CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 5
略号及び用語の定義 6
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 7
2.7.1.1　背景及び概観 7
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 9
2.7.1.1.1.1　開発初期の製剤 12
2.7.1.1.1.2　開発後期の製剤 12
2.7.1.1.1.3　溶解性及び溶出性の概要 13
2.7.1.1.2　グラゾプレビル及びエルバスビル製剤での薬物動態に関する概要 17
2.7.1.1.3　ヒト生体試料中の薬物濃度測定の概要 18
2.7.1.1.3.1　薬物濃度測定法 22
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 25
2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ比較試験 25
2.7.1.2.1.1　MK-5172-045試験：非日本人健康被験者を対象としたファモチジン併用又は非併用下でのエルバスビル及び MK-5172A の相対的バイオアベイラビリティ比較試験 26
2.7.1.2.1.2　MK-5172-055試験：非日本人健康被験者を対象とした MK-5172A の相対的バイオアベイラビリティ比較試験 27
2.7.1.2.1.3　MK-5172-080試験：非日本人健康被験者を対象とした異なる溶出プロファイルを持つ3つのグラゾプレビル製剤の相対的バイオアベイラビリティ比較試験 27
2.7.1.2.2　絶対バイオアベイラビリティ 28
2.7.1.2.2.1　MK-5172-040試験：非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ評価試験 28
2.7.1.2.2.2　MK-8742-020試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ評価試験 29
2.7.1.2.3　食事及び胃酸抑制薬の影響 30
2.7.1.2.3.1　MK-5172-027試験：非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルのファモチジン及び高脂肪食の影響を評価した試験 30
2.7.1.2.3.2　MK-8742-005試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルのファモチジンの影響を評価した試験 31
2.7.1.2.3.3　MK-8742-018試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの

Confidential

食事の影響を評価した試験 31
2.7.1.2.3.4 MK-5172-069試験：非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aの食事の影響を評価した試験 32
2.7.1.2.3.5 MK-5172-072試験：非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aのファモチジン及びPantoprazoleの影響を評価した試験 32
2.7.1.2.3.6 MK-5172-078試験：日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルPMF1製剤及びエルバスビルPMF2製剤の標準的和朝食の影響を評価した試験 33
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ 33
2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティの比較／生物学的同等性 34
2.7.1.3.3 食事及び胃酸抑制薬の影響 35
2.7.1.3.3.1 食事の影響 35
2.7.1.3.3.2 胃酸抑制薬の影響 38
2.7.1.4 結論 40
2.7.1.5 付録 41

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発における主要製剤 11
表 2.7.1-2　グラゾプレビル及びエルバスビルの製剤組成 12
表 2.7.1-3　[redacted]グラゾプレビル遊離酸（水和物Ⅲ）の平衡溶解度及び [redacted]グラゾプレビルの見かけの溶解度 14
表 2.7.1-4　非晶質エルバスビル遊離塩基の平衡溶解度 15
表 2.7.1-5　溶出性の規格及び試験方法 15
表 2.7.1-6　ヒト生体試料中のグラゾプレビル濃度測定の試験施設 19
表 2.7.1-7　ヒト生体試料中のエルバスビル濃度測定の試験施設 21
表 2.7.1-8　血漿中グラゾプレビル濃度測定法の評価項目（LCMSC556） 23
表 2.7.1-9　血漿中エルバスビル濃度測定法の評価項目（ANI10788） 24
表 2.7.1-10　非日本人健康被験者にグラゾプレビル25及び200 mg 経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティ及びグラゾプレビル25又は200 mg を経口投与した際に[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ100 μg を静脈内投与にて併用した際の薬物動態パラメータの推定値 29
表 2.7.1-11　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティ及びエルバスビル50 mg を経口投与した際に[^{13}C, ^{15}N]エルバスビルのマイクロドーズ100 μg を静脈内投与にて併用した際の薬物動態パラメータの推定値 30
表 2.7.1-12　臨床試験で評価したグラゾプレビル及びエルバスビル製剤投与時の薬物動態の比較 35
表 2.7.1-13　グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する食事の影響 37
表 2.7.1-14　グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する胃酸抑制薬の影響 39

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの開発に用いた主要製剤及び 薬物動態学的類似性の評価 9
図 2.7.1-2　グラゾプレビル水和物の構造式 10
図 2.7.1-3　エルバスビルの構造式 10
図 2.7.1-4　MK-5172-080試験用（ロット番号：[redacted],[redacted],[redacted]：破線）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）用（ロット番号：[redacted],[redacted],[redacted]：実線）グラゾプレビル製剤の溶出プロファイル ＜装置1（回転バスケット法）、毎分[redacted]回転、[redacted] w/v%[redacted] mM [redacted] pH[redacted]＞ 16
図 2.7.1-5　申請用溶出試験法によるグラゾプレビルの50 mg PMF1製剤及び 100 mg PMF1製剤の溶出プロファイル 17

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験で使用した製剤 41

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約 46

Confidential

略号及び用語の定義

略語	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝及び排泄
AUC	Area under the drug concentration-time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL_p	Plasma clearance	血漿クリアランス
CP	Child-Pugh	チャイルド・ピュー
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
EBR	Elbasvir	エルバスビル（MK-8742）
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
FDC	Fixed dose combination	固定用量配合剤
FFP	Fit-for-purpose formulation	開発初期製剤
FMI	Final market image	市販予定製剤
FSS	Formal stability study	正式な安定性試験
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GT	Genotype	遺伝子型
GZR	Grazoprevir	グラゾプレビル（MK-5172）
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IV	Intravenous administration	静脈内投与
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LFC	Liquid filled capsule	液体充てんカプセル
MD	Multiple doses	反復投与
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の細胞株
MK-5172A	100 mg grazoprevir/50 mg elbasvir	グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
NS3/4A	Non structural protein 3/4A	非構造蛋白質3/4A
NS5A	Non structural protein 5A	非構造蛋白質5A
Peg-IFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PMF	Preliminary market formulation	市販候補製剤
PO	Oral administration (per os)	経口投与
QC	Quality control	品質管理
QD	Once-daily dosing	1日1回投与
RBV	Ribavirin	リバビリン
rMSE	Root mean square error	平均二乗誤差の平方根
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Single dose	単回投与
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach C_{max}	最高薬物濃度到達時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

Confidential

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

グラゾプレビル水和物（以下、グラゾプレビル、GZR 又は MK-5172）及びエルバスビル（以下、EBR 又は MK-8742）は、C 型慢性肝炎の治療薬として開発した2つの化合物である。グラゾプレビルは C 型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必要な酵素である非構造蛋白質（NS）3/4A プロテアーゼの強力な阻害剤である。エルバスビルは HCV リボ核酸（RNA）の複製及び宿主細胞の細胞生理学的調節に重要な役割を持つ蛋白質である HCV NS5A の強力な阻害剤である。グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法により、成人患者における C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善を想定している。推奨用法用量はグラゾプレビル100 mg（50 mg 錠×2）及びエルバスビル50 mg（50 mg 錠×1）の1日1回経口併用投与で、食事に関係なく投与が可能である。本項では、「グラゾプレビル＋エルバスビル」はグラゾプレビル単剤及びエルバスビル単剤の併用投与を表すこととする。また、海外では配合剤を使用した試験を実施しており、「グラゾプレビル／エルバスビル」は配合剤の投与を表すこととする。

溶出性並びに食事及び胃酸抑制薬の影響を含む、グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学的性質を in vitro 及び in vivo 試験により明らかにした。また、in vivo 試験に基づきグラゾプレビル及びエルバスビルの経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを推定した。生物薬剤学分類システム（BCS）の基準に基づくと、グラゾプレビルはクラス2（膜透過性が高く、溶解性が低い）に、エルバスビルはクラス4（膜透過性及び溶解性がともに低い）に分類される。そのため、in vivo でのグラゾプレビル及びエルバスビルの吸収はその低い溶解度によって制限され、エルバスビルの吸収はさらに低い膜透過性でも制限される可能性がある。また、グラゾプレビル及びエルバスビルの溶解度は pH 依存的である。したがって、両化合物の製剤開発では、[redacted]として製剤化することで pH 依存的な溶解度による吸収への影響を軽減し、経口バイオアベイラビリティを最大化することを重点的に取り組んだ。

本臨床開発では、5つの主要製剤を開発した。すなわち、グラゾプレビル単剤及びエルバスビル単剤の各開発初期製剤（FFP 製剤）、日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で使用したグラゾプレビル単剤の市販候補製剤（PMF1製剤）及びエルバスビル単剤の市販候補製剤（PMF2製剤）、並びに主要な海外の第Ⅲ相試験で使用したグラゾプレビル／エルバスビル配合剤（FDC 製剤）である。グラゾプレビルでは、[redacted]の量にわずかな違いはあるものの、開発段階を通して[redacted]製剤を使用した。エルバスビルでは、食事の影響を軽減させるため、また、エルバスビルの FFP 製剤をファモチジンと併用投与した際に観察された曝露量の減少に対処するため、[redacted]製剤を開発した。グラゾプレビルの市販予定製剤（FMI 製剤）は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いた PMF1製剤と刻印を除いて同一で、エルバスビルの FMI 製剤は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いた PMF2製剤とフィルムコーティング剤の[redacted]と刻印を除いて同一である。グラゾプレビル及びエルバスビルの開発で使用した主要製剤の開発経緯、並びにこれらの製剤間の薬物動態学的類似性の評価を[図 2.7.1-1]に示す。[2.7.1.3 項]に記載したデータのとおり、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態は日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を含む臨床試験で使用した主要な製剤及び FMI 製剤の

Confidential

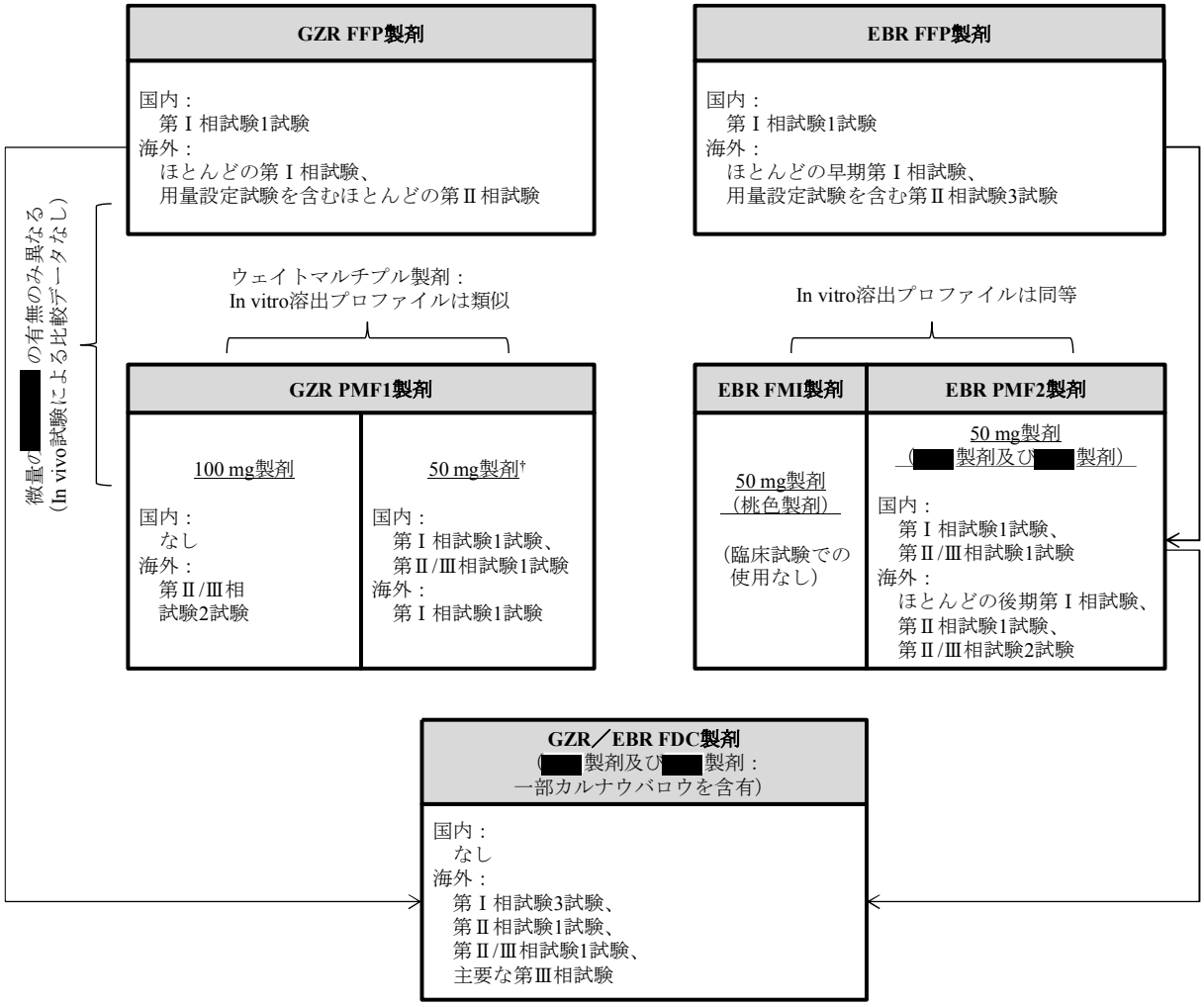
間で、類似すると考えられる。

健康被験者においてグラゾプレビル25及び200 mg の絶対バイオアベイラビリティは約10%～40%、エルバスビル50 mg では約32%であった。

標準的和朝食を摂取後にグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際のグラゾプレビルの曝露量は、AUC で約1.5倍、C_{max} で約1.8倍に増加したが、これらの変化は薬物動態の変動許容区間[2.7.2.1.3 項]の範囲内で、臨床的に意味はなかった。またその際、エルバスビルの曝露量は変化しなかった。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは食事に関係なく併用投与が可能である[2.7.1.3.3.1 項]。

また、胃酸抑制薬とグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に臨床的に意味のある影響はなかった。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは胃酸抑制薬の併用を制限せずに投与が可能である[2.7.1.3.3.2 項]。

Confidential



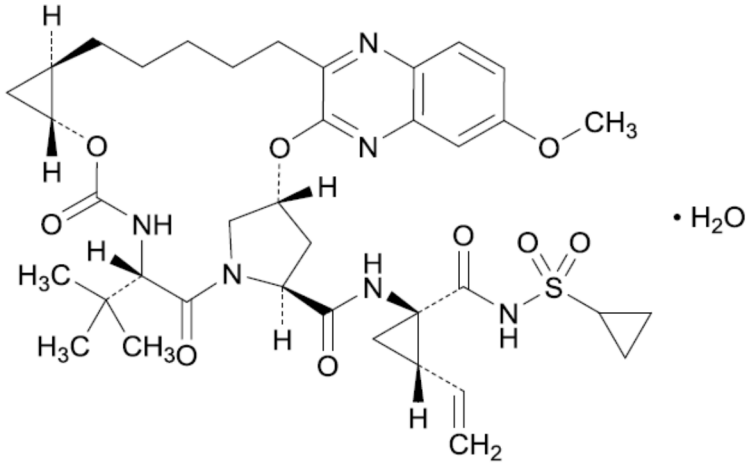
† グラゾプレビルの FMI 製剤は PMF1製剤と刻印を除いて同一である。
矢印は、臨床試験で in vivo の挙動を比較したことを表す。
GZR：グラゾプレビル、EBR：エルバスビル
[表 2.7.1-1] [付録 2.7.1-1]

図 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの開発に用いた主要製剤及び薬物動態学的類似性の評価

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

原薬であるグラゾプレビル遊離酸は結晶性水和物（Form Ⅲ）であり、その分子量は784.92、分子式は $C_{38}H_{50}N_6O_9S{\cdot}H_2O$ である。その構造式を[図 2.7.1-2]に示す。本化合物（遊離酸の水和物 Form Ⅲ）は白色で、わずかに吸湿性のある粉末である。遊離酸の水和物 Form Ⅲは、開発に用いた最も安定な水和物の結晶形であり、臨床試験用に[redacted]として製剤化した。また、本化合物は2つの酸解離定数（pKa）＜2.0及び4.57を有し、溶解度は pH 依存的である。pH 7 における Log D は3.24である[GZR, 3.2.S.1.3 項]。

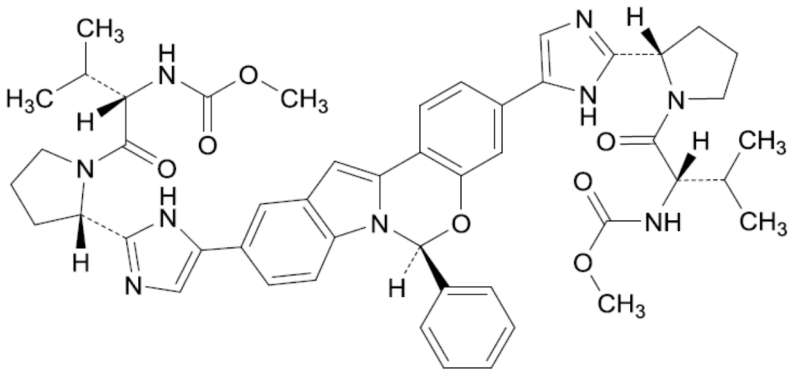
Confidential



[GZR, 3.2.S.1.2 項]

図 2.7.1-2　　グラゾプレビル水和物の構造式

原薬であるエルバスビル遊離塩基は非晶質であり、その分子量は882.02、分子式は $C_{49}H_{55}N_9O_7$ である。その構造式を[図 2.7.1-3]に示す。本化合物は白色で吸湿性のある粉末であり、広範囲な結晶多形スクリーニング検討において、本化合物の非溶媒和の結晶形は確認されていない。また、本化合物は2つの pKa 4.85及び5.87を有し、溶解度は pH 依存的である。pH 7のとき Log D は2.84である[EBR, 3.2.S.1.3 項]。



[EBR, 3.2.S.1.2 項]

図 2.7.1-3　　エルバスビルの構造式

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発における主要製剤を[表 2.7.1-1]に、これらの製剤の組成を[表 2.7.1-2]に示す。また、臨床試験に使用したすべての製剤とそのロット番号を[付録 2.7.1-1]に示す。また、絶対バイオアベイラビリティ評価試験の静脈内投与用製剤及び ADME 試験の製剤などの主要製剤以外の治験用製剤の詳細は[資料3.3: 1]に記載した。

Confidential

表 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発における主要製剤

化合物	製剤	含量(mg)	試験番号
GZR	FFP 製剤	1, 10, 25, 50又は100	第Ⅰ相試験：MK-5172-001, MK-5172-002, MK-5172-004, MK-5172-006, MK-5172-008, MK-5172-009, MK-5172-013, MK-5172-014, MK-5172-023, MK-5172-026, MK-5172-027, MK-5172-029, MK-5172-030, MK-5172-031, MK-5172-032, MK-5172-036, MK-5172-040, MK-5172-042, MK-5172-046, MK-5172-049, MK-5172-070, MK-8742-008, MK-8325-015 第Ⅱ相試験：MK-5172-003, MK-5172-012, MK-5172-038, MK-5172-039
	PMF1製剤	50又は100	第Ⅰ相試験：MK-5172-080, MK-3682-007†, MK-3682-008†, MK-8408-004†
EBR	FFP 製剤	1, 10, 100	第Ⅰ相試験：MK-8742-001, MK-8742-002, MK-8742-003, MK-8742-004, MK-8742-005, MK-8742-006, MK-8742-008, MK-8742-009, MK-8742-010, MK-8742-011, MK-8742-013, MK-8742-016, MK-8742-017, MK-7009-050, MK-2748-004†
	PMF2製剤	50	第Ⅰ相試験：MK-8742-015, MK-8742-018, MK-8742-020, MK-8742-021, MK-8742-023, MK-3682-007†
GZR 及び EBR	GZR FFP 製剤 ＋EBR FFP 製剤	GZR：100 ＋EBR：10	第Ⅰ相試験：MK-5172-045, MK-5172-053, MK-5172-054, MK-5172-057 第Ⅱ相試験：MK-5172-035, MK-5172-047, MK-5172-048
	GZR FFP 製剤 ＋EBR PMF2製剤	GZR：100 ＋EBR：50	第Ⅰ相試験：MK-5172-045, MK-5172-050, MK-5172-055, MK-5172-056, MK-5172-063, MK-5172-073, MK-5172-076 第Ⅱ相試験：MK-5172-035
	GZR PMF1製剤 ＋EBR PMF2製剤	GZR：25又は100 ＋EBR：50	第Ⅱ/Ⅲ相試験：MK-5172-052, MK-5172-059
		GZR：50 ＋EBR：50	第Ⅰ相試験：MK-5172-078 第Ⅱ/Ⅲ相試験：MK-5172-058
	GZR/EBR FDC 製剤	GZR：100 /EBR：50	第Ⅰ相試験：MK-5172-055, MK-5172-069, MK-5172-072, MK-5172-081 第Ⅱ相試験：MK-5172-074 第Ⅱ/Ⅲ相試験：MK-5172-052 第Ⅲ相試験：MK-5172-060, MK-5172-061, MK-5172-068

