レベトールカプセル200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第2部
2.7 臨床概要

MSD 株式会社

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな情報はない。

Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する新たな情報はない。

C Confidential

2.7.3　臨床的有効性

レベトール®カプセル200 mg の承認事項一部変更承認申請において、有効性を検討した臨床試験は国内第Ⅲ相試験（M14-153試験）のみであり、M14-153試験の有効性は[2.5.4項]及び[2.7.6.3.1項]に記載したため、本項の内容は省略した。

C Confidential

2.7.4　　臨床的安全性

レベトール®カプセル200 mg の承認事項一部変更承認申請において、安全性を検討した臨床試験は国内第Ⅲ相試験（M14-153試験）のみであり、M14-153試験の安全性は[2.5.5項]及び[2.7.6.3.1項]に記載したため、本項の内容は省略した。

C Confidential

2.7.5　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 10]	レベトール® カプセル　　添付文書	MSD 株式会社	2015年7月改訂（第19版）

Confidential

目次

頁

表一覧 2
付録一覧 3
2.7.6.1　臨床試験一覧表 4
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 5
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 5
2.7.6.3.1　国内第Ⅲ相試験（M14-153試験） 5
2.7.6.3.1.1　試験の概要 5
2.7.6.3.1.2　試験結果 12
2.7.6.3.1.3　結論 19

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　　臨床試験一覧 4

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1-1 有害事象を発現した被験者数（%）　（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験）.....21
付録 2.7.6.3.1-2 有害事象を発現した被験者数（%）　（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験）.....32
付録 2.7.6.3.1-3 DAA 2剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数(%)（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験）.....35
付録 2.7.6.3.1-4 DAA 2剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数(%)（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験）.....42
付録 2.7.6.3.1-5 RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）　（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験）.....44
付録 2.7.6.3.1-6 RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）　（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153試験）.....51
付録 2.7.6.3.1-7 重篤な有害事象の叙述.....53

C Confidential

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験の相 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	投与群ごとの登録被験者数/完了被験者数	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅲ相 （評価資料）	M14-153（国内）	HCV GT2に感染した肝硬変の認められない日本人患者の未治療例を対象として、RBV 併用下でのOBV/PTV/r の12週間又は16週間投与終了後の SVR12達成率を、PEG-IFN/RBV 併用投与のヒストリカル SVR 達成率に基づいた臨床的に適切な閾値と比較する。 HCV GT2に感染した日本人患者に，RBV 併用下で OBV/PTV/r を12週間又は16週間投与したときの安全性を評価する。	HCV GT2に感染した18–75歳の日本人成人患者のIFN 製剤による未治療例及び既治療例（代償性肝硬変患者を含む）	無作為化、非盲検試験	OBV/PTV/r : 25/150/100 mg を1日1回経口投与 RBV（レベトール®カプセル 200 mg）：1日用量として400、600、800又は1000 mg を被験者の体重に基づき、添付文書に従い経口投与	12又は16週間	投与群 A：85名 / 73名 投与群 B：86名 / 71名	[資料 5.3.5.1.1: M14-153]	投与後観察期進行中 中間報告書

OBV/PTV/r：オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、RBV：リバビリン、HCV：C 型肝炎ウイルス、GT2:ジェノタイプ2、PEG-IFN：ペグインターフェロン、SVR：HCV-RNA 持続陰性化、SVR12：治験薬投与終了12週時点の HCV-RNA 持続陰性化

C Confidential

2.7.6.2　　個々の臨床薬理試験のまとめ

レベトール®カプセル200 mg の承認事項一部変更承認申請において該当するデータはない。

2.7.6.3　　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　　国内第Ⅲ相試験（M14-153試験）

2.7.6.3.1.1　　試験の概要

治験の標題：

An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) Co-administered with Ribavirin (RBV) for 12 or 16 Weeks in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection With and Without Compensated Cirrhosis (GIFT-II)

治験調整医師：

[redacted], MD, PhD

施設数・実施国名：

国内の合計53施設（5施設は被験者の組入れなし）

公表文献（参考資料）：

該当なし

治験期間：

治験開始日：2014年1月14日

治験終了日：2015年4月7日

目的：

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

C Confidential

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

治験方法：

本試験は、HCV ジェノタイプ2に慢性感染した未治療又は IFN 既治療の成人患者（代償性肝硬変患者を含む）を対象とし、DAA 2剤併用療法と RBV の12週間又は16週間の併用療法の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相、無作為化、非盲検、多施設共同試験であった。

