- 既治療の無反応例：90.0%（36/40）（95%信頼区間：76.3–97.2）（投与群 3）

- DAA 2 剤を 24 週間投与した代償性肝硬変を有する被験者
  - 未治療の被験者：97.9%（46/47）（95%信頼区間：88.7–99.9）（投与群 7）
  - 既治療の被験者：96.2%（50/52）（95%信頼区間：86.8–99.5）（投与群 8）

HCV RNA 量及び IL28B の遺伝子型を予測因子とするロジスティック回帰モデルによると，肝硬変を認めない未治療被験者コホートと既治療被験者コホートとの間における SVR12 の差に統計学的な有意差は認められなかった。しかし，本試験の症例数は，投与群間の差 25%以上を明らかにできる十分な検出力に基づいていた。肝硬変を認めない各投与群における有効性の副次的評価項目 SVR24 の達成率は 90%以上であり，未治療（92.9%［39/42 例］，95%信頼区間：80.5–98.5）と既治療の無反応例（90.0%［36/40 例］，95%信頼区間：76.3–97.2）との間で同程度であった。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，未治療の被験者で観察された SVR24 の達成率が SVR12 達成率よりも低いのは，SVR12 を達成した被験者 1 例に関して SVR24 データが欠測したことが原因であった。

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 群において，治療期を通じて未治療被験者 42 例（投与群 2）にウイルス学的治療不成功は認められず，また，48 週間の後観察期でも再燃は認められなかった。既治療の無反応例 40 例（投与群 3）のうち，1 例で 8 週時にウイルス学的治療不成功が認められ，3 例で投与終了後 12 週間以内の再燃が認められた。

代償性肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 投与群 99 例では，治療期を通じてウイルス学的治療不成功は認められなかった。既治療の被験者 52 例（投与群 8）のうち，1 例で投与終了後 12 週間以内の再燃が認められた。

表 2.7.6.58-11. 後観察 12 週時での有効性の主要評価項目（SVR12）；GT1b グループ（ITT 集団）

	HCV GT1b グループ					
	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 無効例 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 N = 52	投与群 7 + 8 N = 99
SVR12[a], n/N (%)	40/42 (95.2)	36/40 (90.0)	76/82 (92.7)	46/47 (97.9)	50/52 (96.2)	96/99 (97.0)
95% CI[b]	83.8, 99.4	76.3, 97.2	84.8, 97.3	88.7, 99.9	86.8, 99.5	91.4, 99.4
無反応例[c], n/N (%)	2/42 (4.8)	4/40 (10.0)	6/82 (7.3)	1/47 (2.1)	2/52 (3.8)	3/99 (3.0)
無反応例の理由, n/N (%)						
投与期間中の治療不成功	0/42	1/40 (2.5)	1/82 (1.2)	0/47	0/52	0/99
リバウンド[d]	0/42	1/40 (2.5)	1/82 (1.2)	0/47	0/52	0/99
十分な抑制に失敗（HCVRNA 量が LLOQ に未達）[e]	0/42	0/40	0/82	0/47	0/52	0/99
後観察 12 週時までの再燃[f]	0/42	3/39 (7.7)	3/79 (3.8)	0/44	1/52 (1.9)	1/96 (1.0)
治験薬の投与中止[g]	1/42 (2.4)	0/40	1/82 (1.2)	1/47 (2.1)	0/52	1/99 (1.0)
SVR12 の欠測	1/42 (2.4)	0/40	1/82 (1.2)	0/47	1/52 (1.9)	1/99 (1.0)

a. SVR12 = SVR12 の来院時（治験薬最終投与から 12 週後）に HCV RNA < LLOQ （投与終了から SVR 来院時又はそれ以前に HCV RNA が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

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 量 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 の来院時又はそれ以前に 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：Tables 14.2__3.1.2 - 14.2__3.1.4, Tables 14.2__4.1.2 - 14.2__4.1.4

2) ウイルス学的耐性

ウイルス学的耐性の解析には，ジェノタイプ 1b 及びジェノタイプ 4 のウイルス学的治療不成功のほか，ベースラインの検体が入手可能な全被験者のベースライン配列も組入れた。ジェノタイプ 1b に関して，ベースライン時に認められた，NS3 領域内で耐性に関与するアミノ酸配列の変異の存在と治療成績との間に明らかな関連性は認められなかった。その一方で，ジェノタイプ 1b 感染被験者の非構造たん白質 5A（以下「NS5A」）領域における変異 Y93H は，SVR12 を達成できなかった被験者でより多く認められた。SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 1b

感染被験者において観察された，試験治療下で発現した耐性関連の主な変異は，NS3 領域では D168V，NS5A 領域では Y93H であった。

ジェノタイプ 4 感染被験者のベースラインでの検体の配列に関して系統発生解析を実施すると，被験者の大部分がサブタイプ 4a 又は 4d のいずれかに感染していたことが認められた。ウイルス学的治療不成功のために SVR12 を達成できなかった HCV ジェノタイプ 4 感染の全被験者がサブタイプ 4d に感染していた。ジェノタイプ 4 感染被験者において，ベースライン時に認められた，NS3 又は NS5A 領域内で耐性に関与するアミノ酸配列の変異の存在と治療成績との間に明らかな関連性は認められなかった。SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 4 感染被験者 3 例において，治療不成功の時点で観察された，試験治療下で発現した耐性関連の主な変異は，NS3 領域では D168V，NS5A 領域では L28S 及び L28V であった。

3) 患者報告アウトカム

各投与群において，ベースライン時から最終来院時及び投与終了後 24 週時までの HCV-PRO 総スコアの改善が認められ，平均スコア増加の範囲はジェノタイプ 4 群全体で 1.48–8.88（0–100 の尺度による），ジェノタイプ 1b 群全体で 7.07–12.14 であった。全体として，投与群間の差異に臨床的な重要性は認められなかった。同様に，EQ-5D-5L の HRQoL スコア及び EQ-5D-5L の視覚アナログ尺度（以下「VAS」）スコアのベースライン時からの平均変化量はわずかであり，投与群間の差に臨床的な重要性は認められなかった。各投与群の HCVTSat の平均総スコアは 9 を上回った（尺度は 1［全く満足しない］から 10［非常に満足している］まで）。治療満足度に関する被験者の認識に対して各項目がどのように影響を及ぼした可能性があるかを評価する平均総合指数スコアは，各投与群で 3.5 を上回った（尺度は 1［全く影響しない］から 5［非常に影響する］まで）。

(4) 安全性の結果

1) 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.58-12 及び表 2.7.6.58-13 に示す。

全被験者に対する直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）2 剤投与の用量は，ABT-450 150 mg 1 日 1 回 + リトナビル 100 mg 1 日 1 回 + ABT-267 25 mg 1 日 1 回であった。投与群 4 及び 6 の被験者には，体重に基づき用量 1000 mg 又は 1200 mg の RBV も 1 日 2 回に分割して併用投与した。治療期は，肝硬変を認めない被験者（投与群 1，2，3，4，及び 6）が 12 週間，代償性肝硬変を有する被験者（投与群 7 及び 8）が 24 週間であった。

(a) 肝硬変を認めない被験者

DAA 2 剤を投与した，肝硬変を認めない被験者 126 例の治験薬への曝露期間は平均 83.3 日（中央値：84 日）であった。治験薬への曝露期間の範囲は 30–89 日であり，被験者の 97.6%（123/126 例）が 61 日以上にわたって治験薬の投与を受けた。いずれも既治療の無反応例である被験者 2 例（投与群 3）において，毒性への対処のために治験薬の投与中断を必要とした。

DAA 2 剤 + RBV を併用投与した，肝硬変を認めない被験者 91 例の治験薬への曝露期間は平均 84.4 日（中央値：84 日）であった。治験薬への曝露期間の範囲は 83–89 日であった。毒性への対処のためにすべての治験薬の投与中断を必要とする被験者はいなかった。被験者 7 例が RBV の投与変更を必要とした。うち 6 例は毒性への対処が理由であり（ヘモグロビン減少が理由の 4 例を含む），1 例は，RBV の開始用量として誤って 1000 mg が処方されたため，その後，1200 mg に増量されたものである。RBV 投与を中断又は中止した（すなわち，0 mg への RBV の投与変更を必要とした）被験者はいなかった。

表 2.7.6.58-12. 治験薬の曝露：肝硬変を認めない GT4 及び GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	12 週間投与 2-DAA				12 週間投 2-DAA + RBV		
曝露	投与群 1 未治療 GT4 N = 44	投与群 2 未治療 GT1b N = 42	投与群 3 既治 無反応例 GT1b N = 40	投与群 1 + 2 + 3 N = 126	投与群 4 未治療 GT4 N = 42	投与群 6 既治療の合計 GT4 N = 49	投与群 4 + 6 N = 91
投与期間, n (%)							
1 – 15 日	0	0	0	0	0	0	0
16 – 30 日	1 (2.3)	1 (2.4)	0	2 (1.6)	0	0	0
31 – 60 日	0	1 (2.4)	0	1 (0.8)	0	0	0
61 – 90 日	43 (97.7)	40 (95.2)	40 (100)	123 (97.6)	42 (100.0)	49 (100.0)	91 (100.0)
平均 (SD)	83.3 (8.34)	82.3 (9.47)	84.2 (1.30)	83.3 (7.38)	84.4 (0.91)	84.4 (0.60)	84.4 (0.75)
中央値	84	84	84	84	84	84	84
最小値 – 最大値	30 – 89	30 – 86	78 – 88	30 – 89	83 – 89	84 – 86	83 – 89

注：投与期間 = 治験薬の最終投与日 – 治験薬の投与開始日 + 1.
相互参照：Table 14.1__6.1

(b) 肝硬変を有する被験者

肝硬変を有する HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者 99 例の治験薬への曝露期間は平均 164.9 日（中央値：168 日）であった。治験薬への曝露期間の範囲は 24–175 日であり，被験者の 97.0%（96/99 例）が 150 日以上にわたって治験薬の投与を受けた。

毒性への対処のために治験薬の投与中断を必要とした肝硬変の被験者はいなかった。

表 2.7.6.58-13. 治験薬の曝露：肝硬変 GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	肝硬変 GT1b, 24 週間投与 2-DAA		
曝露	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
期間, n (%)			
1 – 15 日	0	0	0
16 – 30 日	1 (2.1)	0	1 (1.0)
31 – 60 日	0	0	0
61 – 90 日	2 (4.3)	0	2 (2.0)
91 – 120 日	0	0	0
121 – 150 日	0	0	0
> 150 日	44 (93.6)	52 (100)	96 (97.0)
平均 (SD)	161.2 (26.75)	168.3 (1.26)	164.9 (18.69)
中央値	168	168	168
最小値 – 最大値	24 – 172	167 – 175	24 – 175

注：投与期間 = 治験薬の最終投与日–治験薬の投与開始日 + 1.
相互参照: Table 14.1__6.1

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

肝硬変を認めない被験者

肝硬変を認めない被験者で比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 10%以上）を表 2.7.6.58-14 に示す。

有害事象は，DAA 2 剤を最長 12 週間投与した肝硬変を認めない被験者の 77.0%（97/126 例）で報告され，登録した HCV 集団全体（すなわち，未治療のジェノタイプ 4，未治療のジェノタイプ 1b，及び既治療のジェノタイプ 1b 無反応例）を通じて発現率は同程度であった。DAA 2 剤 + RBV を最長 12 週間投与した肝硬変を認めない被験者において，有害事象は被験者の 87.9%（80/91 例）で報告され，登録した HCV 集団間（すなわち，未治療のジェノタイプ 4 と既治療のジェノタイプ 4 との間）で発現率は同程度であった。

DAA 2 剤又は DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者のいずれかの群で 10%以上で報告された有害事象は，頭痛（DAA 2 剤：29.4%，DAA 2 剤 + RBV：30.8%），無力症（DAA 2 剤：12.7%，DAA 2 剤 + RBV：28.6%），疲労（DAA 2 剤：7.1%，DAA 2 剤 + RBV：15.4%），悪心（DAA 2 剤：9.5%，DAA 2 剤 + RBV：14.3%），及び不眠症（DAA 2 剤：2.4%，DAA 2 剤 + RBV：13.2%）であった。治験薬の DAA と少なくとも関連があるかもしれないと治験責任医師によって判断され，かつ，DAA 2 剤又は DAA 2 剤 + RBV を併用投与した肝硬変を認めない被験者の 10%以上で報告された有害事象は，頭痛（DAA 2 剤：20.6%，DAA 2 剤 + RBV：20.9%），無力症（DAA 2 剤：11.9%，DAA 2 剤 + RBV：23.1%），及び疲労（DAA 2

剤：4.8%，DAA 2 剤 + RBV：12.1%）であった。治験薬の RBV と少なくとも関連があるかもしれないと判断され，かつ，DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者の 10%以上で報告された有害事象は，無力症（25.3%），頭痛（19.8%），疲労（13.2%），及び悪心（12.1%）であった。

全有害事象の大部分の重症度は軽度であった。高度の有害事象の報告はわずかであり，肝硬変を認めない被験者 217 例のうち 5 例での発現にとどまった。2 例以上で高度と報告された MedDRA 基本語はなかった。

表 2.7.6.58-14. いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象：肝硬変を認めない GT4 及び GT1b 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		
器官別大分類 基本語 (MedDRA v16.0)	投与群 1 未治療 GT4 N = 44	投与群 2 未治療 GT1b N = 42	投与群 3 既治療 無反応例 GT1b N = 40	投与群 1 + 2 + 3 N = 126	投与群 4 未治療 GT4 N = 42	投与群 6 既治療 GT4 N = 49	投与群 4 + 6 N = 91
胃腸障害							
下痢	2 (4.5)	6 (14.3)	0	8 (6.3)	6 (14.3)	3 (6.1)	9 (9.9)
悪心	4 (9.1)	8 (19.0)	0	12 (9.5)	7 (16.7)	6 (12.2)	13 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態							
無力症	11 (25.0)	3 (7.1)	2 (5.0)	16 (12.7)	10 (23.8)	16 (32.7)	26 (28.6)
疲労	3 (6.8)	6 (14.3)	0	9 (7.1)	5 (11.9)	9 (18.4)	14 (15.4)
易刺激性	3 (6.8)	0	0	3 (2.4)	6 (14.3)	2 (4.1)	8 (8.8)
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	2 (4.5)	1 (2.4)	2 (5.0)	5 (4.0)	2 (4.8)	6 (12.2)	8 (8.8)
筋骨格系および結合組織障害							
筋肉痛	0	2 (4.8)	2 (5.0)	4 (3.2)	0	5 (10.2)	5 (5.5)
神経系障害							
頭痛	13 (29.5)	14 (33.3)	10 (25.0)	37 (29.4)	14 (33.3)	14 (28.6)	28 (30.8)
精神障害							
不眠症	2 (4.5)	1 (2.4)	0	3 (2.4)	4 (9.5)	8 (16.3)	12 (13.2)
皮膚および皮下組織障害							
皮膚乾燥	0	7 (16.7)	0	7 (5.6)	0	3 (6.1)	3 (3.3)
そう痒症	2 (4.5)	6 (14.3)	0	8 (6.3)	1 (2.4)	5 (10.2)	6 (6.6)

相互参照：Table 14.3__1.2.2.1, Table 14.3__1.2.2.2, Table 14.3__1.2.2.4

肝硬変を有する被験者

肝硬変を有する被験者で比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 10%以上）を表 2.7.6.58-15 に示す。

DAA 2 剤を最長 24 週間投与した，肝硬変を有するジェノタイプ 1b 感染被験者の 77.8%（77/99 例）で有害事象が報告されたが，登録した HCV 集団（すなわち，未治療及び既治療）において発現率は同程度であった。肝硬変を有する被験者の 10%以上で報告された有害事象は，頭痛（18.2%），無力症（17.2%），そう痒症（16.2%），下痢（14.1%），疲労（10.1%），悪心（10.1%），及び背部痛（10.1%）であった。治験薬の DAA と少なくとも関連があるかもしれないと治験責任医師によって判断され，かつ，肝硬変を有する被験者の 10%以上で報告された唯一の有害事象は，そう痒症（16.2%）であった。

全有害事象の大部分の重症度は軽度であった。高度の有害事象の報告はわずかであり，肝硬変を有する被験者 99 例のうち 5 例で発現した。2 例以上で高度と報告された MedDRA 基本語はなかった。

表 2.7.6.58-15. いずれかの群で 10%以上の被験者に発現した有害事象：肝硬変 GT1b グループ（安全性解析対象集団）

	N (%)		
	肝硬変 GT1b, 24 週間投与 2-DAA		
器官別大分類 基本語 (MedDRA v16.0)	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
胃腸障害			
下痢	7 (14.9)	7 (13.5)	14 (14.1)
悪心	5 (10.6)	5 (9.6)	10 (10.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	10 (21.3)	7 (13.5)	17 (17.2)
疲労	4 (8.5)	6 (11.5)	10 (10.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	6 (12.8)	4 (7.7)	10 (10.1)
神経系障害			
頭痛	9 (19.1)	9 (17.3)	18 (18.2)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	8 (17.0)	8 (15.4)	16 (16.2)
血管障害			
高血圧	7 (14.9)	1 (1.9)	8 (8.1)

相互参照：Table 14.3__1.1.3, Table 14.3__1.1.4

因果関係が否定できない有害事象

a) DAA 関連有害事象

治験薬の DAA と少なくとも関連があるかもしれない（DAA 関連）と治験責任医師によって判断された有害事象は，DAA 2 剤を投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 1 + 2 + 3）の 47.6%，DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 4 + 6）の 62.6%，及び DAA 2 剤を併用投与した肝硬変を有する被験者（投与群 7 + 8）の 49.5%で報告された。

