後 115 日目），深部静脈血栓症（DVT）は回復したと判断された。投与 266 日目（投与終了後 184 日目）に再度右脛骨の観血的整復固定術（ORIF）が実施された。投与 360 日目（投与終了後 278 日目），被験者は退院し，外来での治療を継続した。治験責任医師は，脛骨骨折は安定しているものの継続中と判断した。

治験責任医師は，脛骨骨折は転倒によるもので，治験薬との因果関係は関連なしと判断した。治験依頼者は，時間的な関連性が薄く（治験薬の投与終了後 10 日目に発現），偶発性外傷との関連性が考えられるため，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject 9118 (45617)

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性大腸炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
45617	9118	COHORT 2, ARM 5, ABT-450/R 100/100 MG + ABT-267 25 MG FOR 12 WEEKS	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: PHOTOPSIA	[redacted]
HEPATITIS C	JAN[redacted]
HYSTERECTOMY	
OSTEOARTHRITIS	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	[redacted]
JOINT PROSTHESIS INSERTION	
POLLINOSIS	OCT[redacted]
UTERINE NEOPLASMS BENIGN	

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	Route	Frequency	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-450	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83
RITONAVIR	100 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 3	83
ABT-267	25 MG	PO	QD	[redacted] / 1	[redacted] / 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
KETOPROFEN	1 APPLICATION	PRN	Y: 2002	207
LORAZEPAM	0.5 MG	BID	Y: 2002	ONGOING
PAROXETINE	10 MG	BID	Y: 2002	ONGOING

Event #1: Serious Adverse Event*

Event Description	ISCHAEMIC ENTEROCOLITIS
Preferred term	COLITIS ISCHAEMIC
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 109 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	116 (33 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TWO WEEKS AFTER COMPLETION OF THE DRUG ADMINISTRATION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

6[redacted] 歳日本人女性被験者に虚血性大腸炎が発現した。本被験者は，関連する病歴として子宮の良性新生物，家族歴（母）として結腸癌を有していた。

臨床経過

投与 24 日目に軽度の胃腸炎（非重篤）を発現し，経口及び静脈内での治療薬の投与を受けた。この事象は投与 32 日目に回復したと判断された。投与 83 日目に本治験の治療期間を完了した。109 日目（投与終了後 26 日目）に腹痛，腹鳴，メレナ，及び下痢の症状を伴った虚血性大腸炎を発現した。投与 110 日目（投与終了後 27 日目）に入院し，静脈内投与での治療を受けた。投与 113 日目（投与終了後 30 日目）に結腸内視鏡検査により，びらん性 S 状結腸が確認された。投与 116 日目（投与終了後 33 日目）に退院し，虚血性大腸炎は回復したと判断された。被験者は投与 417 日目（投与終了後 334 日目）で本試験を完了したが，再発は見られなかった。

治験薬の最終投与後 3 週間以上経過して本事象が発現していることから時間的関連性はなしとして，治験責任医師及び治験依頼者はいずれも，治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

相互参照：M12-536 試験 CSR Section 14.3__3

M13-393 試験［初回申請時提出資料］

試験方法

表 2.7.6.58-1.　試験の概要

治験の標題： A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I)	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（47 施設） / 米国，フランス，ハンガリー，イタリア，ポーランド，ルーマニア，スペイン，トルコ	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 抄録 3 報	
治験期間（年）： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2012 年 8 月 14 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2014 年 6 月 6 日（主解析時）	開発のフェーズ：第 II 相
治験の種類： 多施設共同，無作為化，非盲検試験	
目的： M13-393 試験の主要な目的は，以下に示す投与の安全性及び有効性（治験薬の実際の投与終了後 12 週時点で C 型肝炎ウイルス［以下「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［実際の投与終了後 12 週時点での持続性ウイルス学的著効｛以下「SVR12」｝］）を評価することであった。 • 以下の被験者に対する ABT-450 + リトナビル + ABT-267 の投与（直接作用型抗ウイルス剤［以下「DAA」］ 2 剤投与） ・ 肝硬変を認めない，未治療及びペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/ リバビリン（以下「RBV」）前治療に対して無反応例である HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 ・ 代償性肝硬変を有する，未治療及び pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 • 以下の被験者に対する RBV との併用又は非併用による DAA 2 剤の投与 ・ 未治療及び pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 4 感染の被験者 本試験の副次的目的は，投与した全被験者を対象に，治験薬の実際の投与終了後 24 週時点で HCV RNA 量が LLOQ 未満の割合（以下「SVR24」），治療中のウイルス学的治療不成功の割合，及び治療後の再燃の割合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：約 320 例（各投与群 40 例） 解析時：316 例を登録し，治験薬を 1 回以上投与した（投与群 1：44 例，投与群 2：42 例，投与群 3：40 例，投与群 4：42 例，投与群 5：0 例，投与群 6：49 例，投与群 7：47 例，及び投与群 8：52 例）	

診断と主要な組み入れ基準：

全被験者を対象とした主要な組入れ基準：年齢 18 歳以上，70 歳以下の男女；BMI が 18 kg/m^2 以上，38 kg/m^2 未満；慢性 HCV ジェノタイプ 1b 又はジェノタイプ 4 に 6 ヵ月以上感染；血漿中 HCV RNA 量が 10000 IU/mL 超える；更に被験者は以下の基準のいずれかに適合することを必須とした：

- 未治療：HCV 感染に対して過去に抗ウイルス治療を受けたことがない被験者［肝硬変を有する，若しくは肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者，又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 1，2，4，及び 7）］

又は

- 無反応例：pegIFN/RBV の投与を過去に 10 週間以上受けたが，投与 12 週時（投与 10 週目から 16 週目）の HCV RNA 量の減少が 2 $\log_{10}$ IU/mL 未満であった被験者［代償性肝硬変を有する，若しくは代償性肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 3，5，6，及び 8）］。

又は

- 部分反応例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV の投与を 20 週間以上受けており，投与 12 週時（投与 10 週目から 16 週目）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 量が検出可能であった被験者（代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者［投与群 5，6，及び 8］）

又は

- 再燃例：HCV 治療薬として pegIFN/RBV の投与を 36 週間以上受けており，投与終了時に 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［代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者又は HCV ジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 5，6，及び 8）］