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

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

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

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

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

肝硬変が認められない未治療の被験者を約80名、肝硬変が認められない既治療の被験者を約60名、肝硬変の被験者を約10名、それぞれ無作為化する計画であった。また、既治療の被験者では、再燃例の約30名、無効例の約10名、及び IFN 製剤による治療に不耐容例の約20名に無作為化する計画であった。

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

被験者数（計画時と解析時）：

本試験では、約150名を無作為化する計画であった。合計171名が無作為化され、治験薬を1回以上投与された。

診断と主要な組入れ基準：

【すべての被験者に対する選択基準】

被験者は、18歳以上75歳以下である日本人の男性又は女性とした。

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

C Confidential

こととした。

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

【肝硬変の認められない被験者に対する選択基準】

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

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

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

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

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

【代償性肝硬変の被験者に対する選択基準】

スクリーニング前24ヵ月以内、又はスクリーニング期間中の肝生検で肝硬変を有している患者

C Confidential

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

肝硬変の未治療例とは、肝硬変の患者のうち、HCV の治療を受けたことがない患者と定義した。

肝硬変の既治療例とは、IFN 製剤［IFN（α、β 又は PEG-IFN）の単独投与、又は RBV との併用投与］による前治療歴を確認できる記録を有し、かつスクリーニング来院の2ヵ月前までに IFN 製剤による前治療を終了した患者と定義した。肝硬変の患者の場合、スクリーニング前3ヵ月以内に実施した超音波検査、CT スキャン又は MRI で、肝細胞癌が認められていないこととした。

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

すべての被験者に対する除外基準：

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

【肝硬変の認められない被験者に対する除外基準】

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

【代償性肝硬変の被験者に対する除外基準】

- 本試験の組入れ以前に、Child-Pugh 分類で B 若しくは C に該当する所見が得られている患者、

C Confidential

又は腹水（身体的所見の観察で判明した場合）、静脈瘤出血又は肝性脳症などの肝代償不全の臨床上の既往歴がある患者。

- 血小板数が70000/mm^{3}未満の患者。
- スクリーニング時の血清 α-フェトプロテインの測定結果が100 ng/mL を上回る患者。
- 画像検査で肝細胞癌が認められた患者。

被験薬、用量、投与方法及びバッチ番号：

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

治療期間：

RBV 及び DAA 2剤併用療法を12週間又は16週間投与した。

対照薬、用量、投与方法及びバッチ番号：

該当なし

評価基準：

【有効性】

主要な評価項目は以下のとおりとした。

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

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

有効性主要解析対象集団の被験者を対象に、次の仮説を検証した。HCV ジェノタイプ2に感染した肝硬変の認められない未治療例に、RBV + DAA 2剤併用療法を12週間又は16週間併用投与した場合の SVR12達成率が、臨床的に適切な閾値（PEG-IFN/RBV 併用投与による治療が行われた同様の集団のヒストリカル SVR 達成率に基づく）を上回る仮説を検証するため、それぞれ投与群ごとに SVR12達成率とその両側95%信頼区間を算出した。信頼区間は、二項分布の正規近似を用いて算出した。HCV ジェノタイプ2（LiPA アッセイにより判定）に感染した肝硬変の認められな

C Confidential

い未治療例の集団における達成率が、臨床的に適切な閾値に対する優越性を示すためには、両側95%信頼区間の下限が67%を上回る必要があった。更に、単独の割合についての信頼区間を求める Wilson スコア法で、SVR12達成率の両側95%信頼区間を算出した。SVR12達成率が100%の場合、閾値（67%）との比較には、Wilson スコア法により算出した信頼区間下限を使用した。