GZR：グラゾプレビル、EBR：エルバスビル
† 別の開発計画における試験であるが、グラゾプレビルやエルバスビルの主要製剤が使用された。

[付録 2.7.1-1]

Confidential

表 2.7.1-2　　グラゾプレビル及びエルバスビルの製剤組成

成分	GZR 100 mg FFP 製剤	GZR† 100 mg PMF1製剤	GZR 50 mg FMI 製剤	EBR 10 mg FFP 製剤	EBR‡ 50 mg PMF2 /FMI 製剤
グラゾプレビル	100.0	100.0	50.00	----	----
エルバスビル	----	----	----	10.00	50.00
コポリビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	----	----
ヒプロメロース2910	----	----	----	----	[redacted]
[redacted]	[redacted]	----	----	----	----
[redacted]	[redacted]	----	----	----	----
[redacted]	[redacted]	----	----	----	----
ラウリル硫酸ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	----	----
コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール	----	----	----	----	[redacted]
結晶セルロース	----	----	----	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	----	----
乳糖水和物	----	----	----	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
塩化ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	----	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	----	[redacted]
フィルムコーティング剤	----	----	----	----	[redacted]
[redacted]（[redacted]、[redacted]）	----	----	----	[redacted]	----
錠剤又はカプセル内容物 (mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

GZR：グラゾプレビル、EBR：エルバスビル
† GZR 25 mg 及び50 mg PMF1製剤は、表中に示した GZR 100 mg PMF1製剤のウェイトマルチプル製剤である。
‡ 主要な臨床試験及び正式な安定性試験にはオパドライ®II [redacted] でフィルムコーティングした EBR PMF2製剤を使用した。FMI 製剤のフィルムコーティング剤の [redacted] は [redacted] から桃色（オパドライ®II ピンク [redacted]）に変更した。

[GZR, 3.2.P.1 項] [GZR, 3.2.P.2.2 項] [EBR, 3.2.P.1項] [EBR, 3.2.P.2.2 項] [資料3.3: 1]

2.7.1.1.1.1　　開発初期の製剤

グラゾプレビル遊離酸の結晶性水和物は溶解性が低い。結晶性グラゾプレビルの溶解性／溶出性を改善するため、まず初めに、原薬である結晶性グラゾプレビルから [redacted] 中間製品を製造し、錠剤である FFP 製剤として製剤化した。FFP 製剤には微量の [redacted] が含まれる[GZR, 3.2.P.2.2 項]。この FFP 製剤はグラゾプレビルを単剤投与したほとんどの臨床試験で使用した。

非晶質エルバスビルは、[redacted] カプセル剤である FFP 製剤として製剤化し、開発初期の臨床試験に使用した[EBR, 3.2.P.2.2 項]。

グラゾプレビルの FFP 製剤及びエルバスビルの FFP 製剤を使用した試験は[表 2.7.1-1]に示す。

2.7.1.1.1.2　　開発後期の製剤

開発後期に使用した製剤は、グラゾプレビルの FFP 製剤及び PMF1製剤、エルバスビルの FFP

Confidential

製剤及び PMF2製剤並びにグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤である。グラゾプレビルの PMF1製剤に含まれる[redacted]中間製品の組成は、[redacted]を除いた点を除き、FFP 製剤の組成と同一である。[redacted]を除いた理由は、[redacted]が製剤の[redacted]に必須ではないことが明らかになったためである。除去した[redacted]は微量（錠剤質量の[redacted]%相当）であるため、グラゾプレビルの薬物動態に対して検出可能な影響はないと考えられる。

エルバスビルにおいて FFP 製剤でみられた食事の影響（MK-8742-001試験）及びファモチジンによる曝露量の減少（MK-8742-005試験）に対処するため、PMF2製剤では溶解性／溶出性による制限を軽減し、pH によらずバイオアベイラビリティを最大化できるように、原薬である非晶質エルバスビルを[redacted]中間製品として製剤化し、錠剤とした[EBR, 3.2.P.2.2 項]。グラゾプレビルの PMF1製剤及びエルバスビルの PMF2製剤を使用した試験を[表 2.7.1-1]に示す。

グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤は海外第Ⅲ相試験用に開発した。グラゾプレビルの PMF1製剤及びエルバスビルの PMF2製剤と同じ[redacted]中間製品をグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤に使用した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で用いたグラゾプレビル50 mg の PMF1製剤は、刻印を除いてグラゾプレビル FMI 製剤と同一である。グラゾプレビル50 mg PMF1製剤はグラゾプレビル100 mg PMF1製剤のウェイトマルチプル製剤である。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で用いたエルバスビル50 mg の PMF2製剤は、フィルムコーティング剤の[redacted]（PMF2製剤：[redacted]、FMI 製剤：桃色）と刻印を除き、エルバスビル FMI 製剤と同一である。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に使用したグラゾプレビル及びエルバスビル製剤並びにそれぞれの FMI 製剤の組成を[表 2.7.1-2]に示す（[GZR, 3.2.P.1 項]及び[EBR, 3.2.P.1 項]）。

2.7.1.1.1.3　溶解性及び溶出性の概要

2.7.1.1.1.3.1　溶解性及び膜透過性

後述するデータに基づきグラゾプレビルは BCS クラス2（膜透過性が高く、溶解性が低い）に分類される。そのため、溶解性によって in vivo での吸収が制限される可能性がある。また、エルバスビルは BCS クラス4（膜透過性及び溶解性がともに低い）に分類され、溶解性及び膜透過性によって in vivo での吸収が制限される可能性がある。グラゾプレビル及びエルバスビルはともに、溶解性による制限を改善するため[redacted]として製剤化している。

BCS の定義によると、最も高含量の薬物が pH 1～6.8で250 mL 以下の水溶液に溶解するとき（グラゾプレビルでは溶解度0.4 mg/mL 以上、エルバスビルでは溶解度0.2 mg/mL 以上に相当する）、原薬の溶解性は高いとみなされる。そこで、グラゾプレビル及びエルバスビルにつき、生理学的 pH 緩衝液及び水での平衡溶解度を測定した。BCS 分類に用いた結晶性グラゾプレビル遊離酸（水和物 Form Ⅲ）の水溶液における平衡溶解度を[表 2.7.1-3]に示す。なお、FMI 製剤では結晶性グラゾプレビル遊離酸は[redacted]として製剤化されるため、[redacted]製剤の溶出性により関わる[redacted]グラゾプレビルの溶解度についても[表 2.7.1-3]に示している。[redacted]グラゾプレビルの溶解度は pH[redacted]以上で[redacted]グラゾプレビルより顕著に高かった。[redacted]エルバスビル遊離塩基の溶解度を[表 2.7.1-4]に示す。エルバスビルの溶解度は酸性条件では

Confidential

高いが（pH[redacted]で[redacted] mg/mL）、pH[redacted]以上ではわずかであった。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビルはともに溶解性の低い化合物と考えられる。

ラットの腸管を用いた単回灌流法によりグラゾプレビルの膜透過性を測定した。ラット腸管内のグラゾプレビルの膜透過係数は3.15×10^{-5} cm/sec であり[GZR, 3.2.P.2.2 項]、高い透過性を持つ対照物質メトプロロール（3.06×10^{-5} cm/sec）と同程度であった。グラゾプレビルの結果は in vitro で得られた膜透過性の結果[2.6.5.A.23 項]と類似した。MDCK Ⅱ細胞を用いた in vitro 試験にてエルバスビルの膜透過性を測定した結果、見かけの膜透過係数は$0.7\sim4.7\times10^{-6}$ cm/sec で、低度から中程度と考えられる[2.6.5.B.19 項]。

表 2.7.1-3　[redacted]グラゾプレビル遊離酸（水和物Ⅲ）の平衡溶解度及び[redacted]グラゾプレビルの見かけの溶解度

試験液	溶解度（mg/mL）
[redacted]グラゾプレビル遊離酸（水和物 Form Ⅲ）†	
水	[redacted]
0.1 N 塩酸	[redacted]
50 mM 酢酸塩 pH 4	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 6.5	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 7	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 8	[redacted]
[redacted]グラゾプレビルの見かけの溶解度（25°C で24時間測定）	
McIlvaine 緩衝液 pH 4	[redacted]
McIlvaine 緩衝液 pH 6.5	[redacted]
McIlvaine 緩衝液 pH 7	[redacted]
McIlvaine 緩衝液 pH 7.5	[redacted]

ND：検出限界（[redacted] mg/mL）未満
† 水和物 Form Ⅲは熱力学的に最も安定な結晶形である

[GZR, 3.2.P.2.1.1 項]

Confidential

表 2.7.1-4　　非晶質エルバスビル遊離塩基の平衡溶解度

試験液	溶解度（mg/mL）
水	[redacted]
0.1 N 塩酸	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 2	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 3	[redacted]
50 mM 酢酸塩 pH 4	[redacted]
50 mM 酢酸塩 pH 5	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 6.5	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 7	[redacted]
50 mM リン酸緩衝液 pH 8	[redacted]
50 mM トリス緩衝液 pH 9	[redacted]
50 mM ホウ酸緩衝液 pH 10	[redacted]
ND：検出限界（[redacted] mg/mL）未満	

[EBR, 3.2.P.2.1.1 項]

2.7.1.1.1.3.2　　溶出性

グラゾプレビル及びエルバスビル製剤の申請用溶出試験法を[表 2.7.1-5]に示す。本試験法は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験用及び正式な安定性試験（FSS）用製剤に使用した。

表 2.7.1-5　　溶出性の規格及び試験方法

溶出試験装置	装置1（回転バスケット法）、毎分[redacted]回転	
	グラゾプレビル	エルバスビル
試験液	[redacted] w/v%[redacted] mM[redacted] pH[redacted]	[redacted] w/v%[redacted] mM[redacted] pH[redacted]
試験液量	900 mL	
試験液の温度	37 ± 0.5°C	
溶出性の規格	[redacted]分間の Q 値＝[redacted]%	[redacted]分間の Q 値＝[redacted]%

[EBR, 3.2.P.5.6 項] [GZR, 3.2.P.5.6 項] [EBR, 3.2.P.5.2 項] [GZR, 3.2.P.5.2 項]

グラゾプレビル及びエルバスビル製剤の溶出挙動を、溶出試験装置1（回転バスケット法）を用い、[redacted] w/v%[redacted] w/v%[redacted] pH[redacted] mM[redacted]を試験液とし、回転数を毎分[redacted]回転とした。界面活性剤を含まない水及び様々な pH の緩衝液では、製剤中の2つの有効成分を完全に溶出させるには十分ではなかった。そのため、両有効成分を溶解できる界面活性剤として[redacted]を選択した。

グラゾプレビル製剤については、MK-5172-080試験で使用した3ロットの溶出プロファイル及び同試験の薬物動態の結果、並びに国内第Ⅱ/Ⅲ相試験用及び FSS 用ロットの溶出プロファイルに基づき、臨床に関連付けた溶出規格を設定した[図 2.7.1-4]。[2.7.1.2.1.3 項]で説明するように、グラゾプレビル PMF1製剤3ロット（[redacted], [redacted], [redacted]）は[redacted]を示すにもかかわらず薬物動態は類似しており、これら3ロットの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）は、製剤の[redacted]や[redacted]に対して明確な傾向を示さなかった。したがって、MK-5172-080試験で用いた3ロットのうち溶出が最も遅いロット（[redacted]）の溶出プ

Confidential

ロファイルに基づき、規格を「[redacted]分間の Q 値：[redacted]%」と設定した[GZR, 3.2.P.5.6 項]。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）用ロットの溶出プロファイルはこの規格に適合している[図 2.7.1-4]。

[redacted]

[GZR, 3.2.P.5.6 項]

図 2.7.1-4　MK-5172-080 試験用（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]：破線）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験）用（ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]：実線）グラゾプレビル製剤の溶出プロファイル ＜装置 1（回転バスケット法）、毎分[redacted]回転、[redacted]w/v%[redacted]mM[redacted]pH[redacted]＞

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で使用したグラゾプレビル50 mg PMF1製剤及び FMI 製剤は、100 mg PMF1製剤のウェイトマルチプル製剤である。50 mg PMF1製剤及び100 mg PMF1製剤の溶出プロファイルは[図 2.7.1-5]に示すように類似していたことから[GZR, 3.2.P.2.2 項]、これらの含量違いの製剤の in vivo での挙動は類似すると推察される。

Confidential

[redacted]

[GZR, 3.2.P.2.2 項]

図 2.7.1-5　申請用溶出試験法によるグラゾプレビルの 50 mg PMF1 製剤及び 100 mg PMF1 製剤の溶出プロファイル

エルバスビル製剤については、実生産スケールで製造した FSS 用の PMF2製剤（[redacted]製剤）3ロット及び FMI 製剤（桃色製剤）3ロットの結果が得られている。即放性製剤であることから予測されたように、これまでに得られた安定性試験結果では、すべての溶出プロファイルは[redacted]分間で[redacted]%を超えた。したがって、FSS 用6ロットから得られた溶出プロファイルにより、申請規格である「[redacted]分間の Q 値：[redacted]%」は支持される。詳細は[EBR, 3.2.P.5.6 項]を参照。

エルバスビルの FMI 製剤は臨床試験で評価していない。エルバスビルの FMI 製剤は、フィルムコーティング剤の[redacted]の変更及び刻印を除き、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で使用した PMF2製剤と同一である（PMF2製剤：[redacted]、FMI 製剤：桃色）。この軽微な違いはエルバスビルの in vivo の挙動に影響しないと考えられる。さらに、エルバスビルの桃色製剤（試験製剤）と[redacted]製剤（標準製剤）の間の溶出同等性を確認するため、複数 pH の緩衝液及び水を用いた溶出試験により比較した。溶出試験には装置2（パドル法）を用い、試験液の温度は37°C とし、試験液 pH 1.2、pH[redacted]、pH 6.8及び水については回転数毎分50回転で、試験液 pH[redacted]については毎分100回転で試験を行った。その結果、いずれの試験条件でも溶出同等性の基準に適合した。溶出試験結果の詳細は[EBR, 3.2.P.2.2 項]に示す。

2.7.1.1.2　グラゾプレビル及びエルバスビル製剤での薬物動態に関する概要

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発における主要製剤での薬物動態を臨床試験にて評価した[図 2.7.1-1]。海外第Ⅱ相試験（MK-5172-003及び MK-5172-008試験）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で用いたグラゾプレビルの FFP 製剤と PMF1製剤の軽微な違いはグラゾプレビルの薬物動態に影響しないと考えられる。グラゾプレビル50 mg PMF1製剤及び

Confidential

100 mg PMF1製剤はウェイトマルチプル製剤であり、溶出プロファイルは類似していたことから、これらの含量違い製剤の in vivo での挙動も類似すると推察される[図 2.7.1-5][GZR, 3.2.P.2.2 項]。また、MK-5172-045試験では、海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035試験）で用いたエルバスビル FFP 製剤及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で用いたエルバスビル PMF2製剤を投与した際の薬物動態が類似することを確認した。これらの試験で得られたデータを[2.7.1.2 項]に示し、[2.7.1.3 項]で考察した。

エルバスビル FMI 製剤は臨床試験で使用していない。エルバスビル FMI 製剤と国内第Ⅱ/Ⅲ相試験用製剤の違いは非機能性のフィルムコーティング剤の[redacted]の変更であり、製剤の品質や挙動に検出可能な影響はないと考えられる。複数の試験液を用いた溶出試験の結果から、エルバスビル FMI 製剤は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いたエルバスビル PMF2製剤と同等の薬物動態を示すと考えられた[EBR, 3.2.P.2.2 項]。

食事及び胃酸抑制薬がグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響については、[2.7.1.2 項]にまとめ、[2.7.1.3 項]で考察した。

2.7.1.1.3　ヒト生体試料中の薬物濃度測定の概要

ヒト血漿及び透析液中のグラゾプレビル及びエルバスビルの濃度は、現行の規制ガイダンス[資料5.4: 14] [資料5.4: 15]に従ってバリデーションした液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて測定した。

ヒト生体試料中のグラゾプレビル及びエルバスビルの濃度測定法の開発及びバリデーション、並びにその濃度測定法を用いた分析はそれぞれ[表 2.7.1-6]及び[表 2.7.1-7]に示す試験施設にて実施した。

Confidential

表 2.7.1-6　　ヒト生体試料中のグラゾプレビル濃度測定の試験施設

試験施設	試験法	試料	試験†	分析物	試験場所
Merck Research Laboratories	DM-951	血漿	MK-5172-001	グラゾプレビル	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
Merck Research Laboratories	DM-951A	血漿	MK-5172-001, MK-5172-002, MK-5172-004, MK-5172-007	グラゾプレビル	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
Merck Research Laboratories	DM-951B	血漿	MK-5172-004, MK-5172-040	グラゾプレビル	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
Merck Research Laboratories [redacted]‡	BP-0035	血漿	MK-5172-045, MK-5172-047, MK-5172-049, MK-5172-050, MK-5172-052, MK-5172-053, MK-5172-054, MK-5172-055, MK-5172-056, MK-5172-057, MK-5172-069, MK-5172-073	グラゾプレビル	[redacted]
[redacted]	LCMSC 556	血漿	MK-5172-003, MK-5172-006, MK-5172-008, MK-5172-009, MK-5172-013, MK-5172-014, MK-5172-023, MK-5172-026, MK-5172-027, MK-5172-029, MK-5172-030, MK-5172-031, MK-5172-032, MK-5172-035, MK-5172-036, MK-5172-038, MK-5172-039, MK-5172-040, MK-5172-042, MK-8742-008	グラゾプレビル	[redacted]

Confidential

表 2.7.1-6　ヒト生体試料中のグラゾプレビル濃度測定の試験施設（続き）

試験施設	試験法	試料	試験†	分析物	試験場所
[redacted]	ANI 10795	血漿	MK-5172-047, MK-5172-048, MK-5172-052, MK-5172-058, MK-5172-059, MK-5172-060, MK-5172-061, MK-5172-068, MK-5172-072, MK-5172-074 MK-5172-078	グラゾプレビル	[redacted]
[redacted]	ANI 10989	血漿	MK-5172-080	グラゾプレビル	[redacted]
Merck Research Laboratories	BP-0156	血漿	MK-5172-081	グラゾプレビル エルバスビル	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
[redacted]	P 1237	血漿	MK-5172-040	グラゾプレビル	[redacted]
Merck Research Laboratories‡	BP-0061	透析液	MK-5172-050	グラゾプレビル エルバスビル	5342 CC Oss, The Netherlands

† MK-8408-004、MK-3682-007、MK-3682-008及び MK-8325-015試験で得たヒト生体試料のグラゾプレビル濃度測定に関する情報は表には記載しなかった。
‡ Merck Research Labs（Netherlands）における濃度測定は、当該施設の閉鎖により2014年5月に終了した。[redacted]

Confidential

表 2.7.1-7　ヒト生体試料中のエルバスビル濃度測定の試験施設

試験施設	試験法	試料	試験†	分析物	試験場所
Merck Research Laboratories	DM-1001	血漿	MK-8742-001, MK-8742-002, MK-8742-003, MK-8742-004, MK-8742-005, MK-8742-006, MK-8742-008, MK-8742-010, MK-5172-035, MK-7009-050	エルバスビル	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
Merck Research Laboratories [redacted]‡	BP-0022	血漿	MK-8742-009, MK-8742-014, MK-8742-015, MK-8742-016, MK-8742-017, MK-8742-018, MK-5172-045, MK-5172-047, MK-5172-050, MK-5172-052, MK-5172-053, MK-5172-054, MK-5172-055, MK-5172-056, MK-5172-057, MK-5172-069, MK-5172-062, MK-5172-067, MK-5172-073	エルバスビル	[redacted]
[redacted]	ANI 10788	血漿	MK-8742-011, MK-8742-021, MK-5172-047, MK-5172-048, MK-5172-052, MK-5172-058, MK-5172-059, MK-5172-060, MK-5172-061, MK-5172-068, MK-5172-072, MK-5172-074 MK-5172-078	エルバスビル	[redacted]
Merck Research Laboratories	BP-0102	血漿	MK-8742-020	エルバスビル, [$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$] エルバスビル	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486

† MK-2748-004試験で得たヒト生体試料のエルバスビルの濃度測定に関する情報は表には記載しなかった。

‡ Merck Research Labs（Netherlands）における濃度測定は、当該施設の閉鎖により2014年5月に終了した。[redacted]

Confidential

2.7.1.1.3.1　薬物濃度測定法

グラゾプレビル及びエルバスビルの濃度測定法、当該測定法のバリデーション、及び試料中の安定性についての詳細は、CSR の付録及び薬物濃度測定法間のバリデーション結果を総括的にまとめたバリデーション総括報告書[資料5.3.1.4.1: VAL1] [資料5.3.1.4.2: VAL2]中に添付した薬物濃度測定報告書を参照。また、グラゾプレビルの薬物濃度測定法 ANI 10989及びグラゾプレビルとエルバスビルの同時薬物濃度測定法 BP-0156は上述のバリデーション総括報告書を作成後にそれぞれ MK-5172-080及び MK-5172-081試験のために開発したため、これらの測定法のバリデーション報告書は各試験の CSR の付録に掲載した[資料5.3.1.2.5: 5172P080] [資料5.3.3.4.16: 5172P081]。これら測定法間での手順はすべて類似しているが、試験での必要性に応じて試料の容量、抽出法及び検出条件に軽微な差異がある。多くが濃度測定に用いた血漿中グラゾプレビル濃度測定法 LCMSC556及びエルバスビル濃度測定法 ANI10788を用いて濃度測定を実施しており、それら測定法について、それぞれ[表 2.7.1-8]及び[表 2.7.1-9]にまとめた。