Substudy 1 を対象とした追加的な主要な組入れ基準：肝生検によって肝硬変が存在しないことが立証されている。スクリーニング前 24 ヵ月以内又はスクリーニング時に生検を実施していない場合には，被験者は，スクリーニング時のフィブロテストスコアが 0.72 以下，かつ，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，以下「APRI」）が 2 以下である，又はフィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満であることを必須とした。

Substudy 2 を対象とした主要な組入れ基準：Child-Pugh スコアが 6 以下であり，以下の方法のいずれかによって肝硬変が確認されていること：過去の肝生検による組織学的診断（例えば，Metavir スコア ＞3［3/4 若しくは 3–4 を含む］，Ishak スコア ＞4），又はスクリーニング前 6 ヵ月以内若しくはスクリーニング期でのフィブロスキャンスコアが 14.6 kPa 以上。

全被験者を対象とした主要な除外基準：高度で生命を脅かすものなど，何らかの薬物に対する重大な感受性の既往；妊娠中又は授乳中の女性；治験実施計画書遵守を妨げると考えられる薬物又はアルコール乱用の既往；及び B 型肝炎表面抗原又は抗 HIV 抗体の検査結果陽性。

Substudy 1 を対象とした主要な除外基準：腹水若しくは食道静脈瘤など，肝硬変を示す現在若しくは過去の何らかの臨床的エビデンス，又は肝硬変を示す生検歴を有する。

Substudy 2 を対象とした主要な除外基準：Child-Pugh 分類 B 又は C を示す現在若しくは過去の臨床的エビデンス，又は腹水，静脈瘤出血，若しくは肝性脳症など，肝代償不全の臨床歴を有する。

治験方法：

本試験は，代償性肝硬変を有する，又は代償性肝硬変を認めない，未治療及び pegIFN /RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染の成人被験者を対象とした，DAA 2 剤投与（ABT-450 150 mg 1 日 1 回 + リトナビル 100 mg + ABT-267 25 mg 1 日 1 回）の第 II 相，無作為化，非盲検，併用投与試験であった。更に，本試験は，未治療及び pegIFN / RBV 既治療の HCV ジェノタイプ 4 感染の成人被験者を対象とした，RBV との併用又は非併用による DAA 2 剤の投与試験でもあった。

本試験の構成：

- 治療期：投与群 2 及び 3 のジェノタイプ 1b 感染被験者に対して DAA 2 剤を 12 週間投与し，投与群 1，4，及び 6 のジェノタイプ 4 感染被験者に対して RBV との併用又は非併用により，DAA 2 剤を 12 週間投与した。投与群 7 及び 8 のジェノタイプ 1b 感染被験者に対して DAA 2 剤を 24 週間投与した。
- 後観察期：治療期を完了した，又は治療期を早期中止した被験者を対象に追跡調査を実施し，HCV RNA，並びにウイルス耐性変異株の出現及び持続性を 48 週間にわたり観察した。

本試験は，計画した 8 つの投与群それぞれに被験者約 40 例を組み入れ，計約 320 例を対象に実施する予定であった。本試験は以下の 2 つのサブ試験によって構成した：

Substudy 1（肝硬変を認めない被験者）

投与群 2 及び 3 を並行して登録し，投与群 1 及び 4 はその後登録した。治療期において，未治療及び無反応例の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を投与群 2 及び 3 に登録し，未治療の HCV ジェノタイプ 4 感染被験者を投与群 1 及び 4 に登録した。本試験から入手したデータを検討及び評価したところ，RBV との併用によって SVR 達成率の上昇が認められたため，投与群 6 を登録する一方で，投与群 5 を登録しなかった。

- 投与群 1（未治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与
- 投与群 2（未治療のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与
- 投与群 3（無反応のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与
- 投与群 4（未治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤 +RBV*1 日 2 回を 12 週間投与
- 投与群 5（既治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤を 12 週間投与（登録せず）
- 投与群 6（既治療のジェノタイプ 4 感染被験者）：DAA 2 剤 +RBV*1 日 2 回を 12 週間投与

* RBV は，体重に基づき用量 1000 mg 又は 1200 mg を 1 日 2 回に分割して投与した。

Substudy 2（代償性肝硬変を有する被験者）

投与群 7 及び 8 は，本試験及び継続中のその他の試験から入手したデータの検討及び評価に基づいて登録するように設定した。Substudy 2 の治療期において，代償性肝硬変を有する，未治療及び既治療の HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者を投与群 7 及び 8 に登録した：

- 投与群 7（未治療のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 24 週間投与
- 投与群 8（既治療のジェノタイプ 1b 感染被験者）：DAA 2 剤を 24 週間投与

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	AbbVie[a]	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
リトナビル	AbbVie[a]	経口	[redacted]カプセル	100 mg	[redacted]
ABT-267	AbbVie[a]	経口	錠剤	25 mg	11-002034 11-002815
RBV	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]
	[redacted]	経口	錠剤	200 mg	[redacted]

a 製造時は旧 Abbott Laboratories 社

治療期間：

RBV との併用又は非併用により DAA 2 剤を，投与群 1，2，3，4，及び 6 の被験者に対して 12 週間，投与群 7 及び 8 の被験者に対して 24 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：

治療期注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 を達成できず，HCV RNA 量が 1000 IU/mL 以上であった被験者について次の解析を行い，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により確認された耐性に関連する各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。治療満足度については，HCV 治療満足度質問票（以下「HCVTSat」）を用いて評価した。

薬物動態：

各来院時に採取した検体を用いて，ABT-450，リトナビル，ABT-267，及び RBV の血漿中濃度を測定し，治験薬の最終投与日時も記録した。

安全性：

有害事象，身体所見，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，SVR12（治験薬の最終投与後 12 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満）を達成した被験者の割合であった。各投与群（投与群 1–4，6–8）について，SVR12 を達成した被験者数とその割合を 95%信頼区間とともに要約した。投与群，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），及びインターロイキン IL28B（以下「IL28B」）の遺伝子型（CC 又は非 CC）を予測因子とするロジスティック回帰モデルを用いて，投与群 1 及び 4 と投与群 2 及び 3 との対比較を行った。特定の比較に関する治療差（95%信頼区間を含む）については，階層によって調整し，比率及び連続性を補正した Mantel-Haenszel の分散を使用し，IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）に関して調整のうえ推定した。