DAA 2 剤を併用投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 1 + 2 + 3）において，全体の 10%以上で報告された DAA 関連有害事象は頭痛（20.6%）及び無力症（11.9%）であった。被験者全体の 5%以上で報告されたその他の DAA 関連有害事象は，悪心（7.1%），皮膚乾燥（5.6%），及びそう痒症（5.6%）であった。

DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者（投与群 4 + 6）において，全体の 10%以上で報告された DAA 関連有害事象は無力症（23.1%），頭痛（20.9%），及び疲労（12.1%）であった。以上の有害事象のうち，無力症及び疲労の発現率は，DAA 2 剤（RBV 非併用）を併用投与した被験者（投与群 1 + 2 + 3）で報告された発現率の 2 倍を超えた。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者全体の 5%以上で報告されたその他の DAA 関連有害事象は，悪心（9.9%），不眠症（7.7%），易刺激性（6.6%），及びそう痒症（5.5%）であった。

DAA 2 剤を投与した肝硬変を有する被験者（投与群 7 + 8）において，全体の 10%以上で唯一報告された DAA 関連有害事象はそう痒症（16.2%）であった。被験者全体の 5%以上で報告されたその他の DAA 関連有害事象は，悪心（9.1%），無力症（9.1%），頭痛（9.1%），下痢（6.1%），及び疲労（5.1%）であった。

b) RBV 関連有害事象

治験薬の DAA 2 剤に加えて治験薬の RBV を投与した群は，投与群 4 及び 6 のみであった。RBV と少なくとも関連があるかもしれない（RBV 関連）と治験責任医師によって判断された有害事象は，投与群 4 及び 6 の被験者全体の 65.9%（60/91 例）で報告された。被験者の 10%以上で報告された RBV 関連有害事象は，無力症（25.3%），頭痛（19.8%），疲労（13.2%），及び悪心（12.1%）であった。被験者全体の 5%を超えて報告されたその他の RBV 関連有害事象は，不眠症（6.6%），そう痒症（6.6%），及び労作性呼吸困難 （5.5%）であった。

(b) 死亡・重篤な有害事象・中止に至った有害事象

肝硬変を認めない被験者

重篤な有害事象の発現率は低く，DAA 2 剤を投与した被験者 3 例で報告された（挫傷及び交通事故が 1 例，慢性閉塞性肺疾患の増悪が 1 例，並びに医療機器排出［伸縮性のある陰茎プロステーシス］が 1 例）。すべての重篤な有害事象は回復しており，治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止又は投与中断に至った重篤な有害事象はなかった。DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者において重篤な有害事象は報告されなかった。肝硬変を認めない被験者において，死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

肝硬変を有する被験者

重篤な有害事象の発現率は低く，肝硬変を有する全被験者の 5.1%（5/99 例）で報告された。内訳は，肝新生物が 1 例，既存の食道静脈瘤及びかなり年月が経過した胃食道出血の既往を伴う食道静脈瘤出血が 1 例，ALT 及び AST 上昇（グレード 4）が 1 例，総腸骨動脈瘤が 1 例，並びに上腕骨骨折及び焦点性てんかんが 1 例であった。これらの重篤な有害事象は，被験者 4 例では治験薬の投与変更を生じなかったが，食道静脈瘤出血の被験者では治験薬の投与中止に至った。治験薬との関連性がない焦点性てんかんと診断された 1 例を除き，すべての重篤な有害事象が回復した。死亡に至った有害事象はなかった。食道静脈瘤出血を理由に中止した被験者において，治験薬の最終投与 94 日後に有害事象以外（胃腸出血）に起因する死亡が 1 例発現した。

肝硬変を有する被験者 99 例のうち 3 例（3.0%）において，治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。3 例すべてで有害事象は回復した。治験責任医師は，カルシウムチャネル遮断薬の投与と同時に孤発性の末梢性浮腫を発現した被験者 1 例については，治験薬と多分関連ありと評価した。重篤な有害事象の食道静脈瘤出血のため中止した被験者（上記の既存の食道静脈瘤を有する被験者）については，治験薬とは関連なしと判断した。重篤な有害事象の肝新生物に続いて発現した腹水が原因で中止した 1 例については，治験薬と多分関連なしと判断した。

(c) 特に注目すべき有害事象

肝硬変を認めない被験者

肝硬変を認めない被験者において，特に注目すべき肝毒性関連事象は報告されなかった。また，特に注目すべきその他の有害事象（ビリルビン関連，貧血関連，又は薬剤性発疹）が重篤化したり，治験薬の投与中止又は投与中断を必要としたりすることはなかった。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 2.2%（2/91 例）において，ビリルビン関連の有害事象である高ビリルビン血症が報告されたが，RBV との非併用により DAA 2 剤を投与した被験者では報告されなかった（0/126）。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 5.5%（5/91 例）において，特に注目すべき有害事象の貧血が認められたが，RBV との非併用により DAA 2 剤を投与した被験者では認められなかった（0/91 例）。RBV の非併用により DAA 2 剤を投与した被験者の 10.3%（13/126）及び DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者の 12.1%（11/91 例）において，特に注目すべき有害事象の発疹が報告されたが，主に報告された MedDRA 基本語はそう痒症であった（DAA 2 剤：6.3%，DAA 2 剤 +RBV：6.6%）。

DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者 91 例のうち，4 例がヘモグロビン減少，溶血性貧血，又は貧血のために RBV の投与変更を必要とした。更に 2 例がその他の理由により RBV の投与変更を必要とした（不安，不眠症，及び動悸が 1 例，並びに紅斑が 1 例）。

RBV の投与中止又は投与中断に至ったヘモグロビン減少はなかった。

血液学的検査の結果では平均ヘモグロビン値の減少はわずかであり，DAA 2 剤 + RBV の投与（最終来院時–20.6 g/L）のほうが DAA 2 剤の投与（最終来院時–5.3 g/L）よりも減少量が大きいことを示した。投与開始後 4 週間以内に平均値の減少が観察されたが，時間の経過と共に減少が進行することはなく，DAA 2 剤 + RBV の投与の場合の値は投与終了後 4 週間以内にほぼベー

スライン値まで回復した。被験者 1 例のみ（DAA 2 剤 + RBV）が「有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）グレード 3 のヘモグロビン低値を 1 回発現したが，これは孤発性であり，次回の評価時には正常値まで回復した。更に被験者 3 例（DAA 2 剤投与が 1 例，DAA 2 剤 + RBV 投与が 2 例）がグレード 2 のヘモグロビン低値を発現した。以上のグレード 2 又は 3 のヘモグロビン低値はいずれも有害事象として報告されず，高度，重篤，又は治験薬の投与中止若しくは RBV の投与変更に至る有害事象を伴わなかった。

DAA 2 剤 + RBV の投与に伴い，平均ビリルビン値のわずかな上昇が観察されたが，2 週時において上昇量が最大に達し（5.6 μmol/L），その後，ベースラインの平均値に向かって減少した。投与終了後では平均値のわずかな減少が認められた。DAA 2 剤 + RBV を併用投与した被験者では，DAA 2 剤のみを投与した被験者と比較して，グレード 2 以上のビリルビン値の個別測定結果がより多く認められた（15.4%対 6.4%）。DAA 2 剤 + RBV を投与した被験者 3 例（3.3%）においてグレード 3 以上のビリルビン値が報告されたが，DAA 2 剤のみを投与した被験者では報告されなかった。

肝硬変を有する被験者

肝硬変を有する被験者 4 例において肝毒性関連有害事象が認められたが，すべての有害事象について，治験責任医師によって治験薬との関連なし又は多分関連なしと評価された。前述のように，被験者 2 例において重篤な有害事象及び／又は治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（重篤な肝新生物が発現した後，腹水のために中止が 1 例，及び中止に至った重篤な食道静脈瘤出血が 1 例）。

特に注目すべきその他の有害事象（ビリルビン関連，貧血関連，又は薬剤性発疹）が重篤化したり，治験薬の投与中止又は投与中断を必要としたりすることはなかった。ビリルビン関連の有害事象である高ビリルビン血症及び特に注目すべき有害事象の貧血がそれぞれ肝硬変を有する被験者の 1.0%（1/99 例）及び 2.0%（2/99 例）で報告された。肝硬変を有する被験者の 21.2%（21/99 例）において，特に注目すべき有害事象の発疹が報告されたが，主に報告された MedDRA 基本語はそう痒症であった（16.2%）。薬物療法によって回復した重症度が高度のそう痒症 1 例を除き，全有害事象が軽度又は中等度であった。

時間の経過に伴うヘモグロビンの変化はわずかであり，最終来院時において平均 3.1 g/L の減少であった。治療期に被験者 1 例でグレード 2 のヘモグロビン値が認められただけであり，グレード 3 以上の値を示した被験者はいなかった。

3) 臨床検査値

肝硬変を認めない被験者

グレード 2 以上のその他の肝機能検査結果は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）について被験者の 5%未満で報告されたが，アルカリホスファターゼについては報告されなかった。DAA 2 剤を投与した被験者 3 例においてグレード 3 以上の ALT 値又は AST 値が認められたが，DAA 2 剤 +

RBV を投与した被験者では認められなかった。DAA 2 剤のみを投与した被験者 1 例において，グレード 3 の肝機能検査値上昇によって治験薬の投与中断に至ったが，同被験者は治験薬の投与を再開し，再発は認められなかった。肝機能検査結果が原因で治験薬の投与中止を生じることはなかった。外部肝機能評価委員会による評価で Hy's law の基準に該当すると判断された被験者はいなかった。2 例の ALT 値及び総ビリルビン値が Hy's law quadrant に分類されたが，いずれの症例も，独立した外部肝機能評価委員会による評価で潜在的な Hy's law の症例に明らかに該当しないと判断された。

DAA 2 剤又は DAA 2 剤 + RBV を投与した肝硬変を認めない被験者において，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，又は心電図測定に関する臨床的に重要なその他の所見は認められなかった。

<u>肝硬変を有する被験者</u>

グレード 2 以上の個別の肝機能検査結果は，ビリルビンについては被験者の 14.1%，ALT については同 6.1%，AST については 3.0%で認められたが，アルカリホスファターゼについては認められなかった。グレード 3 又は 4 の値を示した被験者の割合は非常に低く（ビリルビン：3.0%，ALT：2.0%，AST：1.0%），報告は計 4 例であった。被験者 1 例においてグレード 4 の ALT 値及び AST 値が重篤な有害事象として報告されたが，これは治験薬の DAA 2 剤との関連があるかもしれないと判断された。値は最終来院時までに正常値まで回復した。同被験者の ALT 値及び総ビリルビン値は Hy's law quadrant に分類された。同被験者は外部肝機能評価委員会による評価を受け，治験薬との関連があるかもしれない潜在的な Hy's law の症例に該当すると判断された。同委員会は更に，Hy's law は基礎的な肝障害のシナリオに対する適用を意図していないことから，適応させた Hy's law の特殊な症例であるとコメントした。また，ALT がピークに達する前にビリルビンが上昇し始めたことは，ビリルビン上昇の軌跡が ALT 上昇と無関係であることを示唆したほか，肝臓の全体的な合成機能障害で予測されるように，国際標準化比（以下「INR」）が有意に上昇しなかった。同被験者は引き続き無症状であり，ALT，AST，及びビリルビンの各値は DAA 投与の継続と共に低下した。肝機能検査結果が原因で試験の中止又は治験薬の投与中断に至った被験者はいなかった。

DAA 2 剤を投与した肝硬変を有する被験者において，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイタルサイン，又は心電図測定に関する臨床的に重要なその他の所見は認められなかった。

4) 有害事象の部分集団解析

有害事象に関して，性別（男性，女性），年齢（65 歳未満，65 歳以上），及び人種（黒人，黒人以外）の部分集団に基づいて解析した。

これらの部分集団のいずれについても，固有の安全性の懸念は認められなかった。しかし，一部の投与については，一部の部分集団内の症例数が少なかったことから，確定的な結論が得られなかった。

部分集団の被験者が 10 例未満の投与については表示しなかった。DAA 2 剤 + RBV 投与群において，被験者 2 例が 65 歳以上であり（頭痛，無力症，及び疲労が各 1 例報告された），6 例が黒人であった（頭痛及び無力症が各 2 例，疲労及び筋肉痛が各 1 例報告された）。肝硬変を認めないジェノタイプ 1b 投与群において，被験者 6 例が 65 歳以上であった（鼻咽頭炎が 2 例報告された）。

(5) 薬物動態の結果

ジェノタイプ 1b 感染被験者に対する投与 1 日目の治験薬投与 4 時間後の血漿中濃度は，ABT-450 が 459–601 ng/mL，リトナビルが 608–755 ng/mL，ABT-267 が 89–99 ng/mL であった。一方，ジェノタイプ 4 感染被験者の同血漿中濃度は，ABT-450 が 185–417 ng/mL，リトナビルが 500–544 ng/mL，ABT-267 が 73–88 ng/mL であった。ジェノタイプ 4 感染被験者において，投与 1 日目の投与 4 時間後の RBV 濃度は 397–442 ng/mL であった。以上の結果は，ジェノタイプ 4 感染被験者において ABT-450，リトナビル，及び ABT-267 の曝露量が低いことを示した。C_{trough} 値を表す濃度をヒストグラムに示した場合においても同様の結果が認められた。

(6) 結論

DAA 2 剤の 12 週間投与は，肝硬変を認めないジェノタイプ 4 及びジェノタイプ 1b 感染被験者において有効性を立証した。また，DAA 2 剤の 24 週間投与は，肝硬変を有するジェノタイプ 1b 感染被験者において有効性を立証した。

DAA 2 剤 + RBV を 12 週間投与した，未治療の肝硬変を認めない 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 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。しかし，未治療の被験者コホートで観察されたより高い SVR12 及び IFN を含まない使用可能な治療選択肢が限られていることを考慮すると，RBV 非併用による DAA 2 剤の投与は，RBV に対する忍容性がない，又は RBV 治療に対して不適格とされる HCV ジェノタイプ 4 感染患者に対してベネフィットをもたらす可能性がある。

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1b 感染の被験者においても，RBV 非併用による DAA 2 剤を 12 週間投与した後で高い SVR12 達成率が認められた。 具体的には，未治療の被験者の SVR12 達成率が 95.2%，pegIFN/RBV 前治療に対して無反応例であった既治療の被験者が 90.0%であった。24 週間の治療期による DAA 2 剤の投与に関して，未治療（SVR12：97.9%）及び既治療（SVR12：96.2%）のいずれの代償性肝硬変を有する被験者においても有効性が立証された。

RBV との併用又は非併用による DAA 2 剤の投与は，代償性肝硬変を有する被験者，及び代償性肝硬変を認めない被験者のいずれにおいてもおおむね良好な忍容性を示した。

M12-998 試験［初回申請時提出資料］

試験方法

表 2.7.6.66-1.　試験の概要

治験の標題： An Open-Label, Sequential Arm, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety and Pharmacokinetics of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) Dosed in Combination with ABT-267 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Subjects with Genotype 1, 2 or 3 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（15 施設） / 米国	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 抄録 1 報	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2011 年 9 月 23 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 5 月 31 日	開発のフェーズ：第 IIa 相
治験の種類： 多施設共同，非盲検，連続 2 投与群試験	
目的： 本試験の主要な目的は，未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染患者を対象として，RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r 及び ABT-267 を食後に 12 週間併用投与したときの安全性及び抗ウイルス活性（投与 4 週時かつ投与 12 週時の HCV RNA が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満の被験者の割合）を評価することであった。 本試験の副次的目的は，SVR12（直接作用型抗ウイルス薬［以下「DAA」］の投与終了 12 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）又は SVR24（DAA の投与終了 24 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者の割合を評価すること，投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満の被験者の割合を評価すること，投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満の被験者の割合を評価すること，治療中の治療不成功までの時間又は HCV RNA 量が再増加するまでの時間を評価すること，投与終了後から再燃までの時間を評価すること，HCV 感染被験者における RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の薬物動態を評価すること，並びに本投与法でのウイルス学的耐性の出現及び持続性を評価することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時の登録予定症例数は 60 例（各コホート 10 例）であり，61 例（コホート I-V 各 10 例，コホート VI 11 例）が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。	

診断と主要な組み入れ基準：

BMI 18 kg/m^2 以上，35 kg/m^2 未満で，HCV に感染している成人患者（18–65 歳）を本試験の対象とした。女性の場合は，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は 2 種類以上の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。男性の場合は，避妊手術を受けている，又は試験期間をとおして 2 種類以上の有効な避妊法を使用することに同意していることとした。また，男女共に，HCV 感染を除き，全身状態が良好であることとした。更に，6 ヵ月以上，HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 に慢性的に感染しており，血漿中 HCV RNA 量が 50000 IU/mL を上回ることを条件とし，フィブロテストスコアが 0.72 以下で Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比）が 2 以下であり，フィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である，又は肝生検の結果，肝硬変を有していないことが明らかである患者を登録した。

治験方法：

本試験は，前期第 II 相，多施設共同，非盲検，連続 2 投与群，併用投与試験であり，治療期と後観察期の 2 期に分けて実施した。治療期には，RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r 及び ABT-267 を最長 12 週間併用投与したときの抗ウイルス活性，安全性及び薬物動態を探索的に評価した。後観察期には，ABT-267 及び ABT-450/r を投与された HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 感染被験者を対象に，SVR12，SVR24，並びに ABT-267 及び ABT-450 に対するウイルス学的耐性の出現及び持続性を観察し，評価した。投与群 1 及び 2 への登録は逐次的に行った。各投与群に 3 つのコホートを設定した。予定された投与法の概略を以下に示す。