Confidential

表 2.7.1-8　　血漿中グラゾプレビル濃度測定法の評価項目（LCMSC556）

評価項目	N	平均 (%)
QC 試料による日内変動：真度	5	-4.39～-3.28
QC 試料による日内変動：精度（CV）	5	1.22～6.20
検量線用試料による日間変動：真度†	17	-2.22～1.91
検量線用試料による日間変動：精度（CV）†	17	1.13～3.48
QC 試料による日間変動：真度†	34	-4.93～-3.15
QC 試料による日間変動：精度（CV）†	34	2.81～5.22
回収率	6	77.6～96.5
イオン化効果	6	85.9～96.5
希釈（20,000 ng/mL を40倍希釈）による影響：真度	3	-6.7
希釈（20,000 ng/mL を40倍希釈）による影響：精度（CV）	3	0.765
QC 試料による室温保存下での再注入による影響：真度	5	-4.23～-1.59
QC 試料による室温保存下での再注入による影響：精度（CV）	5	1.92～5.76
抽出処理後の安定性（室温で149時間保存）：真度	5	-4.02～-1.69
抽出処理後の安定性（室温で149時間保存）：精度（CV）	5	1.50～5.58
QC 試料による凍結／融解安定性（-20ºC、5回繰り返し）：真度	5	-2.38～-0.774
QC 試料による凍結／融解安定性（-20ºC、5回繰り返し）：精度（CV）	5	1.21～2.16
QC 試料による保存安定性（室温で26時間保存）：真度	5	-2.69～1.01
QC 試料による保存安定性（室温で26時間保存）：精度（CV）	5	2.53～3.61
長期保存安定性（-20ºC で825日保存）：真度	5	-4.3～2.0
長期保存安定性（-70ºC で273日保存）：真度	5	-9.3～-6.3
1000 ng/mL エルバスビル存在下でのグラゾプレビル長期保存安定性（-20ºC で332日保存）：真度	5	-5.7～-4.4
1000 ng/mL エルバスビル存在下でのグラゾプレビル長期保存安定性（-70ºC で103日保存）：真度	5	-5.5～-0.3
投与後試料の再測定（許容基準内%）†	78	100.0

QC 試料：品質管理試料、真度：測定値の添加濃度（既知濃度）からの差の割合（%）として表した。
† MK-5172-009試験（17回の測定でヒト血漿試料約740検体を測定）における代表的なデータ

[資料5.3.1.4.1: VAL1]

Confidential

表 2.7.1-9　血漿中エルバスビル濃度測定法の評価項目（ANI10788）

評価項目	N	平均 (%)
QC 試料による日内変動：真度	6	-1.31～8.67
QC 試料による日内変動：精度（CV）	6	1.50～4.87
検量線用試料による日間変動：真度†	10	-1.59～1.15
検量線用試料による日間変動：精度（CV）†	10	1.99～4.81
QC 試料による日間変動：真度†	10	-0.24～2.00
QC 試料による日間変動：精度（CV）†	10	0.50～3.50
回収率	6	88.0～90.9
イオン化効果	6	99.6～101.9
希釈（5,000 ng/mL を20倍希釈）による影響：真度	6	-1.27
希釈（5,000 ng/mL を20倍希釈）による影響：精度（CV）	6	1.37
QC 試料（4°C で24時間保存）での再注入による影響：真度	6	-13.1～-7.3
QC 試料（4°C で24時間保存）での再注入による影響：精度（CV）	6	1.51～2.07
抽出処理後の安定性（4°C で71時間保存）：真度	6	-2.75～4.00
抽出処理後の安定性（4°C で71時間保存）：精度（CV）	6	1.81～2.23
QC 試料による凍結／融解安定性（-20ºC、4回繰り返し）：真度	6	-4.48～3.78
QC 試料による凍結／融解安定性（-20ºC、4回繰り返し）：精度（CV）	6	1.31～4.65
QC 試料による保存安定性（室温で22時間保存）：真度	6	-1.86～3.78
QC 試料による保存安定性（室温で22時間保存）：精度（CV）	6	1.26～2.62
長期保存安定性（-20ºC で651日保存）：真度	5	-4.3～0.3
長期保存安定性（-70ºC で218日保存）：真度	5	-8.0～5.0
1000 ng/mL グラゾプレビル存在下でのエルバスビル長期保存安定性（-20ºC で190日保存）：真度	5	-5.2～1.6
1000 ng/mL グラゾプレビル存在下でのエルバスビル長期保存安定性（-70ºC で190日保存）：真度	5	-2.1～2.7
投与後試料の再分析（許容基準内%）†	60	100.0

QC 試料：品質管理試料、真度：測定値の添加濃度（既知濃度）からの差の割合（%）として表した。
† MK-8742-011試験（6回の測定でヒト血漿試料約600検体を測定）における代表的なデータ

[資料5.3.1.4.2: VAL2]

臨床試験施設での試料収集

抗凝固剤として EDTA カリウムを使用してグラゾプレビル及びエルバスビル濃度測定用血漿試料を収集し、測定するまで-20°C で保存した。各試験の試料採取手順は治験実施計画書に記載している。試料は臨床試験施設から測定施設まで十分量のドライアイスとともに凍結保存して輸送した。

分析の手順及び条件

tert-ブチルメチルエーテルを用いて液－液抽出後、液体クロマトグラフィーにより血漿からグラゾプレビル及び内標準物質[$^2H_6$]グラゾプレビルを分離した。グラゾプレビル及び内標準物質

Confidential

の検出には、Turbo Ion Spray を備えた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析器（LC-MS/MS）を使用し、陽イオンモードにて、多重反応モニタリング（Multiple Reaction Monitoring：MRM）法により、特定のプレカーサーイオンを選択し、m/z767→646及び773→652でそれぞれプロダクトイオンを検出した。

エルバスビルについても同様に、tert-ブチルメチルエーテルを用いて液－液抽出後、液体クロマトグラフィーにより血漿からエルバスビル及び内標準物質[$^{2}H_{6}$]エルバスビルを分離した。エルバスビル及び内標準物質の検出には、Turbo Ion Spray を備えた LC-MS/MS を使用し、MRM 法により、特定のプレカーサーイオンを選択し、m/z882→708及び888→711でそれぞれプロダクトイオンを検出した。

グラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ試験（MK-5172-040試験）では、[redacted]にて HPLC-加速器質量分析法により[^{14}C]グラゾプレビルを測定した。この濃度測定法の詳細は CSR の付録にある薬物濃度測定報告書に記載している[資料5.3.1.1.2: 5172P040]。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学的評価を行った臨床試験は13試験で、このうち MK-5172-078試験は日本人健康被験者を対象に、その他の試験は非日本人健康被験者を対象に実施した。本項ではその主な結果をまとめた。また、一部の臨床薬理試験では、グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学的性質を探索的に評価した。グラゾプレビル及びエルバスビルの開発で実施した生物薬剤学及び臨床薬理試験を[付録 2.7.1-1]に示す。また、グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学試験で得られた薬物動態パラメータ、及びその統計比較を[付録 2.7.1-2]に示す。

2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ比較試験

グラゾプレビル及びエルバスビルの主要製剤のバイオアベイラビリティ比較試験について本項で述べる。グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発における主要製剤の薬物動態学的な類似性の関係を[図 2.7.1-1]及び[2.7.1.1.2 項]に示す。包括的な結果の考察は[2.7.1.3.2 項]に記載する。本項では開発順に試験をまとめた。最初に、第Ⅱ相試験に用いたエルバスビル FFP 製剤と重要な第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いたエルバスビル PMF2製剤を比較した試験（MK-5172-045試験）を記載した[2.7.1.2.1.1 項]。

試験で使用した一部のグラゾプレビル及びエルバスビル製剤は、対照製剤より曝露量が低かったことから、それ以降の臨床試験では使用しなかった。その製剤は、MK-5172-002試験で評価した数種のグラゾプレビル製剤、MK-5172-008試験で評価したグラゾプレビル製剤1種、MK-5172-045試験で評価したエルバスビルの PMF 製剤1種（エルバスビル PMF1製剤）及びグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤1種（FDC1製剤）である。また、MK-5172-008試験で評価したもう一つのグラゾプレビル製剤は FFP 製剤のウェイトマルチプル製剤で、MK-5172-008試験のみでの使用した[資料3.3: 1]。そのため、MK-5172-002試験、MK-5172-008試験、エルバスビ

Confidential

ル PMF1製剤及び FDC1製剤のバイオアベイラビリティ比較試験のデータは[2.7.1.2 項]に記載しなかった。これらの製剤の薬物動態データは[付録 2.7.1-2]に示す。なお、詳細は各 CSR に記載した。

2.7.1.2.1.1　MK-5172-045試験：非日本人健康被験者を対象としたファモチジン併用又は非併用下でのエルバスビル及び MK-5172A の相対的バイオアベイラビリティ比較試験

非日本人健康男性及び女性被験者（年齢20～54歳）を対象に、非盲検、無作為化、3群並行、3期、クロスオーバー試験を実施し、ファモチジン併用又は非併用時におけるエルバスビルの PMF 製剤2種（PMF1製剤及び PMF2製剤）及び MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）1種（FDC1製剤）のエルバスビルの相対的バイオアベイラビリティを、エルバスビルの FFP 製剤を対照製剤として比較した。3群すべての被験者に、3投与期のうち1投与期において、グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1、FFP 製剤）及びエルバスビル50 mg（10 mg カプセル×5、FFP 製剤）を経口投与した。被験者を無作為に割り付け、その他の投与期には、(1) ファモチジン併用又は非併用下でグラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1、FFP 製剤）＋ エルバスビル50 mg（50 mg 錠×1、PMF1製剤）（被験者群1、13名）、(2) ファモチジン併用又は非併用下でグラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1、FFP 製剤）＋ エルバスビル50 mg（50 mg 錠×1、PMF2製剤）（被験者群2、12名）、又は (3) MK-5172A（グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を含有する錠剤、FDC1製剤）（被験者群3、25名）の投与を行った。ヒスタミン H_2受容体阻害薬であるファモチジンによる胃内 pH の上昇が及ぼす影響を評価するため、グラゾプレビル及びエルバスビルの投与12時間及び2時間前にファモチジン20 mg を2回投与した。各投与期の間には7日間の休薬期間を設け、グラゾプレビル及びエルバスビルはすべて絶食下（投与前8時間以上から投与後4時間）で投与した[資料5.3.1.2.3: 5172P045]。

<u>結果及び結論</u>：グラゾプレビル FFP 製剤と併用投与したとき、エルバスビル PMF2製剤投与時のエルバスビルの薬物動態はエルバスビル FFP 製剤投与時と類似しており、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル PMF2製剤+グラゾプレビル FFP 製剤／エルバスビル FFP 製剤+グラゾプレビル FFP 製剤）はそれぞれ0.93（0.74，1.18）及び0.92（0.70，1.19）であった。ファモチジンをエルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビル FFP 製剤と併用投与したとき、ファモチジンはエルバスビルの曝露量にほとんど影響せず、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+グラゾプレビル＋ファモチジン／エルバスビル＋グラゾプレビル）はそれぞれ0.91（0.74，1.12）及び0.93（0.74，1.17）であった。以後の臨床試験用製剤として、エルバスビル PMF2製剤を選択した。また、エルバスビル PMF1製剤及び FDC1製剤では、エルバスビル FFP 製剤と比較してエルバスビルの曝露量が減少したため、それ以降の臨床試験では使用しなかった。

Confidential

2.7.1.2.1.2　MK-5172-055試験：非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aの相対的バイオアベイラビリティ比較試験

非日本人健康男性及び女性（25名、年齢19～45歳）を対象に、非盲検、無作為化、2処置、3期、3投与順、一部繰り返し、クロスオーバー試験を実施し、グラゾプレビル／エルバスビルFDC 製剤の単回経口投与時の相対的バイオアベイラビリティを、グラゾプレビル FFP 製剤100 mg及びエルバスビルPMF2製剤50 mgの単回併用投与時のバイオアベイラビリティと比較した。3投与期のうち1投与期で MK-5172A を単回投与し、他の2投与期ではいずれもエルバスビル50 mg（50 mg 錠×1）及びグラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1）を単回併用投与した。各投与はすべて絶食下（投与前10時間以上から投与後4時間）で行った。各投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.2.4: 5172P055]。

結果及び結論：グラゾプレビル／エルバスビルFDC製剤投与時のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態はグラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF2製剤の併用投与時と類似していた。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（配合剤／併用）はそれぞれ0.94（0.84，1.07）及び0.94（0.78，1.12）で、これら2製剤間の T_{max} の中央値に差はなかった。エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（配合剤／併用）はそれぞれ1.15（1.04，1.26）及び1.18（1.05，1.33）で、T_{max} の中央値は配合剤の方が30分短かった。

2.7.1.2.1.3　MK-5172-080試験：非日本人健康被験者を対象とした異なる溶出プロファイルを持つ3つのグラゾプレビル製剤の相対的バイオアベイラビリティ比較試験

非日本人健康男性及び女性（24名、年齢21～51歳）を対象に、非盲検、無作為化、3処置、3期、6投与順、クロスオーバー試験を実施し、異なる硬度／溶出プロファイルを持つグラゾプレビル50 mg 錠（PMF1製剤）3ロット間で相対的バイオアベイラビリティを比較した。各投与期に、標準製剤50 mg（50 mg 錠×1）、標準製剤より溶出率が高い高溶出率製剤（50 mg 錠×1）又は標準製剤より溶出率が低い低溶出率製剤（50 mg 錠×1）を投与した。各投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：グラゾプレビル50 mg 錠の高溶出率及び低溶出率製剤投与時のグラゾプレビルの薬物動態は、標準製剤投与時と類似していた。標準製剤投与時に対する $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（高溶出率製剤又は低溶出率製剤／標準製剤）は、高溶出率製剤投与時ではそれぞれ0.99（0.92，1.06）及び0.91（0.77、1.08）、低溶出率製剤投与時ではそれぞれ0.98（0.91，1.05）及び0.95（0.79，1.15）であった。T_{max} の中央値は高溶出率製剤、標準製剤及び低溶出率製剤投与時でそれぞれ3.00、2.00及び2.50時間で、T_{max} の中央値にこれら製剤の溶出率の違いによる明らかな傾向はみられなかった。

Confidential

2.7.1.2.2　絶対バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.2.1　MK-5172-040試験：非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ評価試験

非日本人健康男性及び女性（6名、年齢18～41歳）を対象に、非盲検、3期、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビル FFP 製剤の単回及び反復経口投与時の薬物動態を検討した。また、グラゾプレビル静脈内投与時との比較を基に、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを評価した。第1期及び3期では、被験者にそれぞれグラゾプレビル200及び25 mg を単回経口投与し、経口投与の3.25時間後に[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ（100 µg／100 nCi）を単回静脈内投与した。第2期では、グラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復経口投与し、投与第7日の経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ（100 µg／100 nCi）を単回静脈内投与した。静脈内投与時の[^{14}C]グラゾプレビル濃度と経口投与時の非標識体グラゾプレビル濃度は別々に測定した。静脈内投与時の[^{14}C]グラゾプレビル濃度に基づく血漿中曝露量を用量で標準化し、経口投与時のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティを評価する際の基準曝露量（バイオアベイラビリティが100%の時の曝露量）として用いることで、非線形薬物動態を示す化合物について、異なる用量で投与したときのグラゾプレビルの薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティを評価した[資料5.3.1.1.2: 5172P040]。

<u>結果及び結論</u>：グラゾプレビル25及び200 mg 経口投与時のバイオアベイラビリティ、並びにグラゾプレビル25又は200 mg を経口投与した際に[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ100 µg を静脈内投与にて併用した際の血漿クリアランス（CL_p）及び定常状態の分布容積（V_{dss}）の推定値を[表 2.7.1-10]に示す。経口投与の3.25時間後に静脈内に投与した直後の血漿中[^{14}C]グラゾプレビル濃度のばらつきは大きかった（<0.01～36 nM）。このグラゾプレビル濃度のばらつきを考慮し、絶対バイオアベイラビリティ、CL_p 及び V_{dss} の真の値が存在する範囲を推定するため、以下の2種類の主解析を実施した。主解析1では、経口投与3.25時間後の濃度をそれ以降のサンプリングポイントで得られた濃度に基づく外挿値で代用し、主解析2では、経口投与3.25時間後の濃度を血漿容量3 L とした際の理論上の限界濃度（用量／ヒト血漿量3 L）で代用した。これら2つの解析により、グラゾプレビルの経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは25 mg 単回投与時、200 mg 単回投与時及び200 mg 反復投与時でそれぞれ約10%～17%、約15%～27%及び約20%～40%と推定された。グラゾプレビル25又は200 mg を経口投与後に[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ100 µg を静脈内投与にて併用した際、グラゾプレビルの推定 CL_p は2用量で類似していたが、V_{dss} は用量増加に伴い減少した。

Confidential

表 2.7.1-10　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 25 及び 200 mg 経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティ及びグラゾプレビル 25 又は 200 mg を経口投与した際に[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ 100 µg を静脈内投与にて併用した際の薬物動態パラメータの推定値

用量用法	薬物動態パラメータ	主解析1[‖]			主解析2[‖]		
		N	GM	90% CI	N	GM	90% CI
25 mg GZR PO SD	F (%)[†‡]	6	17.0	(13.5, 21.4)	6	9.58	(7.37, 12.5)
	$t_{1/2}$ (hr) [§]	6	50.61	(19.75)	--	--	--
100 µg [^{14}C] GZR IV SD＋25 mg GZR PO SD	CL_p (L/hr) [†]	6	40.1	(29.2, 55.2)	6	22.7	(18.7, 27.5)
	V_{dss} (L) [†]	6	2120	(1450, 3100)	6	677	(518, 884)
	$t_{1/2}$ (hr) [§]	6	61.41	(19.64)	--	--	--
200 mg GZR PO SD	F (%)[†‡]	6	27.3	(21.7, 34.4)	6	14.9	(11.7, 18.9)
	$t_{1/2}$ (hr) [§]	6	32.05	(26.11)	--	--	--
100 µg [^{14}C] GZR IV SD＋200 mg GZR PO SD	CL_p (L/hr) [†]	6	41.5	(33.1, 51.9)	6	22.6	(19.2, 26.6)
	V_{dss} (L) [†]	6	565	(397, 803)	6	168	(107, 263)
	$t_{1/2}$ (hr) [§]	6	22.25	(37.07)	--	--	--
200 mg GZR PO MD	F (%)[†‡]	6	38.3	(25.6, 57.3)	6	21.4	(13.4, 34.1)
	$t_{1/2}$ (hr) [§]	6	28.10	(25.95)	--	--	--
100 µg [^{14}C] GZR IV SD＋200 mg GZR PO MD	CL_p (L/hr) [†]	6	39.2	(29.4, 52.2)	6	21.9	(18.4, 25.9)
	V_{dss} (L) [†]	6	567	(387, 831)	6	177	(131, 239)
	$t_{1/2}$ (hr) [§]	6	25.56	(38.54)	--	--	--

GZR：グラゾプレビル、PO：経口投与、IV：静脈内投与、SD：単回投与、MD：反復投与
GM：幾何平均、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより算出した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‡ 個々の絶対バイオアベイラビリティ（F%）は、25又は200 mg の単回経口投与は100×($AUC_{0-\infty PO}$×投与量 $_{IV}$)／($AUC_{0-\infty IV}$×投与量 $_{PO}$)、200 mg 反復経口投与は100×($AUC_{0-24\ hrPO}$×投与量 $_{IV}$)／($AUC_{0-\infty IV}$×投与量 $_{PO}$)により算出した。
§ $t_{1/2}$は幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数%。主解析1及び主解析2で同じ値。
‖ 主解析1では、静脈内投与直後（経口投与3.25時間後）の濃度 C_0 [IV]を逆外挿法により算出した。主解析2では、静脈内投与した用量がすべて血漿3L（成人の血漿容量）に分布したものと仮定し、C_0 [IV]を 0.0435 µM と算出した。

2.7.1.2.2.2　MK-8742-020試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ評価試験

非日本人健康男性及び女性（6名、年齢20～45歳）を対象に、非盲検試験を実施し、エルバスビル PMF2製剤の単回経口投与時の薬物動態を検討した。また、エルバスビル静脈内投与時の薬物動態との比較により、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを評価した。被験者にエルバスビル50 mg を単回経口投与し、経口投与の3.5時間後に[^{13}C, ^{15}N]エルバスビルのマイクロドーズ（100 µg）を単回静脈内投与した。 静脈内投与時の[^{13}C, ^{15}N]エルバスビル濃度と経口投与時の非標識体エルバスビル濃度は別々に測定した。静脈内投与時の[^{13}C, ^{15}N]エルバスビル濃度に基づく血漿中曝露量を用量で標準化し、経口投与時のエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティを評価する際の基準曝露量（バイオアベイラビリティが100%の時の曝露量）として用いることで、50 mg で経口投与したときのエルバスビルの薬物動態及び絶対バイオアベイラビリ