有効性の副次的評価項目は以下のとおりとした。

- SVR24（治験薬の最終投与後 24 週時の HCV RNA 量が LLOQ 未満）を達成した被験者の割合。
- 治療中のウイルス学的治療不成功（HCV RNA 量が治療中に一旦 LLOQ 未満に低下した後，LLOQ 以上となったことが確認された場合，治療中に HCV RNA 量の最低値からの増加［2 回連続で最低値から 1 log_{10} IU/mL を超える HCV RNA 量の増加］が確認された場合，又は 6 週間［36 日間］以上投与したが，治療中の HCV RNA 量の全測定値が LLOQ 以上であった場合と定義）に該当した被験者の割合。
- 治療後の再燃（治療完了例で，投与終了時の HCV RNA 量が 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 量が 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。

SVR24 に関して，投与群，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），及び IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）を予測因子とするロジスティック回帰モデルを用いて，投与群 1 及び 4 と投与群 2 及び 3 との対比較を行った。

各投与群（投与群 1–4，6–8）について，有効性の副次的評価項目を達成した被験者数とその割合を 95%正確信頼区間とともに要約した。

SVR24 のほか，特定の比較に関する治療差（95%信頼区間を含む）については，階層によって調整し，比率及び連続性を補正した Mantel-Haenszel の分散を使用し，IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC）に関して調整のうえ推定した。

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，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プロトタイプのアミノ酸配列と比較した。3）母集団の塩基配列で最も高頻度に認められたアミノ酸配列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。

薬物動態：

各被験者及び各投与群の ABT-450，ABT-267，リトナビル，及びリバビリン の各血漿中濃度を表に示した。また，要約統計量を評価時点及び来院時別に算出した。ジェノタイプ 4 及びジェノタイプ 1b 感染被験者の血漿中トラフ濃度（以下「C_{trough}」）をヒストグラムにより要約した。

安全性：

各投与群で有害事象を発現した被験者数とその割合について，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た。別の表では，有害事象を発現した被験者数とその割合を重症度別（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時から各測定時点までの変化量を投与群別に要約した。また，臨床的に重要な可能性がある（以下「PCS」）治療期の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数とその割合を要約した。

成績

（1） 被験者の内訳

46 施設において，計 316 例が登録された。内訳は，肝硬変を認めない C 型肝炎ウイルス（以下「HCV」）ジェノタイプ 4 に感染した被験者が 135 例（投与群 1，4，及び 6），肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b に感染した被験者が 82 例（投与群 2 及び 3），及び代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1b に感染した被験者が 99 例（投与群 7 及び 8）であった。全被験者 316 例に対して投与を実施し，全被験者が投与後 12 週時までの来院を完了したか，又はデータベースロック時点までに本試験を中止した。

計 151 例がスクリーニング脱落例とされ，本試験に登録されなかった。スクリーニング脱落の理由は，組入れ基準への不適格が 129 例（85.4%），同意撤回が 9 例（6.0%），追跡不能が 1 例（0.7%），及びその他が 12 例（7.9%）であった。

1） HCV ジェノタイプ 4 群

ジェノタイプ 4 群の被験者の内訳を表 2.7.6.58-2 に，中止理由を表 2.7.6.58-3 に示す。

ジェノタイプ 4 投与群（投与群 1 + 4 + 6）は治療期を完了し，データカットオフ日時点で後観察期を継続中であった。HCV ジェノタイプ 4 感染の被験者 135 例のうち，4 例が本試験を中止した。うち 1 例は治療期において治験薬及び本試験をいずれも中止し，3 例は治療期完了後に本試験を中止した。計 2 例が治験薬を中止した（後観察期において本試験を継続した 1 例を含む）。中止理由は，追跡不能が 1 例，ウイルス学的治療不成功が 1 例であった。

表 2.7.6.58-2. 被験者の内訳： GT4 グループ（安全性解析対象集団）

	N			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
予定症例数	40	40	40	120
無作為化	44	42	49	135
投与	44	42	49	135
治験を完了[a]	0	0[a]	0[a]	0[a]
治験を中止	3[b]	1[c]	0	4

a. グループ 1，4，及び 6 にはデータベースロック時に後観察期を完了した被験者はいなかった。しかしながら，実施施設での CRF への不適切な記載のため，Table 14.1__1.1 ではグループ 4 の 1 例，グループ 6 の 2 例が治験完了となっている。

b. グループ 1：1 例（被験者 30194）は治験薬投与期間に治験薬の投与を中止し，治験も中止した。2 例（30140，30180）は治験薬投与完了後に治験を中止した。1 例（被験者 30182）は治験薬の投与を中止したが，後観察期での治験は継続した。

c. グループ 4：被験者 30222 は治験薬の投与完了後に治験を中止した。

相互参照：Table 14.1__1.1, Appendix 16.2__1.1

表 2.7.6.58-3. 治験薬投与中止のすべての理由の要約：GT4 感染被験者 （安全性解析対象集団）

	N (%)			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
治験薬の投与中止	2 (4.5)	0	0	2 (1.5)
理由:				
有害事象	0	0	0	0
同意の撤回	0	0	0	0
追跡不能	1 (2.3)[a]	0	0	1 (0.7)
投薬の不遵守	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	1 (2.3)[b]	0	0	1 (0.7)
その他	0	0	0	0

a. 被験者 30194 はおおよそ投与 4 週目以降追跡不能となり，治験を中止した。
b. 被験者 30182 は後観察期間中治験を継続した。
相互参照: Table 14.1__1.2.1.1, Table 14.1__1.2.1.4

2） HCV ジェノタイプ 1b 群

ジェノタイプ 1b 群の被験者の内訳を表 2.7.6.58-4 及に，中止理由を表 2.7.6.58-5 に示す。

肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 群（投与群 2 + 3）は，データカットオフ日時点で本試験を完了していた。肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者 82 例のうち，79 例が本試験（投与終了後 48 週時まで）を完了し，3 例が本試験を中止した。うち 1 例は治療期において治験薬及び本試験をいずれも中止し，2 例は治療期完了後に本試験を中止した。計 3 例が治験薬を中止した（後観察期において本試験を継続した 2 例を含む）。中止理由は，追跡不能が 1 例，ウイルス学的治療不成功が 1 例，及びその他（被験者の転居）が 1 例であった。