投与群	コホート	ジェノタイプ	N	用量及び投与方法
1	I	1	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg 1 日 2 回経口投与
	II	2	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg 1 日 2 回経口投与
	III	3	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回，ABT-267 25 mg 1 日 1 回及び RBV[a] 1000 mg 又は 1200 mg 1 日 2 回経口投与
2	IV	1	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回
	V	2	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回
	VI	3	10	ABT-450/r ≤ 200/100 mg 1 日 1 回及び ABT-267 25 mg 1 日 1 回

RBV は体重が 75 kg 未満の場合には 1000 mg，75 kg 以上の場合には 1200 mg の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与した。

被験薬，用量，投与方法及びバッチ番号：

	ABT-450	リトナビル	ABT-267	RBV
製造	AbbVie/ Abbott	AbbVie/ Abbott	AbbVie/ Abbott	[redacted]
投与経路	経口	経口	経口	経口
剤形	錠剤	[redacted]カプセル	錠剤	錠剤
含量	50 mg	100 mg	25 mg	200 mg
バルクのロット番号	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

治療期間：

治験薬（ABT-450/r, ABT-267，RBV 併用又は非併用）を 12 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：有効性の主要評価項目は，全投与例のうち，投与 4 週時から投与 12 週時まで HCV RNA が LLOQ 未満（持続性急速ウイルス学的反応［以下「eRVR」］）であった被験者の割合（%）であった。有効性の副次的評価項目は，SVR12（DAA の投与終了 12 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）又は SVR24（DAA の投与終了 24 週後の HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者の割合，投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満の被験者の割合，投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満の被験者の割合，治療中のウイルス学的治療不成功までの時間，並びに投与終了後から再燃までの時間であった。

ウイルス学的耐性：耐性に関する評価項目は，ベースライン時の配列及び標準配列と比較した，ヌクレオチド配列決定により確認された各アミノ酸配列の変異の保有率であった。

薬物動態：投与 12 週時までの各来院時に，ABT-267，ABT-450，リトナビル，RBV，並びに ABT-267 及び ABT-450 の推定代謝物の血漿中濃度を測定した。

安全性：有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体的所見及び 12 誘導心電図に基づき安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

すべての有効性評価項目について，投与群 1 と投与群 2 の対比較を，ジェノタイプ（1，2 又は 3）別及び全ジェノタイプを併合して行った。

主要評価項目（eRVR）については，HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で，達成率の二項分布の正確な 95%信頼区間を算出し，HCV のサブタイプ，ベースライン時の HCV RNA 量及びインターロイキン 28B（以下「IL28B」）の遺伝子型を予測因子とするロジスティック回帰，並びに同様の変数で調整した Cochran Mantel-Haenszel（以下「CMH」）法による平均スコア検定（ロジスティック回帰で分離する場合）により，ジェノタイプ（1，2 又は 3）別及び全ジェノタイプを併合して投与群 1 と投与群 2 の比較を行った。

投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満の被験者の割合，投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満の被験者の割合並びに SVR12 達成率及び SVR24 達成率は，二項分布の正確な 95%信頼区間と共に示し，主解析と同じロジスティック回帰モデル及び CMH 法により，主要評価項目と同じ対比較を行った。

治療中の治療不成功又は HCV RNA 量の再増加までの時間及び投与終了後から再燃までの時間は，右側打ち切りデータを用いた Kaplan-Meier 法（積・極限法）により算出した。HCV RNA 量の再増加までの時間及び再燃までの時間は，Kaplan-Meier 法から得られた記述統計量（N，平均値，中央値及び標準誤差）を用いて要約した。

ウイルス学的耐性：

母集団の塩基配列決定で確認されたアミノ酸の変化については，各コドンのベースライン時の配列又は標準配列が得られた全被験者数と，このうち当該コドンのアミノ酸配列がベースライン時の配列又は標準配列と一致しなかった被験者数を集計し，来院日別に要約した。クローンの塩基配列決定で確認されたアミノ酸の変化については，被験者ごとに，母集団の塩基配列決定によるベースライン時の配列又は標準配列データが得られたクローンの総数と，このうち塩基配列データがこれらのベースライン時の配列又は標準配列と一致しなかったクローン数を集計し，来院日及び塩基配列決定部位別に要約した。

ベースラインと比較して，変異が出現又は増加した被験者の割合をコドン別に要約した。なお，変異が出現又は増加した被験者とは，ベースライン後のいずれかの評価時点で，変異クローン（変異の種類は問わない）がベースラインと比較して 20%を超えて増加した被験者とした。1 コドンあたり 2 例以上に出現又は増加が認められた変異を HCV ジェノタイプ別に要約したほか，該当する全被験者とその変異を一覧に示した。ベースライン時に認められた耐性変異の一覧も作成した。

薬物動態：

薬物動態パラメータは算出しなかった。ABT-267，ABT-450，リトナビル及び RBV の血漿中濃度を投与 1 日目から投与 12 週時の投与前，以降は各来院時の投与後（評価時点は問わない）に測定し，被験者ごとに表に示した。血漿中濃度-時間プロファイルを明らかにするため，投与 3 週時以降の投与後の検体採取時点を横軸としたヒストグラムを作成した。要約統計量は，検体採取時点及び採取間隔ごとに算出した。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）（バージョン 15.0）に読み替えた。有害事象が報告された被験者数とその割合を MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に，各投与群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で集計して表に示し，Fisher の直接確率法により規定の対比較を行った。

統計手法（続き）：

安全性（続き）：

別の表では，有害事象を重症度別及び治験薬との因果関係別に示した。

各来院日の臨床検査値を各群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。ベースライン値は，治験薬初回投与前の最後の測定値とした。ベースラインからベースライン後の各来院時までの平均変化量を要約し，HCV ジェノタイプ及び投与群を要因とする分散分析（以下「ANOVA」）モデルの対比を用いて，規定の対比較で算出した差を解析した。臨床検査値は，本試験に参加した臨床検査室の基準範囲を参考に，「低値」，「正常」又は「高値」に分類した。ベースライン後に，臨床検査値が「低値」 / 「正常」から「高値」及び「高値」 / 「正常」から「低値」に変化した被験者数とその割合を各投与群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。また，臨床的な意義があるものと判断する（以下「PCS」）臨床検査値の基準を事前に設定し，ベースライン後に同基準に合致した被験者数とその割合を各群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。臨床検査値が PCS 基準に該当した被験者の割合について，パラメータごとに，Fisher の直接確率法による事前に規定した対比較を行った。

体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体重のベースラインからベースライン後の各来院日までの平均変化量を要約し，HCV ジェノタイプ及び投与群を要因とする ANOVA モデルの対比を用いて，規定の対比較で算出した差を解析した。バイタルサインの PCS 基準を事前に設定し，ベースライン後に同基準に合致する結果を示した被験者の度数と割合を各群の HCV ジェノタイプ別及びジェノタイプ全体で要約した。バイタルサインが PCS 基準に該当した被験者の割合について，パラメータごとに，Fisher の直接確率法による事前に規定した対比較を行った。

成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.66-2 に要約する。

15 施設において，計 61 例が登録された。61 例全員が DAA を 1 回以上投与された。大部分の被験者が，本試験及び治験実施計画書で規定された治験薬の投与を完了した。12 例が治験薬の投与を中止した（投与群 1：2 例，投与群 2：10 例）。試験全体での主な治験薬投与中止理由は，ウイルス学的治療不成功（投与群 1：2 例［いずれも HCV ジェノタイプ 3］，投与群 2：7 例［HCV ジェノタイプ 2 が 1 例，HCV ジェノタイプ 3 が 6 例］）であり，主な治験中止理由は，追跡不能（投与群 1：2 例，投与群 2：7 例）であった。

表 2.7.6.66-2. 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	N (%)					
	投与群 1			投与群 2		
	コホート I[a] (N = 10)	コホート II[b] (N = 10)	コホート III[c] (N = 10)	コホート IV[d] (N = 10)	コホート V[e] (N = 10)	コホート VI[f] (N = 11)
治験薬の投与中止	0	0	2 (20.0)	0	2 (20.0)	8 (72.7)
主な理由						
有害事象	0	0	0	0	0	1 (9.1)
ウイルス学的治療不成功	0	0	2 (20.0)	0	1 (10.0)	6 (54.5)
同意の撤回	0	0	0	0	1 (10.0)	0
追跡不能	0	0	0	0	0	1 (9.1)
治験の中止	0	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	4 (36.4)
主な理由						
有害事象	0	0	0	1 (10.0)	0	0
同意の撤回	0	0	2 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)
追跡不能	0	2 (20.0)	0	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (18.2)
その他[g]	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (9.1)

a ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回, 体重に基づく RBV 1000 又は 1200 mg を 1 日量を 2 回に分けて投与（ジェノタイプ 1）

b ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回, 体重に基づく RBV 1000 又は 1200 mg 1 日量を 2 回に分けて投与（ジェノタイプ 2）

c ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回, 体重に基づく RBV 1000 又は 1200 mg 1 日量を 2 回に分けて投与（ジェノタイプ 3）

d ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 1）

e ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 2）

f ABT-450/r 200/100 mg 1 日 1 回, ABT-267 25 mg 1 日 1 回（ジェノタイプ 3）

g それぞれの被験者の理由はウイルス学的治療不成功であった。

相互参照：Table 14.1__1.2.2, Table 14.1__1.3.2, Appendix 16.2__1

61 例全員が治験薬の DAA を 1 回以上投与され，治療を意図した割付けに基づいた解析（ITT）及び安全性解析の解析対象例とされた。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.66-3 に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.66-4 に示す。

1) 人口統計学的特性

全体の 55.7%の被験者が男性，96.7%が白人であり，全被験者の 50.8%が 50 歳以下であった。黒人の登録例はなく，13 例（21.3%）がヒスパニック系であった。

コホート間で，性別及び年齢に統計学的に有意な差が認められた。コホート I 及び IV では，大部分の被験者が女性であったのに対し，残りすべてのコホートでは，大部分の被験者が男性であった。各コホートの平均年齢は 40.3 歳から 54.9 歳であった。これらの差による試験結果への影響は認められない。

表 2.7.6.66-3. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
性別, n (%)*								
女性	8 (80.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	13 (43.3)	7 (70.0)	3 (30.0)	4 (36.4)	14 (45.2)
男性	2 (20.0)	8 (80.0)	7 (70.0)	17 (56.7)	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (63.6)	17 (54.8)
人種, n (%)								
白人	10 (100)	9 (90.0)	10 (100)	29 (96.7)	9 (90.0)	10 (100)	11 (100)	30 (96.8)
ハワイ原住民あるいは他の太平洋諸国原住民	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
その他	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0	0
民族, n (%)								
ヒスパニック系/ラテン系	0	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (23.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (27.3)	6 (19.4)
その他	10 (100)	8 (80.0)	5 (50.0)	23 (76.7)	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (72.7)	25 (80.6)
年齢 (歳), n (%)*								
≤ 50	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)	7 (70.0)	1 (10.0)	5 (45.5)	13 (41.9)
> 50	5 (50.0)	5 (50.0)	2 (20.0)	12 (40.0)	3 (30.0)	9 (90.0)	6 (54.5)	18 (58.1)
年齢 (歳)*								
平均 (SD)	44.3 (12.19)	51.1 (8.25)	40.3 (13.10)	45.2 (11.88)	45.9 (7.03)	54.9 (10.85)	48.7 (8.91)	49.8 (9.53)
中央値	50.0	51.5	35.5	48.5	45.0	58.0	54.0	52.0
範囲	22.0–58.0	37.0–64.0	23.0–61.0	22.0–64.0	36.0–56.0	27.0–65.0	36.0–58.0	27.0–65.0
体重 (kg)								
平均 (SD)	73.2 (12.94)	81.6 (13.99)	85.1 (13.23)	80.0 (13.88)	77.9 (12.39)	83.4 (18.25)	81.7 (18.39)	81.0 (16.24)
中央値	74.0	80.0	86.0	79.5	78.5	83.5	88.0	82.0
範囲	49.0–90.0	59.0–104.0	64.0–107.0	49.0–107.0	60.0–97.0	60.0–122.0	45.0–107.0	45.0–122.0
体重 (kg), n (%)								
≤ 85 kg	8 (80.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	20 (66.7)	8 (80.0)	5 (50.0)	4 (36.4)	17 (54.8)
> 85 kg	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	10 (33.3)	2 (20.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	14 (45.2)

表 2.7.6.66-3. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（続き）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
BMI (kg/m^2)								
平均 (SD)	25.9 (3.56)	27.9 (3.79)	29.5 (4.03)	27.8 (3.97)	27.4 (4.13)	27.2 (3.57)	27.1 (5.23)	27.2 (4.25)
中央値	26.1	28.1	30.2	27.7	27.9	27.0	28.1	27.4
範囲	18.4–30.1	20.9–34.6	24.1–34.8	18.4–34.8	21.3–33.6	22.3–34.9	18.3–34.9	18.3–34.9
喫煙歴								
喫煙者	5 (50.0)	5 (50.0)	8 (80.0)	18 (60.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	12 (38.7)
禁煙者	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	7 (23.3)	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	10 (32.3)
喫煙歴なし	3 (30.0)	2 (20.0)	0	5 (16.7)	3 (30.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	8 (25.8)
不明	0	0	0	0	0	0	1	1
飲酒歴								
飲酒者	3 (30.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	11 (36.7)	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (27.3)	6 (19.4)
禁酒者	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	11 (36.7)	2 (20.0)	6 (60.0)	6 (54.5)	14 (45.2)
飲酒歴なし	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	8 (26.7)	7 (70.0)	2 (20.0)	2 (18.2)	11 (35.5)

*：$P \leq 0.05$，コホート間の有意差は χ^2 検定（カテゴリカルデータ），又は一元配置分散分析（連速変数）により p 値を求めた。

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2, Table 14.1__2.3.1, Table 14.1__2.3.2

2) ベースラインの疾患特性

HCV のサブジェノタイプ別にみた被験者の割合は，3a が全体の 34.4%，1a 及び 2b が各 26.2%，1b 及び 2a が各 6.6%であった。IL28B の遺伝子型別にみた被験者の割合は，CT が全体の 55.7%，CC が 26.2%，TT が 18.0%であった。治験実施計画書において各コホートへの登録を HCV ジェノタイプ別に規定していたため，予想どおり，コホート間で HCV サブジェノタイプに統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）は全体で 6.4（4.4–7.5）log_{10} IU/mL であり，コホート間で統計学的に有意な差は認められなかった。

ホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性指数（以下「HOMA-IR」）は，個々の患者の血糖値及び血清インスリン濃度により算出するインスリン抵抗性の指標である。ベースライン時の HOMA-IR は，大部分の被験者（全体の 68.9%）で 3 mmol/L × μIU/mL 以下であった。

インターフェロン γ 誘導性たん白質 10（以下「IP-10」）は，HCV 単独感染により増加し，肝炎との関連が認められるほか，インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法に対する無効の予測因子であることが指摘されている。ベースライン時の IP-10 は，大部分の被験者（全体の 88.5%）で 600 ng/L 未満であった。

表 2.7.6.66-4. ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)*								
1a	8 (80.0)	0	0	8 (26.7)	8 (80.0)	0	0	8 (25.8)
1b	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	2 (20.0)	0	0	2 (6.5)
2a	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
2b	0	8 (80.0)	0	8 (26.7)	0	8 (80.0)	0	8 (25.8)
3a	0	0	10 (100)	10 (33.3)	0	0	11 (100)	11 (35.5)
IL28B 遺伝子型, n (%)								
CC	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (16.7)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (27.3)	11 (35.5)
CT	7 (70.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	18 (60.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (63.6)	16 (51.6)
TT	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	7 (23.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	4 (12.9)
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)								
≤ 3	9 (100)	7 (87.5)	5 (62.5)	21 (70.0)	7 (77.8)	7 (70.0)	7 (77.8)	21 (67.7)
> 3	0	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (13.3)	2 (22.2)	3 (30.0)	2 (22.2)	7 (22.6)
欠測	1	2	2	5	1	0	2	3
ベースラインの HCV RNA 量(log_{10} IU/mL)								
平均 (SD)	6.5 (0.62)	6.6 (0.46)	5.8 (0.76)	6.3 (0.71)	6.4 (0.55)	6.5 (0.78)	6.3 (0.66)	6.4 (0.65)
中央値	6.6	6.8	5.7	6.4	6.3	6.8	6.3	6.3
範囲	5.4–7.5	5.8–7.2	4.4–7.0	4.4–7.5	5.6–7.2	4.8–7.2	5.5–7.3	4.8–7.3
ベースラインの IP-10, n (%)								
< 600 ng/L	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (88.9)	25 (83.3)	9 (90.0)	9 (90.0)	11 (100)	29 (93.5)
≥ 600 ng/L	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
欠測	0	0	1	1	0	0	0	0

表 2.7.6.66-4. ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	投与群 1				投与群 2			
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
ベースラインの IP-10 (ng/L)								
平均 (SD)	447.8 (321.21)	352.3 (223.24)	338.3 (198.37)	380.9 (250.81)	376.4 (246.42)	428.3 (154.19)	315.2 (115.49)	371.4 (178.99)
中央値	272.6	296.9	293.1	281.8	325.2	394.8	315.6	339.6
範囲	210.2–1160.2	135.8–877.0	180.1–805.2	135.8–1160.2	145.6–1001.0	174.8–676.4	155.5–547.1	145.6–1001.0