Confidential

ティを評価した[資料5.3.1.1.8: 8742P020]。

結果及び結論：エルバスビル50 mg 投与時の経口バイオアベイラビリティの幾何平均は32.4%であった。また、エルバスビル50 mg を経口投与した際に[^{13}C, ^{15}N]エルバスビルのマイクロドーズ（100 µg）を静脈内投与にて併用した際の CL_p 及び V_{dss} はそれぞれ5.78 L/hr 及び121 L と推定された[表 2.7.1-11]。

表 2.7.1-11　非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg を経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティ及びエルバスビル 50 mg を経口投与した際に[^{13}C, ^{15}N]エルバスビルのマイクロドーズ 100 µg を静脈内投与にて併用した際の薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ	50 mg EBR PO			100 µg [^{13}C, ^{15}N]-EBR IV microdose		
	N	GM	CV (%)	N	GM	CV (%)
F (%)‡	6	32.4	(27.0, 38.8) †	--	--	--
CL (L/hr)	--	--	--	6	5.78	25.3
V_{ss} (L)	--	--	--	6	121	14.6
Apparent terminal $t_{1/2}$ (hr)	6	17.68	9.31	6	17.15	17.66

GM：幾何平均、CV：変動係数
†F の90% 信頼区間
‡ 絶対バイオアベイラビリティ（F）は、用量補整した $AUC_{0-\infty}$比（経口投与／静脈内投与）の幾何平均値×100として推定した。

2.7.1.2.3　食事及び胃酸抑制薬の影響

本項では、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する食事及び胃酸抑制薬の影響を評価した試験について述べる。グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する食事の影響の予備的な評価は、各化合物の単回及び反復投与用量漸増薬物動態試験（MK-5172-001及び MK-8742-001試験）で実施した。これら2つの試験の結果は[2.7.2.2 項]にまとめた。グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF2製剤を併用投与した際のエルバスビルの薬物動態に対する胃酸抑制薬であるファモチジンの影響は MK-5172-045試験のまとめに記載した[2.7.1.2.1.1 項]。本項でこれらの試験は開発順にまとめた。MK-5172-078試験では、グラゾプレビル PMF1 製剤及びエルバスビル PMF2製剤を併用した際の薬物動態に対する標準的な和朝食の影響を評価しており、FMI での食事の影響としての結果が得られていると考えられる。MK-5172-078試験は本項の最後にまとめた[2.7.1.2.3.6 項]。

2.7.1.2.3.1　MK-5172-027試験：非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルのファモチジン及び高脂肪食の影響を評価した試験

非日本人健康男性及び女性（10名、年齢21～53歳）を対象に、非盲検、3期、部分クロスオーバー試験を実施し、グラゾプレビルの薬物動態に対するファモチジン及び高脂肪食の影響を評価した。第1期及び第2期の投与第1日に被験者を無作為に割り付け、絶食下又は標準的高脂肪朝食を摂食後、グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1、FFP 製剤）を単回経口投与した。第3期は、

Confidential

ファモチジン20 mg をグラゾプレビル投与前日の夜1回及び投与第1日の朝1回の2回投与し、その2時間後にグラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。各投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.1.1: 5172P027]。

結果及び結論：グラゾプレビル FFP 製剤を投与したとき、ファモチジンはグラゾプレビルの曝露量を増加させ、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+ファモチジン／グラゾプレビル）はそれぞれ1.22（1.03，1.44）及び1.63（1.23，2.16）であった。グラゾプレビルの T_{max} の中央値はファモチジン投与により30分短縮した。標準的高脂肪食を摂食後に、グラゾプレビルの曝露量は増加し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（食後／空腹時）はそれぞれ1.11（1.01，1.12）及び1.61（0.99，2.62）であった。高脂肪食により、グラゾプレビルの T_{max} の中央値は40分以上遅延した。

2.7.1.2.3.2　MK-8742-005試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルのファモチジンの影響を評価した試験

非日本人健康男性（10名、年齢21～48歳）を対象に、非盲検、2期、投与順固定試験を実施し、エルバスビル FFP 製剤の相対的バイオアベイラビリティに対するファモチジンの影響を評価した。第1期の投与第1日では、被験者に絶食下（投与前10時間以上から投与後4時間）でエルバスビル100 mg（10 mg カプセル×10）を単回投与した。第2期では、ファモチジン20 mg をエルバスビル投与前日の夜1回及び投与第1日の朝1回の2回投与し、その2時間後に一晩絶食下でエルバスビル100 mg を単回経口投与した。各投与の間には少なくとも8日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.1.6: 8742P005]。

結果及び結論：エルバスビル FFP 製剤を投与したとき、ファモチジンはエルバスビルの曝露量を減少させ、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+ファモチジン／エルバスビル）はそれぞれ0.42（0.33，0.53）及び0.35（0.27，0.47）であった。エルバスビルの T_{max} はファモチジンによりわずかに遅延（30分から1時間）した。

2.7.1.2.3.3　MK-8742-018試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの食事の影響を評価した試験

非日本人健康男性及び女性（14名、年齢18～44歳）を対象に、非盲検、無作為化、2処置、2期、クロスオーバー、単回投与試験を実施し、エルバスビル PMF2製剤の相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。各投与期の第1日、被験者に、標準的高脂肪朝食を摂食後又は絶食下（投与前8時間以上から投与後4時間）で、エルバスビル50 mg（50 mg 錠×1）を単回投与した。これらの処置の順序は無作為とした。各投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.1.7: 8742P018]。

結果及び結論：エルバスビル PMF2製剤を投与したとき、標準的高脂肪食によりエルバスビルの曝露量はわずかに減少し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（食後／空腹時）はそれぞれ0.85（0.67，1.08）及び0.90（0.67，1.20）であった。食事は T_{max} に影響しなかった。

Confidential

2.7.1.2.3.4　MK-5172-069試験：非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aの食事の影響を評価した試験

非日本人健康男性及び女性（26名、年齢20～45歳）を対象に、非盲検、無作為化、2処置、2期、クロスオーバー、単回投与試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価した。標準的高脂肪朝食を摂食後又は絶食下（投与前10.5時間以上から投与後4時間）で、グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を単回投与した。各投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.1.3: 5172P069]。

結果及び結論：標準的高脂肪食を摂食後グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を投与したとき、グラゾプレビルの曝露量が増加し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（食後／空腹時）はそれぞれ1.54（1.34，1.76）及び2.83（2.16，3.72）であった。T_{max} の中央値は高脂肪食により1時間短縮した。標準的高脂肪食を摂食後グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を投与したとき、エルバスビルの曝露量はわずかに減少し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（食後／空腹時）はそれぞれ0.89（0.82，0.97）及び0.85（0.77，0.94）であった。T_{max} の中央値は高脂肪食により30分短縮した。グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に対する食事の影響は、臨床的に意味はないと考えられた。これらの結果の臨床的な解釈は[2.7.1.3 項]に記載した。

2.7.1.2.3.5　MK-5172-072試験：非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aのファモチジン及びPantoprazoleの影響を評価した試験

非日本人健康男性及び女性（16名、年齢19～55歳）を対象に、非盲検、3期、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対するファモチジン及び pantoprazole の影響を評価した。全投与期にグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を単回経口投与した。第1期はグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤のみ、第2期はファモチジン20 mg を配合剤投与前日の夜1回及び投与第1日の朝1回の2回投与し、その2時間後にグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を単回経口投与した。第3期には、pantoprazole 40 mg を1日1回5日間反復経口投与し、投与第5日の pantoprazole 投与後2時間にグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を単回経口投与した。グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤の投与はすべて一晩絶食後（少なくとも8時間）に実施した。各投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.1.4: 5172P072]。

結果及び結論：グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤と併用投与したとき、ファモチジンはグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（配合剤+ファモチジン／配合剤）はそれぞれ1.10（0.95，1.28）及び0.89（0.71，1.11）であった。エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（配合剤+ファモチジン／配合剤）はそれぞれ1.05（0.92，1.18）及び1.11（0.98，1.26）であった。ファモチジン併用投与時はグラゾプレビルの T_{max} の中央値は30分遅延したが、エルバスビルの T_{max} の中央値は変化しなかった。

MK-5172A の FDC 製剤と併用投与したとき、pantoprazole はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び

Confidential

C_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）（配合剤+ pantoprazole／配合剤）はそれぞれ1.12（0.96，1.30）及び1.10（0.89，1.37）であった。エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（配合剤＋pantoprazole／配合剤）はそれぞれ1.05（0.93，1.18）及び1.02（0.92，1.14）であった。Pantoprazole はグラゾプレビル及びエルバスビルの T_{max} に影響しなかった。

2.7.1.2.3.6　MK-5172-078試験：日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル PMF1製剤及びエルバスビル PMF2製剤の標準的和朝食の影響を評価した試験

日本人健康男性及び女性（30名、年齢20～44歳）を対象に、非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する標準的和朝食の影響を評価した。標準的和朝食（総カロリー約500 kcal）の摂食後又は絶食下（投与前10時間以上から投与後4時間）でグラゾプレビル PMF1製剤（100 mg、50 mg 錠×2）及びエルバスビル PMF2製剤（50 mg、50 mg 錠×1）を単回投与した。各投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。本試験に使用した製剤の組成は、FMI とグラゾプレビルは刻印を除いて同一、エルバスビルはフィルムコーティング剤の[redacted]と刻印を除いて同一であることから、本試験結果は FMI での食事の影響としての結果を示すと考えられる[資料5.3.1.1.5: 5172P078]。

<u>結果及び結論</u>：標準的和朝食の摂食後にグラゾプレビル及びエルバスビルを投与したとき、グラゾプレビルの曝露量は増加し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（食後／空腹時）はそれぞれ1.48（1.33，1.64）及び1.80（1.45，2.24）であった。グラゾプレビルの T_{max} は空腹時投与の2.50時間に対し、食後投与時では4.00時間に延長した。標準的和朝食の摂食後にグラゾプレビル及びエルバスビルを投与してもエルバスビルの曝露量に影響せず、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.02（0.91，1.14）及び0.99（0.87，1.13）であった。食事によるエルバスビルの T_{max} の中央値への影響は認められなかった。以上、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に対する食事の影響については、臨床的に意味はないと考えられた。これらの結果の臨床的な解釈は[2.7.1.3 項]に記載する。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発において、主要製剤の生物薬剤学的性質について評価した。

食事の影響に関する結論は、日本人健康被験者を対象とした食事の影響を評価した試験（MK-5172-078試験）に基づいた。また、胃酸抑制薬の影響は、MK-5172A の FDC 製剤を用いたファモチジン及び pantoprazole の影響を評価した試験（MK-5172-072試験）に基づき判断した。

2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティ

健康被験者を対象にグラゾプレビルの経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを評価した。MK-5172-040試験の結果から、グラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティは、25 mg 単回投与時、200 mg 単回投与時及び200 mg 反復投与時で、それぞれ約10%～17%、約15%～27%及び約20%～40%と推定された。また、MK-5172-007試験の結果から、グラゾプレビルの吸収率は少

Confidential

なくとも21%であると推定された。また、MK-5172-001試験の結果から、グラゾプレビルを用量漸増単回投与した際に、グラゾプレビルの曝露量は用量比例性を上回る増加を示した。これは、グラゾプレビルの初回通過時の肝取り込み及び／又は消失が飽和したためと考えられる。

健康被験者を対象にエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティを評価した。MK-8742-020試験の結果から、エルバスビルの絶対バイオアベイラビリティは、50 mg 単回投与時で約32%であった。また、MK-8742-001試験の結果から、エルバスビルの曝露量は5～100 mg の用量範囲で概して用量比例性を示したが、臨床用量を超える用量域（>100 mg）では、用量比例性を下回った[2.7.2.3.2.1.3 項]。これは、高用量ではエルバスビルの低い溶解性によって吸収が制限されているためと考えられる。

2.7.1.3.2　バイオアベイラビリティの比較／生物学的同等性

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発で使用した主要製剤は、グラゾプレビル及びエルバスビルの各 FFP 製剤、グラゾプレビル PMF1製剤、エルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビル／エルバスビルの配合剤である FDC 製剤である。各化合物の生物薬剤学的性質を理解し、適切な臨床用量を検討するため第Ⅰ相や用量設定試験で FFP 製剤を使用した。エルバスビル PMF2製剤は第Ⅰ相試験で認められた食事及び pH の影響を考慮して開発した。グラゾプレビルの PMF1製剤と FFP 製剤の間の差異は微量の[redacted]の有無という軽微な違いのみである。グラゾプレビル50 mg PMF1製剤及びエルバスビル50 mg PMF2製剤は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で使用し、グラゾプレビル100 mg PMF1製剤及びエルバスビル50 mg PMF2製剤は、いくつかの海外第Ⅰ相及び第Ⅱ/Ⅲ相試験で使用した[表 2.7.1-1]。また、グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤は主要な海外第Ⅲ相試験で使用した。製剤の挙動に影響しないと考えられる軽微な変更を行った製剤を除き、これら主要製剤中の各化合物の薬物動態の類似性をバイオアベイラビリティ比較試験3試験で確認した[図 2.7.1-1]。

グラゾプレビル PMF1製剤の組成は、微量の[redacted]（錠剤質量の[redacted]%相当）を除いた点を除き、FFP 製剤の組成と同じである。この軽微な変更はグラゾプレビルの薬物動態に影響しないと考えられた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で使用したグラゾプレビル50 mg PMF1製剤は、グラゾプレビル100 mg PMF1製剤のウェイトマルチプル製剤であり、これら2つの含量の製剤は類似した溶出プロファイルを示した[図 2.7.1-5] [GZR, 3.2.P.2.2 項]。エルバスビル50 mg PMF2製剤をグラゾプレビル100 mg FFP 製剤と併用投与したとき、エルバスビルの曝露量はエルバスビル50 mg FFP カプセル製剤をグラゾプレビル100 mg FFP 製剤と併用投与したときと同程度であった（MK-5172-045試験）[表 2.7.1-12]。これらの結果は、FFP 製剤を用いた第Ⅱ相試験（MK-5172-003、MK-5172-035及び MK-5172-038試験）の結果に基づいて選択した用量を、グラゾプレビル50 mg PMF1製剤及びエルバスビル50 mg PMF2製剤を用いて国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で評価することは妥当であることを示している。海外の試験で評価したグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg FDC 製剤を投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は、グラゾプレビル100 mg FFP 製剤＋エルバスビル50 mg PMF2製剤を投与した際の曝露量と同程度であった（MK-5172-055試験）。エルバスビルの FMI 製剤はフィルムコーティング剤の[redacted]の変

Confidential

更及び刻印を除き、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で使用した製剤と同一である。複数の試験液を用いた溶出試験の結果から、エルバスビル FMI 製剤は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いたエルバスビル PMF2製剤と同等の薬物動態を示すと考えられた[EBR, 3.2.P.2.2 項]。以上のことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を含む臨床開発に使用した主要製剤及び FMI 製剤間で類似していることが示された。

グラゾプレビル50 mg PMF1製剤の溶出性は、錠剤の[redacted]に影響する[redacted]に依存する[GZR, 3.2.P.2.2 項] [GZR, 3.2.P.2.3.4 項]。そこで、[redacted]が異なるグラゾプレビル50 mg PMF1製剤3ロットを製造し、その in vivo の挙動を相対的バイオアベイラビリティ比較試験で評価した（MK-5172-080試験）。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験用製剤の溶出プロファイルはこの3ロットの製剤が示す溶出プロファイルの変動範囲内である。その結果、これら製剤ロット間でのグラゾプレビルの薬物動態は類似しており、AUC、C_{max} 及び T_{max} と溶出率との間に変動傾向はみられないことが確認された。本試験の結果を踏まえ、溶出が最も遅いロットの溶出プロファイルに基づいて溶出性の規格（[redacted]分間の Q 値：[redacted]%）[3.2.P.5.6 項]を設定した。

表 2.7.1-12　臨床試験で評価したグラゾプレビル及びエルバスビル製剤投与時の薬物動態の比較

比較	化合物（投与量）	N	$AUC_{0-\infty}$		C_{max}		試験
			GMR (90% CI)	rMSE	GMR (90% CI)	rMSE	
EBR（PMF2製剤）／EBR（FFP 製剤）†	EBR (50)	12	0.93 (0.74, 1.18)	32.7‡	0.92 (0.70, 1.19)	36.6‡	MK-5172-045
高溶出率 GZR（PMF1製剤）／標準製剤	GZR (50)	23	0.99 (0.92, 1.06)	13.5‡	0.91 (0.77, 1.08)	33.0‡	MK-5172-080
低溶出率 GZR（PMF1製剤）／標準製剤	GZR (50)	20	0.98 (0.91, 1.05)	12.2‡	0.95 (0.79, 1.15)	34.6‡	MK-5172-080
GZR/EBR（FDC 製剤）／GZR（FFP 製剤）＋EBR（PMF2製剤）	GZR (100)	25	0.94 (0.84, 1.07)	0.215	0.94 (0.78, 1.12)	0.449	MK-5172-055
	EBR (50)	25	1.15 (1.04, 1.26)	0.229	1.18 (1.05, 1.33)	0.288	

† グラゾプレビル FFP 製剤と併用投与した。
‡ 被験者内変動係数（%）
GMR ：幾何平均比、rMSE：平均二乗誤差の平方根［rMSE×100は被験者内変動係数（%）の近似値を示す］
GZR：グラゾプレビル、EBR：エルバスビル

[資料5.3.1.2.3: 5172P045] [資料5.3.1.2.5: 5172P080] [資料5.3.1.2.4: 5172P055]

2.7.1.3.3　食事及び胃酸抑制薬の影響

2.7.1.3.3.1　食事の影響

グラゾプレビル及びエルバスビルの溶解性は低く、pH に依存するため、in vivo では製剤の溶出及び原薬の吸収に影響する因子が複合的に関連し、食事が両化合物の薬物動態に影響を及ぼす可能性があった。そこで、MK-5172-078試験では、主要な第Ⅲ相試験での用量設定及び推奨用法用量の妥当性を示すため、日本人健康被験者を対象にグラゾプレビル100 mg PMF1製剤及びエルバスビル50 mg PMF2製剤を併用投与したときの両化合物の薬物動態に対する食事（標準

Confidential

的和朝食）の影響を評価した。その結果、食事によりグラゾプレビルの AUC 及び C_{max} はそれぞれ1.48倍及び1.80倍に増加し、エルバスビルの AUC 及び C_{max} には影響しなかった[表 2.7.1-13]。これらの曝露量の変化は、AUC で設定したグラゾプレビルの変動許容区間（0.4, 5.0）及びエルバスビルの変動許容区間（0.5，2.0）から、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは食事に関係なく投与可能であると考えられた[2.7.2.1.3 項]。

その他、MK-5172-069試験、MK-5172-027試験及び MK-8742-018試験の3試験で、非日本人健康被験者を対象に、それぞれグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤、グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF2製剤を投与した際の薬物動態に対する標準的高脂肪食の影響を評価した。また、MK-5172-001試験及び MK-8742-001試験の2試験で、グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル FFP 製剤を投与した際の薬物動態に対する標準的高脂肪食の影響を探索的に評価した[表 2.7.1-13] 。製剤、食事の種類及び人種の異なる試験間で、グラゾプレビル及びエルバスビルに対する食事の影響は概して類似していた。標準的高脂肪食の摂取により、グラゾプレビルの曝露量は概して増加し、AUC よりも C_{max} で大きく増加した。MK-5172-078及び MK-5172-069試験の2試験で、グラゾプレビルの C_{max} がそれぞれ約1.8倍及び約2.8倍となり、食事によりグラゾプレビルの C_{max} に異なる影響がみられた。T_{max} は MK-5172-069試験（空腹時：3.0時間、食後：2.0時間）よりも MK-5172-078試験（空腹時：2.5時間、食後：4.0時間）で食後投与による大幅な延長が認められたが、この2試験間でグラゾプレビルの AUC に対する食事の影響は同程度であった（いずれも約1.5倍）。グラゾプレビルの薬物動態に対する食事の影響の程度は FFP 製剤と比較して PMF1製剤の方が大きかったが、上述したとおり、薬物動態の変動許容区間の範囲内であった。

MK-5172-069試験、MK-5172-078試験及び MK-8742-018試験の結果から、FDC 製剤及びエルバスビル PMF2製剤では、エルバスビルの曝露量は食事による影響はほとんどなかった。一方、MK-8742-001試験の結果から、エルバスビル FFP 製剤は PMF2製剤及び FDC 製剤と比較して食事によりエルバスビルの曝露量が大幅に減少した。したがって、エルバスビルに関しては、FFP 製剤から PMF2製剤及び FDC 製剤への変更により、食事の影響が軽減し、有効性を示すのに十分な曝露量が維持されることが確認された。