代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者を組入れた投与群（投与群 7 + 8）は治療期を完了し，データカットオフ日時点で後観察期を継続中であった。肝硬変を有する被験者 99 例のうち，3 例が本試験を中止した。2 例は治療期において治験薬及び本試験をいずれも中止し，1 例は治療期完了後に本試験を中止した。いずれも未治療の計 4 例が治験薬を中止した（後観察期において本試験を継続した 2 例を含む）。中止理由は，有害事象が 3 例，その他（被験者が海外に転勤）が 1 例であった。

表 2.7.6.58-4. 被験者の内訳：GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	N					
	非肝硬変（12 週間投与 2-DAA）			肝硬変（24 週間投与 2-DAA）		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
予定症例数	40	40	80	40	40	80
無作為化	42	40	82	47	52	99
投与	42	40	82	47	52	99
治験を完了	39	40	79	0[a]	0[a]	0[a]
治験を中止	3[b]	0[c]	3	2[d]	1[e]	3

a. 投与群 7 及び 8 では後観察期のベータベースロック時に治験を完了していた被験者はいなかった。しかしながら，実施施設での CRF への不適切な記載のため，Table 14.1__1.1 ではグループ 7 の 1 例，グループ 8 の 2 例が治験完了となっている。

b. 投与群 2：1 例（被験者 30025）が投与期間中に治験薬の投与を中止し，治験を中止した。2 例（被験者 30058，30084）は治験薬の投与完了後に治験を中止した。

c. 投与群 3：1 例（被験者 30089）が投与期間中に治験薬の投与を中止したが，後観察期間中治験を継続した。

d. 投与群 7:：2 例（被験者 30277，30353）が投与期間中に治験薬の投与を中止し，治験も中止した。

e. 投与群 8：被験者 30360 は治験薬の投与完了後に治験を中止した。

相互参照：Table 14.1__1.1, Appendix 16.2__1.1

表 2.7.6.58-5. 治験薬投与中止のすべての理由：GT1b 感染被験者（安全性解析対象集団）

	N (%)					
	非肝硬変（12 週間投与 2-DAA）			肝硬変（24 週間投与 2-DAA）		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
治験薬の投与中止	2 (4.8)	1 (2.5)	3 (3.7)	4 (8.5)	0	4 (4.0)
理由:						
有害事象	0	0	0	3 (6.4)[d]	0	3 (3.0)
同意の撤回	0	0	0	0	0	0
追跡不能	1 (2.4)[a]	0	1 (1.2)	0	0	0
投薬の不遵守	0	0	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	0	1 (2.5)[c]	1 (1.2)	0	0	0
その他[a]	1 (2.4)[b]	0	1 (1.2)	1 (2.1)[e]	0	1 (1.0)

a. 被験者 30025 (投与群 2) はおおよそ投与 4 週目以降に追跡不能となり，治験を中止した。

b. 被験者 30001 (投与群 2) はおおよそ投与 8 週目以降転居のため治験薬の投与を中止し，後観察期間を継続した。

c. 被験者 30089 (投与群 3) はおおよそ投与 11 週目以降治験薬の投与を中止し，後観察期間を継続した。

d. 投与群 7 において，被験者 30262 はおおよそ投与 23 週目以降に腹水のために治験薬の投与を中止し，後観察期間を継続した。被験者 30353 は食道静脈瘤出血のために投与 4 週目以降治験薬の投与を中止し，治験を中止した。被験者 30316 は末梢性浮腫のためにおおよそ投与 12 週目以降に治験薬の投与を中止し後観察期間で治験を継続した(Section 12.3.1.3.1)。

e. 被験者 30277 (投与群 7) は海外転勤のためにおおよそ投与 12 週目以降治験薬の投与を中止し，治験も中止した。

相互参照：Tables 14.1__1.2.1.2 - 14.1__1.2.1.4, Appendix 16.2__1.1, Appendix 16.2__4.1

被験者計 12 例において組入れ / 除外基準に関する治験実施計画書からの逸脱が認められた。組入れ基準 3 は，以下に示すように被験者 4 例以上が関係した唯一の基準であった：

- 組入れ基準 3：被験者 5 例（被験者：30048，30063，30066，30067，及び 30114）は，投与 1 日目に実施した必須の尿妊娠検査を受けなかった。しかし，全 5 例がスクリーニング時及び投与 1 日目の血清妊娠検査が陰性であり，かつ，外科的不妊であるか，又は閉経後が確認された。

その他の治験実施計画書からの逸脱を以下に列挙する。

- 被験者計 3 例が誤った用量の治験薬の投与を受けた：
  - 被検者 30444（投与群 6）は，ジェネリックリバビリン（以下「RBV」）の現地の製品概要（以下「SmPC」）で規定する RBV 1200 mg（被験者の体重は 80 kg であった）ではなく，治療期を通じて 1000 mg の投与を受けた。
  - 被検者 30411（投与群 6）は，治療期の最初の 3 週間にわたり，RBV 1200 mg（被験者の体重は 75 kg を超えていた）ではなく，1000 mg の投与を受けた。
  - 被検者 30048（投与群 2）は，投与 1 日目に ABT-450 150mg ではなく，200 mg の投与を受けた。
- 被験者 1 例が禁止併用薬を使用した：
  - 被検者 30047（投与群 2）はプロゲステロン子宮内避妊具を使用した。