副次的評価項目は以下の評価項目について評価した。

- 治療中のウイルス学的治療不成功：HCV-RNA 量が一旦 LLOQ 未満に低下した後、治験薬投与中の任意の時点で、HCV-RNA 量が LLOQ 以上となった（HCV-RNA 量が2回連続で LLOQ 以上を示した場合と定義）ことが確認された、又は、HCV-RNA 量の最低値からの増加（HCV-RNA 測定値において、2回連続で最低値と比べ1 log10 IU/mL を上回る高値が認められた場合と定義）が確認された、若しくは投与6週時（投与36日目以降）で、治験薬の投与中にもかかわらず、HCV-RNA 量が LLOQ 未満にならなかった。
- 再燃：治験薬の投与を完了し、以降の来院時に、HCV-RNA 量を測定した被験者で、治験薬の投与終了時点で、HCV-RNA 量が LLOQ 未満であったが、治療期の最終来院から後観察期中12週までに、HCV-RNA 量が LLOQ 以上（2回連続で、HCV-RNA 量が LLOQ 以上と定義）となったことが確認された。
- 以下の部分集団における SVR12
  - ✓ 肝硬変の認められない既治療例：IFN 製剤による前治療での再燃例
  - ✓ 肝硬変の認められない既治療例：IFN 製剤による前治療での無効例
  - ✓ 肝硬変の認められない既治療例：IFN 製剤による治療の不耐容例
  - ✓ 代償性肝硬変の被験者

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

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

【ウイルス学的耐性】

治験薬を投与されたすべての被験者について、ベースラインにおける集団のヌクレオチド配列から得られた特徴的な耐性関連アミノ酸配列の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較し、表に要約した。また、SVR を達成しなかった被験者について、ベースライン後の評価時点における集団又はクローンのヌクレオチド配列から得られた各アミノ酸配列の変異をベースラインにおける配列、及び適切な標準プロトタイプ配列と比較し、表に要約した。

C Confidential

【薬理遺伝学】

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

【患者報告アウトカム】

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

【薬物動態】

PTV、r、OBV、RBV、並びに PTV 及び OBV の予想代謝物の各血漿中濃度を表に要約した。

【安全性】

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

統計手法：

有効性、安全性及び人口統計学的データの解析は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象に実施した。

本中間報告書には、後観察24週までのデータの解析を示す。本解析は、すべての被験者が後観察期の24週を完了、又は中止した後に実施した。その他の後観察48週間のデータは本試験の終了時の解析で要約し、治験総括報告書に示す。

PRO の評価を除き、有効性及び安全性の評価項目、急速ウイルス学的反応（以下、RVR）、投与終了時の反応（以下、EOTR）、及び SVR の評価項目のデータは補完しなかった。

【有効性】

血漿中、HCV-RNA 量は、Roche COBAS TaqMan® real-time reverse transcriptase-PCR（RT-PCR）assay v2.0を用いて中央測定機関によってサンプルを回収し測定された。この測定方法は LLOD が 15 IU/mL 及び LLOQ が25 IU/mL であった。LLOQ 未満の、HCV-RNA が検出された場合は、“< 25 IU/ML HCV-RNA DETECTED”として、LLOD 未満であった場合は、“HCV-RNA NOT DETECTED”としてそれぞれデータベースに記録された。

SVR12を有効性主要解析対象集団及び部分集団ごとに表に示した。また、治験薬の投与終了後24週時点の HCV-RNA 持続陰性化（以下、SVR24）を部分集団ごとに表に示した。

【ウイルス学的耐性】

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

C Confidential

行った。

- ベースラインにおける集団のヌクレオチド配列から得られた特徴的な耐性関連アミノ酸配列の変異を適切な標準プロトタイプ配列と比較した。
- ベースライン後の評価時点における集団又はクローンのヌクレオチド配列から得られた配列の変異をベースラインにおける配列、及び適切な標準プロトタイプ配列と比較した。
- 集団の塩基配列決定により検出されたアミノ酸変異のうち最も多く認められた変異、及び同じサブジェノタイプの2名以上の被験者から採取した分離株で、出現又は増加が認められたアミノ酸配列の変異を要約した。
- ベースラインで非構造たん白質3（以下、NS3）及び非構造たん白質5A（以下、NS5A）の標的部位に変異が検出された被験者と検出されなかった被験者の間で、SVR 達成率を比較した。