Confidential

表 2.7.1-13　グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する食事の影響

試験番号	用法用量（製剤）	N	GZR				EBR			
			$AUC_{0-\infty}$（食後／空腹時）		C_{max}（食後／空腹時）		$AUC_{0-\infty}$（食後／空腹時）		C_{max}（食後／空腹時）	
			GMR (90% CI)	rMSE	GMR (90% CI)	rMSE	GMR (90% CI)	rMSE	GMR (90% CI)	rMSE
MK-5172-078	GZR 100 mg（50 mg PMF1製剤×2）＋ EBR 50 mg（PMF2製剤）	30†	1.48 (1.33, 1.64)	0.237	1.80 (1.45, 2.24)	0.496	1.02 (0.91, 1.14)	0.248	0.99 (0.87, 1.13)	0.299
MK-5172-069	GZR/EBR 100 mg/50 mg（FDC 製剤）	25‡	1.54 (1.34, 1.76)	0.214	2.83 (2.16, 3.72)	0.567	0.89 (0.82, 0.97)	0.178	0.85 (0.77, 0.94)	0.204
MK-5172-027	GZR 100 mg（FFP 製剤）	10	1.11 (1.01, 1.21)	0.108	1.61 (0.99, 2.62)	0.589	--	--	--	--
MK-5172-001	GZR 50 mg（FFP 製剤）	6§	1.06 (0.58, 1.93)	0.468	1.19 (0.69, 2.04)	0.546	--	--	--	--
MK-8742-018	EBR 50 mg（PMF2製剤）	14‖	--	--	--	--	0.85 (0.67, 1.08)	0.317	0.90 (0.67, 1.20)	0.384
MK-8742-001	EBR 50 mg（FFP 製剤）	6	--	--	--	--	0.67 (0.44, 1.02)	0.430	0.56 (0.35, 0.89)	0.479

食事の影響は MK-5172-078試験では標準的和朝食を、それ以外の試験では高脂肪食を用いて検討した。
† グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の比較は空腹時 N=30、食後 N=29
‡ グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の比較は空腹時 N=17、食後 N=22、グラゾプレビル及びエルバスビルの C_{max} の比較は空腹時 N=25、食後 N=26
§ グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の比較は空腹時 N=6、食後 N=3
‖ エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の比較は空腹時 N=13、食後 N=12、エルバスビルの C_{max} の比較は空腹時 N=14、食後 N=12
GMR：幾何平均比、rMSE：平均二乗誤差の平方根［rMSE×100は被験者内変動係数（%）の近似値を示す］
GZR：グラゾプレビル、EBR：エルバスビル

[資料5.3.1.1.5: 5172P078] [資料5.3.1.1.3: 5172P069] [資料5.3.1.1.1: 5172P027] [資料5.3.3.1.1: 5172P001] [資料5.3.1.1.7: 8742P018] [資料5.3.3.1.5: 8742P001]

Confidential

2.7.1.3.3.2　　胃酸抑制薬の影響

グラゾプレビル及びエルバスビルの溶解性は pH 依存的であることから、胃内 pH に関係なく経口バイオアベイラビリティを最大化して溶解性による制限を軽減するため、グラゾプレビル PMF1製剤、エルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤は[redacted]を用いて開発した。MK-5172-072試験では、作用機序の異なる2種類の胃酸抑制薬として、ファモチジン（ヒスタミン H2受容体阻害剤）及び pantoprazole（プロトンポンプ阻害剤）を用いてグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤の相対的バイオアベイラビリティの変化を評価した。ファモチジン又は pantoprazole とグラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤を併用投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルのいずれも非併用時と比較して曝露量にはほとんど変化はみられなかった（差は12%以下）[表 2.7.1-14]。これらの変化は、グラゾプレビル（0.4，5.0）及びエルバスビル（0.5，2.0）の変動許容区間の範囲内にあり[2.7.2.1.3 項]、臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。本試験では、空腹時（pH 2未満）、ファモチジン投与時（pH 約5～7）[資料5.4: 16]及び pantoprazole 投与時（pH 約3～5）[資料5.4: 17]の広範な胃内 pH の条件下でグラゾプレビル及びエルバスビルの投与が評価されたと考えられるが、グラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に意味のある影響が認められなかったことから、胃酸抑制薬による胃内 pH の変化は吸収に影響しないことが支持された。総合的な生物薬剤学的データより、臨床試験で使用した主要製剤でのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態は類似すると考えられ、グラゾプレビル及びエルバスビル FMI 製剤は胃酸抑制薬の併用を制限せずに投与が可能であると考えられた。

MK-5172-027試験及び MK-5172-045試験で、それぞれグラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF2製剤を用い、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対するファモチジンの影響を評価した。その結果は MK-5172-072試験と一貫しており、胃酸抑制薬はグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態のいずれにも臨床的に意味のある影響はないと考えられた。MK-8742-005試験はエルバスビル FFP 製剤（[redacted]）による評価で、ファモチジン併用によりエルバスビルの顕著な曝露量減少が認められた。そのため、エルバスビルの[redacted]製剤の開発が進められた。MK-5172-045試験（エルバスビル PMF2製剤）及び MK-5172-072試験（グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤）では[redacted]製剤を用いて評価され、エルバスビルの薬物動態への pH による影響はないことが明らかになった。

Confidential

表 2.7.1-14　グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する胃酸抑制薬の影響

試験番号	用法用量（製剤）	胃酸抑制薬	N	GZR				EBR			
				$AUC_{0-\infty}$（胃酸抑制薬併用／胃酸抑制薬非併用）		C_{max}（胃酸抑制薬併用／胃酸抑制薬非併用）		$AUC_{0-\infty}$（胃酸抑制薬併用／胃酸抑制薬非併用）		C_{max}（胃酸抑制薬併用／胃酸抑制薬非併用）	
				GMR (90% CI)	CV%	GMR (90% CI)	CV%	GMR (90% CI)	CV%	GMR (90% CI)	CV%
MK-5172-072	GZR/EBR 100 mg/50 mg（FDC 製剤）	ファモチジン	16‡	1.10 (0.95, 1.28)	23.1	0.89 (0.71, 1.11)	34.4	1.05 (0.92, 1.18)	18.6	1.11 (0.98, 1.26)	19.3
	GZR/EBR 100 mg/50 mg（FDC 製剤）	Pantoprazole	16§	1.12 (0.96, 1.30)	21.9	1.10 (0.89, 1.37)	31.5	1.05 (0.93, 1.18)	16.5	1.02 (0.92, 1.14)	15.4
MK-5172-027	GZR 100 mg（FFP 製剤）	ファモチジン	10	1.22 (1.03, 1.44)	20.4	1.63 (1.23, 2.16)	34.6	--	--	--	--
MK-5172-045	EBR 50 mg†（PMF2製剤）		12	--	--	--	--	0.91 (0.74, 1.12)	28.8	0.93 (0.74, 1.17)	31.9
MK-8742-005	EBR100 mg（FFP 製剤）		10	--	--	--	--	0.42 (0.33, 0.53)	28.3	0.35 (0.27, 0.47)	34.9

† グラゾプレビル FFP 製剤と併用投与した。
‡ グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比較は非併用時 N=16、併用時 N=14
§ グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比較は非併用時 N=16、併用時 N=12
GMR：幾何平均比、CV%：被験者内変動係数（%）
GZR：グラゾプレビル、EBR：エルバスビル

[資料5.3.1.1.4: 5172P072] [資料5.3.1.1.1: 5172P027] [資料5.3.1.2.3: 5172P045] [資料5.3.1.1.4: 5172P072][資料5.3.1.1.6: 8742P005]

Confidential

2.7.1.4　結論

本項では、in vitro 及び in vivo 試験の結果から、グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学的特性に関する結論をまとめた。

1) グラゾプレビルは BCS クラス2、エルバスビルは BCS クラス4の化合物である。グラゾプレビル及びエルバスビルの溶解性／溶出性による吸収の制限を改善するため、両薬の[redacted]を用いて開発した。
2) FMI 製剤を含めて臨床開発におけるグラゾプレビル及びエルバスビルのすべての主要製剤の挙動は類似している。
3) 健康被験者におけるグラゾプレビル25及び200 mg 投与時の経口バイオアベイラビリティは約10%～40%の範囲である。エルバスビル50 mg 投与時の経口バイオアベイラビリティは約32%である。
4) グラゾプレビル+エルバスビルを食後投与すると絶食下投与時と比較してグラゾプレビルの曝露量は増加し（AUC で約1.5倍、C_{max} で約1.8倍に増加）、エルバスビルの曝露量には影響しなかった。グラゾプレビルの曝露量の変化は変動許容区間の範囲内であることから、食事により臨床的に意味のある影響はないと考える。したがって、グラゾプレビル+エルバスビルは食事に関係なく投与できる。
5) グラゾプレビル／エルバスビル FDC 製剤及びエルバスビル PMF2製剤を胃酸抑制薬と併用投与しても、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に臨床的に意味のある影響はなかった。したがって、グラゾプレビル及びエルバスビルは胃内 pH を調整する薬物と制限なく併用投与することができる。

Confidential

2.7.1.5　付録

付録 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験で使用した製剤

試験番号	相	試験内容	化合物	製剤		
				種類	含有量 (mg)	製剤コード（ロット番号）
HCV 非感染被験者を対象とした第 I 相試験						
MK-5172-001	I	GZR 単回及び反復投与用量漸増薬物動態	GZR	FFP 製剤	1	[redacted]
					10	[redacted]
					100	[redacted]
MK-5172-002	I	GZR 製剤のバイオアベイラビリティ比較	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
				Formulation 002	200	[redacted]
				Formulation 003	200	[redacted]
				Formulation 004	200	[redacted]
MK-5172-006	I	GZR のリトナビルとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-007	I	GZR 臨床 ADME	GZR	LFC 製剤	50	[redacted]
MK-5172-008	I	GZR 製剤のバイオアベイラビリティ比較	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
				PMF 005製剤	150	[redacted]
				PMF 006製剤	200	[redacted]
MK-5172-009	I	日本人健康被験者における GZR 薬物動態	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-013	I	肝機能障害者における GZR 薬物動態	GZR	FFP 製剤	25	[redacted]
					100	[redacted]
MK-5172-014	I	GZR 薬物動態への年齢／性別の影響	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-023	I	GZR の GS-5885（レジパスビル）との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-026	I	GZR のテノホビル、ラルテグラビルとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-027	I	GZR 薬物動態への食事及び pH 調整薬の影響	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-029	I	GZR のリトナビルブースト下における HIV プロテアーゼ阻害薬（アタザナビル、ロピナビル、ダルナビル）との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-030	I	GZR のメサドン、ブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-031	I	GZR のリファンピン、エファビレンツとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-032	I	GZR のミダゾラム、アトルバスタチン、ピタバスタチンとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-036	I	GZR の BMS-790052（ダクラタスビル）との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-040	I	GZR の絶対バイオアベイラビリティ	GZR	FFP 製剤	25	[redacted]
					100	[redacted]
				IV、[^{14}C]標識	--	[redacted]

Confidential

付録 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験で使用した製剤（続き）

試験番号	相	試験内容	化合物	製剤		
				種類	含有量 (mg)	製剤コード（ロット番号）
MK-5172-042	I	中国人健康被験者における GZR 薬物動態	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-045	I	EBR 製剤のバイオアベイラビリティ比較	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
				PMF1製剤	50	[redacted]
				PMF2製剤	50	[redacted]
			GZR/EBR	FDC1製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-046	I	GZR と経口避妊剤との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-049	I	GZR TQT	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-050	I	腎機能障害者における GZR 及び EBR の薬物動態	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-053	I	GZR 及び EBR のリルピビリンとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-5172-054	I	GZR 及び EBR のロスバスタチン、プラバスタチンとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-5172-055	I	GZR 及び EBR 製剤のバイオアベイラビリティ比較	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
			GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-056	I	GZR 及び EBR のリン吸着剤（酢酸カルシウム、セベラマー塩酸塩）との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-057	I	GZR 及び EBR のドルテグラビルとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-5172-063	I	GZR 及び EBR のソホスブビルとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-069	I	GZR 及び EBR の薬物動態への食事の影響	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-070	I	GZR のモンテルカストとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-072	I	GZR 及び EBR への胃酸抑制薬の影響	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-073	I	GZR 及び EBR の免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸、プレドニゾン）との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-076	I	GZR 及び EBR のアトルバスタチンとの薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-078	I	日本人における GZR 及び EBR への食事の影響	GZR	PMF1製剤	50	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-080	I	異なる溶出率の GZR 50 mg のバイオアベイラビリティ比較	GZR	PMF1製剤	50	[redacted]
MK-5172-081	I	GZR 及び EBR のテノホビル及びスタリビルド®配合錠との薬物相互作用	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]

Confidential

付録 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験で使用した製剤（続き）

試験番号	相	試験内容	化合物	製剤		
				種類	含有量 (mg)	製剤コード（ロット番号）
MK-8742-001	I	EBR 単回及び反復投与用量漸増薬物動態	EBR	FFP 製剤	1	[redacted]
					10	
					100	
MK-8742-003	I	EBR のケトコナゾールとの薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-004	I	EBR 薬物動態への年齢／性別の影響	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-005	I	EBR への胃酸抑制薬の影響	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-006	I	EBR の28日間安全性	EBR	FFP 製剤	10	
MK-8742-008	I	EBR の GZR との薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	
			GZR	FFP 製剤	100	
MK-8742-009	I	肝機能障害者における EBR の薬物動態	EBR	FFP 製剤	10	
MK-8742-010	I	EBR のメサドンとの薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-011	I	EBR のリファンピンとの薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-013	I	EBR の経口避妊剤との薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-014	I	EBR の臨床 ADME	EBR	粉末、[^{14}C] 標識溶液	50	[redacted]
MK-8742-015	I	EBR TQT	EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-8742-016	I	EBR のテノホビル、ラルテグラビル、エファビレンツとの薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-017	I	EBR のリトナビルブースト下における HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ロピナビル、ダルナビル）との薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-8742-018	I	EBR の薬物動態への食事の影響	EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-8742-020	I	EBR の絶対バイオアベイラビリティ	EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
				IV, [^{13}C, ^{15}N]標識	－	
MK-8742-021	I	EBR のブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用	EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-8742-023	I	EBR のジゴキシンとの薬物相互作用	EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-7009-050	I	日本人健康被験者における EBR 薬物動態	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-2748-004	I	EBR の MK-2748との薬物相互作用	EBR	FFP 製剤	10	[redacted]
MK-3682-007	I	GZR 及び EBR の MK-3682との薬物相互作用	GZR	PMF1製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	
MK-3682-008	I	GZR の MK-3682、MK-8408との薬物相互作用	GZR	PMF1製剤	100	[redacted]
MK-8408-004	I	GZR の MK-8408との薬物相互作用	GZR	PMF1製剤	100	[redacted]
MK-8325-015	I	GZR の MK-8325との薬物相互作用	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]

Confidential

付録 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験で使用した製剤（続き）

試験番号	相	試験内容	化合物	製剤		
				種類	含有量 (mg)	製剤コード（ロット番号）
HCV 感染患者を対象とした試験						
MK-5172-004	I	HCV 感染患者における GZR 反復投与の薬物動態	GZR	FFP 製剤	10	[redacted]
					100	
MK-8742-002	I	HCV 感染患者における EBR 反復投与の薬物動態	EBR	FFP 製剤	1	[redacted]
					10	
					100	
MK-5172-003	II	未治療患者における Peg-IFN 及び RBV との併用による GZR の用量設定	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-012	II	GT2及び GT3の未治療患者における Peg-IFN 及び RBV との併用による GZR の用量設定	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-035	II	GZR＋EBR±RBV の有効性／安全性	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	
				PMF2製剤	50	
				PMF1製剤§	50	
			GZR/EBR	FDC1製剤§	100/50	
MK-5172-038	II	未治療患者における Peg-IFN 及び RBV との併用による GZR の用量設定	GZR	FFP 製剤	25	[redacted]
				FFP 製剤	50	
				FFP 製剤	100	
MK-5172-039	II	GZR+RBV の有効性／安全性	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
MK-5172-047	II	GT 2,4,5及び6の未治療患者における RBV 併用／非併用時 GZR±EBR の有効性／安全性	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	
MK-5172-048	II	前治療無効患者における GZR+EBR+RBV の有効性／安全性	GZR	FFP 製剤	100	[redacted]
			EBR	FFP 製剤	10	
MK-5172-074	II	未治療患者における GZR/EBR+SOF の有効性／安全性	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-052	II/III	CKD を有する患者における GZR/EBR の有効性／安全性	GZR	PMF1製剤	100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	
			GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	

Confidential

付録 2.7.1-1　グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験で使用した製剤（続き）

試験番号	相	試験内容	化合物	製剤		
				種類	含有量 (mg)	製剤コード（ロット番号）
MK-5172-058	Ⅱ/Ⅲ	日本人 HCV 患者における GZR+EBR の有効性／安全性	GZR	PMF1製剤	50	Part 1: [redacted] Part 2: [redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	Part 1: [redacted] Part 2: [redacted]
MK-5172-059	Ⅱ/Ⅲ	進行性肝硬変及び CP-B の患者における GZR/EBR の有効性／安全性	GZR	PMF1製剤	25	[redacted]
					100	[redacted]
			EBR	PMF2製剤	50	[redacted]
MK-5172-060	Ⅲ	未治療患者における GZR/EBR の有効性／安全性	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-061	Ⅲ	未治療 HIV 重複感染患者における GZR/EBR の有効性／安全性	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]
MK-5172-068	Ⅲ	前治療無効患者における GZR/EBR の有効性／安全性	GZR/EBR	FDC 製剤	100/50	[redacted]

† 放射能標識した原薬のロット番号
‡ 早期に中止した試験
§ 試験で使用されなかった
‖ CSR に記載のロット番号[redacted]に相当する
¶ CSR に記載のロット番号[redacted]に相当する

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-002	To assess the in vivo performance of 3 formulations of GZR relative to the fit-for-purpose tablet formulation of GZR.	Open-label, randomized, crossover	6 x 100 mg GZR tablet SD (FFP)	GZR	1	24	1.85 (1.15, 2.97)	3.00 (2.00, 6.00)	24	7.35 (5.28, 10.2)	26.31 (31.12)	-	-	-	-	-
			3 x 200 mg GZR tablet SD (Formulation 002)		1	24	0.783 (0.486, 1.26)	4.00 (2.00, 8.00)	24	4.15 (2.98, 5.76)	28.66 (32.18)	-	-	0.42 (0.29, 0.62)	0.56 (0.45, 0.71)	Formulation 002/FFP
			3 x 200 mg GZR tablet SD (Formulation 003)		1	24	0.0945 (0.0587, 0.152)	4.00 (1.50, 12.00)	24	1.08 (0.778, 1.50)	28.06 (24.27)	-	-	0.05 (0.03, 0.08)	0.15 (0.12, 0.18)	Formulation 003/FFP
			3 x 200 mg GZR capsule SD (Formulation 004)		1	24	0.198 (0.123, 0.319)	4.00 (1.50, 6.00)	23	1.70 (1.22, 2.37)	28.31 (26.95)	-	-	0.11 (0.07, 0.16)	0.23 (0.18, 0.29)	Formulation 004/FFP
MK-5172-008	To compare GZR PK of 2 formulations versus the FFP formulation	Open-label, randomized	4 x 150 mg GZR tablet SD (Formulation 005)	GZR	1	27	2.51 (1.81, 3.47)	3.50 (1.00, 5.01)	27	9.29 (6.80, 12.7)	23.39 (40.17)	-	-	1.35 (100; 1.83)	1.21 (0.97; 1.51)	Formulation 005/FFP
			3x 200 mg GZR tablet SD (Formulation 006)		1	27	0.971 (0.712, 1.32)	3.00 (1.50, 5.00)	26	4.30 (3.28, 5.64)	26.25 (47.50)	-	-	0.52 (0.39; 0.70)	0.56 (0.45; 0.70)	Formulation 006/FFP
			6 x 100 mg GZR tablet SD (FFP)		1	26	1.86 (1.25, 2.75)	3.25 (1.00, 5.00)	25	7.68 (5.53, 10.7)	25.15 (42.96)	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-045	1- To evaluate the plasma PK and relative bioavailability of 2 EBR formulations (PMF1, PMF2) and a GZR/EBR fixed dose combination formulation (FDC1) 2- To evaluate the effect of famotidine on plasma PK of EBR PMF1 and PMF2, and of GZR/EBR FDC1	Open-label, randomized, crossover	1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 5 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD	GZR	1	12	0.0306 (50.8)‡	1.75 (1.00, 6.00)	12	0.555 (43.0)‡	35.7 ± 13.9§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 mg EBR tablet (PMF1) SD		1	12	0.0276 (47.5)‡	1.75 (1.00, 6.00)	11	0.517 (39.9)‡	36.8 ± 14.7§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 mg EBR tablet (PMF1) SD+20 mg famotidine		1	13	0.0327 (65.3)‡	1.00 (0.50, 6.00)	13	0.549 (30.4)‡	33.5 ± 9.79§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 5 x 10 mg EBR capsules (FFP)		1	12	0.0274 (80.4)‡	2.51 (1.50, 6.00)	11	0.516 (56.2)‡	26.1 ± 8.78§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 mg EBR tablet (PMF2) SD		1	12	0.0386 (80.0)‡	2.00 (1.00, 6.00)	12	0.506 (64.7)‡	26.1 ± 8.13§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 mg EBR tablet (PMF2) SD + 20 mg famotidine		1	12	0.0475 (48.3)‡	1.74 (1.00, 6.00)	12	0.562 (52.8)‡	28.7 ± 12.7§	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-045	1- To evaluate the plasma PK and relative bioavailability of 2 EBR formulations (PMF1, PMF2) and a GZR/EBR fixed dose combination formulation (FDC1) 2- To evaluate the effect of famotidine on plasma PK of EBR PMF1 and PMF2, and of GZR/EBR FDC1	Open-label, randomized, crossover	1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 5 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD	GZR	1	25	0.0341 (0.271, 0.0430)	3.00 (1.00, 6.00)	25	0.606 (0.492, 0.745)	36.1 ± 10.1§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR /50 mg EBR tablet (FDC1) SD		1	25	0.0353 (0.0265, 0.0471)	2.00 (0.50, 6.02)	24	0.591 (0.479, 0.729)	36.7 ± 13.2§	-	-	1.03 (0.84, 1.27)	0.98 (0.87, 1.10)	(GZR/EBR FDC1)/(GZR FFP+ EBR FFP)
			1 x 100 mg GZR/ 50 mg EBR tablet (FDC1) SD+20 mg famotidine		1	25	0.0427 (0.0323, 0.0565)	3.00 (0.50, 6.00)	25	0.678 (0.560, 0.821)	33.5 ± 7.88§	-	--	1.21 (1.07, 1.37)	1.15 (1.03, 1.27)	Famotidine + (GZR/EBR FDC1)/(GZR/EBR FDC1)
														1.25 (1.03, 1.53)	1.12 (1.01, 1.24)	Famotidine + (GZR/EBR FDC1)/(GZR FFP+EBR FFP)
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 5 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD	EBR	1	12	0.167 (0.132, 0.212)	4.00 (3.00, 4.01)	12	3.17 (2.50, 4.03)	18.7 ± 1.22§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 EBR mg tablet (PMF1) SD		1	13	0.0834 (0.0694, 0.100)	4.00 (3.50, 8.00)	13	1.81 (1.58, 2.08)	19.8 ± 1.93§	-	-	0.50 (0.40; 0.62)	0.57 (0.47, 0.70)	(GZR FFP+EBR PMF1)/(GZR+EBR FFP)