*：$P < 0.001$，コホート間の有意差は χ^2 検定で p 値を求めた。
相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.2

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

主要評価項目の要約を表 2.7.6.66-5 に示す。

未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染被験者に，RBV 併用又は非併用下で ABT-267 及び ABT-450/r を 12 週間併用投与した。HCV RNA 量は DAA の投与終了後 48 週時点まで測定した。有効性の主要評価項目である eRVR を解析した結果，投与 4 週時から投与 12 週時まで HCV RNA が LLOQ 未満であった被験者は，投与群 1 全体（RBV 併用）で 26 / 30 例（86.7%），投与群 2 全体（RBV 非併用）で 19 / 31 例（61.3%）であった。この差は統計学的に有意であり（p = 0.037），主に HCV ジェノタイプ 3 感染被験者での達成率の差を反映したものであった（コホート III：70.0%，コホート VI：18.2%）。いずれのジェノタイプでも，RBV 併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の方が，主要評価項目の達成率が高かった。

表 2.7.6.66-5. 投与 4 週時から投与 12 週時に HCV RNA が LLOQ 未満になった被験者の数及び割合（eRVR）（ITT 集団）

投与群 コホート	n/N (%)	95% 信頼区間	p 値 [a]
投与群 1			
コホート I	10/10 (100)	69.15, 100.00	0.157
コホート II	9/10 (90.0)	55.50, 99.75	0.999
コホート III	7/10 (70.0)	34.75, 93.33	0.045
投与群 2			
コホート IV	9/10 (90.0)	55.50, 99.75	
コホート V	8/10 (80.0)	44.39, 97.48	
コホート VI	2/11 (18.2)	2.28, 51.78	
投与群 1 合計	26/30 (86.7)	69.28, 96.24	0.037
投与群 2 合計	19/31 (61.3)	42.19, 78.15	

a. P 値はコホート I vs コホート IV，コホート II vs コホート V，コホート III vs コホート VI，及び 投与群 1 vs 投与群 2 との比較を Cochran-Mantel-Haenszel 検定で求めた。

相互参照：Table 14.2__1.2.1

2） 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目の結果は以下のとおりであった。

- いずれのジェノタイプでも，SVR12 達成率は，RBV 併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の方が RBV 非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時より高かった（コホート I：10 / 10 例［100%］ 対 コホート IV：6 / 10 例［60.0%］，コホート II：8 / 10 例［80.0%］ 対 コホート V：6 / 10 例［60.0%］，コホート III：5 / 10 例［50.0%］ 対 コホート VI：1 / 11 例［9.1%］）。SVR_{12} 達成率は，コホート IV よりもコホート I（p = 0.037），コホート VI よりもコホート III（p = 0.046），投与群 2 全体よりも投与群 1 全体（p = 0.005）でそれぞれ統計学的に有意に高かった。
- いずれのジェノタイプでも，SVR24 達成率は，RBV 併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時の方が RBV 非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 投与時より高かった（コホート I：10 / 10 例［100%］ 対 コホート IV：6 / 10 例［60.0%］，コホート II：8 / 10 例［80.0%］ 対 コホート V：6 / 10 例［60.0%］，コホート III：4 / 10 例［40.0%］ 対 コホート VI：1 / 11 例［9.1%］）。SVR24 達成率は，コホート IV よりもコホート I（p = 0.037），投与群 2 全体よりも投与群 1 全体（p = 0.014）でそれぞれ統計学的に有意に高かった。SVR12 を達成したが，SVR24 を達成できなかった被験者 1 例（症例番号 3207）が，投与終了後 66 日目に HCV RNA が陰性化した後，追跡不能となった。
- SVR12 の部分集団解析で検討した全ベースライン特性のうち，大きな群間差が生じたのは HCV ジェノタイプのみであり，投与群 2（RBV 非併用）では投与群 1 より SVR12 達成率が 20%から 41%低く，HCV ジェノタイプ 3 感染被験者での差が最も大きかった。
- すべての被験者で，投与 2 週時の HCV RNA が 1000 IU/mL 未満であった。

- 投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満であった被験者は，コホート I で 10 / 10 例（100%），コホート II で 10 / 10 例（100%），コホート III で 9 / 10 例（90.0%），コホート IV で 10 / 10 例（100%），コホート V で 9 / 10 例（90.0%），コホート VI で 3 / 11 例（27.3%）であった。投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満であった被験者の割合は，コホート VI よりもコホート III（p = 0.005），投与群 2 全体よりも投与群 1 全体（p = 0.004）でそれぞれ統計学的に有意に高かった。
- 治療不成功は認められなかった。HCV RNA 量の再増加が認められた被験者は，コホート I で 0 / 10 例，コホート II で 1 / 10 例（10.0%），コホート III で 3 / 10 例（30.0%），コホート IV で 1 / 10 例（10.0%），コホート V で 1 / 10 例（10.0%），コホート VI で 8 / 11 例（72.7%）であった。評価時点を問わず，再燃が認められた被験者は，コホート III で 2 / 7 例，コホート IV で 2 / 9 例，コホート V で 2 / 9 例，コホート VI で 1 / 2 例であった。再燃は，投与終了後 8 週時から 36 週時までの間に追跡調査のために来院をしなかったコホート VI の被験者 3227 を除き，いずれも SVR12 の評価期間までに認められた。

3) ウイルス学的耐性の結果

耐性関連変異の保有率及びそれらが治療成績に及ぼす影響を明らかにするため，ベースライン解析を実施した。SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 1a 感染被験者 3 例中 2 例は，投与開始前から NS5A 領域に耐性関連変異 M28V 又は M28V + Q30H を保有していた。ベースライン時に，NS5A 領域に Q30H/Q 及び Y93Y/H を保有していたジェノタイプ 1a 感染被験者 1 例及び NS5A 領域に T24A/T を保有していたジェノタイプ 2a 感染被験者 1 例はいずれも SVR_{12} を達成した。ジェノタイプ 3a 感染被験者 3 例が，ベースライン時に NS3 領域に A166T 又は A166S 変異を保有しており，このうち 2 例が SVR12 を達成できなかった。

SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 1a 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功の直後に採取した検体から，耐性関連変異として NS3 領域で D168A，D168V 及び Y56H + D168A，NS5A 領域で Q30R，V28V + Q30R 及び V28V + H30H が検出された。NS3 変異は投与終了後 24 週時点でも検出可能であったが，投与終了後 48 週時までに検出限界以下（クローンの塩基配列決定）に減少した。ウイルス学的治療不成功の時点で認められた NS5A 変異は，投与終了後 24 週及び / 又は 48 週時点でも検出可能であった。NS3 変異の D168A 及び D168V は ABT-450 に対して 50 倍から 100 倍の耐性を示し，Y56H + D168A の二重変異は ABT-450 に対して 352 倍の耐性を示す。NS5A 変異の M28V + Q30H は ABT-267 に対して 47 倍の耐性を示し，Q30R 及び M28V + Q30R は ABT-267 に対して 800 倍以上の耐性を示す。

SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 2b 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功の直後に採取した検体から，耐性関連変異として NS3 領域で D168A，D168V 及び / 又は D168Y，NS5A 領域で L28F + M31 が検出された。投与終了後 24 週時点で NS3 変異 D168Y が 1 例から検出されたが，上記いずれの NS3 変異も投与終了後 48 週時までに検出限界以下（クローンの塩基配列決定）に減少した。NS5A 変異 L28F + M31 は投与終了後 24 週及び 48 週時点でも検出可能であった。NS3 変異の D168A，D168V 及び D168Y は ABT-450 に対して 49 倍から 78 倍の耐性を示す。NS5A 変異の L28F + M31 は ABT-267 に対して 247 倍の耐性を示す。

SVR12 を達成できなかったジェノタイプ 3a 感染被験者では，ウイルス学的治療不成功の直後に採取した検体から，耐性関連変異として NS3 領域で Y56H，A166T，Q168H，Q168R，Y56H + A156G，Y56H + S166T 及び / 又は Y56H + Q168R が検出された。NS5A 領域で検出された主な変異は Y93H であったが，Y93H 出現例のうち 2 例では，マイナーな変異である M28T 及び L31F も検出された。NS3 変異の S166T 及び Q168H は ABT-450 に対して 3 倍から 6 倍，A156G 及び Q168R は 29 倍から 57 倍，Y56H + Q168R は 170 倍の耐性を示す。NS5A 変異の M28T，L31F 及び Y93H は ABT-267 に対してそれぞれ 659 倍，28 倍，6728 倍の耐性を示す。追跡調査の解析対象例は，NS3 変異の A156G，A166T 及び Q168L，並びに NS5A 変異の Y93H を保有していた 2 例のみであった。両被験者共に，投与終了後 24 週及び 48 週時点で，NS3 領域に A166T が検出されたが，A156G 及び Q168L は検出されず，NS5A 変異の Y93H は依然として検出可能であった。投与群 1 のジェノタイプ 3a 感染被験者 1 例（症例番号 3271）では，ウイルス学的治療不成功の時点で HCV ジェノタイプ 2b への感染が認められたことから，当初の HCV 感染の再燃ではなく，新たな感染が生じたものと考えられた。

4） 部分集団解析

有効性の主要評価項目について，HCV のジェノタイプ及びサブタイプ，IL28B の遺伝子型，IL28B の遺伝子型分類，人種，民族，性別，年齢，ベースライン時の HCV RNA 量，ベースライン時の体重，並びにベースライン時の HOMA-IR 別の解析も行った。このうち eRVR 達成率に大きな群間差が生じたのは HCV ジェノタイプのみであった。いずれの部分集団解析でも，コホート内で eRVR 達成率に大きな差は認められなかった。大部分の有効性評価項目において，コホート III とコホート VI（HCV ジェノタイプ 3 のコホート）の間で統計学的に有意な差が認められたことが，投与群 1 全体（RBV 併用）と投与群 2 全体（RBV 非併用）の間で有意差が生じた主な原因であった。

（4） 安全性の結果

1） 曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.66-6 に示す。

投与群 1 における DAA の平均投与期間は，コホート III の約 78 日からコホート I 及び II の 84 日の範囲であった。投与群 2 における DAA の平均投与期間は，コホート IV，V 及び VI でそれぞれ 84.0，80.5 及び 54.5 日であった。

表 2.7.6.66-6. DAA の投与期間（安全性解析対象集団）

	投与群 1			投与群 2		
	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)
DAA の投与期間の要約 (日)						
平均 (SD)	84.4 (0.70)	84.3 (0.67)	78.3 (12.93)	84.0 (0.47)	80.5 (13.32)	54.5 (23.33)
中央値	84	84	84	84	84	48
範囲	84 – 86	83 – 85	51 – 87	83 – 85	43 – 90	16 – 85
DAA の投与期間 (日), n (%)						
1 – 15	0	0	0	0	0	0
16 – 30	0	0	0	0	0	1 (9.1)
31 – 45	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (36.4)
46 – 60	0	0	2 (20.0)	0	0	2 (18.2)
61 – 75	0	0	0	0	0	1 (9.1)
> 75	10 (100)	10 (100)	8 (80.0)	10 (100)	9 (90.0)	3 (27.3)

注: 投与期間= 最終投与日–初回投与日+1.
相互参照：Table 14.1__3.1 - Table 14.1__3.3

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

いずれかのコホートで 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.66-7 に示す。

各投与群で高頻度に見られた有害事象は，疲労，悪心，頭痛及び下痢であった。貧血，胃食道逆流性疾患，悪心，疲労，頭痛及びうつ病の発現率は，投与群 2（RBV 非併用）の方が投与群 1（RBV 併用）より 10.0%以上低かった。投与群 1 と投与群 2 における有害事象の差は，RBV の既知の忍容性プロファイルから予測可能な範囲である。大部分の被験者の有害事象は，最高重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.66-7. いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	N (%)							
	投与群 1				投与群 2			
器官別大分類 MedDRA 15.0 基本語	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
有害事象	9 (90.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	26 (86.7)	9 (90.0)	9 (90.0)	10 (90.9)	28 (90.3)
血液およびリンパ系障害								
貧血	0	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (10.0)	0	0	0	0
胃腸障害								
上腹部痛	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (6.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (9.7)
便秘	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (9.7)
下痢	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (16.1)
胃食道逆流性疾患	2 (20.0)	0	1 (10.0)	3 (10.0)	0	0	0	0
悪心	6 (60.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	10 (33.3)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (9.1)	5 (16.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	6 (60.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	11 (36.7)	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (9.1)	8 (25.8)
易刺激性	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	3 (9.7)
感染症および寄生虫症								
気管支炎	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	1 (10.0)	0	0	1 (3.2)
鼻咽頭炎	3 (30.0)	0	0	3 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (6.5)

表 2.7.6.66-7. いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)							
	投与群 1				投与群 2			
器官別大分類 MedDRA 15.0 基本語	コホート I[a] (N = 10)	コホート II[b] (N = 10)	コホート III[c] (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV[d] (N = 10)	コホート V[e] (N = 10)	コホート VI[f] (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
感染症および寄生虫症（続き）								
上気道感染	0	0	2 (20.0)	2 (6.7)	1 (10.0)	0	1 (9.1)	2 (6.5)
臨床検査								
ヘモグロビン減少	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (10.0)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (9.7)
背部痛	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)	2 (20.0)	0	0	2 (6.5)
筋肉痛	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	2 (6.5)
四肢痛	2 (20.0)	0	0	2 (6.7)	0	0	0	0
神経系障害								
味覚異常	0	2 (20.0)	0	2 (6.7)	0	0	0	0
頭痛	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	7 (23.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (18.2)	4 (12.9)

表 2.7.6.66-7. いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)							
	投与群 1				投与群 2			
器官別大分類 MedDRA 15.0 基本語	コホート I (N = 10)	コホート II (N = 10)	コホート III (N = 10)	投与群 1 合計 (N = 30)	コホート IV (N = 10)	コホート V (N = 10)	コホート VI (N = 11)	投与群 2 合計 (N = 31)
精神障害								
うつ病	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
咳嗽	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (13.3)	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)
血管障害								
ほてり	0	0	0	0	0	2 (20.0)	0	2 (6.5)

相互参照：Tables 14.3__1.2.1 - Table 14.3__1.2.4

全有害事象

ジェノタイプ別の投与群 1 と投与群 2 との対比較及び投与群 1 全体と投与群 2 全体との対比較において，統計学的に有意な差が認められた特定の有害事象はなかった。ただし，有害事象として貧血，胃食道逆流性疾患，悪心，疲労，頭痛及びうつ病が認められた被験者の割合は，投与群 1（RBV 併用）よりも投与群 2（RBV 非併用）で 10.0%以上低かった。

因果関係の否定できない有害事象

投与群 1 において，DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（33.3%），悪心（30.0%），頭痛（20.0%），うつ病（13.3%），下痢及び食欲減退（各 10.0%）であった。投与群 2 において，DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された主な有害事象（発現率 10.0%以上）は，疲労（19.4%），悪心及び頭痛（各 12.9%）であった。

(b) 死亡・その他の重篤な有害事象・中止に至った有害事象

コホート IV の 1 例が後観察期に動脈硬化症により死亡し，その他に 2 例が非致死的な重篤な有害事象を報告した（コホート I 及び VI で各 1 例）。このうち，治験責任医師により DAA 又は RBV と関連ありと判断された事象はなかった。コホート VI の 1 例が，ウイルス感染（非重篤）及びヘルペス性髄膜炎（重篤）により治験薬の投与を中止した。これらの事象は，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

(c) 特に注目すべき有害事象

狭域検索で「胆嚢関連障害（MedDRA 標準検索式：SMQ）」に該当する有害事象はなかった。Company MedDRA Query（CMQ）の「薬剤性発疹」に該当する有害事象が認められた被験者は，RBV 非併用群（投与群 2）より RBV 併用群（投与群 1）で多かった。RBV 投与時に発疹及びそう痒症が発現しやすいことから，この結果は予測可能な範囲である。発疹事象はすべて軽度であった。

3) 臨床検査値

投与群 1（RBV 併用）の投与終了時に認められたヘモグロビン及び赤血球の平均減少量は，投与群 2（RBV 非併用）での平均減少量より最大で 4 倍高く，RBV の既知の作用と一致した。ただし，試験期間中に PCS 基準に該当するヘモグロビン値（80 g/L 未満）を示した被験者はいなかった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），AST 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼの平均減少量は全コホートでおおむね同程度であり，肝臓からウイルスが排除されたこ

とが示唆される。ビリルビントランスポーターの有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 に対する ABT-450 + RBV の既知の作用と同様，投与群 1 において，総ビリルビン（主に間接ビリルビン）の平均値がベースラインと比較して増加した。総ビリルビンについてベースライン値より顕著に高く，かつ，PCS 基準に該当する値が 1 回以上認められた被験者は，投与群 1（5 例）の方が投与群 2（1 例）より多かった。RBV 投与時には溶血性貧血が発現しやすく，RBV 投与時に見られる高ビリルビン血症は赤血球の溶血によるビリルビンの過剰産生が原因である。両群共に，治療中のすべての評価時点でアルカリホスファターゼの平均値が一貫して増加し，投与終了後は治療中の最終来院時の平均値より減少した。グレード 2 以上のアルカリホスファターゼ値を示した被験者はいなかった。各群 1 例において，PCS 基準に該当し，かつ，グレード 3 以上の ALT 及び / 又は AST 値が一過性に認められた。これら肝トランスアミナーゼの上昇は，DAA の投与を継続したまま改善した。肝機能検査値が Hy's Law（ALT 又は AST 値が基準値上限［以下「ULN」］の 3 倍以上，かつ，総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者及び MedDRA の広域検索で「薬剤に関連する肝障害 - 重症事象（Standardised MedDRA Queries）」に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。