【薬物動態】

PTV、r、OBV 及び RBV の血漿中濃度を被験者ごと及び投与群ごとに表に示した。

【安全性】

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

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

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

2.7.6.3.1.2　試験結果

2.7.6.3.1.2.1　有効性

2.7.6.3.1.2.1.1　主要評価項目

有効性主要解析対象集団での SVR12達成率は、投与群 B で91.5%（43/47名、95%信頼区間：83.5%-99.5%）、投与群 A で75%（36/48名、95%信頼区間：62.8%-87.2%）であった。信頼区間下限は、投与群 B で67%（優越性の閾値）を上回ったが、投与群 A ではこれを上回らなかった。したがって、RBV + DAA 2剤併用療法を16週間併用投与した場合の SVR12達成率が、臨床的に適切な閾値

C Confidential

（肝硬変の認められない未治療例での PEG-IFN/RBV 併用投与による治療のヒストリカル SVR 達成率に基づく）に対して優越性を示したことが確認された。有効性主要解析対象集団での治験薬の投与終了後のウイルス学的結果の欠測データを補完した感度分析においても主要解析と一貫した結果が得られた。

2.7.6.3.1.2.1.2　副次評価項目

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。

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

2.7.6.3.1.2.1.3　部分集団解析

Intent-to-treat 集団（以下、ITT 集団）を対象に、ステップワイズ法ロジスティック回帰モデルを用いて、部分集団の背景因子と SVR12又はウイルス学的治療不成功との関連性を評価した。SVR12との間で統計学的に有意（$P < 0.10$）な関連が認められた部分集団の背景因子は、HCV ジェノタイプ2のサブタイプ（HCV ジェノタイプ2b 感染被験者と比べて HCV ジェノタイプ2a 感染被験者で SVR12のオッズ比が上昇）、HCV の治療経験（既治療例と比べて未治療例で SVR12のオッズ比が上昇）、及び RBV の用量調節の有無（RBV の用量調節がなかった被験者と比べて RBV の用量調節があった被験者で SVR12のオッズ比が上昇）であった。

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

C Confidential

投与群 A の HCV ジェノタイプ2b 感染被験者での SVR12達成率は、未治療例で85.7%、既治療例で56.3%であった。

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

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

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

2.7.6.3.1.2.1.4　　その他の有効性評価項目

SVR24

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

早期のウイルス学的反応

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

ALT の正常化

ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）が基準値上限（以下、ULN）を上回っていた肝硬変の認められない被験者及び肝硬変の被験者を統合した集団では、RBV +

C Confidential

DAA 2剤併用療法の併用投与後に投与群 A の88.1%、投与群 B の89.2%の被験者で ALT が正常化した。

2.7.6.3.1.2.2　　ウイルス学的耐性

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

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

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

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

2.7.6.3.1.2.3　　患者報告アウトカム

肝硬変の認められない被験者では、投与期間が投与群 A（12週間）と比べて投与群 B（16週間）で長かったが、投与期間の長さは投与終了時点での健康関連 QOL に影響を及ぼさなかった。肝

C Confidential

硬変の被験者については、被験者数が少なかったため、投与期間の長さによる投与終了時点での健康関連 QOL への影響について確かな結論を得ることはできなかった。

2.7.6.3.1.2.4　　薬物動態

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

2.7.6.3.1.2.5　　安全性

2.7.6.3.1.2.5.1　　有害事象の要約

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

2.7.6.3.1.2.5.2　　比較的よく見られた有害事象

いずれかの投与群で、肝硬変の認められない被験者での発現率が5%以上であった有害事象は、貧血、血中ビリルビン増加、鼻咽頭炎、頭痛、そう痒症、倦怠感、網状赤血球数増加、ヘモグロビン減少、咳嗽、悪心、疲労及び発疹であった。これらの事象は、RBV の既知の安全性プロファイルと同様であった。そう痒症は、DAA 2剤併用療法の副作用と判定された。投与群 A と投与群 B の間で、特定の有害事象（基本語）の発現率又はいずれかの器官別大分類での有害事象の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。肝硬変の被験者において、2名以上で発現した有害事象はなかった。