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}[†] (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$[‡] (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-045	1- To evaluate the plasma PK and relative bioavailability of 2 EBR formulations (PMF1, PMF2) and a GZR/EBR fixed dose combination formulation (FDC1) 2- To evaluate the effect of famotidine on plasma PK of EBR PMF1 and PMF2, and of GZR/EBR FDC1	Open-label, randomized, crossover	1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 EBR mg tablet (PMF1) SD+20 mg famotidine	EBR	1	13	0.113 (0.0893, 0.142)	4.00 (2.00, 6.00)	13	2.32 (1.95, 2.76)	19.2 ± 1.78[§]	-	-	0.67 (0.53, 0.86)	0.73 (0.59, 0.91)	Famotidine+(GZR FFP+EBR PMF1)/(GZR FFP+EBR FFP)
														1.35 (1.09, 1.68)	1.28 (1.09, 1.50)	Famotidine+(GZR FFP+EBR PMF1)/(GZR FP+EBR PMF1)
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 5 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD		1	12	0.112 (0.0824, 0.152)	3.75 (3.01, 4.00)	12	2.11 (1.55, 2.87)	18.5 ± 2.31[§]	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 mg EBR tablet (PMF2) SD		1	12	0.102 (0.0837, 0.125)	3.50 (2.00, 6.00)	12	1.97 (1.56, 2.50)[‡]	19.0 ± 3.08[§]	-	-	0.92 (0.70, 1.19)	0.93 (0.74, 1.18)	(GZR FFP+EBR PMF2)/(GZR FFP+EBR FFP)
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 1 x 50 mg EBR tablet (PMF2) SD+20 mg famotidine		1	12	0.0955 (0.0744, 0.123)	3.50 (3.00, 4.00)	12	1.79 (1.40, 2.30)	18.9 ± 3.86[§]	-	-	0.85 (0.64; 1.13)	0.85 (0.67; 1.08)	Famotidine+(GZR FFP+EBR PMF2)/(GZR FFP+EBR FFP)
														0.93 (0.74, 1.17)	0.91 (0.74, 1.12)	Famotidine+(GZR FFP+EBR PMF2)/(GZR FFP+EBR PMF2)

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-045	1- To evaluate the plasma PK and relative bioavailability of 2 EBR formulations (PMF1, PMF2) and a GZR/EBR fixed dose combination formulation (FDC1) 2- To evaluate the effect of famotidine on plasma PK of EBR PMF1 and PMF2, and of GZR/EBR FDC1	Open-label, randomized, crossover	1 x 100 mg GZR tablet (FFP) + 5 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD	EBR	1	25	0.138 (0.120, 0.158)	4.00 (3.00, 8.00)	25	2.64 (2.25, 3.10)	19.3 ± 1.93§	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR /50 mg EBR tablet (FDC1) SD		1	25	0.0771 (0.0625, 0.0952)	4.00 (3.00, 6.02)	25	1.75 (1.44, 2.12)	19.9 ± 2.48§	-	-	0.56 (0.46, 0.68)	0.66 (0.57; 0.77)	(GZR/EBR FDC1)/(GZR FFP+ EBR FFP)
			1 x 100 mg GZR /50 mg EBR tablet (FDC1) SD+20 mg famotidine		1	25	0.116 (0.100, 0.134)	4.00 (3.00, 6.00)	25	2.39 (2.08, 2.74)	19.0 ± 2.06§	-	-	0.84 (0.73, 0.96)	0.90 (0.80, 1.02)	Famotidine + (GZR/EBR FDC1)/(GZR FFP+EBR FFP)
														1.50 (1.32, 1.70)	1.37 (1.23, 1.51)	Famotidine + (GZR/EBR FDC1)/(GZR/EBR FDC1)

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-055	To compare the PK profiles of GZR and EBR following a single-dose FDC GZR/EBR	open-label, randomized, partial-replicate, crossover	1 x 100 mg GZR/50 mg EBR (FDC) SD	GZR	1	25	0.023 (0.0180, 0.0292)	2.00 (1.00, 6.00)	16	0.367 (0.316, 0.479)	26.86 (28.8)	-	-	0.94 (0.78, 1.12)	0.94 (0.84, 1.07)	(GZR/EBR FDC)/(GZR FFP+EBR PMF2)
			1 x 100 mg GZR (FFP)+1 x 50 mg EBR (PMF2) SD		1	49‖	0.0246 (0.0201, 0.0298)	2.00 (0.50, 6.00)	34	0.417 (0.341, 0.498)	27.79 (36.9)	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR (FDC) SD	EBR	1	25	0.125 (0.112, 0.140)	3.50 (3.00, 6.00)	25	2.20 (1.94, 2.49)	16.39 (13.7)	-	-	1.18 (1.05, 1.33)	1.15 (1.04, 1.26)	(GZR/EBR FDC)/(GZR FFP+EBR PMF2)
			1 x 100 mg GZR (FFP)+1 x 50 mg EBR (PMF2) SD		1	49‖	0.106 (0.095, 0.118)	4.00 (3.00, 4.00)	49	1.91 (1.68, 2.20)	16.37 (17.0)	-	-	-	-	-
MK-5172-080	To compare GZR PK profiles from tablet formulations of three different dissolution rates	open-label, randomized, crossover	1 x 50 mg GZR, target dissolution rate	GZR	1	23	0.0154 (0.0123, 0.0192)	2.00 (1.00, 6.00)	23	0.262 (0.220, 0.313)	35.86 (39.2)	-	-	-	-	-
			1 x 50 mg GZR, fast dissolution rate		1	23	0.0140 (0.0110, 0.0178)	3.00 (1.00, 5.00)	23	0.259 (0.220, 0.306)	37.45 (41.2)	-	-	0.91 (0.77, 1.08)	0.99 (0.92, 1.06)	Fast/Target
			1 x 50 mg GZR, slow dissolution rate		1	20	0.0146 (0.0115, 0.0185)	2,50 (1.00, 5.00)	20	0.257 (0.211, 0.313)	39.26 (33.0)	-	-	0.95 (0.79, 1.15)	0.98 (0.91, 1.05)	Slow/Target

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-040	To estimate the absolute bioavailability of single and multiple doses of MK-5172 using [^{14}C] microdosing and to obtain preliminary plasma PK data for single and multiple oral dose of MK-5172 and IV microdose of [^{14}C] MK-5172	Open-label, 3-period, fixed-sequence	2 x 100 mg GZR tablet (FFP) SD	GZR	1	6	0.252 (0.148, 0.428)	3.37 (2.00, 5.00)	6	1.72 (1.17, 2.51)	32.05 (26.11)	-	-	-	-	-
			2 x 100 mg GZR tablet (FFP) QD		7	6	0.712 (0.306, 1.66)	2.50 (2.00, 3.75)	6	-	28.10 (25.95)	-	-	-	-	-
			1 x 25 mg GZR tablet (FFP) SD		1	6	0.00528 (0.00258, 0.0108)	1.75 (1.00, 3.50)	6	0.138 (0.0882, 0.215)	50.61 (19.75)	-	-	-	-	-
			100 μg [^{14}C]GZR SD (IV) microdose+200 mg GZR PO SD; co-primary analysis 1		1	6	0.00312 (0.00194, 0.00500)¶	-	6	0.00315 (0.00251, 0.00394)	22.25 (37.07)	41.5 (33.1, 51.9)	565 (397, 803)	-	-	-
			100 μg [^{14}C]GZR SD (IV) microdose+200 mg GZR PO QD; co-primary analysis 1		7	6	0.00319 (0.00217, 0.00469)¶	-	6	0.00333 (0.00250, 0.00444)	25.56 (38.54)	39.2 (29.4, 52.2)	567 (387, 831)	-	-	-
			100 μg [^{14}C]GZR SD (IV) microdose+25 mg GZR PO SD; co-primary analysis 1		1	6	0.00284 (0.00156, 0.00516)¶	-	6	0.00325 (0.00236, 0.00447)	61.41 (19.64)	40.1 (29.2, 55.2)	2120 (1450, 3100)	-	-	-

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-040	To estimate the absolute bioavailability of single and multiple doses of GZR using [14C]-labeled microdosing and to obtain preliminary plasma PK data for single and multiple oral dose of GZR and IV microdose of [14C] GZR	Open-label, 3-period, fixed-sequence	100 μg [14C]GZR SD (IV)+ 200 mg GZR PO SD co-primary analysis 2	GZR	1	-	-#	-	6	0.00578 (0.00490, 0.00680)	22.25 (37.07)	22.6 (19.2, 26.6)	168 (107, 263)	-	-	-
			100 μg [14C]GZR SD (IV)+ 200 mg GZR PO QD; co-primary analysis 2		7	-	-#	-	6	0.00596 (0.00503, 0.00707)	25.56 (38.54)	21.9 (18.4, 25.9)	177 (131, 239)	-	-	-
			100 μg [14C]GZR SD (IV) microdose+ 25 mg GZR PO SD; co-primary analysis 2		1	-	-#	-	6	0.00575 (0.00474, 0.00698)	61.41 (19.64)	22.7 (18.7, 27.5)	677 (518, 884)	-	-	-
MK-8742-020	To estimate the absolute bioavailability of a single oral dose of EBR and to obtain plasma PK data for a single oral dose of EBR and IV microdose of [13C], [15N] EBR	Open label	100 μg [13C], [15N] EBR SD (IV) microdose+ 50 mg EBR PO SD	EBR	1	6	0.188 (0.131, 0.270)	3.87 (2.01, 4.25)	6	3.18 (2.19, 4.62)	17.68 (9.31)	-	-	-	-	-
				[13C], [15N]-EBR			0.0126 (0.0108, 0.0147)	-	6	0.0212 (0.0162, 0.0276)	17.15 (17.66)	5.78 (25.3) ‡	121 (14.6) ‡	-	-	-

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-078	To assess the effect of a standard Japanese breakfast on the PK of GZR and EBR following a single oral dose of GZR + EBR in healthy Japanese subjects	Randomized, open-label, two-period, crossover	2 x 50 mg GZR PMF1 + 1 x 50 mg EBR PMF2 SD fed	GZR	1	30	0.0957 (0.0756, 0.121)	4.00 (1.00, 6.00)	29	1.15 (1.03, 1.28)	30.62 (28.83)	-	-	1.80 (1.45, 2.24)	1.48 (1.33, 1.64)	Fed/Fasted
			2 x 50 mg GZR PMF1 + 1 x 50 mg EBR PMF2 SD fasted	GZR	1	30	0.0532 (0.0402, 0.705)	2.50 (1.00, 6.00)	30	0.776 (0.668, 0.901)	27.02 (43.52)	-	-	-	-	-
			2 x 50 mg GZR PMF1 + 1 x 50 mg EBR PMF2 SD fed	EBR	1	30	0.120 (0.107, 0.134)	4.00 (2.00, 6.00)	30	2.33 (2.09, 2.60)	18.16 (9.77)	-	-	0.99 (0.87, 1.13)	1.02 (0.91, 1.14)	Fed/Fasted
			2 x 50 mg GZR PMF1 + 1 x 50 mg EBR PMF2 SD fasted	EBR	1	30	0.121 (0.101, 0.144)	4.00 (2.50, 4.00)	30	2.29 (1.95, 2.69)	18.33 (10.17)	-	-	-	-	-
MK-5172-069	To assess the effect of a high fat meal on the PK of GZR and EBR following a single dose of GZR/EBR FDC	open-label, randomized, two-period, crossover	1 x 100 mg GZR/50 mg EBR FDC SD, fed	GZR	1	26	0.0871 (0.0682, 0.111)	2.00 (1.00, 6.00)	22	0.742 (0.653, 0.882)	30.98 (23.3)	-	-	2.83 (2.16, 3.72)	1.54 (1.34, 1.76)	Fed/Fasted
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR FDC SD, fasted		1	25	0.0308 (0.0237, 0.0398)	3.00 (1.00, 6.00)	17	0.548 (0.392, 0.623)	35.80 (35.6)	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR FDC SD, fed	EBR	1	26	0.108 (0.0964, 0.121)	3.00 (1.50, 6.00)	25	2.06 (1.80, 2.35)	17.79 (13.5)	-	-	0.852 (0.772, 0.941)	0.891 (0.817, 0.971)	Fed/Fasted
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR FDC SD, fasted		1	25	0.128 (0.111, 0.145)	3.50 (2.00, 4.00)	25	2.30 (2.02, 2.63)	17.72 (12.2)	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-8742-018	To assess the effect of a high-fat meal on the PK of EBR in the PMF2 tablet formulation	open-label, randomized, crossover	1 x 50 mg EBR tablet (PMF2) SD, fed	EBR	1	12	0.0762 (0.0529, 0.110)	3.50 (1.50, 12.00)	12	1.57 (1.13, 2.18)	19.4 (14.1)	-	-	0.90 (0.67, 1.20)	0.85 (0.67, 1.08)	Fed/Fasted
			1 x 50 mg EBR tablet (PMF2) SD, fasted		1	14	0.0848 (0.0668, 0.108)	3.50 (2.00, 4.00)	13	1.85 (1.45, 2.35)	18.7 (8.1)	-	-	-	-	-
MK-5172-027	To evaluate the effect of famotidine and of a high-fat breakfast on the plasma PK of GZR	Open-label, partial crossover	1 x 100 mg GZR tablet (FFP) SD, fed	GZR	1	10	0.072 (0.0467; 0.111)	2.50 (1.50; 6.00)	10	0.706 (0.448; 1.11)	25.39 (18.03)	-	-	1.61 (0.99; 2.62)	1.11 (1.01; 1.21)	Fed/Fasted
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) SD, fasted		1	10	0.0448 (0.0235; 0.0854)	1.77 (1.00; 6.00)	10	0.637 (0.397; 1.02)	24.02 (26.23)	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR tablet (FFP) SD+20 mg famotidine, fasted		1	10	0.0729 (0.0369; 0.144)	1.25 (0.50; 2.03)	10	0.776 (0.446; 1.35)	23.66 (32.10)	-	-	1.63 (1.23; 2.16)	1.22 (1.03; 1.44)	GZR+ Famotidiine/ GZR
MK-8742-005	To assess the effect of famotidine on the plasma PK of EBR (FFP)	Open-label, fixed-sequence	10 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD	EBR	1	10	0.216 (0.150, 0.310)	3.25 (2.00, 4.01)	10	3.77 (2.90, 4.90)	17.07 (23.03)	-	-	-	-	-
			10 x 10 mg EBR capsules (FFP) SD+ 20 mg famotidine		1	10	0.0762 (0.0546, 0.106)	4.00 (3.50, 4.00)	10	1.57 (1.25, 1.99)	17.75 (34.55)	-	-	0.35 (0.27, 0.47)	0.42 (0.33, 0.53)	EBR+ Famotidine/ EBR

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-072	To evaluate the effect of famotidine and pantoprazole on the PK of GZR and EBR following the single-dose administration of GZR/EBR (FDC)	Open-label, 3-period, fixed-sequence	1 x 100 mg GZR/50 mg EBR tablet (FDC) SD	GZR	1	16	0.0394 (0.0288, 0.0540)	1.50 (1.00, 12.00)	16	0.573 (0.465, 0.707)	33.80 (35.41)	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR tablet (FDC) SD + 20 mg famotidine		1	14	0.0350 (0.0286, 0.0428)	2.00 (1.00, 4.00)	14	0.633 (0.545, 0.735)	35.47 (32.09)	-	-	0.89 (0.71, 1.11)	1.10 (0.95, 1.28)	(GZR/EBR FDC)+ Famotidine/ (GZR/EBR FDC)
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR tablet (FDC) SD + 40 mg pantoprazole QD,		5	12	0.0435 (0.0327, 0.0579)	1.50 (1.00, 4.00)	12	0.640 (0.534, 0.767)	30.95 (32.45)	-	-	1.10 (0.89, 1.37)	1.12 (0.96, 1.30)	(GZR/EBR FDC)+ Pantoprazole/ (GZR/EBR FDC)
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR tablet (FDC) SD	EBR	1	16	0.140 (0.124, 0.158)	3.50 (3.00, 4.00)	16	2.75 (2.38, 3.19)	19.27 (10.85)	-	-	-	-	-
			1 x 100 mg GZR/50 mg EBR tablet (FDC) SD + 20 mg famotidine		1	14	0.156 (0.131, 0.185)	3.50 (3.00, 4.00)	14	2.88 (2.44, 3.41)	18.48 (15.17)	-	-	1.11 (0.98, 1.26)	1.05 (0.92, 1.18)	(GZR/EBR FDC)+ Famotidine/ (GZR/EBR FDC)

Confidential

付録 2.7.1-2　生物薬剤学的試験の要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	GM 95% CI								GMR (90% CI)		
						N	C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$‡ (hr)	CL_p (L/h)	V_{dss} (L)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	試験条件/対照条件
MK-5172-072	To evaluate the effect of famotidine and pantoprazole on the PK of GZR and EBR following the single-dose administration of GZR/EBR (FDC)	Open-label, 3-period, fixed-sequence	1 x 100 mg GZR/50 mg EBR tablet (FDC) SD + 40 mg pantoprazole QD	EBR	5	12	0.143 (0.122, 0.169)	3.50 (3.00, 4.00)	12	2.88 (2.42, 3.42)	18.74 (12.79)	-	-	1.02 (0.92, 1.14)	1.05 (0.93, 1.18)	(GZR/EBR FDC)+Pantoprazole/ (GZR/EBR FDC)

† Median (Minimum, Maximum)
‡ GM (GCV)
§ Mean ± SD
‖ Number of observations in the replicate design
¶ Extrapolated concentrations at end of IV administration
# Concentration at end of IV administration was a theoretical value calculated using the dose and a plasma volume of 3 L and is not included in the table.　Please see 5172-P040 study report for details

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 7
略号及び用語の定義 8
2.7.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　背景 9
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要 15
2.7.2.1.2.1　グラゾプレビル 18
2.7.2.1.2.2　エルバスビル 19
2.7.2.1.3　グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態において臨床的に意味のある薬物動態変化を判断するための変動許容区間 20
2.7.2.1.3.1　国内 MK-5172-058試験第Ⅲ相パートのためのグラゾプレビル及びエルバスビルの用量選択 21
2.7.2.1.3.2　用量及び曝露量と有効性の関係 24
2.7.2.1.3.3　用量及び曝露量と安全性の関係 40
2.7.2.1.3.4　日本人 HCV 感染患者における臨床推奨用量の根拠 47
2.7.2.1.3.5　日本人 HCV 感染患者における変動許容区間の根拠 48
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 51
2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態及び初期の忍容性試験 52
2.7.2.2.1.1　用量漸増単回及び反復投与試験 52
2.7.2.2.1.2　長期投与試験 53
2.7.2.2.1.3　単回投与による吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験 53
2.7.2.2.2　HCV 感染患者を対象とした試験 54
2.7.2.2.2.1　グラゾプレビル単剤療法による概念実証試験（MK-5172-004試験） 54
2.7.2.2.2.2　エルバスビル単剤療法による概念実証試験（MK-8742-002試験） 56
2.7.2.2.3　内因性要因を検討するための試験 58
2.7.2.2.3.1　グラゾプレビル 58
2.7.2.2.3.2　エルバスビル 61
2.7.2.2.4　外因性要因を検討するための試験 62
2.7.2.2.4.1　グラゾプレビルの薬物相互作用試験 62
2.7.2.2.4.2　エルバスビルの薬物相互作用試験 67
2.7.2.2.4.3　グラゾプレビル+エルバスビルの薬物相互作用試験 72
2.7.2.2.5　薬力学及び安全性を検討する試験 76