(5) 薬物動態の結果

RBV 併用又は非併用下での ABT-267，ABT-450 及びリトナビルについて，所定の採取時間ごとの C_{trough} 値の幾何平均値について，3 つのジェノタイプいずれにおいても顕著な傾向は見られなかった。RBV 濃度も，3 つのジェノタイプすべてで同程度であると考えられた。

(6) 結論

未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1，2 又は 3 感染被験者において，RBV 併用又は非併用下での ABT-267 及び ABT-450/r の 12 週間併用投与は良好な忍容性を示した。主要評価項目である eRVR（投与 4 週時から投与 12 週時まで HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者は，投与群 1（RBV 併用）で 26 / 30 例（86.7%），投与群 2（RBV 非併用）で 19 / 31 例（61.3%）であった。全体として，SVR12 達成率（投与群 1：76.7%，投与群 2：41.9%）及び SVR24 達成率（投与群 1：73.3%，投与群 2：41.9%）は，投与群 1 の方が投与群 2 より高かった。これらの差は，主に HCV ジェノタイプ 3 感染被験者での達成率の差を反映したものであった。以上の結果から，HCV ジェノタイプ 1，2 及び 3 の慢性感染被験者を対象に，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r 及び ABT-267 併用投与の検討を進めることは妥当であると考えられる。

M11-652 試験［初回申請時提出資料］

試験方法

表 2.7.6.59-1.　試験の概要

治験の標題： A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics, of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) in combination with ABT-267 and/or dasabuvir* With and Without Ribavirin (RBV) for 8, 12 or 24 Weeks in Treatment-Naïve and Null Responder Subjects with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection	
施設数 / 実施国名： 多施設共同治験（92 施設） / 米国，プエルトリコ，カナダ，フランス，ドイツ，スペイン，イギリス，オーストラリア，ニュージーランド	
治験責任医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 抄録 12 報	
治験期間： 治験開始日（最初の被験者の初回来院日）：2011 年 10 月 3 日 治験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2013 年 9 月 19 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，非盲検試験	
目的： 本試験の主要な目的は，未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染患者を対象として，直接作用型抗ウイルス剤（以下「DAA」）3 剤及び RBV によるすべての投与法の安全性を評価すること，並びに投与終了後 24 週時点での持続性ウイルス学的著効（以下「SVR24」）（投与終了 24 週後の C 型肝炎ウイルスリボ核酸［以下「HCV RNA」］量が定量限界下限［以下「LLOQ」］未満）を認めた被験者の割合を，DAA 3 剤及び RBV の 8 週間併用投与と DAA 3 剤及び RBV の 12 週間併用投与の間で比較することであった。 本試験の副次的目的は，SVR24 達成率を以下の投与法及び被験者集団の間で比較することであった。 • DAA 3 剤 + RBV の 8 週間投与と 24 週間投与の比較（未治療例）及び 12 週間投与と 24 週間投与の比較（未治療例及び無反応例） • DAA 2 剤（ABT-450/r 及び dasabuvir*）+ RBV の 12 週間投与と DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与の比較（未治療例） • DAA 2 剤（ABT-450/r 及び ABT-267）+ RBV の 12 週間投与と DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与の比較（未治療例及び無反応例） • RBV 併用下での DAA 3 剤 12 週間投与と RBV 非併用下での DAA 3 剤 12 週間投与の比較（未治療例） • 各種用量の ABT-450/r（100 / 100 mg，150 / 100 mg）を用いて DAA 3 剤 + RBV を 12 週間又は 24 週間併用投与したときの未治療例と無反応例の比較 • 混合集団及び / 又はクローンの塩基配列決定によりベースライン後に出現又は増加が確認された変異の検討	
被験者数（計画時と解析時）：	

計画時の登録予定症例者数は約 560 例であった。571 例が治験薬を 1 回以上投与され，解析対象例とされた。
診断と主要な組み入れ基準： BMI 18 kg/m^2 以上，38 kg/m^2 未満で，HCV に感染している 18 歳以上，70 歳以下の未治療患者又は前治療 pegIFN + RBV に無反応の患者を本試験の対象とした。女性の場合は，閉経後 2 年以上経過している，避妊手術を受けている，又は避妊法を使用していることとした。男性及び / 又はそのパートナーは，2 種類以上の有効な避妊法を使用していることとした。また，男女共に，登録前に 6 ヵ月以上，HCV ジェノタイプ 1 に慢性的に感染しており，スクリーニング時のフィブロテストスコアが 0.72 以下で Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比）が 2 以下である，フィブロスキャン®の結果が 9.6 kPa 未満である，又は過去 36 ヵ月以内の肝生検の結果で肝硬変を有していない患者を登録した。
治験方法： 本試験は，HCV ジェノタイプ 1 感染患者の未治療例又はペグインターフェロン（以下「pegIFN」） + RBV による前治療無反応例を対象として，RBV 併用又は非併用下での ABT-450/r，ABT-267 及び/又は dasabuvir* の反復投与を評価する第 II 相，非盲検，無作為化，併用投与試験であった。 試験は，8，12 又は 24 週間の治療期と，持続性ウイルス学的著効及びウイルス学的耐性を評価する 48 週間の後観察期の 2 期に分けて実施した。スクリーニング評価は治験薬の初回投与前 35 日以内に完了することとした。計 14 の投与グループを設定し，各グループに約 20～80 例を登録した。各被験者集団内で，インターロイキン 28B（以下「IL28B」）の遺伝子型（CC，非 C/C）及び HCV のサブタイプ（1a，1a 以外）を層別因子として無作為割付けを行った。 投与 1 日目の投与 4 時間後まで，薬物動態解析用の血漿検体を採取した。被験者は投与 3 日目に治験実施施設を外来受診し，薬物動態解析用の追加検体の採取とその他の試験手順（有害事象評価，耐性検査及び HCV RNA 検査など）を行った。耐性検査，HCV RNA 検査，並びに各投与法の安全性及び忍容性評価を目的とした外来受診は，最長で投与 8，12 又は 24 週時まで継続した。また，規定来院日に患者報告アウトカム（以下「PRO」）を評価した。中止基準への該当性を判断するため，被験者のデータを継続的に評価することとした。 DAA の最終投与後も 48 週間にわたり，早期中止例又は試験完了例を問わず，DAA を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象にウイルス学的効果及び耐性の有無を外来で確認した。DAA を 1 回以上投与されたが，ウイルス抑制効果が認められなかった場合又は DAA 投与中のウイルス学的 breakthrough 若しくは DAA 投与後の再燃が認められた場合，治験責任医師により治療上適切であると判断される被験者には pegIFN + RBV を最長 48 週間投与した。

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/Abbott	経口	錠剤	50 mg	[redacted]
リトナビル	AbbVie/Abbott	経口	[redacted]カプセル	100 mg	[redacted]
ABT-267	AbbVie/Abbott	経口	錠剤	25 mg	[redacted]
dasabuvir*	AbbVie/Abbott	経口	錠剤	[redacted] mg	[redacted]
RBV	[redacted]が[redacted]の製品を，[redacted]が[redacted]の製品をそれぞれ製造	経口	錠剤	200 mg	[redacted]

a [redacted]が製造
b [redacted]が製造

治療期間：
割付けられた投与グループに従って，治験薬（RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r，ABT-267 及び / 又は dasabuvir* ）を 8，12 又は 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：

有効性の主要評価項目は，未治療例を対象として，SVR24（SVR24 評価期間中［治験薬の最終投与後 24 週間］に HCV RNA が LLOQ 未満）を認めた被験者の割合を，DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 8 週間併用投与と DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 12 週間併用投与の間で比較することであった（グループ A 対 グループ G）。有効性の副次的評価項目は，SVR24 達成率を各投与グループ間及び規定の併合グループ間（必要に応じて）で比較すること，投与期間を評価すること，未治療例と無反応例を比較すること，ABT-450 の各用量を比較すること，ABT-267 及び dasabuvir* の影響を評価すること，並びに RBV の影響を評価することであった。また，事前に規定したその他の対比較でも，同様の評価項目を評価した。SVR12（SVR12 評価時点［治験薬の最終投与後 12 週間］に HCV RNA が LLOQ 未満）についても，有効性評価項目として解析した。その他の有効性評価項目は，急速ウイルス反応（以下「RVR」）（投与 4 週時の HCV RNA が LLOQ 未満），投与終了時の反応（以下「EOTR」）（8，12 又は 24 週間の投与終了時の HCV RNA が LLOQ 未満）及び SVR4（SVR4 評価時点［治験薬の最終投与後 4 週間］に HCV RNA が LLOQ 未満）であった。

ウイルス学的耐性：

耐性に関する評価項目は，各評価時点において HCV のベースライン検体と標準試料とを比較した，各評価時点における 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）の倍率変化を評価すること，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各アミノ酸位置の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較すること，並びに各投与法でのウイルス学的耐性の出現及び持続性を評価することであった。

薬物動態：

ABT-450，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* 代謝物 M1，リトナビル及び RBV の血漿中濃度を要約した。

安全性：

有害事象，臨床検査値及びバイタルサインに基づき安全性を評価した。

統計手法：

有効性：

投与グループ，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），HCV のサブジェノタイプ（1a 又は 1a 以外），地域及び 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により，SVR24 達成率のグループ間比較を行った。有効性の副次的解析，並びに SVR24 達成率，RVR，早期ウイルス反応，EOTR 及び SVR12 の追加比較には，投与グループ，ベースライン時の HCV RNA 量（log_{10}），HCV のサブジェノタイプ（1a 又は 1a 以外），地域，IL28B の遺伝子型（CC 又は非 CC），ABT-450/r の用量及び被験者集団（未治療例 対 無反応例［該当する場合］）を予測因子とするロジスティック回帰を用いた。RVR，EOTR 及び SVR 達成率（すべての SVR 評価期間）については，特定の投与グループ間で，ベースラインの層別因子（IL28B の遺伝子型［CC 対 非 CC］及び HCV のサブジェノタイプ［1a 対 1a 以外］）を調整した Mantel-Haenszel（以下「MH」）法による比較も行った。

ウイルス学的耐性：

すべての被験者を対象に，DAA の各領域（非構造たん白質 3［以下「NS3」］，非構造たん白質 5A［以下「NS5A」］及び / 又は非構造たん白質 5B［以下「NS5B」］）において，ベースライン時に母集団のヌクレオチド配列決定により確認された耐性に深く関与するアミノ酸位置の変異を適切な標準配列と比較し，要約した。

また，ウイルス学的治療不成功又はその他の理由により SVR を達成できなかった被験者（HCV RNA が 1000 IU/mL 以上）を対象に，ベースライン後の各評価時点で，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アミノ酸配列の変異をベースライン時の配列及び適切な標準配列と比較し，要約した。

要約は，データが得られた全被験者について，ベースライン時に確認された耐性に関連するアミノ酸位置の変異別に示した。

投与終了後 24 週及び 48 週時点で，各領域（NS3，NS5A 及び / 又は NS5B）に出現した耐性関連変異の持続性を母集団の塩基配列決定により評価した。

DAA の各領域（NS3，NS5A 及び / 又は NS5B）におけるベースライン時の EC_{50} 値を適切な標準試料と比較し，倍率変化を算出したほか，DAA の各領域におけるベースライン後の各評価時点での EC_{50} 値をベースライン及び適切な標準試料と比較し，倍率変化で比較した。各評価時点の倍率変化は，投与グループ別に平均値，標準誤差，中央値，最小値及び最大値で示した。

統計手法（続き）：

薬物動態：

ABT-450，ABT-267，dasabuvir*，dasabuvir* の代謝物 M1，リトナビル及び RBV の血漿中濃度を被験者及び投与グループ別に表に示した。また，要約統計量を来院及び投与後経過時間別に算出した。

投与 2 週時以降の血漿中濃度データについては，すべての投与グループを対象に，各来院時の最終投与からの経過時間を横軸としたヒストグラムも作成した。

安全性：

治験薬の DAA を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析の対象例とした。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 16.0 を用いて読み替えた。各グループで有害事象が報告された被験者数とその割合を MedDRA 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，有害事象が報告された被験者数を重症度別及び治験薬との因果関係別に示した。Fisher の直接確率法により，その他の有効性評価項目についての比較と同じ投与グループ間で，有害事象が報告された被験者の割合を比較した。

本試験における発疹事象の特定には，薬剤性発疹事象について Company MedDRA Query（CMQ）を用いた。また，胆嚢関連の有害事象の特定には，MedDRA 標準検索式（SMQ）の「胆嚢関連障害」を用いた。

臨床検査値を来院別に要約した。ベースライン値は，治験薬初回投与前の最後の測定値とした。ベースラインからベースライン後の各来院時までの平均変化量を投与グループ別に要約した。臨床検査値は，本試験で使用した基準範囲を基に，「低値」，「正常」又は「高値」に分類した。ベースライン後に，臨床検査値が「低値」/「正常」から「高値」及び「高値」/「正常」から「低値」に変化した被験者数とその割合を投与グループ別に要約した。また，臨床的に意味のあるものと判断する（以下「PCS」）臨床検査値の基準を事前に設定し，ベースライン後に同基準に合致する結果を示した被験者数とその割合を投与グループ別に要約した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンについては，有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）の最高グレード別の要約も示した。

体温，収縮期血圧（座位），拡張期血圧（座位），脈拍数（座位）及び体重のベースラインからベースライン後の各来院日までの平均変化量を投与グループ別に記述的に要約した。ベースライン及び治療中の最終来院時からの平均変化量を，その他の有効性評価項目についての比較と同じ投与グループ間で比較し，投与グループを要因とする分散分析によりグループ間差を解析した。ベースラインからの平均変化量のグループ間差は，95%信頼区間，標準誤差及び p 値と共に示した。また，バイタルサインの PCS 基準を事前に設定し，ベースライン後に同基準に合致する結果を示した被験者数と割合を投与グループ別に要約した。Fisher の直接確率法により，その他の有効性評価項目についての比較と同じ投与グループ間で，PCS 基準に該当した被験者の割合を比較した。

成績

（1） 被験者の内訳

未治療例（コホート 1），無反応例（コホート 2）の治験薬の投与中止理由の要約をそれぞれ表 2.7.6.59-2，表 2.7.6.59-3 に要約する。

92 施設において，計 580 例が無作為化された。580 例中 571 例（コホート 1：438 例，コホート 2：133 例）が治験薬を 1 回以上投与された。治験薬を 1 回以上投与された全被験者のうち，コホート 1（未治療例）の 25 例（5.7%）及びコホート 2（無反応例）の 5 例（3.8%）がすべての治験薬の投与を中止した。すべての治験薬の投与を中止した主な理由は，コホート 1 では有害事象及び「その他」（各 7 例，各 1.6%）であり，コホート 2 ではウイルス学的治療不成功（3 例，2.3%）であった。治験薬投与中止の理由としての有害事象の発現率は，両コホート共に低かった（コホート 1：1.6%，コホート 2：1.5%）。

表 2.7.6.59-2.　治験薬の投与中止理由の要約：コホート 1（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%)									
	未治療群									
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		
	A (N = 80)	B (N = 41)	C (N = 39)	D (N = 40)	E (N = 79)	F (N = 39)	G (N = 40)	H (N = 40)	I (N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)
治験薬の投与中止	1 (1.3)	3 (7.3)	0	2 (5.0)	2 (2.5)	2 (5.1)	3 (7.5)	5 (12.5)	7 (17.5)	25 (5.7)
投与中止の理由										
有害事象	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (5.1)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	7 (1.6)
同意の撤回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)	1 (1.3)	0	0	1 (2.5)	0	4 (0.9)
ウイルス学的治療不成功	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0	2 (0.5)
被験者の服薬不順守	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (2.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	6 (1.4)
その他 [a]	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	7 (1.6)

a.　治験薬の投与継続を希望しなかった被験者（グループ F に 1 例，グループ G に 1 例，グループ H に 1 例，グループ I に 3 例）及び来院の時間を取れなかった被験者（グループ B に 1 例）を含む。

相互参照：Tables 14.1__1.2.1.1, Table 14.3__1.2.1.2, Table 14.3__1.2.1.4, Appendix 16.2__1

表 2.7.6.59-3. 治験薬の投与中止理由の要約：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%)					
	前治療無反応群					
	12 週間投与			24 週間投与		
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)	
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
治験薬の投与中止	1 (2.2)	2 (8.7)	0	2 (8.7)	0	5 (3.8)
投与中止の理由						
有害事象	1 (2.2)	0	0	1 (4.3)	0	2 (1.5)
同意の撤回	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
ウイルス学的治療不成功	0	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	3 (2.3)
被験者の服薬不順守	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0

相互参照：Table 14.1__1.2.1.3, Table 14.1__1.2.1.4

DAA を 1 回以上投与された被験者を，ITT 集団及び安全性解析対象集団とした（N = 571）。両解析対象集団共に，無作為に割付けられた投与グループに基づいて被験者を分類した。

(2) 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.59-4（コホート 1）及び表 2.7.6.59-5（コホート 2）に示し，ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.59-6（コホート 1）及び表 2.7.6.59-7（コホート 2）に示す。

1) 人口統計学的特性

両コホート共に，大部分の被験者が白人（コホート 1：83.6%，コホート 2：83.5%）であり，全被験者の 55.0%が男性であった。全体の平均年齢は 50.3 歳であった。いずれの人口統計学的特性についても，コホート間で統計学的に有意な差は認められなかった。両コホートで計 78 例（13.7%）が黒人であり，計 46 例（8.1%）がヒスパニック系又はラテン系であった。