(2) 被験者背景

1) 人口統計学的特性

(a) HCV ジェノタイプ 4 群

ジェノタイプ 4 群の人口統計学的特性を表 2.7.6.58-6 に示す。

HCV ジェノタイプ 4 感染の被験者 135 例の 65.2%が男性，88.9%が白人であり，平均年齢は 48.2 歳（範囲：19–70 歳）であった。

表 2.7.6.58-6. 人口統計学的特性の要約：GT4 グループ （安全性解析対象集団）

	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
性別, n (%)				
女性	20 (45.5)	14 (33.3)	13 (26.5)	47 (34.8)
男性	24 (54.5)	28 (66.7)	36 (73.5)	88 (65.2)
人種, n (%)				
白人	37 (84.1)	38 (90.5)	45 (91.8)	120 (88.9)
黒人	6 (13.6)	3 (7.1)	3 (6.1)	12 (8.9)
その他	0	1 (2.4)	1 (2.0)	2 (1.5)
混血	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)
民族, n (%)				
ヒスパニック / ラテンアメリカ人	4 (9.1)	1 (2.4)	3 (6.1)	8 (5.9)
上記以外	40 (90.9)	41 (97.6)	46 (93.9)	127 (94.1)
年齢, n (%)				
< 50 歳	19 (43.2)	22 (52.4)	16 (32.7)	57 (42.2)
≥ 50 歳	25 (56.8)	20 (47.6)	33 (67.3)	78 (57.8)
年齢, n (%)				
< 65 歳	42 (95.5)	41 (97.6)	48 (98.0)	131 (97.0)
≥ 65 歳	2 (4.5)	1 (2.4)	1 (2.0)	4 (3.0)
年齢, 歳				
平均 ± SD	48.9 ± 10.03	44.2 ± 12.67	50.9 ± 10.13	48.2 ± 11.23
中央値	50.5	48.5	52.0	51.0
最小値 – 最大値	22.0 – 66.0	20.0 – 65.0	19.0 – 70.0	19.0 – 70.0
体重, kg				
平均 ± SD	72.6 ± 15.25	74.3 ± 13.04	79.4 ± 14.58	75.6 ± 14.54
中央値	70.8	72.0	80.0	77.4
最小値 – 最大値	52.0 – 115.6	49.0 – 111.0	49.0 – 127.0	49.0 – 127.0

表 2.7.6.58-6. 人口統計学的特性の要約：GT4 グループ （安全性解析対象集団）（続き）

	12 週間投与 2-DAA	12 Wks 2-DAA + RBV		
	グループ 1 未治療 N = 44	グループ 4 未治療 N = 42	グループ 6 既治療の合計 N = 49	グループ 1 + 4 + 6 N = 135
BMI, n (%)				
< 30 kg/m^2	39 (88.6)	37 (88.1)	40 (81.6)	116 (85.9)
≥ 30 kg/m^2	5 (11.4)	5 (11.9)	9 (18.4)	19 (14.1)
国, n (%)				
米国	6 (13.6)	6 (14.3)	7 (14.3)	19 (14.1)
フランス	21 (47.7)	17 (40.5)	16 (32.7)	54 (40.0)
イタリア	5 (11.4)	4 (9.5)	7 (14.3)	16 (11.9)
ポーランド	4 (9.1)	7 (16.7)	5 (10.2)	16 (11.9)
スペイン	8 (18.2)	8 (19.0)	14 (28.6)	30 (22.2)

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 1__2.1.4, Table 14.1__2.2

(b) HCV ジェノタイプ 1b 群

ジェノタイプ 1b 群の人口統計学的特性を表 2.7.6.58-7 に示す。

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 82 例では，男性（48.8%）及び女性（51.2%）の割合が同程度であった。被験者の 80.5%が白人であり，年齢の平均は 55.0 歳（範囲：29–69 歳） であった。

肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 99 例の 56.6%が男性，97.0%が白人であり，年齢の平均は 57.4 歳（範囲：40–70 歳）であった。

表 2.7.6.58-7. 人口統計学的特性の要約：GT1b グループ （安全性解析対象集団）

	非 - 肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	グループ 2 未治療 N = 42	グループ 3 既治療 無反応例 N = 40	グループ 2 + 3 N = 82	グループ 7 未治療 N = 47	グループ 8 既治療 N = 52	グループ 7 + 8 N = 99
性別, n (%)						
女性	17 (40.5)	25 (62.5)	42 (51.2)	24 (51.1)	19 (36.5)	43 (43.4)
男性	25 (59.5)	15 (37.5)	40 (48.8)	23 (48.9)	33 (63.5)	56 (56.6)
人種, n (%)						
白人	27 (64.3)	39 (97.5)	66 (80.5)	44 (93.6)	52 (100)	96 (97.0)
黒人	11 (26.2)	1 (2.5)	12 (14.6)	0	0	0
アジア人	3 (7.1)	0	3 (3.7)	1 (2.1)	0	1 (1.0)
アメリカ系インディアン，アラスカ原住民	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.0)
その他	1 (2.4)	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	1 (1.2)
民族, n (%)						
ヒスパニックあるいはラテンアメリカ人	4 (9.5)	2 (5.0)	6 (7.3)	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
上記以外	38 (90.5)	38 (95.0)	76 (92.7)	45 (95.7)	51 (98.1)	96 (97.0)
年齢, n (%)						
< 50 歳	7 (9.5)	2 (5.0)	19 (23.2)	5 (10.6)	6 (11.5)	11 (11.1)
≥ 50 歳	35 (83.3)	28 (70.0)	63 (76.8)	42 (89.4)	46 (88.5)	88 (88.9)
年齢, n (%)						
< 65 歳	42 (100)	36 (90.0)	78 (95.1)	40 (85.1)	42 (80.8)	82 (82.8)
≥ 65 歳	0	4 (10.0)	4 (4.9)	7 (14.9)	10 (19.2)	17 (17.2)
年齢, 歳						
平均 ± SD	55.8 ± 6.88	54.2 ± 9.61	55.0 ± 8.31	57.8 ± 7.12	57.1 ± 6.02	57.4 ± 6.54
中央値	58.5	56.0	57.5	60.0	56.0	58.0
最小値 – 最大値	35.0 – 64.0	29.0 – 69.0	29.0 – 69.0	40.0 – 70.0	44.0 – 70.0	40.0 – 70.0
体重, kg						
平均 ± SD	79.4 ± 19.28	76.4 ± 14.06	77.9 ± 16.90	75.6 ± 10.98	77.5 ± 12.75	76.6 ± 11.92
中央値	76.5	77.9	77.4	73.0	77.1	75.0
最小値 – 最大値	44.7 – 126.2	45.0 – 100.0	44.7 – 126.2	57.0 – 99.0	53.0 – 102.0	53.0 – 102.0