Confidential

2.7.2.2.5.1　グラゾプレビルの thorough QT/QTc 試験（MK-5172-049試験）.....76
2.7.2.2.5.2　エルバスビルの thorough QT/QTc 試験（MK-8742-015試験）.....78
2.7.2.2.6　複数試験の統合解析の要約.....79
2.7.2.2.6.1　PBPK モデル解析.....79
2.7.2.2.6.2　母集団薬物動態解析.....81
2.7.2.2.6.3　曝露－応答解析.....85
2.7.2.2.6.4　ウイルス力学モデル.....89
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....91
2.7.2.3.1　グラゾプレビルの薬物動態プロファイル.....93
2.7.2.3.1.1　日本人 HCV 感染患者における薬物動態、並びに日本人健康被験者及び非日本人被験者との薬物動態の比較.....93
2.7.2.3.1.2　ADME プロファイル.....101
2.7.2.3.2　エルバスビルの薬物動態プロファイル.....104
2.7.2.3.2.1　日本人 HCV 感染患者における薬物動態、並びに日本人健康被験者及び非日本人被験者との薬物動態の比較.....105
2.7.2.3.2.2　ADME プロファイル.....109
2.7.2.3.3　グラゾプレビル／エルバスビルの内因性要因の評価.....112
2.7.2.3.3.1　人種及び民族的背景.....115
2.7.2.3.3.2　年齢.....117
2.7.2.3.3.3　性別.....119
2.7.2.3.3.4　体重及び体格指数（BMI）.....120
2.7.2.3.3.5　肝機能障害.....122
2.7.2.3.3.6　腎機能障害.....125
2.7.2.3.3.7　内因性要因の組合せ.....127
2.7.2.3.4　グラゾプレビル／エルバスビルの薬物相互作用の可能性の評価.....128
2.7.2.3.4.1　代謝経路及びトランスポーターによる輸送に関連したグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用.....131
2.7.2.3.4.2　併用される可能性のある薬物とグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用.....136
2.7.2.4　特別な試験.....158
2.7.2.5　考察及び結論.....158
2.7.2.6　付録.....162

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いたグラゾプレビル及びエルバスビルの in vitro 試験の要約 16
表 2.7.2-2　ロジスティック回帰分析モデルによる日本人 HCV GT1感染患者に グラゾプレビル＋エルバスビルを12週間投与した際の予測 SVR_{12}率： SVR_{12}率に有意な影響因子及びエルバスビル曝露量減少による SVR_{12}率への複合的影響 27
表 2.7.2-3　ロジスティック回帰分析モデル（副次的解析）による予測 SVR12率： 日本人 GT1 HCV 感染患者にグラゾプレビル+エルバスビルを12週間投与した際の予測 SVR12率及びグラゾプレビル曝露量減少による SVR12率への影響 33
表 2.7.2-4　RBV 非併用下でグラゾプレビル50 mg（半量）＋エルバスビル50 mg 又はグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル25 mg（半量）で12週間減量投与した際のウイルス力学モデルによる予測 SVR_{12}率 37
表 2.7.2-5　グラゾプレビルの各投与量での $AUC_{0-24\ hr}$及び遅発性 ALT/AST 増加発現率の 予測値と実測値 45
表 2.7.2-6　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$の変化倍率と遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率 46
表 2.7.2-7　日本人及び非日本人の健康被験者及び HCV 感染患者を対象とした臨床薬理試験でのグラゾプレビル及びエルバスビルの検討用量 92
表 2.7.2-8　非肝硬変の日本人及び非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg を1日1回12週間投与した際の定常状態でのグラゾプレビルの要約統計量 94
表 2.7.2-9　非肝硬変の日本人及び非日本人の HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg を1日1回投与した際の定常状態でのエルバスビルの要約統計量 105
表 2.7.2-10　第 I 相試験で評価したグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の併用と各クラスの薬物との薬物相互作用の臨床的な意味に関する要約 130

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.2-1　ロジスティック回帰分析モデルによるエルバスビルの定常状態での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と 予測 SVR_{12}率の関係 26

図 2.7.2-2　HCV 感染患者におけるエルバスビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ に基づく各四分位での実測 SVR_{12}率（HCV GT、NS5A 領域のベースライン耐性変異 及びベースライン HCV RNA 量による部分集団） 29

図 2.7.2-3　臨床推奨用法用量で投与した日本人患者における四分位分割したエルバスビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ に対する実測 SVR_{12}率 30

図 2.7.2-4　ロジスティック回帰分析モデルによるグラゾプレビルの定常状態での $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ と予測 SVR_{12}率の関係（上図：HCV GT1b 感染患者、下図：HCV GT1 感染患者） 32

図 2.7.2-5　HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ に基づく各四分位での実測 SVR_{12}率（HCV GT、NS5A 領域のベースライン耐性変異及び HCV RNA 量による部分集団） 35

図 2.7.2-6　臨床推奨用法用量で投与した日本人 HCV 感染患者における四分位分割したグラゾプレビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ に対する実測 SVR_{12}率 36

図 2.7.2-7　グラゾプレビル及びエルバスビル（左図）、グラゾプレビルのみ（中央） 又はエルバスビルのみ（右図）に対する耐性変異がある HCV GT1a 感染患者に 様々な用量のグラゾプレビルを投与した際のモデルによる予測 SVR_{12}率 38

図 2.7.2-8　グラゾプレビル及びエルバスビル（左図）、グラゾプレビルのみ（中央） 又はエルバスビルのみ（右図）に対する耐性変異がある HCV GT1a 感染患者に 様々な用量のエルバスビルを投与した際のモデルによる予測 SVR_{12}率 39

図 2.7.2-9　グラゾプレビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の変化倍率と遅発性 ALT/AST 増加の 予測発現率の関係 46

図 2.7.2-10　GT1の HCV 感染患者にグラゾプレビル又はプラセボを1日1回7日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（log_{10} IU/mL）　－投与群別（MK-5172-004試験） 55

図 2.7.2-11　GT3の HCV 感染患者にグラゾプレビル又はプラセボを1日1回7日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（log_{10} IU/mL）　－投与群別（MK-5172-004試験） 56

図 2.7.2-12　GT1の HCV 感染患者にエルバスビル又はプラセボを1日1回5日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（log_{10} IU/mL）　－投与群別（MK-8742-002試験） 57

図 2.7.2-13　GT3の HCV 感染患者にエルバスビル又はプラセボを1日1回5日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（log_{10}

Confidential

IU/mL）　－投与群別（MK-8742-002試験）.....58
図 2.7.2-14　健康被験者（41名）にグラゾプレビル1600 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与した際の QTcF（Holter ECG）のベースラインからの 平均変化量及び90%信頼区間.....78
図 2.7.2-15　健康被験者（38名）にエルバスビル700 mg 又はモキシフロキサシン400 mg を空腹時単回経口投与した際の QTcF（Holter ECG）のベースラインからの平均変化量及び90%信頼区間.....79
図 2.7.2-16　グラゾプレビルの母集団解析モデルの模式図.....83
図 2.7.2-17　ウイルス力学モデルにおける HCV 感染、ウイルス産生及びグラゾプレビル及びエルバスビルの効果の関係.....91
図 2.7.2-18　グラゾプレビル100 mg 投与後の非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者及び非高齢男性日本人健康被験者におけるグラゾプレビルの予測濃度推移の比較（上図：線形、下図：片対数プロット）.....96
図 2.7.2-19　日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際のグラゾプレビルの C_{trough} 推移（95%信頼区間）（MK-5172-058試験）.....98
図 2.7.2-20　非肝硬変の非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル25～800 mg を1日1回経口投与後、及び非肝硬変の日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル50～100 mg を1日1回経口投与後の用量補正した $AUC_{0-24\ hr}$（μM·hr）（左図）及び C_{max}（μM）（右図）の用量比例性の評価（第Ⅱ相及び第Ⅲ相の統合データを用いた母集団薬物動態モデルにより推定）.....100
図 2.7.2-21　In vivo におけるグラゾプレビルの推定代謝経路.....103
図 2.7.2-22　グラゾプレビル100 mg 投与後の非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者及び非高齢男性日本人健康被験者におけるエルバスビル の予測濃度推移の比較（上図：線形、下図：片対数プロット）.....107
図 2.7.2-23　日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際のエルバスビルの C_{trough} 推移（95%信頼区間）（MK-5172-058試験）.....108
図 2.7.2-24　In vivo におけるエルバスビルの推定代謝経路.....111
図 2.7.2-25　グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC に対する内因性要因の影響.....114
図 2.7.2-26　日本人及び非日本人の非肝硬変の HCV 感染患者におけるグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル50 mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布.....116
図 2.7.2-27　日本人 HCV 感染患者を年齢により層別した際のグラゾプレビル100 mg（左図）及びエルバスビル50 mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布.....119
図 2.7.2-28　日本人 HCV 感染患者を BMI により層別した際のグラゾプレビル100 mg（左図）及びエルバスビル50mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布.....122

Confidential

図 2.7.2-29　非日本人 HCV 感染患者を BMI により層別した際のグラゾプレビル100 mg（左図）及びエルバスビル50mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布 122
図 2.7.2-30　非肝硬変及び肝硬変（CP-A）の日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビル100 mg（左図）及びエルバスビル50 mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布 124
図 2.7.2-31　重度慢性腎臓病及び非重度慢性腎臓病の HCV 感染患者におけるグラゾプレビル100 mg（左図）及びエルバスビル50 mg（右図）投与時の曝露量の分布 127
図 2.7.2-32　グラゾプレビル、エルバスビル、代謝酵素及びトランスポーターのプローブ基質薬、阻害薬及び誘導薬の併用による AUC への影響、並びに併用時に基質として相互作用を受ける薬物の推奨投与方法 132
図 2.7.2-33　グラゾプレビル、エルバスビル及び他の抗 HCV 薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の抗 HCV 薬の推奨投与方法 138
図 2.7.2-34　グラゾプレビル、エルバスビル及び抗 HIV 薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の抗 HIV 薬の推奨投与方法 140
図 2.7.2-35　グラゾプレビル、エルバスビル及び抗 HIV 薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の抗 HIV 薬の推奨投与方法　（パート2） 141
図 2.7.2-36　グラゾプレビル、エルバスビル及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬物）の AUC に対する併用による影響、並びにグラゾプレビル＋エルバスビルと併用する際の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の推奨投与方法 146
図 2.7.2-37　グラゾプレビル、エルバスビル及び免疫抑制薬又はオピオイド代替治療薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の免疫抑制薬又はオピオイド代替治療薬の推奨投与方法 151
図 2.7.2-38　経口避妊薬を併用した HCV 感染女性患者及び併用しなかった HCV 感染女性患者のグラゾプレビル100 mg 投与時の定常状態での AUC_{0-24hr} の分布（ISP） 156
図 2.7.2-39　グラゾプレビル、エルバスビル及び経口避妊薬又はリン吸着薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の経口避妊薬又はリン吸着薬の推奨投与方法 157

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表 162
付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約 170
付録 2.7.2-3　併用薬存在下でのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態パラメータの変化 216
付録 2.7.2-4　薬物相互作用：グラゾプレビル、エルバスビル、又はグラゾプレビル+エルバスビル存在下での 併用薬の薬物動態パラメータの変化 219
付録 2.7.2-5　グラゾプレビルの主な母集団薬物動態パラメータ及び共変量の影響 223
付録 2.7.2-6　エルバスビルの主な母集団薬物動態パラメータ及び共変量の影響 225
付録 2.7.2-7　グラゾプレビル100 mg を1日1回反復投与した際の非日本人 HCV 感染患者における幾何平均 C_{trough}（95%信頼区間）の推移 226
付録 2.7.2-8　健康被験者（非日本人：MK-5172-001試験）にグラゾプレビル100 mg 1日1回投与した際及び非肝硬変の HCV 感染患者（日本人：MK-5172-058試験、非日本人：MK-5172-059試験）にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 1日1回投与した際のグラゾプレビルの血漿中濃度推移（挿入図は片対数プロット） 227
付録 2.7.2-9　健康成人にエルバスビル50 mg を1日1回投与した際（日本人：MK-7009-050試験、非日本人：MK-8742-001試験）及び肝硬変を有していない HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回併用投与した際（日本人：MK-5172-058試験、非日本人：MK-5172-059試験）のエルバスビル濃度推移：平均±標準偏差（挿入図は片対数プロット） 228
付録 2.7.2-10　エルバスビル50 mg 及びグラゾプレビル100 mg を1日1回反復併用投与した際の非日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの幾何平均 C_{trough}（95%信頼区間）の推移 229

Confidential

略号及び用語の定義

略語	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝及び排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug concentration-time curve	薬物濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
CDK	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_p	Plasma clearance	血漿クリアランス
CP-B	Child-Pugh Class B	チャイルド・ピュー分類クラス B
CSR	Clinical summary report	治験総括報告書
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
EBR	Elbasvir	エルバスビル（MK-8742）
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
FDC 製剤	Fixed dose combination	固定用量配合剤
FFP 製剤	Fit-for-purpose formulation	開発初期製剤
FMI 製剤	Final market image	最終製剤
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GT	Genotype	遺伝子型
GZR	Grazoprevir	グラゾプレビル（MK-5172）
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISP	Integrated safety population pool	－
IV	Intravenous administration	静脈内投与
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー法
LFC 製剤	Liquid filled capsule	液体充てんカプセル剤
MD	Multiple dose	反復投与
MK-5172A	Grazoprevir/elbasvir	グラゾプレビル／エルバスビル配合剤
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
NS3/4A	Non-structural protein 3/4A	非構造蛋白質3/4A
NS5A	Non-structural protein 5A	非構造蛋白質5A
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物動態
Peg-IFN	Peginterferon	ペグインターフェロン
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PMF 製剤	Preliminary market formulation	市販候補製剤
PO	Oral administration	経口投与
QC	Quality check	品質確認
QD	Once daily	1日1回
RAVs	Resistance associated variants	耐性変異
RBV	Ribavirin	リバビリン
RH	Relative humidity	相対湿度
rMSE	Root mean squared error	二乗平均平方根誤差
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Single dose	単回投与
SVR_{12}	Sustained viral response 12	投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to the maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

グラゾプレビル水和物（以下、グラゾプレビル、GZR 又は MK-5172）及びエルバスビル（以下、EBR 又は MK-8742）は、慢性 C 型肝炎ウイルス（HCV）感染に対する併用治療薬として開発している。グラゾプレビルは C 型肝炎ウイルス（HCV）の複製に必要な酵素である非構造蛋白質（NS）3/A4プロテアーゼの強力な阻害薬である。エルバスビルは HCV のリボ核酸（RNA）の複製及び宿主細胞の細胞生理学的調節に重要な役割を持つ蛋白質である HCV NS5A の強力な阻害薬である。国内では、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法により、成人患者における C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス［遺伝子型（GT）1］血症の改善を想定している。予定推奨用法用量はグラゾプレビル100 mg（50 mg 錠×2）及びエルバスビル50 mg（50 mg 錠×1）の1日1回経口併用投与で、食事に関係なく投与できる。本項では、「グラゾプレビル+エルバスビル（GZR+EBR）」はグラゾプレビル単剤及びエルバスビル単剤の併用投与、「グラゾプレビル／エルバスビル（GZR/EBR）」は配合剤の投与を表すこととする。

グラゾプレビル及びエルバスビルの安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学及び生物薬剤学的特徴を検討した臨床薬理試験の概要を本項で述べる。臨床薬理試験では、健康被験者、HCV 感染患者、肝機能障害者又は腎機能障害者を対象にグラゾプレビル単剤、エルバスビル単剤、両化合物の併用又は配合剤を投与しており、使用剤型にかかわらず、グラゾプレビル及びエルバスビルの試験成績を記載した。主要な内因性及び外因性要因は、健康被験者、肝機能障害者又は腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験で評価した。Thorough QTc 試験では、グラゾプレビル及びエルバスビルの QTc 間隔に対する影響を評価した。グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の経口製剤の生物薬剤学的特性の評価については[2.7.1 項]に詳述した。臨床開発には、グラゾプレビル単剤、エルバスビル単剤及び両化合物の配合剤を使用しており、主要製剤は5つある。グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学的評価から、グラゾプレビル及びエルバスビルのいずれにおいても、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で使用した製剤を含め臨床開発で使用した主要製剤と市販予定製剤（FMI 製剤）間での薬物動態は類似することが示された。臨床薬理試験及び生物薬剤学的試験の一覧表を[付録 2.7.2-1]に示す。

グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態特性を、個別の臨床薬理試験での評価に加え、各化合物の母集団薬物動態解析でも評価した。グラゾプレビルの母集団薬物動態解析には、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験21試験の健康被験者又は HCV 感染患者の男性1747名（MK-5172-058及び MK-5172-009試験の日本人148名を含む）及び女性1101名（MK-5172-058の日本人193名を含む）から得られたグラゾプレビル2～1600 mg を単回又は1日1回（HCV 感染患者には10～800 mg を1日1回）反復投与した際の薬物動態データを用いた[2.7.2.2.6.2.1 項]。エルバスビルの母集団薬物動態解析には、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験16試験の健康被験者又は HCV 感染患者の男性1484名（MK-5172-058及び MK-7009-050試験の日本人144名を含む）及び女性945名（MK-5172-058試験の日本人193名を含む）から得られたエルバスビル5～800 mg を単回又は1日1回（HCV 感染患者には5～100 mg を1日1回）反復投与した際の薬物動態データを用いた[2.7.2.2.6.2.2 項]。母集団

Confidential

薬物動態モデルでは、共変量解析により、内因性及び外因性要因、並びに複数の内因性要因（年齢、性別、人種、腎機能障害及び肝機能障害）が複合した場合のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態への影響を評価した[2.7.2.3 項]。また、各化合物の生理学的薬物動態（PBPK）モデル解析により、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する内因性要因による影響の機序が支持された[2.7.2.2.6.1 項]。さらに、母集団薬物動態モデルを用いて HCV 感染患者の血漿中曝露量を推定し、曝露－応答関係［曝露量と有効性（投与終了後12週時点の持続的ウイルス陰性化率 : SVR_{12}）の関係、及び曝露量と安全性（遅発性 ALT/AST 増加）の関係］を検討した[2.7.2.2.6.3 項]。特に、グラゾプレビルの曝露量と安全性の関係をより理解するため、HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの血漿中曝露量と肝臓に関連する遅発性 ALT/AST 増加発現のリスクの関係を評価する解析を実施した。遅発性 ALT/AST 増加は、ALT 又は AST が治療期2週から4週に基準範囲内となった患者で治療期4週時以降に発現した基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加と定義した。さらに、様々な用量、用法及び患者集団で時間経過によるウイルス量変化及び SVR を予測するウイルス力学モデルを構築した[2.7.2.2.6.4 項]。

<u>薬物動態</u>

グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態は日本人及び非日本人のいずれにおいても健康被験者及び HCV 感染患者で検討しており、比較が可能である。

グラゾプレビルの血漿中薬物動態は日本人及び非日本人を対象とした第Ⅰ相試験での薬物動態解析、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の日本人及び非日本人 HCV 感染患者及び健康被験者データを用いた母集団薬物動態解析［HCV 感染患者2698名（MK-5172-058試験の日本人324名を含む）及び健康被験者150名（MK-5172-009試験の日本人17名を含む）の合計2848名］により評価した。グラゾプレビルの薬物動態特性に関しては、日本人 HCV 感染患者の臨床推奨用量である100 mg の1日1回投与時の成績を重点的に述べる。HCV 感染の有無及び日本人であるかどうかは、いずれもグラゾプレビルの薬物動態に影響を及ぼす要因であり、主要な4つの集団（①非日本人健康被験者、②日本人健康被験者、③非日本人 HCV 感染患者及び④日本人 HCV 感染患者）に分けることができる。グラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際、日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビルの定常状態での曝露量は、日本人健康被験者の約1.2倍と高く、非日本人でも同様に健康被験者より HCV 感染患者の曝露量の方が高い傾向にあった。また、日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビルの定常状態での曝露量は非日本人 HCV 感染患者より高く、約2倍であり、健康成人でも同様に非日本人より日本人の曝露量の方が高い傾向にあった。これら4つの集団の間でグラゾプレビルの曝露量は異なっていたが、血漿中濃度推移の様相は類似しており、これらの集団でグラゾプレビルの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）特性が類似していることと一貫していた。したがって、非日本人被験者で実施した臨床試験データに基づく解釈を、日本人 HCV 感染患者にも外挿することが可能と考えられる。また、HCV 感染患者で内因性及び外因性要因がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価したところ、第Ⅰ相試験の実測値の結果と矛盾せず、健康被験者の成績を HCV 感染患者へ外挿することが可能であることが示された。非臨床データによると、経口投与後のグラゾプレビルは、吸収され、トランスポーター