表 2.7.6.59-4.　人口統計学的特性：コホート 1（安全性解析対象集団）

	未治療群									
投与期間	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
性別, n (%)										
男性	46 (57.5)	18 (43.9)	25 (64.1)	20 (50.0)	45 (57.0)	20 (51.3)	24 (60.0)	18 (45.0)	16 (40.0)	232 (53.0)
女性	34 (42.5)	23 (56.1)	14 (35.9)	20 (50.0)	34 (43.0)	19 (48.7)	16 (40.0)	22 (55.0)	24 (60.0)	206 (47.0)
人種, n (%)										
白人	68 (85.0)	35 (85.4)	31 (79.5)	30 (75.0)	64 (81.0)	30 (76.9)	33 (82.5)	38 (95.0)	37 (92.5)	366 (83.6)
黒人	9 (11.3)	5 (12.2)	8 (20.5)	8 (20.0)	13 (16.5)	8 (20.5)	5 (12.5)	2 (5.0)	2 (5.0)	60 (13.7)
アジア人	2 (2.5)	0	0	1 (2.5)	1 (1.3)	0	0	0	1 (2.5)	5 (1.1)
アメリカ系インディアン/アラスカ原住民	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.2)
その他	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0	0	2 (5.0)	0	0	4 (0.9)
混血	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (0.5)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-4.　人口統計学的特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	未治療群									合計
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
民族, n (%)										
ヒスパニック系/ラテン系	5 (6.3)	4 (9.8)	3 (7.7)	3 (7.5)	7 (8.9)	3 (7.7)	3 (7.5)	4 (10.0)	1 (2.5)	33 (7.5)
上記以外	75 (93.8)	37 (90.2)	36 (92.3)	37 (92.5)	72 (91.1)	36 (92.3)	37 (92.5)	36 (90.0)	39 (97.5)	405 (92.5)
年齢 (歳), n (%)										
< 50	30 (37.5)	15 (36.6)	16 (41.0)	19 (47.5)	37 (46.8)	19 (48.7)	15 (37.5)	12 (30.0)	16 (40.0)	179 (40.9)
≥ 50	50 (62.5)	26 (63.4)	23 (59.0)	21 (52.5)	42 (53.2)	20 (51.3)	25 (62.5)	28 (70.0)	24 (60.0)	259 (59.1)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-4.　人口統計学的特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	未治療群									合計
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
体重 (kg)										
平均 (SD)	81.3 (17.23)	77.4 (16.00)	79.7 (18.76)	78.4 (17.61)	78.4 (16.36)	82.7 (20.10)	80.3 (14.63)	75.3 (12.64)	77.2 (12.51)	79.1 (16.43)
中央値	80	77	80	76	79	79	77	72.5	77	77.5
最小値 – 最大値	50.0 – 133.0	46.0 –111.0	46.0 – 123.0	51.0 – 126.0	42.0 – 116.0	51.0 – 136.0	57.0 – 126.0	49.0 – 105.0	54.0 – 103.0	42.0 – 136.0

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-5. 人口統計学的特性：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	前治療無反応群					
	12 週間投与			24 週間投与		
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)	
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
性別, n (%)						
男性	27 (60.0)	16 (69.6)	12 (54.5)	15 (65.2)	12 (60.0)	82 (61.7)
女性	18 (40.0)	7 (30.4)	10 (45.5)	8 (34.8)	8 (40.0)	51 (38.3)
人種, n (%)						
白人	35 (77.8)	19 (82.6)	19 (86.4)	21 (91.3)	17 (85.0)	111 (83.5)
黒人	9 (20.0)	4 (17.4)	2 (9.1)	0	3 (15.0)	18 (13.5)
アジア人	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (0.8)
その他	1 (2.2)	0	1 (4.5)	1 (4.3)	0	3 (2.3)
民族, n (%)						
ヒスパニック系/ラテン系	5 (11.1)	2 (8.7)	2 (9.1)	3 (13.0)	1 (5.0)	13 (9.8)
上記以外	40 (88.9)	21 (91.3)	20 (90.9)	20 (87.0)	19 (95.0)	120 (90.2)
年齢(歳), n (%)						
< 50	17 (37.8)	9 (39.1)	10 (45.5)	8 (34.8)	5 (25.0)	49 (36.8)
≥ 50	28 (62.2)	14 (60.9)	12 (54.5)	15 (65.2)	15 (75.0)	84 (63.2)
体重 (kg)						
平均 (SD)	81.7 (16.22)	83.7 (15.20)	80.6 (21.13)	78.3 (14.41)	81.3 (16.99)	81.2 (16.61)
中央値	81.0	80.0	80.5	79.0	82.5	80.0
最小値 – 最大値	49.0 – 124.0	58.0 – 115.0	49.0 – 137.0	53.0 – 101.0	45.0 – 119.0	45.0 – 137.0

相互参照：Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

2) ベースラインの疾患特性

全被験者の 66.2%（コホート 1：67.8%，コホート 2：60.9%）が HCV サブジェノタイプ 1a，33.3%（コホート 1：31.5%，コホート 2：39.1%）がサブジェノタイプ 1b に感染していた。各コホートで最も多かった IL28B の遺伝子型は CT（コホート 1：52.1%，コホート 2：60.9%）であった。遺伝子型が CC の被験者の割合は，コホート 1（28.3%）の方がコホート 2（3.0%）より高く，TT の被験者の割合は，コホート 2（36.1%）の方がコホート 1（19.6%）より高かった。

ベースライン時の平均 HCV RNA 量（範囲）はコホート 1 全体で 6.53（4.65–7.52）log_{10} IU/mL，コホート 2 全体で 6.64（5.12–7.45）log_{10} IU/mL であった。コホート 2 において，ベースライン時の HCV RNA 量に統計学的に有意なグループ間差が認められたが，この差は臨床的に重要な差ではなく，治療効果への影響はなかったと考えられた。

ベースライン時のホメオスタシスモデル評価によるインスリン抵抗性指数（以下「HOMA-IR」）は，大部分の被験者（コホート 1：74.5%，コホート 2：69.6%）で 3 mmol/L × μIU/mL であった。コホート 1 及びコホート 2 共に，統計学的に有意なグループ間差は認められなかった。

ベースライン時の IP-10 は，大部分の被験者（コホート 1：76.4%，コホート 2：58.6%）で 600 ng/L 未満であった。コホート 1 及びコホート 2 共に，統計学的に有意なグループ間差は認められなかった。

その他のベースラインの疾患特性についても，コホート 1 及びコホート 2 共に，統計学的に有意なグループ間差は認められなかった。

表 2.7.6.59-6.　ベースラインにおける疾患特性：コホート 1（安全性解析対象集団）

	未治療群									
投与期間	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)										
1a	56 (70.0)	29 (70.7)	26 (66.7)	26 (65.0)	52 (65.8)	27 (69.2)	27 (67.5)	27 (67.5)	27 (67.5)	297 (67.8)
1b	24 (30.0)	12 (29.3)	13 (33.3)	14 (35.0)	25 (31.6)	12 (30.8)	13 (32.5)	13 (32.5)	12 (30.0)	138 (31.5)
その他	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	0	1 (2.5)	3 (0.7)
IL28B 遺伝子型, n (%)										
CC	22 (27.5)	14 (34.1)	10 (25.6)	11 (27.5)	23 (29.1)	11 (28.2)	11 (27.5)	11 (27.5)	11 (27.5)	124 (28.3)
CT	41 (51.3)	18 (43.9)	22 (56.4)	23 (57.5)	39 (49.4)	19 (48.7)	20 (50.0)	25 (62.5)	21 (52.5)	228 (52.1)
TT	17 (21.3)	9 (22.0)	7 (17.9)	6 (15.0)	17 (21.5)	9 (23.1)	9 (22.5)	4 (10.0)	8 (20.0)	86 (19.6)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-6.　ベースラインにおける疾患特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

	未治療群									
投与期間	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
ベースラインの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)										
平均 (SD)	6.60 (0.58)	6.60 (0.53)	6.47 (0.52)	6.48 (0.63)	6.49 (0.51)	6.56 (0.51)	6.36 (0.66)	6.56 (0.51)	6.56 (0.54)	6.53 (0.55)
中央値	6.71	6.76	6.61	6.53	6.49	6.59	6.39	6.66	6.7	6.58
最小値 – 最大値	4.65 – 7.52	5.41 – 7.46	5.09 – 7.28	4.77 – 7.39	5.19 – 7.49	5.41 – 7.48	4.73 – 7.44	5.14 – 7.33	5.28 – 7.18	4.65 – 7.52
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)										
< 800000 IU/mL	9 (11.3)	5 (12.2)	6 (15.4)	6 (15.0)	9 (11.4)	5 (12.8)	9 (22.5)	4 (10.0)	6 (15.0)	59 (13.5)
≥ 800000 IU/mL	71 (88.8)	36 (87.8)	33 (84.6)	34 (85.0)	70 (88.6)	34 (87.2)	31 (77.5)	36 (90.0)	34 (85.0)	379 (86.5)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-6.　ベースラインにおける疾患特性：コホート 1（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	未治療群									
	8 週間投与	12 週間投与						24 週間投与		合計
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	(N = 438)
	(N = 80)	(N = 41)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 79)	(N = 39)	(N = 40)	(N = 40)	(N = 40)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)										
< 3	56 (77.8)	30 (83.3)	27 (79.4)	26 (68.4)	47 (71.2)	24 (68.6)	22 (61.1)	26 (78.8)	29 (82.9)	287 (74.5)
≥ 3	16 (22.2)	6 (16.7)	7 (20.6)	12 (31.6)	19 (28.8)	11 (31.4)	14 (38.9)	7 (21.2)	6 (17.1)	98 (25.5)
欠測	8	5	5	2	13	4	4	7	5	53
ベースラインの IP-10, n (%)										
< 600 ng/L	58 (78.4)	33 (80.5)	28 (71.8)	26 (65.0)	62 (80.5)	28 (71.8)	33 (84.6)	31 (77.5)	28 (71.8)	327 (76.4)
≥ 600 ng/L	16 (21.6)	8 (19.5)	11 (28.2)	14 (35.0)	15 (19.5)	11 (28.2)	6 (15.4)	9 (22.5)	11 (28.2)	101 (23.6)
欠測	6	0	0	0	2	0	1	0	1	10

相互参照：Table 14.1__2.1.1, Table 14.1__2.1.2, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-7. ベースラインにおける疾患特性：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	前治療無反応群					
	12 週間投与			24 週間投与		
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)	
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* +RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
HCV 遺伝子型/サブタイプ, n (%)						
1a	26 (57.8)	15 (65.2)	13 (59.1)	14 (60.9)	13 (65.0)	81 (60.9)
1b	19 (42.2)	8 (34.8)	9 (40.9)	9 (39.1)	7 (35.0)	52 (39.1)
IL28B 遺伝子型, n (%)						
CC	1 (2.2)	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.3)	0	4 (3.0)
CT	28 (62.2)	11 (47.8)	17 (77.3)	14 (60.9)	11 (55.0)	81 (60.9)
TT	16 (35.6)	11 (47.8)	4 (18.2)	8 (34.8)	9 (45.0)	48 (36.1)
ベースランの HCV RNA 量 (log_{10} IU/mL)*						
平均 (SD)	6.58 (0.50)	6.68 (0.41)	6.41 (0.47)	6.85 (0.28)	6.74 (0.45)	6.64 (0.45)
中央値	6.63	6.76	6.38	6.83	6.78	6.69
最小値 – 最大値	5.37 – 7.34	5.94 – 7.24	5.12 – 7.10	6.12 – 7.45	5.39 – 7.30	5.12 – 7.45
ベースラインの HCV RNA 量, n (%)						
< 800000 IU/mL	3 (6.7)	0	2 (9.1)	0	1 (5.0)	6 (4.5)
≥ 800000 IU/mL	42 (93.3)	23 (100)	20 (90.9)	23 (100)	19 (95.0)	127 (95.5)
ベースラインの HOMA-IR (mmol/L × μIU/mL), n (%)						
< 3	27 (71.1)	11 (57.9)	14 (70.0)	17 (89.5)	9 (56.3)	78 (69.6)
≥ 3	11 (28.9)	8 (42.1)	6 (30.0)	2 (10.5)	7 (43.8)	34 (30.4)
欠測	7	4	2	4	4	21
ベースラインの IP-10, n (%)						
< 600 ng/L	25 (58.1)	12 (54.5)	14 (63.6)	14 (63.6)	10 (52.6)	75 (58.6)
≥ 600 ng/L	18 (41.9)	10 (45.5)	8 (36.4)	8 (36.4)	9 (47.4)	53 (41.4)
欠測	2	1	0	1	1	5

*：一元配置分散分析により p 値を求めた。
相互参照：Table 14.1__2.1.3, Table 14.1__2.1.4, Table 14.1__2.2

（3） 有効性の結果

1） 主要評価項目

SVR24 の主要及び副次的解析結果の要約を表 2.7.6.59-8 に示す。

SVR24 達成率は，未治療例全体で 89.7%，前治療無反応例全体で 92.5%であった。両集団共に，SVR24 達成率は DAA 3 剤 + RBV を 12 週間以上投与された被験者で最も高かった。DAA 3 剤 + RBV を 12 週間以上投与された被験者における SVR24 達成率は，未治療例で 93.7%，無反応例で 94.3%であった（p = 0.825）。いずれのグループ間比較においても，SVR24 達成率のグループ間差は統計学的に有意ではなかったが，検討した投与法の中で DAA 3 剤 + RBV の有効性が最も高かったという点において一貫した結果が得られ，その投与法の第 III 相試験への移行が支持された。

表 2.7.6.59-8. SVR24 の主要及び副次的解析結果（ITT 集団）

	群間の比較 (最初のグループ vs 2 番目のグループ)	SVR24 n/N (%)		ロジスティック回帰[a]		層別で調整した[b] MH 解析	
		最初のグループ	2 番目のグループ	オッズ比 (95% CI)	p 値	差 (95% CI)	p 値
未治療例 3 DAAs + RBV 8 週間投与 vs 未治療例 3 DAAs + RBV 12 週間投与(ABT-450/r 用量 150/100 mg)	A vs. G	70/80 (87.5)	38/40 (95.0)	0.49 (0.09, 2.61)	0.406	−7.30 (−19.43, 4.83)	0.238
未治療例 3 DAAs + RBV 8 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	A vs. [F + G + K + L]	70/80 (87.5)	118/124 (95.2)	0.40 (0.08, 2.02)	0.266	−7.77 (−16.68, 1.14)	0.087
未治療例 3 DAAs + RBV 8 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 24 週間投与	A vs. [H + I + M + N]	70/80 (87.5)	114/123 (92.7)	0.66 (0.18, 2.40)	0.525	−4.29 (−13.69, 5.12)	0.372
未治療例及び治療無反応例 3 DAAs + RBV 12 weeks vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 24 週間投与	[F + G + K + L] vs. [H + I + M + N]	118/124 (95.2)	114/123 (92.7)	1.64 (0.55, 4.92)	0.375	2.55 (−3.89, 8.99)	0.437
未治療例 2 DAA (ABT-267 を含まない) + RBV 12 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	B vs. [F + G + K + L]	34/41 (82.9)	118/124 (95.2)	NA	NA	−12.16 (−25.20, 0.88)	0.068
未治療例 2 DAA (dasabuvir* を含まない) + RBV 12 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	[C + D + J] vs. [F + G + K + L]	110/124 (88.7)	118/124 (95.2)	NA	NA	−6.75 (−13.93, 0.43)	0.065
未治療例 3 DAA 12 週間投与 vs 未治療例及び無反応例 3 DAAs + RBV 12 週間投与	E vs. [F + G + K + L]	70/79 (88.6)	118/124 (95.2)	NA	NA	−7.13 (−15.77, 1.51)	0.106
未治療例 3 DAAs + RBV 12 あるいは 24 週間投 vs 無反応例 3 DAAs + RBV 12 あるいは 24 週間投与	[F + G + H + I] vs. [K + L + M + N]	149/159 (93.7)	83/88 (94.3)	1.41 (0.37, 5.34)	0.616	0.78 (−6.18, 7.74)	0.825

a. ベースラインでの $\log_{10}$ HCV RNA 量，投与群, IL28B 遺伝子型（CC あるいは 非-CC），HCV サブタイプ（1a あるいは 非-1a），及び 地理的要因（米国あるいは米国以外）を予測因子としたロジスティック回帰分析。

b. IL28B 遺伝子型（CC あるいは非-CC）及び HCV サブタイプ（1a あるいは非-1a）の層別因子を調整した MH 解析。

相互参照：Table 14.2__1.1, Table 14.2__2.3

(a) 至適投与期間の特定

本試験における有効性の主要目的は，未治療の成人 HCV ジェノタイプ 1 感染被験者を対象として，SVR24 達成率を DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 8 週間併用投与と DAA 3 剤（ABT-450/r は 150 / 100 mg）及び RBV の 12 週間併用投与の間で比較することであった（グループ A 対 グループ G）。グループ A 及びグループ G の SVR24 達成率は，それぞれ 87.5%，95.0%であった。この差は統計学的に有意ではなかったが，12 週間投与の方が 8 週間投与よりも優れている傾向が見られる。