表 2.7.6.58-7. 人口統計学的特性の要約：GT1b グループ （安全性解析対象集団）（続き）

	非 - 肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投 2-DAA)		
	グループ 2 未治療 N = 42	グループ 3 既治療 無反応例 N = 40	グループ 2 + 3 N = 82	グループ 7 未治療 N = 47	グループ 8 既治療 N = 52	グループ 7 + 8 N = 99
BMI, n (%)						
< 30 kg/m^2	32 (76.2)	30 (75.0)	62 (75.6)	37 (78.7)	43 (82.7)	80 (80.8)
≥ 30 kg/m^2	10 (23.8)	10 (25.0)	20 (24.4)	10 (21.3)	9 (17.3)	19 (19.2)
国, n (%)						
米国	35 (83.3)	2 (5.0)	19 (14.1)	4 (8.5)	3 (5.8)	7 (7.1)
フランス	6 (14.3)	5 (12.5)	54 (40.0)	5 (10.6)	4 (7.7)	9 (9.1)
ハンガリー	0	0	0	8 (17.0)	10 (19.2)	18 (18.2)
イタリア	0	0	0	7 (14.9)	1 (1.9)	8 (8.1)
ポーランド	0	0	0	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
ルーマニア	1 (2.4)	19 (47.5)	20 (24.4)	12 (25.5)	17 (32.7)	29 (29.3)
スペイン	0	14 (35.0)	14 (17.1)	8 (17.0)	8 (15.4)	16 (16.2)
トルコ	0	0	0	1 (2.1)	8 (15.4)	9 (9.1)

相互参照：Tables 14.1__2.1.2 through 14.1__2.1.4

2) ベースラインの疾患特性

(a) HCV ジェノタイプ 4 群

ジェノタイプ 4 群のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.58-8 に示す。

ジェノタイプ 4 感染の投与群 1 の全被験者 44 例及び投与群 4 の全被験者 42 例が未治療であった。投与群 6 の全被験者 49 例がペグインターフェロン（以下「pegIFN」）/RBV の投与歴を有していた。内訳は，無反応例が 23 例（46.9%），再燃例が 17 例（34.7%），及び部分反応例が 9 例（18.4%）であった。

IL28B の遺伝子型は，CC が被験者の 21.5%，CT が 60.7%，及び TT が 17.8%であった。遺伝子型 CC の被験者の割合は，既治療群（投与群 6：12.2%）の方が未治療群（投与群 1：27.3%，投与群 4：26.2%）よりも低かった。ベースラインの平均 HCV リボ核酸（以下「RNA」）量は 6.17 $\log_{10}$ IU/mL であり，被験者の 69.6%の値が 800000 IU/mL 以上であった。

登録の適格性に関して HCV ジェノタイプを判定するため，スクリーニング時に LiPA 2.0 アッセイを使用した。しかし，多くの症例において，同アッセイは HCV ジェノタイプ 4 ウイルスのサブタイプを正確に判定することができなかった。したがって，ベースラインでの検体についての系統発生解析も実施した。系統発生解析によると，被験者の大部分がサブタイプ 4d 又は 4a に感染していた。

表 2.7.6.58-8. ベースラインにおける疾患特性：GT4 グループ（安全性解析対象集団）

	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 1 + 4 + 6 N = 135
HCV 遺伝子型/サブタイプ (LiPA 2.0 アッセイ), n (%)				
4a/c/d	21 (47.7)	26 (61.9)	32 (65.3)	79 (58.5)
4e	0	0	1 (2.0)	1 (0.7)
4f	3 (6.8)	3 (7.1)	0	6 (4.4)
4h	1 (2.3)	0	1 (2.0)	2 (1.5)
4[a]	19 (43.2)	13 (31.0)	15 (30.6)	47 (34.8)
IL28B 遺伝子型, n (%)				
CC	12 (27.3)	11 (26.2)	6 (12.2)	29 (21.5)
CT	24 (54.5)	26 (61.9)	32 (65.3)	82 (60.7)
TT	8 (18.2)	5 (11.9)	11 (22.4)	24 (17.8)
HCV RNA 量, $\log_{10}$ IU/mL				
平均 ± SD	6.10 ± 0.58	6.11 ± 0.59	6.27 ± 0.49	6.17 ± 0.55
中央値	6.15	6.15	6.31	6.22
最小値 – 最大値	5.05 – 7.05	4.09 – 7.17	4.84 – 7.04	4.09 – 7.17
HCV RNA 量, n (%)				
< 800000 IU/mL	17 (38.6)	12 (28.6)	12 (24.5)	41 (30.4)
≥ 800000 IU/mL	27 (61.4)	30 (71.4)	37 (75.5)	94 (69.6)
IP-10, n (%)				
< 600 ng/L	39 (92.9)	35 (83.3)	36 (78.3)	110 (84.6)
≥ 600 ng/L	3 (7.1)	7 (16.7)	10 (21.7)	20 (15.4)
欠測	2	0	3	5
HOMA-IR, n (%)				
< 3 mmol/L × μIU/mL	28 (82.4)	27 (75.0)	29 (70.7)	84 (75.7)
≥ 3 mmol/L × μIU/mL	6 (17.6)	9 (25.0)	12 (29.3)	27 (24.3)
欠測	10	6	8	24
pegIFN/RBV 前治療での反応, n (%)				
無反応例	NA	NA	23 (46.9)	23 (46.9)
部分反応例	NA	NA	9 (18.4)	9 (18.4)
再燃例	NA	NA	17 (34.7)	17 (34.7)

表 2.7.6.58-8. ベースラインにおける疾患特性：GT4 グループ（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 未治療 N = 49	投与群 1 ; 4 + 6 未治療 N = 135
肝線維化ステージ, n (%)				
F0 – F1	38 (86.4)	33 (78.6)	33 (67.3)	104 (77.0)
F2	4 (9.1)	6 (14.3)	11 (22.4)	21 (15.6)
F3	2 (4.5)	2 (4.8)	5 (10.2)	9 (6.7)
F4	0	1 (2.4)	0	1 (0.7)

a. 不明又は同定不能
相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2

(b) HCV ジェノタイプ 1b 群

ジェノタイプ 1b 群のベースラインの疾患特性を表 2.7.6.58-9 に示す。

投与群 2 の肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 感染の全被験者 42 例が未治療であり，投与群 3 の全被験者 40 例が pegIFN/RBV 前治療に対する無反応例であった。肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 群 82 例の IL28B の遺伝子型は，CC が 18.5%，CT が 56.8%，及び TT が 24.7%であった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量は 6.42 $\log_{10}$ IU/mL であり，被験者の 85.4%の値が 800000 IU/mL 以上であった。