日本人被験者では、末梢性浮腫が DAA 2剤併用療法の副作用として確認されており、カルシウムチャネル拮抗薬（以下、Ca 拮抗薬）の併用及びその用量との関連が報告されている。両投与群の肝硬変の認められない被験者を統合した場合の浮腫関連事象の発現率は、末梢性浮腫が3.1%（5/160名）、浮腫が0.6%（1/160名）であり、肝硬変の認められない被験者では、治療期中に顔面浮腫、体液貯留又は肺水腫が認められた被験者はいなかった。いずれの浮腫関連事象もグレード1であり、重篤又は治験薬の投与中断に至った浮腫関連事象は認められなかった。浮腫関連事象が認められた6名中4名は Ca 拮抗薬を併用していた。低用量の Ca 拮抗薬を併用した被験者では、浮腫関連事象は認められなかった。低用量以外の Ca 拮抗薬を併用した被験者では、14.3%（4/28名）

C Confidential

で浮腫関連事象が発現した［投与群 A：16.7%（3/18名）、投与群 B：10.0%（1/10名）］。
有害事象を発現した被験者数（%）、DAA 2剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）、及び RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）を、肝硬変の認められない被験者、及び肝硬変の被験者別にそれぞれ、[付録2.7.6.3.1-1]から[付録2.7.6.3.1-6]に示す。

2.7.6.3.1.2.5.3　　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象は、肝硬変の認められない被験者3名（気管支肺炎、アルコール性胃炎及び瘢痕ヘルニア）に発現した。いずれの重篤な有害事象も投与群 B の被験者に認められ、それぞれの被験者には素因となる既往歴があった。治験責任医師により RBV 又は DAA 2剤併用療法との因果関係「関連あり」と判断された重篤な有害事象はなかった。肝硬変の被験者では、重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の叙述を[付録2.7.6.3.1-7]に添付した。

投与群 B の肝硬変の認められない被験者1名が有害事象（悪心）により治験薬の投与を一時中断したが、投与群 A では治験薬の投与を一時中断した被験者はいなかった。投与群 B の本被験者は、グレード1の悪心により治験薬の投与を1日（投与3日目）中断した。本試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例も認められなかった。

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

2.7.6.3.1.2.5.4　　特に注目すべき有害事象

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

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

C Confidential

ビリルビン関連事象が認められた被験者はいなかった。

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

発疹は RBV 曝露との関連が知られる有害事象であり、発疹関連事象の報告は予測されていた。肝硬変の認められない被験者では、SMQ「発疹関連事象」に該当する有害事象は、23.8%（38/160名）に認められた。発現率は投与群 A［22.5%（18/80名）］と投与群 B［25.0%（20/80名）］で同程度であった。肝硬変の被験者では、発疹関連事象が投与群 A の5名中1名及び投与群 B の6名中1名に発現した。発疹関連事象の発現が全体として非特異的で軽度であったこと、また、発疹が RBV の添付文書[資料5.4: 10]においてその他の副作用として記載され、注意喚起されていることを踏まえると、発疹関連事象は DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらすものではないと考えられた。

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

SMQ「重症皮膚副作用」に該当する有害事象は認められなかった。すなわち、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及び好酸球増加症と全身症状を伴う薬疹（DRESS）は認められなかった。

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

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

C Confidential

2.7.6.3.1.2.5.5　　臨床検査値とバイタルサインの評価

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

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

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

2.7.6.3.1.3　　結論

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

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

C Confidential

験者での SVR12達成率は、未治療例で93.9%、既治療例で93.8%であった。

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

本試験で報告された有害事象はおおむねグレード1又は2であり、有害事象の種類及び発現率は RBV + DAA 2剤併用療法の併用投与による他の試験で確立されている安全性プロファイルとおおむね同様であった。RBV + DAA 2剤併用療法の12週間投与と16週間投与の間で、安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。本試験では、DAA 2剤との併用下の RBV の安全性に新たな懸念をもたらす事象は認められなかった。肝硬変の認められない被験者で発現率が5%以上であった有害事象は、RBV の既知の安全性プロファイルと同様であった。

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）

（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）

（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　DAA 2 剤併用療法と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の認められない被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

(Program Source Code: [redacted]

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-6　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-6　RBV と因果関係「関連あり」の有害事象を発現した被験者数（%）
（肝硬変の被験者、安全性解析対象集団）（M14-153 試験）（続き）

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

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

Program Source Code: [redacted]

Confidential

付録 2.7.6.3.1-7　重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象を発現した3名［症例番号20303（気管支肺炎）、症例番号20705（アルコール性胃炎）、症例番号23801（瘢痕ヘルニア）］に加え、治験薬投与10日前に自然流産を発現した1名（症例番号22104）の事象の叙述を掲載する。