一方，未治療例及び前治療無反応例共に，DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与と 24 週間投与の間で有効性に有意な差は認められなかった。DAA 3 剤 + RBV 12 週間投与グループにおける再燃率は低く（未治療例のコホートで 1 例，無反応例のコホートで 0 例），投与期間を 12 週間延長しても再燃率はそれ以上改善しなかったことから，既治療の有無を問わず，12 週間投与に対する 24 週間投与の有効性上の利点はなかったことが本試験の結果から示唆された。無反応例における SVR12 及び SVR24 達成率は，24 週間投与の方が 12 週間投与よりも高かったが，12 週間投与グループ及び 24 週間投与グループの治療不成功はすべて，治療中のウイルス学的 breakthrough であり，投与期間を長くしても回避できなかったと考えられる。

(b) 至適用量の選択

投与法が同じ場合，ABT-450/r の用量間（100 / 100 mg 対 150 / 100 mg 又は 100 / 100 mg 対 200 / 100 mg）で SVR12 及び SVR24 達成率に有意な差は認められなかった。したがって，全般的な有効性を根拠に，第 III 相試験の用量を選択することはできなかった。代わりに，耐性及び安全性解析の結果から ABT-450/r の用量を選択した。

(c) 至適投与法の選択：ABT-267 の影響

ABT-450/r + dasabuvir* + RBV + ABT-267 併用グループ（グループ F 及びグループ G）又は ABT-267 非併用グループ（グループ B）の未治療例を対象に対比較を行った結果，ABT-267 併用グループの方が一貫して良好な成績を示した。グループ［F + G］及びグループ B の SVR24 達成率はそれぞれ 96.2%，82.9%（p = 0.056），SVR12 達成率はそれぞれ 98.7%，85.4%（p = 0.041）であり，ABT-267 により有効性が高まる可能性が示唆された。本試験では，無反応例における ABT-267 の影響は評価しなかった。

(d) 至適投与法の選択：dasabuvir* の影響

dasabuvir* の影響を評価するため，未治療例（グループ［C + D］ 対 グループ［F + G］）及び無反応例（グループ J 対 グループ［K + L］）の両被験者集団で対比較を行った。ABT-450/r の用量が同じ投与グループ間（グループ C 対 グループ F）で比較した結果，dasabuvir* 併用グループの方が良好な成績を示したが（84.6% 対 97.4%，p = 0.090），真の差を検出するための検出力

が乏しかった。投与グループを併合すると検出力は高まるが，ABT-450/r の用量差（グループ C 及びグループ F：100 / 100 mg，グループ G：150 / 100 mg，グループ D 及びグループ J：200 / 100 mg）が交絡因子となり，比較結果の解釈を複雑にしている。ただし，ABT-450/r の用量による有効性へのバイアスは，用量の高い方に有利に働く傾向が見られることから，dasabuvir* と低用量の ABT-450/r を併用投与したときより高い有効性が得られたという結果は，dasabuvir* の真の影響を反映しているものと考えられる。併合グループ間の比較では，dasabuvir* 併用時の方が一貫して良好な成績を示した。

(e) 至適投与法の選択：RBV の影響

未治療例を対象に，DAA 3 剤 12 週間投与の RBV 非併用グループ（グループ E）と RBV 併用グループの間で複数の対比較を行った結果，RBV 併用グループの方が良好な成績を示した。また，グループ E とグループ［F + G］の比較では，SVR12 達成率はそれぞれ 91.1%，98.7%（p = 0.061），SVR24 達成率はそれぞれ 88.6%，96.2%（p = 0.089）であり，RBV 併用グループの方が良好な成績を示した。

2) ウイルス学的治療不成功

未治療例における治療中のウイルス学的治療不成功のほとんどは，DAA 3 剤 + RBV のうち 1 剤を併用しなかった投与グループで認められた（グループ B，グループ［C + D］及びグループ E で各 1 例）。無反応例では，グループ［K + L］の 6.7%，グループ［M + N］の 2.3%に治療中のウイルス学的治療不成功が認められた。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，治療中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。

未治療例の投与完了例における SVR12 評価期間中又は評価期間前の再燃のほとんどは，8 週間投与グループ又は DAA 3 剤 + RBV のうち 1 剤を併用しなかった投与グループで認められた。再燃率は，グループ A が 11.3%，グループ B が 7.9%，グループ［C + D］が 6.6%，グループ［F + G］が 1.3%，グループ［H + I］が再燃例なしであった。無反応例における SVR12 評価期間中又は評価期間前の再燃率は，グループ J が 11.4%，グループ［K + L］が再燃例なし，グループ［M + N］が再燃例なしであった。そのほかに，グループ A の 1 例（1.3%）及びグループ［C + D］の 2 例（2.6%）において SVR24 評価期間中に再燃が認められ，グループ［H + I］の 1 例（1.5%）において SVR24 評価期間後に再燃が認められた。

3) 部分集団解析

部分集団解析の結果，IL28B の遺伝子型，HCV のサブタイプ，人種又はベースライン時の HCV RNA 量を問わず，高い SVR24 達成率が得られた。一方，線維化の程度が F3 以上の被験者では，特に 8 週間投与グループ及び DAA 2 剤のみの投与グループ（すなわち，dasabuvir* 又は ABT-267 非併用グループ）において SVR24 達成率が低かった。また，大部分の投与グループで

は，男性よりも女性，HCV ジェノタイプ 1a よりもジェノタイプ 1b の被験者で SVR24 達成率が高かった。これらのベースライン特性による治療効果への影響については，第 III 相試験でより詳細に検討する。HCV ジェノタイプ 1b 感染被験者では，治療中のウイルス学的治療不成功は認められなかった。このことから，ジェノタイプ 1b 感染被験者集団では DAA 3 剤及び RBV をすべて投与する必要はないと考えられ，一部の集団で薬剤数を減らした投与法を検討するという第 III 相試験の方法が支持される。

(a) HCV RNA 量に対する有効性指標の一致率

いずれのグループでも，ほぼすべての被験者（95%を超える）が，その他の有効性評価項目である RVR 及び EOTR を達成した。SVR4 達成率は SVR12 達成率と同程度であり，一致率は 99.0%，SVR4 の SVR12 に対する陽性及び陰性適中率はそれぞれ 98.9%，100.0%であった。SVR12 と SVR24 の一致率は 98.3%であり，SVR12 の SVR24 に対する陽性及び陰性適中率はそれぞれ 98.1%，100.0%であった。

(b) ウイルス学的耐性の結果：

ジェノタイプ 1a 感染被験者 315 例以上及びジェノタイプ 1b 感染被験者 169 例以上から採取したベースラインの検体を用いて，NS3，NS5A 又は NS5B 領域における，投与開始前からの耐性に関連するアミノ酸位置変異の有無を検討した。ベースライン時に認められた耐性関連変異のうち，ウイルス学的治療不成功のリスクを高めると考えられる特定の変異はなかった。

8 週間投与グループ（グループ A）に割付けられ，その後再燃が認められた被験者の大部分では，NS3，NS5A 及び NS5B のいずれの領域にも，耐性関連変異の出現は認められなかった。一方，投与中に HCV RNA 量の再増加又は投与 12 週時以降に再燃が認められた被験者のほとんどで，投与された治験薬の選択圧による既知の変異の出現が認められた。

ジェノタイプ 1a 感染被験者において，ウイルス学的治療不成功の時点で最も保有率の高かった NS3 領域の変異は，V36A/M + R155K，V36A/M + Y56H + D168V，Y56H + D168V，R155K，D168A，D168V 及び D168Y であった。R155K 単独又は R155K + V36A 若しくは R155K + V36M は，主に ABT-450 100 mg 併用グループの被験者で認められたことから，高用量の ABT-450 では R155K 変異の出現が抑えられる可能性が示された。ウイルス学的治療不成功の時点で高頻度に認められた NS3 領域の変異のうち，D168V の保有率は投与終了後 24 週時点までに 51.4%から 14.7%に低下し，投与終了後 48 週時点では検出限界未満となった。R155K 変異は，投与終了後 24 週及び 48 週時点で持続していた。ジェノタイプ 1a 感染被験者において，ウイルス学的治療不成功の時点で最も保有率の高かった NS5A 領域の変異は M28T，M28V，Q30R 及び Y93N であり，NS5B 領域の変異は M414T 及び S556G であった。NS5A 及び NS5B 領域の変異は，ウイルス学的治療不成功の時点以降，投与終了後 24 週及び 48 週時点でもほぼ同程度の保有率を維持していた。いずれの被験者でも，ウイルス学的治療不成功の時点で，RBV 耐性に関連する NS5B 多型の T390I 及び F415Y は認められなかった。

（4） 安全性の結果

1） 曝露状況

コホート 1 及び 2 の DAA，リトナビル及び RBV の投与期間の中央値をそれぞれ表 2.7.6.59-9 及び表 2.7.6.59-10 に投与グループ別に示す。

投与期間の中央値は 8 週間投与グループで 56 日，全 12 週間投与グループで 84 日，全 24 週間投与グループで 168 日であった。

表 2.7.6.59-9.　投与期間の要約：コホート 1（安全性解析対象集団）

投与期間	投与期間の中央値(日)								
	未治療群								
	8 週間投与	12 週間投与						24 Weeks	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C (N = 39)	D (N = 40)	E (N = 79)	F (N = 39)	G (N = 40)	H (N = 40)	I (N = 40)
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV
DAA 投与	56	84	84	84	84	84	84	168	168
リトナビル投与	56	84	84	84	84	84	84	168	168
RBV 投与	56	84	84	84	--	84	84	168	168

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.3.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-10. 治験薬投与期間の要約：コホート 2（安全性解析対象集団）

投与期間	投与期間の中央値 (日)				
	前治療無反応群				
	12 週間投与			24 週間投与	
	J (N = 45)	K (N = 23)	L (N = 22)	M (N = 23)	N (N = 20)
	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV
DAA 投与	84	84	84	168	168
リトナビル投与	84	84	84	168	168
RBV 投与	84	84	84	168	168

相互参照：Table 14.1__3.1.1, Table 14.1__3.2.1, Table 14.1__3.3.1

2) 有害事象

(a) 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.59-11 に示す。

無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（N = 571）。このうち，438 例が未治療例，133 例が無反応例であった。

RBV の投与変更に至った有害事象に関するグループ［F + G］とグループ A（それぞれ未治療例を対象とした DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与グループと 8 週間投与グループ）の対比較及び少なくとも DAA と関連あるかもしれない有害事象に関するグループ［H + I］（未治療例を対象とした DAA 3 剤 + RBV の 24 週間投与グループ）とグループ［M + N］（無反応例を対象とした DAA 3 剤 + RBV の 24 週間投与グループ）の対比較において，統計学的に有意な差が認められた。

大部分の未治療例（89.0%）及び無反応例（88.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度の事象は少なかった（未治療例で 3.9%，無反応例で 2.3%）。検討したいずれの投与法でも，高度又は重篤な有害事象の発現率が低かったほか，有害事象による治験薬の投与中止率も低く，忍容性はおおむね良好であった。

表 2.7.6.59-11.　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
有害事象	67 (83.8)	36 (87.8)	71 (89.9)	68 (86.1)	71 (89.9)	77 (96.3)	390 (89.0)	42 (93.3)	39 (86.7)	37 (86.0)	118 (88.7)
DAA との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象[a]	58 (72.5)	29 (70.7)	53 (67.1)	51 (64.6)	57 (72.2)	68 (85.0)*	316 (72.1)	35 (77.8)	30 (66.7)	28 (65.1)	93 (69.9)
高度の有害事象	3 (3.8)	0	3 (3.8)	5 (6.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	17 (3.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (2.3)
重篤な有害事象	0	0	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (1.4)	0	0	2 (4.7)	2 (1.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	0	0	0	3 (3.8)	3 (3.8)	7 (1.6)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	2 (1.5)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	5 (1.1)	0	0	0	0

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-11.　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* ;	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
RBV の用量調節を必要とした有害事象	2 (2.5)**	2 (4.9)	4 (5.1)	0**	9 (11.4)	10 (12.5)	27 (6.2)	3 (6.7)	1 (2.2)	3 (7.0)	7 (5.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡 [b]	0	1 (2.4)	0	1 (1.3)	0	0	2 (0.5)	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)

*：P ≤ 0.05. グループ[M + N] との有意差

**：P ≤ 0.05, グループ [F + G] との有意差

a.　治験責任医師による治験薬との因果関係の評価

b.　治験薬の投与に関連しない死亡も含む。

相互参照：Table 14.3__1.1.4, Table 14.3__1.2.1, Table 14.3__1.2.3, Table 14.3__1.2.4, Table 14.3__1.2.6, Table 14.3__1.2.7, Table 14.3_1.2.13, Table 14.3__1.2.15, Table 14.3__1.2.17, Table 14.3__1.2.18

いずれかの群で5%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.59-12 に示す。

未治療例及び無反応例においてよく見られた有害事象は，疲労（未治療例 30.1%，無反応例 24.8%）及び頭痛（未治療例 29.2%，無反応例 31.6%）であった。本試験全体の有害事象プロファイルは，ABT-450/r を他の DAA 及び RBV と併用した過去の試験結果と類似していた。

重要ないずれの対比較でも，おおむね類似する有害事象プロファイルが得られた。有害事象の発現率は DAA 3 剤 + RBV の 12 週間投与時と比較して 24 週間投与時に高く，また，不眠症の発現率は DAA 3 剤の RBV 非併用時と比較して RBV 併用時に高かった。

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
有害事象	67 (83.8)	36 (87.8)	71 (89.9)	68 (86.1)	71 (89.9)	77 (96.3)	390 (89.0)	42 (93.3)	39 (86.7)	37 (86.0)	118 (88.7)
血液およびリンパ系障害											
貧血	5 (6.3)	1 (2.4)	3 (3.8)	1 (1.3)	7 (8.9)	6 (7.5)	23 (5.3)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.7)	8 (6.0)
耳および迷路障害											
耳鳴	1 (1.3)	3 (7.3)	0	1 (1.3)	0	3 (3.8)	8 (1.8)	0	0	0	0
胃腸障害											
腹部膨満	0	1 (2.4)	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	5 (6.3)	13 (3.0)	0	2 (4.4)	0	2 (1.5)
腹痛	1 (1.3)	3 (7.3)	4 (5.1)	3 (3.8)	3 (3.8)	7 (8.8)	21 (4.8)	1 (2.2)	6 (13.3)	0	7 (5.3)
上腹部痛	0	2 (4.9)	5 (6.3)	3 (3.8)	4 (5.1)	4 (5.0)	18 (4.1)	0	1 (2.2)	2 (4.7)	3 (2.3)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
胃腸障害（続き）											
便秘	3 (3.8)	1 (2.4)	5 (6.3)	5 (6.3)	1 (1.3)	9 (11.3)	24 (5.5)	2 (4.4)	1 (2.2)	4 (9.3)	7 (5.3)
下痢	8 (10.0)	10 (24.4)	8 (10.1)	13 (16.5)	10 (12.7)	11 (13.8)	60 (13.7)	7 (15.6)	8 (17.8)	8 (18.6)	23 (17.3)
口内乾燥	4 (5.0)	0	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	11 (2.5)	1 (2.2)	2 (4.4)	2 (4.7)	5 (3.8)
消化不良	7 (8.8)	1 (2.4)	9 (11.4)	2 (2.5)	4 (5.1)	6 (7.5)	29 (6.6)	2 (4.4)	2 (4.4)	2 (4.7)	6 (4.5)
鼓腸	0	1 (2.4)	4 (5.1)	4 (5.1)	2 (2.5)	1 (1.3)	12 (2.7)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (1.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	0	2 (2.5)	3 (3.8)	2 (2.5)	2 (2.5)	10 (2.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	4 (9.3)	6 (4.5)
悪心	12 (15.0)	7 (17.1)	16 (20.3)	11 (13.9)	19 (24.1)	20 (25.0)	85 (19.4)	6 (13.3)	9 (20.0)	8 (18.6)	23 (17.3)
嘔吐	7 (8.8)	4 (9.8)	4 (5.1)	4 (5.1)	4 (5.1)	4 (5.0)	27 (6.2)	4 (8.9)	4 (8.9)	3 (7.0)	11 (8.3)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
一般・全身障害および投与部位の状態											
無力症	7 (8.8)	1 (2.4)	8 (10.1)	5 (6.3)	3 (3.8)	12 (15.0)	36 (8.2)	10 (22.2)	4 (8.9)	4 (9.3)	18 (13.5)
胸痛	0	1 (2.4)	2 (2.5)	0	1 (1.3)	4 (5.0)	8 (1.8)	1 (2.2)	3 (6.7)	0	4 (3.0)
悪寒	4 (5.0)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	11 (2.5)	1 (2.2)	0	2 (4.7)	3 (2.3)
疲労	29 (36.3)	13 (31.7)	22 (27.8)	16 (20.3)	22 (27.8)	30 (37.5)	132 (30.1)	12 (26.7)	12 (26.7)	9 (20.9)	33 (24.8)
易刺激性	1 (1.3)	4 (9.8)	5 (6.3)	5 (6.3)	1 (1.3)	10 (12.5)	26 (5.9)	7 (15.6)	2 (4.4)	3 (7.0)	12 (9.0)
肝胆道系障害											
黄疸	3 (3.8)	0	1 (1.3)	0	3 (3.8)	3 (3.8)	10 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.3)	5 (3.8)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
感染症および寄生虫症											
インフルエンザ	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	6 (1.4)	1 (2.2)	3 (6.7)	0	4 (3.0)
鼻咽頭炎	4 (5.0)	3 (7.3)	4 (5.1)	8 (10.1)	7 (8.9)	7 (8.8)	33 (7.5)	2 (4.4)	4 (8.9)	3 (7.0)	9 (6.8)
口腔ヘルペス	2 (2.5)	0	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)	10 (2.3)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.7)	8 (6.0)
鼻炎	1 (1.3)	0	5 (6.3)	2 (2.5)	0	0	8 (1.8)	0	1 (2.2)	0	1 (0.8)
副鼻腔炎	4 (5.0)	0	7 (8.9)	2 (2.5)	5 (6.3)	3 (3.8)	21 (4.8)	1 (2.2)	2 (4.4)	3 (7.0)	6 (4.5)
歯感染	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	4 (5.1)	4 (5.0)	11 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (1.5)
上気道感染	5 (6.3)	1 (2.4)	5 (6.3)	5 (6.3)	4 (5.1)	5 (6.3)	25 (5.7)	3 (6.7)	4 (8.9)	0	7 (5.3)
尿路感染	4 (5.0)	3 (7.3)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	6 (7.5)	16 (3.7)	2 (4.4)	3 (6.7)	2 (4.7)	7 (5.3)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%) 未治療群 8 週間投与 A (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 B (N = 41) ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 C + D (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	未治療群 12 週間投与 E (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	未治療群 12 週間投与 F + G (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 24 週間投与 H + I (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 合計 (N = 438)	前治療無反応群 12 週間投与 J (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	前治療無反応群 12 週間投与 K + L (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 24 週間投与 M + N (N = 43) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
臨床検査											
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.5)	0	1 (2.2)	4 (9.3)	5 (3.8)
代謝および栄養障害											
食欲減退	8 (10.0)	1 (2.4)	5 (6.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (7.5)	26 (5.9)	3 (6.7)	1 (2.2)	1 (2.3)	5 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害											
関節痛	2 (2.5)	2 (4.9)	6 (7.6)	7 (8.9)	5 (6.3)	9 (11.3)	31 (7.1)	3 (6.7)	5 (11.1)	7 (16.3)	15 (11.3)
背部痛	2 (2.5)	1 (2.4)	3 (3.8)	4 (5.1)	2 (2.5)	5 (6.3)	17 (3.9)	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (9.3)	8 (6.0)
筋痙縮	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	5 (6.3)	2 (2.5)	13 (3.0)	2 (4.4)	0	0	2 (1.5)
筋肉痛	4 (5.0)	3 (7.3)	5 (6.3)	2 (2.5)	3 (3.8)	9 (11.3)	26 (5.9)	5 (11.1)	4 (8.9)	6 (14.0)	15 (11.3)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)									
	未治療群							前治療無反応群			
投与期間	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
筋骨格系および結合組織障害（続き）											
四肢痛	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (3.8)	8 (1.8)	0	3 (6.7)	0	3 (2.3)
神経系障害											
注意力障害	2 (2.5)	1 (2.4)	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	9 (11.3)	17 (3.9)	3 (6.7)	3 (6.7)	3 (7.0)	9 (6.8)
浮動性めまい	5 (6.3)	7 (17.1)	2 (2.5)	4 (5.1)	3 (3.8)	8 (10.0)	29 (6.6)	4 (8.9)	1 (2.2)	4 (9.3)	9 (6.8)
味覚異常	2 (2.5)	1 (2.4)	3 (3.8)	2 (2.5)	3 (3.8)	4 (5.0)	15 (3.4)	0	4 (8.9)	4 (9.3)	8 (6.0)
頭痛	28 (35.0)	13 (31.7)	23 (29.1)	15 (19.0)	21 (26.6)	28 (35.0)	128 (29.2)	15 (33.3)	13 (28.9)	14 (32.6)	42 (31.6)
嗜眠	0	0	2 (2.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	4 (0.9)	1 (2.2)	3 (6.7)	2 (4.7)	6 (4.5)
記憶障害	0	0	1 (1.3)	3 (3.8)	0	5 (6.3)	9 (2.1)	1 (2.2)	0	2 (4.7)	3 (2.3)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