代償性肝硬変を有するジェノタイプ 1b 群では，投与群 7 の全被験者 47 例が未治療であり，投与群 8 の全被験者 52 例が pegIFN/RBV の投与歴を有していた。内訳は，無反応例が 25 例（48.1%），再燃例が 12 例（23.1%），及び部分反応例が 15 例（28.8%）であった。肝硬変を有するジェノタイプ 1b 群 99 例の IL28B の遺伝子型は，CC が 13.1%，CT が 67.7%，及び TT が 19.2%であった。遺伝子型 CC の被験者の割合は，既治療群（投与群 8：9.6%）のほうが未治療群（投与群 7：17.0%）よりも低かった。ベースライン時の平均 HCV RNA 量は 6.38 $\log_{10}$ IU/mL であり，被験者の 80.8%の値が 800000 IU/mL 以上であった。スクリーニング時の Child-Pugh スコアは全被験者が 5 又は 6 であった。ベースライン時では，被験者の大部分の Child-Pugh スコアが 5 又は 6 であった（投与群 7：97.9%，投与群 8：96.1%）。Child-Pugh スコアが 6 を上回った被験者は 5%未満であった。

表 2.7.6.58-9. ベースラインにおける疾患特性：GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	非肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療 無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
pegIFN/RBV 前治療での反応, n (%)						
無反応例	NA	40 (100)	40 (100)	NA	25 (48.1)	25 (48.1)
部分反応例	NA	0	0	NA	15 (28.8)	15 (28.8)
再燃例	NA	0	0	NA	12 (23.1)	12 (23.1)
IL28B 遺伝子型, n (%)						
CC	13 (31.7)	2 (5.0)	15 (18.5)	8 (17.0)	5 (9.6)	13 (13.1)
CT	20 (48.8)	26 (65.0)	46 (56.8)	30 (63.8)	37 (71.2)	67 (67.7)
TT	8 (19.5)	12 (30.0)	20 (24.7)	9 (19.1)	10 (19.2)	19 (19.2)
欠測	1	0	1	0	0	0
HCV RNA 量, $\log_{10}$ IU/mL						
平均 ± SD	6.42 ± 0.89	6.43 ± 0.54	6.42 ± 0.74	6.28 ± 0.59	6.48 ± 0.53	6.38 ± 0.56
中央値	6.64	6.42	6.53	6.36	6.54	6.42
最小値 – 最大値	2.35 – 7.34	4.95 – 7.38	2.35 – 7.38	5.00 –7.50	5.02 – 7.38	5.00 – 7.50
HCV RNA 量, n (%)						
< 800000 IU/mL	7 (16.7)	5 (12.5)	12 (14.6)	13 (27.7)	6 (11.5)	19 (19.2)
≥ 800000 IU/mL	35 (83.3)	35 (87.5)	70 (85.4)	34 (72.3)	46 (88.5)	80 (80.8)
IP-10, n (%)						
< 600 ng/L	31 (79.5)	19 (51.4)	50 (65.8)	21 (48.8)	31 (62.0)	52 (55.9)
≥ 600 ng/L	8 (20.5)	18 (48.6)	26 (34.2)	22 (51.2)	19 (38.0)	41 (44.1)
欠測	3	3	6	4	2	6
HOMA-IR, n (%)						
< 3 mmol/L × μIU/mL	22 (68.8)	13 (43.3)	35 (56.5)	16 (37.2)	17 (33.3)	33 (35.1)
≥ 3 mmol/L × μIU/mL	10 (31.3)	17 (56.7)	27 (43.5)	27 (62.8)	34 (66.7)	61 (64.9)
欠測	10	10	20	4	1	5
肝線維化ステージ, n (%)						
F0 – F1	22 (52.4)	30 (75.0)	52 (63.4)	0	0	0
F2	14 (33.3)	5 (12.5)	19 (23.2)	0	0	0
F3	6 (14.3)	5 (12.5)	11 (13.4)	0	0	0
F4	0	0	0	47 (100)	52 (100)	99 (100)
F3 以上	6 (14.3)	5 (12.5)	11 (13.4)	47 (100)	52 (100)	99 (100)

表 2.7.6.58-9. ベースラインにおける疾患特性：GT1b グループ（安全性解析対象集団）（続き）

	非 - 肝硬変 (12 週間投与 2-DAA)			肝硬変 (24 週間投与 2-DAA)		
	投与群 2 未治療 N = 42	投与群 3 既治療 無反応例 N = 40	投与群 2 + 3 N = 82	投与群 7 未治療 N = 47	投与群 8 既治療の合計 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
アルブミン, n (%)						
< 28 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	0	1 (1.9)	--
28 - < 33 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	2 (4.3)	2 (3.8)	--
33 - < 40 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	20 (42.6)	13 (25.0)	--
40 - ≤ 49 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	24 (51.1)	36 (69.2)	--
> 49 g/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	1 (2.1)	0	--
血小板数, n (%)						
< 60 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	2 (4.3)	1 (1.9)	--
60 - < 90 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	7 (14.9)	9 (17.3)	--
90 - < 120 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	11 (23.4)	11 (21.2)	--
≥ 120 × 10^9/L	NA[a]	NA[a]	NA[a]	27 (57.4)	31 (59.6)	--
Child-Pugh スコア, n (%)						
5	NA[a]	NA[a]	NA[a]	39 (83.0)	49 (94.2)	--
6	NA[a]	NA[a]	NA[a]	7 (14.9)	1 (1.9)	--
> 6	NA[a]	NA[a]	NA[a]	1 (2.1)	2 (3.8)	--

a. 肝硬変を認めない被験者群ではアルブミン及び血小板数のベースラインでの分類は要約しなかった。肝硬変を認めない被験者群では Child-Pugh スコアの評価は実施しなかった。

相互参照：Tables 14.1__3.1.2 - 14.1__3.1.4, Table 14.1__3.2

(3) 有効性の結果

1) 主要評価項目

本試験は継続中であるが，有効性の主要評価項目に関して作成した中間報告書のデータカットオフ日時点（2014 年 6 月 18 日）において，登録した全投与群が治験薬による治療期を完了し，かつ，後観察期の 12 週時までを完了していた。投与群 2 及び 3 は本試験（投与終了後 48 週時まで）を完了し，投与群 1 及び 4 は投与終了後 24 週時までを完了していた。また，投与群 6，7，及び 8 は投与終了後 12 週時までを完了していた。治験薬への曝露期間の中央値は，12 週間投与した各投与群が 84 日，24 週間投与した各投与群が 168 日であった。