- Subject 20303 (45754)

Reason for Narrative

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

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

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

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

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

Study Drug Administration

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

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

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

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Event Diagnosis	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	BRONCHOPNEUMONIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]
Age at AE Onset	4[redacted]

C Confidential

AE Stopped Rx Day	71
Duration of AE	62 DAYS
Severity	GRADE 3
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBLITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBLITY
Other Cause of Event	INFECTION AND CONSTITUTIONAL PREDISPOSITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

C Confidential

症例番号 20303（45754）

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

事象 1 の臨床経過：

被験者は投与1日目に、投与群 B にランダム化された。投与10日目の夜、39.0°C の発熱（基準範囲：36.1°C–37.2°C）がみられた。C 反応性たん白（以下「CRP」）値は0.59 mg/dL（基準範囲：0–0.2 mg/dL）、白血球数（以下「WBC」）は7.30 × 10^3/μL（基準範囲：4.5–9 × 10^3/μL）であった。投与11日目に、頭痛、湿性咳嗽及び最高で38.0°C の発熱を訴えて規定外に来院した。胸部 X 線検査では肺炎は確認されなかった。CRP は3.89 mg/dL、WBC は11.51 × 10^3/μL であった。投与12日目に実施したコンピューター断層撮影（以下「CT」）検査では、治験責任医師により肺臓炎と診断され、入院した。喀痰培養の結果は陽性であり、α 溶血性レンサ球菌、ナイセリア属及び腸球菌属が検出された。CRP は最高で7.72 mg/dL であり、WBC は10.90 × 10^3/μL であった。処置として、セファゾリン及びレボフロキサシン（投与11日目に1回のみ）、ロキソプロフェン（投与11日目に開始、投与12日目に終了）、並びにユナシン S（スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム投与12日目から投与17日目まで）を投与し、同時に輸液療法を行った。投与13日目の体温は36.9°C、CRP は7.68 mg/dL、WBC は7.69 × 10^3/μL であった。投与15日目から去痰薬としてカルボシステインを投与した。投与16日目に紅色汗疹を併発したためクロタミトン及びジフルプレドナートを投与したところ、投与32日目に消失した。投与17日目の CRP は0.65 mg/dL、WBC は3.80 × 10^3/μL であった。肺炎関連の症状は投与18日目までに改善し、被験者は5日間の入院後、退院した。投与29日目には気管支肺炎の症状は消失しており、胸部 X 線検査で特に異常は認められなかった。投与71日目の CT 検査で肺炎像がほぼ消失していることが確認されたため、同日、気管支肺炎は消失したと判断された。本事象による治験薬の投与中断又は投与中止はなかった。HCV RNA 量は投与29日目に検出限界下限未満となり、投与365日目（後観察251日目）まで維持された。

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

C Confidential

- Subject 20705 (51288)

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

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

Study Drug Administration

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

Confidential

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

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

Event #1: Serious Adverse Event

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

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

Confidential

症例番号 20705（51288）

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

事象 1 の臨床経過：

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

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

C Confidential

- 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 ARM	Age at Study Start	Sex	Race
45620	23801	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	[redacted]
LIVER CYSTS	FEB[redacted]
ABDOMINAL INCISIONAL HERNIA	SEP[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]
DEPRESSION	FEB[redacted]
HERPES ZOSTER	DEC[redacted]
UTERINE PROLAPSE	DEC[redacted]
RIGHT WRIST FRACTURE	SEP[redacted]
HEMATURIA	JUL[redacted]
DIVERTICULITIS	MAY[redacted]
HYPERTENSION	JAN[redacted]
CHRONIC CYSTITIS	FEB[redacted]

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

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

Confidential

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.

C Confidential

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目目に、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。

C Confidential

- Subject 22104 (51422)

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
GALLBLADDER POLYP	Jul[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
NONE	

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

Study Drug Administration

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

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

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

Event #1: SERIOUS ADVERSE EVENT

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

Confidential

SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL EVENT REQUIRNG INTERVENTION

* Information presented verbatim as provided by the investigator.

Confidential

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、被験者により直近の月経と報告されていた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。

C Confidential