投与期間	N (%) 未治療群 8 週間投与 A (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 B (N = 41) ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	未治療群 12 週間投与 C + D (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	未治療群 12 週間投与 E (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	未治療群 12 週間投与 F + G (N = 79) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 24 週間投与 H + I (N = 80) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	未治療群 合計 (N = 438)	前治療無反応群 12 週間投与 J (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + RBV	前治療無反応群 12 週間投与 K + L (N = 45) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 24 週間投与 M + N (N = 43) ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	前治療無反応群 合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
神経系障害（続き）											
錯感覚	0	0	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	7 (1.6)	1 (2.2)	0	5 (11.6)	6 (4.5)
精神障害											
異常な夢	1 (1.3)	2 (4.9)	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (6.3)	12 (2.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (2.3)
不安	2 (2.5)	2 (4.9)	0	3 (3.8)	4 (5.1)	6 (7.5)	17 (3.9)	4 (8.9)	1 (2.2)	3 (7.0)	8 (6.0)
抑うつ気分	1 (1.3)	3 (7.3)	1 (1.3)	0	0	0	5 (1.1)	0	2 (4.4)	1 (2.3)	3 (2.3)
うつ病	3 (3.8)	3 (7.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	12 (15.0)	25 (5.7)	2 (4.4)	5 (11.1)	1 (2.3)	8 (6.0)
不眠症	10 (12.5)	8 (19.5)	9 (11.4)	6 (7.6)	16 (20.3)	20 (25.0)	69 (15.8)	8 (17.8)	6 (13.3)	7 (16.3)	21 (15.8)
睡眠障害	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (2.5)	3 (0.7)	0	4 (8.9)	2 (4.7)	6 (4.5)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
投与期間	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
呼吸器，胸郭および縦隔障害											
咳嗽	12 (15.0)	5 (12.2)	11 (13.9)	2 (2.5)	8 (10.1)	12 (15.0)	50 (11.4)	7 (15.6)	3 (6.7)	9 (20.9)	19 (14.3)
呼吸困難	8 (10.0)	3 (7.3)	4 (5.1)	1 (1.3)	5 (6.3)	8 (10.0)	29 (6.6)	4 (8.9)	3 (6.7)	3 (7.0)	10 (7.5)
労作性呼吸困難	2 (2.5)	0	3 (3.8)	0	4 (5.1)	9 (11.3)	18 (4.1)	0	0	2 (4.7)	2 (1.5)
口腔咽頭痛	3 (3.8)	0	4 (5.1)	0	1 (1.3)	4 (5.0)	12 (2.7)	2 (4.4)	4 (8.9)	2 (4.7)	8 (6.0)
副鼻腔うっ血	4 (5.0)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	8 (1.8)	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害											
脱毛症	0	0	0	2 (2.5)	0	6 (7.5)	8 (1.8)	0	0	4 (9.3)	4 (3.0)
皮膚乾燥	4 (5.0)	3 (7.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	4 (5.1)	6 (7.5)	21 (4.8)	6 (13.3)	4 (8.9)	4 (9.3)	14 (10.5)

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.59-12.　いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	N (%)										
	未治療群							前治療無反応群			
投与期間	8 週間投与	12 週間投与				24 週間投与		12 週間投与		24 週間投与	
	A (N = 80)	B (N = 41)	C + D (N = 79)	E (N = 79)	F + G (N = 79)	H + I (N = 80)		J (N = 45)	K + L (N = 45)	M + N (N = 43)	
	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir*	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 438)	ABT-450/r + ABT-267 + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV	合計 (N = 133)
器官別大分類 基本語											
皮膚および皮下組織障害（続き）											
そう痒症	12 (15.0)	3 (7.3)	8 (10.1)	3 (3.8)	6 (7.6)	11 (13.8)	43 (9.8)	6 (13.3)	7 (15.6)	6 (14.0)	19 (14.3)
全身性そう痒症	2 (2.5)	5 (12.2)	0	1 (1.3)	4 (5.1)	3 (3.8)	15 (3.4)	5 (11.1)	0	1 (2.3)	6 (4.5)
発疹	10 (12.5)	2 (4.9)	6 (7.6)	6 (7.6)	11 (13.9)	15 (18.8)	50 (11.4)	2 (4.4)	4 (8.9)	6 (14.0)	12 (9.0)

相互参照：Tables 14.3__1.3.1 - 14.3__1.3.3, Table 14.3__1.5.1, Table 14.3__1.5.3, Table 14.3__1.5.4, Table 14.3__1.5.18

因果関係の否定できない有害事象

治験責任医師により DAA との因果関係があると判断された主な有害事象（未治療例又は無反応例のいずれかで発現率が 10.0%以上）は，頭痛（未治療 21.0%，無反応例 25.6%，以下同順），疲労（24.9%，18.0%），悪心（15.5%，13.5%），不眠症（10.7%，11.3%），下痢（8.7%，11.3%），無力症（6.6%，12.8%）及びそう痒症（6.6%，11.3%）であった。

DAA と関連あるかもしれない又は多分関連ありと判断された有害事象のうち，重要な 10 件の対比較で 5.0%以上のグループ間差は，因果関係を考慮しない有害事象の発現率のグループ間差とおおむね同程度であった。

(b) 死亡に至った有害事象

試験期間中，死亡例は認められなかった。3 例が，治験薬の最終投与後 60 日以降に，DAA と関連なし又は多分関連なしと判断される事象により死亡した。

(c) 重篤な有害事象

試験期間中，8 例（1.4%）に重篤な有害事象が認められ，このうち 1 件（関節痛）は治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

(d) 中止に至った有害事象

9 例（1.6%）に，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，2 例以上に認められた特定の事象（基本語）はなかった。

(e) 特に注目すべき有害事象

胆嚢関連及び発疹関連の事象を特に重要な有害事象として評価した。DAA による安全性上の問題として胆嚢炎が発現する可能性があること，また，RBV などの HCV 治療薬による安全性上の問題として発疹が特定されていることを考慮し，これらの事象を特に注目すべき有害事象に設定した。胆嚢関連の有害事象は SMQ，発疹関連の有害事象は CMQ を用いて評価した。3 例（0.5%）において，「胆嚢関連障害（SMQ）」に該当する有害事象が 1 件以上認められたが，このうち治験責任医師により DAA と関連ありと判断された事象はなかった。したがって，本試験では，胆嚢関連の事象との関連を示唆する結果は得られなかった。

皮膚の有害事象については，155 例において，「薬剤誘発性発疹（CMQ）」に該当する有害事象が 1 件以上認められた。未治療例及び無反応例の両被験者集団でよく見られた事象は，発疹，そう痒症及び全身性そう痒症であった。これらの事象はほとんどが軽度であり，大部分が治験責任医師により DAA 及び / 又は RBV と関連があるかもしれない又は多分関連ありと判断された。1 例が全身性そう痒症により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与後，高度又は生命

を脅かす発疹事象は認められなかった。発疹及びそう痒症は RBV による既知の有害事象であり，RBV 併用グループと比較して RBV 非併用グループで当該 CMQ の発現例数が少なかったことからも RBV との関連が示唆される。これらの皮膚の有害事象のうち何割程度が DAA に起因していたかを確認するには，RBV 併用及び非併用下で DAA を投与する，より大規模な試験が必要である。

3) 臨床検査値

ヘモグロビン，好中球絶対数及び肝機能検査を特に重要な臨床検査項目として評価した。

貧血は RBV による毒性として広く認識されており，HCV の DAA として上市されている boceprevir 及びテラプレビルでも報告されている。本試験中にグレード 2 以上のヘモグロビン値を示した被験者の割合はいずれのグループでも低く，グレード 3 又は 4 のヘモグロビン値を示した被験者はいなかった。2 例が貧血又はヘモグロビン減少により治験薬の投与を中止した。RBV の特徴的な毒性の 1 つに溶血性貧血があることから，DAA 併用療法自体がヘモグロビン値にどの程度の影響を及ぼすかを確認するには，RBV 併用及び非併用下で DAA を投与する，より大規模な試験が必要である。

DAA と pegIFN の併用投与による先行試験で得られた結果を踏まえ，好中球減少症を重要な臨床検査値異常として評価した。今回の試験結果によると，インターフェロン非併用下では，DAA の投与と好中球数減少との間に関連性はないことが示唆される。

第 III 相試験の実施前に行った DAA 3 剤併用時に，無症候性の血清 ALT 上昇が認められたことから，臨床開発を進める上で，この異常の解明を重要事項に位置付けることとした。また，ABT-450 はビリルビントランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（以下「OATP1B1」）の阻害剤であることが知られており，ABT-450 投与時に一過性の総ビリルビン（主に間接ビリルビン）増加が認められている。高ビリルビン血症は，RBV 投与時に見られる溶血との関連も疑われた。

HCV の複製阻害作用に伴う肝細胞損傷の改善を反映して，すべてのグループで ALT 及び AST の平均値が低下した。6 例（1.1%）において，無症候性のグレード 3 の ALT 上昇が認められた。このうち 1 例では，ベースラインと比較して ALT 値は低下したものの，投与 3 日目にもグレード 3 のままであった。これらの ALT 上昇はいずれも処置なく消失し，治験薬の投与中断や中止に至ったものはなかった。Hy's Law の基準に該当する症例はなかった。ベースライン後に ALT 値が最低値に達した後，グレード 3 の ALT 上昇が認められた被験者の割合は，ABT-450/r 200 / 100 mg 投与時（4/85 例，4.7%）が 150 / 100 mg 投与時（1/322 例，0.3%）又は 100 / 100 mg 投与時（1/164 例，0.6%）より高く，ABT-450 曝露量との関連が示唆された。そのほかに特定された危険因子はなかった。以上の結果から，ABT-450/r の用量を 1 日あたり 200 / 100 mg 未満に設定することで，グレード 3 の ALT 上昇の発現率を低くできると考えられる。ALT 値が Temple's quadrant（総ビリルビンの最大値が基準値上限［以下「ULN」］の 2 倍未満）に該当した被験者は 4 例，Hy's quadrant（総ビリルビンの最大値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者は 2 例であり，このうち potential Hy's Law case と判定された被験者はいなかった。

総ビリルビンの平均値は，いずれのグループでもベースラインと比較して投与 1 週時に増加したが，以降は改善した。RBV 併用グループと比較して RBV 非併用グループで投与 1 週時の増加幅が小さかったことから，高ビリルビン血症の発現機序として ABT-450 によるトランスポーター阻害と RBV による溶血の両者が関与していると考えられる。治療中にグレード 3 の総ビリルビン値を示した 11 例中 4 例に症候性の関連事象が認められ，2 例が治験薬の投与を中止又は中断した。これらの増加のほとんどは投与開始後 15 日以内に認められ，投与を継続したまま減少した。

アルカリホスファターゼ値は試験期間をとおしてベースライン付近で推移し，治験薬の投与後，臨床的に意味のある変動は認められなかった。

残りの血液学的検査項目（ヘモグロビン及び好中球絶対数以外）及び血液生化学的検査項目（肝機能検査以外）の平均変化量は小さく，臨床的に重要な変動ではなかった。尿検査値，バイタルサイン及び心電図データを検討した結果，臨床的に意味のある差は認められなかった。

(5) 薬物動態の結果

ABT-450/r の用量増加に伴い，用量比を上回る ABT-450 濃度の増加が認められた。DAA，リトナビル及び RBV の濃度は，HCV 感染被験者の未治療例と既治療例で同程度であった。RBV は，DAA 及びリトナビルの濃度に影響を及ぼさないと考えられる。

(6) 患者報告アウトカムの結果：

SF-36® のバージョン 2（以下「SF-36v2」），5 項目，5 段階の質問に回答する EuroQol 調査票（以下「EQ-5D-5L」）及び HCV 患者用の患者報告アウトカム評価ツール（以下「HCV-PRO」）を用いて患者報告アウトカムを評価した結果，投与終了時までに有意な改善は認められなかった。SF-36v2 のコンポーネント・サマリースコア及び HCV-PRO の総スコアは，投与終了後 24 週時点でベースラインと比較して改善した。

(7) 結論

肝硬変を認めない HCV ジェノタイプ 1 感染患者の未治療例及び前治療無反応例を対象として，RBV 併用又は非併用下で ABT-450/r を ABT-267 及び / 又は dasabuvir* と併用投与したとき，有害事象による中止率は低く，忍容性はおおむね良好であった。検討したいずれの投与法でも，大部分の被験者が SVR24 を達成した。未治療例及び無反応例の両コホート共に，SVR12 及び SVR24 達成率は ABT-450/r + ABT-267 + dasabuvir* + RBV の併用投与時に最も高かった。SVR を達成する可能性は 12 週間投与で最も高く，投与期間を 12 週間から 24 週間に延長しても，SVR 達成率の上昇は見られなかった。ABT-450/r の用量については，検討したいずれの用量でも同程度の有効性が示されたが，耐性の解析の結果，R155K 変異の抑制という点では 150/100 mg 以上の用量でより有効であることが示唆された。

部分集団解析において，一貫した傾向又は治療不成功の予測因子はほとんど確認されていないが，ジェノタイプ 1b 感染被験者では，検討した投与法（RBV 非併用時を含む）を問わず，一貫して高い有効性が得られると考えられる。

重篤な有害事象又は投与中止に至った事象の発現率は，すべての投与法で低かった。安全性プロファイルは，未治療例と既治療例で類似していた。無症候性のグレード 3 の ALT 上昇の発現率は低かったが，ABT-450/r の 1 日投与量が 200/100 mg の場合，発現率が上昇する可能性がある。dasabuvir* 又は ABT-267 の非併用時には，安全性及び忍容性に意味のある差は認められなかったが，RBV の非併用時には，一部の有害事象の発現率が低く，ヘモグロビン減少も少なかった。したがって，ジェノタイプ 1b 感染被験者など，より少ない種類の抗ウイルス薬で治療効果が得られると考えられる集団では，RBV 非併用下での投与法を検討することは妥当である。

＊新薬承認情報提供時に置き換え