(a) HCV ジェノタイプ 4 の反応

ジェノタイプ 4 群の有効性の要約を表 2.7.6.58-10 に示す。

DAA 2 剤 + RBV を 12 週間併用投与した，未治療で肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 4 感染の全被験者が，有効性の主要評価項目である SVR12 を達成した。それに対して，RBV の非併

用により DAA 2 剤を 12 週間投与した未治療の被験者では SVR12 の達成率が 90.9%であり，RBV との併用が SVR の最大化に寄与することを示している。そこで，既治療のジェノタイプ 4 感染被験者を対象に DAA 2 剤 + RBV の併用投与のみを評価したところ，同コホートの全被験者が SVR12 を達成したことが明らかになった。ジェノタイプ 4 感染の各投与群における SVR12 達成率を以下に列挙する。

- DAA 2 剤の 12 週間投与
  - 未治療の被験者：90.9%（40/44 例）（95%信頼区間：78.3–97.5）（投与群 1）
- DAA 2 剤 +RBV の 12 週間投与
  - 未治療の被験者：100.0%（42/42 例）（95%信頼区間：91.6–100.0）（投与群 4）
  - 既治療の被験者：100.0%（49/49 例）（95%信頼区間：92.7–100.0）（投与群 6）

DAA 2 剤のみを投与した未治療の HCV ジェノタイプ 4 感染被験者のコホート（投与群 1）と，DAA 2 剤 + RBV を投与した未治療の HCV ジェノタイプ 4 感染被験者のコホート（投与群 4）との間における SVR12 達成率の差異の未調整推定値は 9.09%（95%信頼区間：0.60–17.59）であった。Mantel-Haenszel 法を用いて IL28B CC 被験者の比率の差を（非 CC に対して）調整すると，差異の信頼区間に統計学的な有意性は認められなかった（差 9.16%［95%信頼区間：–1.29–19.61］）。

各未治療群の 86%を超える被験者が有効性の副次的評価項目である SVR24 を達成したが，SVR12 の達成率と同様に，DAA 2 剤と RBV を併用投与しない場合（86.4%［38/44］，95%信頼区間：72.6–94.8）と比較すると，DAA 2 剤と RBV を併用投与した場合（97.6%［41/42］，95%信頼区間：–87.4–99.9）により高い反応率が認められた。投与終了後 12 週時より後では新たな再燃が認められなかったことから，観察された SVR24 の達成率が SVR12 達成率よりも低いのは，SVR_{12} を達成した被験者 3 例（投与群 1：2 例，投与群 4：1 例）に関して SVR24 データが欠測したことが原因であった。

DAA 2 剤 + RBV を投与した HCV ジェノタイプ 4 群において，治療期を通じてウイルス学的治療不成功は認められず，また，後観察期のデータカットオフ日時点でも再燃は認められなかった。RBV の非併用により DAA 2 剤を投与した未治療のジェノタイプ 4 感染被験者（投与群 1）では，44 例のうち 1 例で治療中のウイルス学的治療不成功が認められ，2 例で投与終了後 12 週間以内の再燃が認められた。

表 2.7.6.58-10. 後観察 12 週時での有効性の主要評価項目（SVR12）；GT4 グループ（ITT 集団）

	HCV GT4 グループ			
	12 週間投与 2-DAA	12 週間投与 2-DAA + RBV		
	投与群 1 未治療 N = 44	投与群 4 未治療 N = 42	投与群 6 既治療の合計 N = 49	投与群 4 + 6 N = 91
SVR12[a], n/N (%)	40/44 (90.9)	42/42 (100.0)	49/49 (100.0)	91/91 (100.0)
95% CI[b]	78.3, 97.5	91.6, 100.0	92.7, 100.0	96.0, 100.0
無反応例[c], n/N (%)	4/44 (9.1)	0/42	0/49	0/91
無反応例の理由, n/N (%)				
投与期間中の治療不成功	1/44 (2.3)	0/42	0/49	0/91
リバウンド[d]	1/44 (2.3)	0/42	0/49	0/91
十分な抑制に失敗（HCVRNA ウイルス量が LLOQ に未達）[e]	0/44	0/42	0/49	0/91
後観察 12 週時での再燃[f]	2/42 (4.8)	0/42	0/49	0/91
治験薬の投与中止[g]	1/44 (2.3)	0/42	0/49	0/91

a. SVR12 = SVR12 来院時（治験薬の最終投与から 12 週後）に HCV RNA < LLOQ（投与終了から SVR 来院時に定量的に検出された場合を除く）。
b. 信頼区間は Clopper-Pearson exact 法で構築した。
c. 無反応例 = SVR12 未達.
d. リバウンド = HCV RNA ≥ LLOQ が確認 (治験薬投与期間中に LLOQ 未満となった後), 又は治験薬投与期間中に最下点からの上昇を確認 (2 回の連続する HCV RNA の測定で最下点を超える 1 log10 IU/mL 超の値)。
e. 十分な抑制に失敗 = 最低 6 週間の治験薬投与期間中に HCV RNA が LLOQ 未満を 1 度も達成できなかった (治験薬の投与期間が 36 日間以上の場合に限る)。
f. 後観察 12 週時での再燃 = 治験薬最終投与時に HCV RNA < LLOQ となり，SVR12 の来院時あるいはそれ以前に HCV RNA ≥ LLOQ が確認された場合。
g. ウイルス学的治療不成功以外での治験薬投与の中止。
相互参照：Table 14.2__3.1.1, Table 14.2__3.1.4, Table 14.2__4.1.1, Table 14.2__4.1.4

(b) HCV ジェノタイプ 1b の反応

ジェノタイプ 1b 群の有効性の要約を表 2.7.6.58-11 に示す。

ジェノタイプ 1b 感染被験者の全コホートに対して，RBV の非併用により DAA 2 剤を投与した。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者において，12 週間の DAA 2 剤投与による有効性の主要評価項目 SVR12 の達成率は，肝硬変を認めない未治療の被験者では 95.2%，既治療の無反応例の被験者では 90.0%であった。代償性肝硬変を有し，未治療及び既治療の被験者においても，24 週間の DAA 2 剤投与によってそれぞれ 97.9%及び 96.2%の高い SVR12 達成率が認められた。ジェノタイプ 1b 感染の各投与群における SVR12 達成率を以下に列挙する。

- DAA 2 剤を 12 週間投与した肝硬変を認めない被験者
  - 未治療の被験者：95.2%（40/42）（95%信頼区間：83.8–99.4）（投与群 2）