Confidential

［有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B］を介した能動的な取込み輸送により、大部分が肝臓（有効性の標的臓器）に分布すると考えられる。グラゾプレビルは用量及び濃度依存的な非線形薬物動態を示し、被験者内及び被験者間の薬物動態の変動は大きかった[2.7.2.3.1.1 項]。グラゾプレビルは未変化体及びチトクロム P450（CYP）3A を介して生成される酸化代謝物として、主に糞中に排泄され、尿中にはほとんど排泄されなかった。グラゾプレビルを経口投与した際、血漿中に代謝物は検出されなかった。また、母集団薬物動態解析において、非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を反復経口投与した際の見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は約31時間で、グラゾプレビルの1日1回投与は妥当と考えられた。日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビルを1日1回投与した際、グラゾプレビルの薬物動態は概して投与5日までに定常状態に到達する[2.7.2.3.1.1.1 項]。グラゾプレビルの薬物動態プロファイル及び ADME 特性を[2.7.2.3.1.2 項]にまとめた。

エルバスビルの血漿中薬物動態を、日本人及び非日本人を対象とした第Ⅰ相試験の薬物動態データ、並びに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の日本人及び非日本人 HCV 感染患者及び健康被験者の統合データを用いた母集団薬物動態解析［HCV 感染患者2328名（MK-5172-058試験の日本人324名を含む）及び健康被験者101名（MK-7009-050試験の日本人13名を含む）の合計2429名］により評価した。エルバスビルの薬物動態特性に関しては、日本人 HCV 感染患者の臨床推奨用量である50 mg の1日1回投与時の成績を重点的に述べる。人種（日本人であるかどうか）は、エルバスビルの薬物動態に影響を及ぼす要因であったが、HCV 感染の有無はエルバスビルの薬物動態に影響しなかった。エルバスビル50 mg を反復投与した際の定常状態での薬物動態は、日本人及び非日本人のいずれにおいても HCV 感染患者と健康被験者間で類似していたが、非日本人よりも日本人で曝露量が高く、日本人 HCV 感染患者の曝露量は非日本人 HCV 感染患者の約1.1倍であった。日本人と非日本人の間でエルバスビルの曝露量に違いがみられるにもかかわらず、濃度時間推移の様相は類似しており、これらの集団間でエルバスビルの ADME 特性が類似することと矛盾していなかった。これは、非日本人被験者を対象に実施した臨床試験の結果を日本人 HCV 感染患者に外挿できることを示している。非臨床データによると、経口投与後のエルバスビルは、吸収され、ほとんどの組織に広く分布すると考えられる。エルバスビルの薬物動態は線形で、時間非依存的であった。100 mg までの用量でほぼ用量比例性が示されており、被験者内及び被験者間での薬物動態の変動は低～中程度であった[2.7.2.3.2.1 項]。エルバスビルは未変化体及び酸化代謝物（CYP3A による）として主に糞中に排泄され、尿中にはわずかしか排泄されないと考えられる。エルバスビルを経口投与した際、血漿中に代謝物は検出されなかった。また、母集団薬物動態解析において非日本人 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を反復投与した際、見かけの終末相消失半減期の幾何平均値は約24時間で、エルバスビルの1日1回投与は妥当と考えられた。HCV 感染患者にエルバスビルを1日1回投与した際、エルバスビルの薬物動態は概して投与5日以内に定常状態に到達する[2.7.2.3.2.1.1 項]。エルバスビルの薬物動態プロファイル及び ADME 特性を[2.7.2.3.2 項]にまとめた。

日本人健康成人においてグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際、食事によりグラゾプレビルの曝露量は増加したが、エルバスビルの曝露量は変化しなかった[2.7.1.3.3.1 項]。グラ

Confidential

ゾプレビルで認められたこの曝露量の変化は、グラゾプレビルで確立した変動許容区間の範囲内であり[2.7.2.1.3.5 項]、臨床上重要ではない。したがって、グラゾプレビル+エルバスビルは食事の制限なく投与が可能であると考えられる。また、胃酸抑制薬をグラゾプレビル及びエルバスビル配合剤と併用投与したとき、グラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に胃酸抑制薬の併用による臨床的に意味のある影響は認められなかった。したがって、胃酸抑制薬（H_2受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び制酸薬など）についても制限することなくグラゾプレビル及びエルバスビルと併用することが可能であると考えられる[2.7.1.3.3.2 項]。

<u>用量選択及びグラゾプレビル／エルバスビルの薬物動態における臨床的に意味のある変化を判断するための変動許容区間</u>

第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験、並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データを用いた曝露－応答解析など日本人及び非日本人を対象とした各臨床試験の広範なデータ及び統合解析の結果に基づき、日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビル及びエルバスビルの推奨用法用量はそれぞれ100 mg 及び50 mg の1日1回投与とした。[2.7.2.1.3 項]に詳述するように、非日本人患者を対象とした後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験データ、日本人患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相パートのデータ、並びに日本人及び非日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データによる曝露－応答解析の結果から、推奨用法用量でみられた日本人患者の曝露量は、曝露－応答関係において有効性が最大でほぼ一定となる曝露量範囲にあることが示された。実際に、日本人患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で臨床推奨用量（グラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg の1日1回投与）を投与した際に認められた曝露量範囲で、概して高い SVR_{12}の到達率が示された。また、曝露量に関連した安全性所見に関しては、非日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験のデータから、遅発性 ALT/AST 増加がグラゾプレビルの用量に関連すると考えられた[2.7.4.3.4 項]。そこで、グラゾプレビルに関して、日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データを用いて、安全性に関する曝露－応答解析を行った。その結果、日本人 HCV 感染患者の対照集団（日本人、非高齢者、男性、非肝硬変、非重度慢性腎臓病の HCV 感染患者）にグラゾプレビル100 mg を1日1回投与したときと比較して、グラゾプレビルの AUC が5倍に増加すると、遅発性 ALT/AST 増加の発現率（95%信頼区間）が約3.5%（2.2, 4.8）になると予測された。この値は臨床上許容可能と想定した遅発性 ALT/AST 増加の発現率5%を下回っていた。一方、エルバスビルにはこれまでの安全性データベースにおいて用量又は曝露量に関連する有害事象はみられていない。

日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を投与した際と比べ、臨床的に意味のある変化がなく、高い有効性が維持され、許容できる安全性が示される AUC の相対的な変動範囲として確立された変動許容区間は、グラゾプレビルで（0.4，5.0）、エルバスビルで（0.5，2.0）である。内因性及び外因性要因の影響による AUC の変動がこの範囲内に入る場合、内因性及び外因性要因の影響は臨床的に重要ではなく、用量調整は必要ないと判断する。ここで重要な点は、エルバスビルの上限値2.0は HCV 感染患者における現在までの臨床経験で得られた曝露量に基づいて設定した値であり、2倍の曝露量で安全性に問題が生じたことによって設定された上限値ではないことである。つまり、約2倍の曝露量増加で安全性上の懸念はみられておら

Confidential

ず、検討はなされていないが、エルバスビルの曝露量が2倍より高くても安全である可能性は否定できない。

内因性要因及び特殊集団

第Ⅰ相試験において、人種、年齢、性別、体重／体格指数（BMI）、腎機能障害及び肝機能障害がグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼす影響を評価し、さらに第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データを用いて母集団薬物動態モデルによる共変量解析を実施した。特に、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの直接的な安全性と有効性データが得られていることは重要である。また、部分集団及び特殊集団への推奨投与方法の妥当性に関しては薬物動態評価に加え、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での有効性及び安全性の部分集団解析も実施した。[2.7.2.3.3 項]に詳述するように、年齢、性別、体重／BMI、人種、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A：CP-A）及び腎機能障害がグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に及ぼす影響は、グラゾプレビル（0.4，5.0）及びエルバスビル（0.5，2.0）の変動許容区間の範囲内であった。したがって、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg は、日本人及びアジア人患者、高齢患者、代償性肝硬変を含む軽度肝機能障害を有する患者、及び透析の有無にかかわらず様々な重症度の腎機能障害を有する患者など、様々な背景の患者に対して用量調整なしに投与することができる。

これまでの臨床試験において、中等度（CP-B）及び重度（CP-C）の肝機能障害を有する患者では十分な安全性及び有効性データは得られていないこと、かつグラゾプレビルの曝露量がそれぞれ5倍及び12倍を超えると予測されることから、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者集団へのグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の投与は禁忌である。

外因性要因：薬物相互作用

In vitro 試験において、グラゾプレビル及びエルバスビルの代謝、CYP の誘導能又は阻害能、及びトランスポーターに対する基質性及び阻害作用を評価した[2.7.2.1.2 項]。その結果、グラゾプレビルは CYP3A、P-糖蛋白（P-gp）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及び OATP1B3 の基質であること、エルバスビルは CYP3A 及び P-gp の基質であることが示された。臨床用量では、グラゾプレビルは腸管内の CYP3A 及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）を阻害する可能性があるが、他の CYP 分子種、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、カルボキシエステラーゼ（CES）1、CES2、カテプシン A（CatA）、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3及び有機カチオントランスポーター（OCT）2は阻害しないと予測された。エルバスビルは OATP1B3、腸管内の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性があるが、主要な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B1、OAT1、OAT3及び OCT2は阻害しないと予測された。In vitro データから、グラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも、CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2B6を誘導する可能性は示されなかった[表 2.7.2-1]。

In vitro 試験の結果に基づき、グラゾプレビル、エルバスビル又はグラゾプレビル+エルバスビルと、関連する代謝酵素又はトランスポーターのプローブ基質薬、阻害薬又は誘導薬を用いた臨

Confidential

床薬物相互作用試験を実施し、臨床使用においてグラゾプレビル及びエルバスビルがこれらの代謝酵素やトランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性を評価した[2.7.2.3.4 項]。さらに、HCV 感染患者に一般的によく使用される代表的な薬物（抗 HCV ウイルス薬、抗 HIV ウイルス薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、オピオイド代替治療薬、胃酸抑制薬、経口避妊薬及び免疫抑制薬など）とグラゾプレビル及びエルバスビルとの臨床薬物相互作用試験を実施した[2.7.2.3.4 項]。グラゾプレビル及びエルバスビルの添付文書の薬物相互作用に関する情報は、臨床薬理薬物相互作用試験の結果、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での併用薬との使用経験、並びに治療域の評価に基づいて記載している。

これまでに得られた in vitro データ[表 2.7.2-1]及び臨床データ[2.7.2.3.4 項]から、グラゾプレビル+エルバスビルを CYP3A、他の主要な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B、P-gp、OAT1、OAT3又は OCT2の基質薬と併用投与する際に用量調整は必要ないことが支持された。また、グラゾプレビル及びエルバスビルを臨床用量で投与しても腎トランスポーター（OAT1、OAT3及び OCT2）を阻害しないと予測されることから、腎排泄される薬物の薬物動態を変化させないと考えられる。

グラゾプレビル+エルバスビルは、プラバスタチン、ピタバスタチン、エンテカビル、ラミブジン、エムトリシタビン、エンテカビル、アバカビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、リルピビリン、メサドン、ブプレノルフィン／ナロキソン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、ジゴキシン、経口避妊薬、リン吸着薬及び胃酸抑制薬と併用投与する際に用量調整なしに投与することができると考えられる。

グラゾプレビル＋エルバスビルとの併用はスタチン（ロスバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン）の血漿中曝露量を臨床的に意味のある増加を引き起こし、ミオパチーのリスクを増大させる可能性がある。そのため、日本人 HCV 感染患者において、グラゾプレビル＋エルバスビルをこれらスタチンと併用する際は注意して投与することが推奨される。また、グラゾプレビル＋エルバスビルとスニチニブの併用は、スニチニブの血漿中曝露量を増加させる可能性があると考えられるため、スニチニブによる有害事象に十分注意して投与することが推奨される。タクロリムスをグラゾプレビルと併用投与した際、タクロリムスの血漿中濃度が増加した。タクロリムスとグラゾプレビル＋エルバスビルは用量調整せずに併用可能であるが、併用投与する場合はタクロリムスの血中濃度、腎機能の変化及びタクロリムスによる有害事象を頻繁にモニタリングすることを推奨する。

中程度の CYP3A 誘導薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与するとグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度が臨床的に意味のある減少を示す可能性がある。そのため、中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル+エルバスビルとの併用は推奨しない。強力な CYP3A 阻害薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与するとグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度が増加するが、その増加の程度はグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間の範囲内であった。しかし、ケトコナゾールの全身投与とグラゾプレビル+エルバスビルの併用では、ケトコナゾールで報告されている肝毒性等のリスクが全般的に増加する可能性が考えられるため、これらの併用は推奨しない。また、抗 HIV ウイルス薬であるエルビテグラビル／コビシスタット／エ

Confidential

ムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合剤とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用はグラゾプレビルの血漿中濃度を臨床的に有意に増加させる可能性があり、推奨しない。

OATP1B 阻害薬とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用はグラゾプレビルの血漿中濃度を顕著に増加させるため、OATP1B 阻害薬の併用は禁忌である。また、強力な CYP3A 誘導薬及びエファビレンツとグラゾプレビル＋エルバスビルの併用はグラゾプレビルとエルバスビルの血漿中濃度をいずれも顕著に減少させるため、これらの薬物との併用は禁忌である。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概要

ヒト生体試料を用いてグラゾプレビル及びエルバスビルの in vitro 試験を実施し、血漿蛋白結合、血液／血漿濃度比、分布におけるトランスポーターの役割、グラゾプレビル及びエルバスビルの代謝経路及び代謝酵素、並びに代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用を検討した。これらの結果を[表 2.7.2-1]に示す。なお、詳細は[2.6.4 項]に記載した。また、ヒトの in vitro 及び in vivo におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの代謝を[2.6.4 項]に詳述し、非臨床試験動物種のデータと比較した。非臨床試験の概要表は試験報告書の所在とともに[2.6.5 項]に示した。

In vitro データより、グラゾプレビルは CYP3A、P-gp、OATP1B1及び OATP1B3の基質であることが示され、これらの代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬又は誘導薬によってグラゾプレビルの薬物動態が影響を受ける可能性がある。また、in vitro データからグラゾプレビルは CYP3A を腸管（全身性ではない）で阻害する可能性も否定できない。グラゾプレビルは他の主要な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2及び CatA の阻害薬ではない[表 2.7.2-1]。臨床用量100 mg（C_{max}＝0.617 μM）でグラゾプレビルは多くのトランスポーター［P-gp、OATP1B1、OATP1B3、多剤耐性関連蛋白質（MRP）2、MRP3、MRP4、OAT1、OAT3及び OCT2］を阻害しないと考えられるが、腸管の BCRP 及び胆汁酸トランスポーター（BSEP）を阻害する可能性がある[表 2.7.2-1]。グラゾプレビルは CYP3A4、1A2及び2B6の誘導作用を示さなかった[表 2.7.2-1]。これらのことを踏まえ、CYP3A／P-gp 阻害薬のケトコナゾール[2.7.2.2.1.1.1 項]、及び CYP3A／P-gp 誘導薬のエファビレンツ[2.7.2.2.4.1.6 項]を用いて臨床薬物相互作用試験を実施した。グラゾプレビルの薬物動態における OATP1B、並びに腸管内 P-gp 及び BCRP の役割を検討するため、リファンピシンの経口及び静脈内投与による臨床薬物相互作用試験を実施した[2.7.2.2.4.1.6 項]。またミダゾラム（CYP3A 基質）を用いた臨床薬物相互作用試験[2.7.2.2.4.1.7 項]においてグラゾプレビルが CYP3A を阻害する可能性を評価し、モンテルカスト（CYP2C8基質）を用いた臨床薬物相互作用試験[2.7.2.2.4.1.9 項]において CYP2C8を阻害する可能性を評価した。なお、in vitro の代謝阻害試験において CYP2C8 に対する IC_{50}（10 μM 未満）は検討した代謝酵素の中で最も低かった。さらに、ピタバスタチンとの臨床薬物相互作用試験からは、グラゾプレビルは OATP1B の阻害薬ではないことが確認された[2.7.2.2.4.1.7 項]。

In vitro データから、エルバスビルの代謝に関わる主要な代謝酵素は CYP3A であり、エルバスビルは P-gp の基質でもあることが明らかとなった[2.6.4.B.7.1 項]。そのため、CYP3A／P-gp を阻害又は誘導する薬物と併用投与すると、エルバスビルの薬物動態が変化する可能性がある。臨床

Confidential

用量50 mg（C_{max}＝0.177 μM）のとき、エルバスビルは主な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OAT1、OAT3及び OCT2をいずれも阻害しないと予測されるが、腸管内 P-gp 及び BCRP、並びに肝 OATP1B3を阻害する可能性がある[表 2.7.2-1]。また、エルバスビルをヒト肝細胞とインキュベートしたとき、CYP3A4、CYP1A2及び CYP2B6に対する誘導作用を示さなかった[表 2.7.2-1]。これらの結果を踏まえ、エルバスビルとケトコナゾール[2.7.2.2.4.2.1 項]又はエファビレンツ[2.7.2.2.4.2.6 項]との臨床薬物相互作用試験を実施し、CYP3A／P-gp 阻害薬及び誘導薬のエルバスビルの薬物動態に対する影響を検討した。また、エルバスビルの吸収における腸管内 P-gp 及び BCRP の役割を調べるため、リファンピシンの経口及び静脈内投与を比較する試験を実施した[2.7.2.2.4.2.4 項]。P-gp のプローブ基質薬であるジゴキシンを用いた臨床薬物相互作用試験で、エルバスビルの P-gp 阻害作用を評価した[2.7.2.2.4.2.9 項]。さらに、グラゾプレビルは OATP1B 基質であるため[2.7.2.2.4.1.6 項]、エルバスビルをグラゾプレビルと併用投与する試験でエルバスビルによる OATP1B 阻害作用を評価した[2.7.2.2.4.2.2 項]。

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いたグラゾプレビル及びエルバスビルの in vitro 試験の要約

	グラゾプレビル		エルバスビル	
血漿中非結合分画	0.012		<0.001	
血液／血漿濃度比	0.7		0.6	
基質性	In Vitro	臨床での相互作用の可能性	In Vitro	臨床での相互作用の可能性
CYP3A	有り	有り	有り	有り
P-gp	有り	有り	有り	有り
OATP1B1	有り	有り	無し	無し
OATP1B3	有り	有り	無し	無し
BCRP	宿主細胞の他の輸送系による輸送が認められたため判定できなかった。	[2.7.2.3.4.1.1 項]	宿主細胞の他の輸送系による輸送及び／又は非特異的結合のため判定できなかった。	[2.7.2.3.4.1.1 項]
代謝阻害作用	In Vitro IC_{50} (μM)	臨床での相互作用の可能性	In Vitro IC_{50} (μM)	臨床での相互作用の可能性
CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	>100	無し†	>100	無し†
CYP3A	73（ミダゾラム）、>100（テストステロン）	無し（全身性）† 有り（腸管内）‡	>100	無し（全身性）† 無し（腸管内）‡
CYP2B6	66	無し†	>100	無し†
CYP2C8	6	無し†	>100	無し†
UGT1A1	54	無し†	71	無し†
CES1	157	無し†	>50	無し†
CES2	105	無し†	>50	無し†
CatA	>200	無し†	>50	無し†

Confidential

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いたグラゾプレビル及びエルバスビルの in vitro 試験の要約（続き）

	グラゾプレビル		エルバスビル	
輸送阻害作用	In Vitro IC_{50} (μM)	臨床での相互作用の可能性	In Vitro IC_{50} (μM)	臨床での相互作用の可能性
P-gp	>100	無し§	双方向輸送試験では測定しなかった。膜ベシクル試験：0.32	有り§（腸管内での可能性は高い）
OATP1B1	0.7	無し‖	>0.5‖	無し‖
OATP1B3	1.1	無し‖	0.1	有り‖ [2.7.2.1.2.2.2 項]
OAT1	15	無し††	>0.5#	無し††
OAT3	>50	無し††	>0.5#	無し††
OCT2	>50	無し††	>0.5#	無し††
BCRP	12.5	無し（全身性）§ 有り（腸管内）§	0.15	有り§（腸管内での可能性は高い）
BSEP	0.15	[2.7.2.1.2.1.2 項]を参照	>0.3#	[2.7.2.1.2.2.2 項]を参照
MRP2	2.5	低い¶ [2.6.4.A.7.2 項]	>0.3#	低い¶ [2.6.4.B.7.2 項]
MRP3	3.8	低い¶ [2.6.4.A.7.2 項]	>0.3#	低い¶ [2.6.4.B.7.2 項]
MRP4	1.0	低い¶ [2.6.4.A.7.2 項]	≥0.3#	低い¶ [2.6.4.B.7.2 項]
誘導作用	ヒト肝細胞とのインキュベーション	臨床での相互作用の可能性	ヒト肝細胞とのインキュベーション	臨床での相互作用の可能性
CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6	無し	無し	無し	無し

† R_1値（$R_1 = 1 + C_{max}／K_i$、$K_i = IC_{50}／2$）に基づき、R_1 >1.1のとき相互作用の可能性有り。
‡ R_2値（$R_2 = 1 +$ 腸管内の理論上の最高濃度$[I]_{gut}／K_i$、$[I]_{gut}$ = モル投与量／250 mL）に基づき、R_2 >11のとき腸管内で相互作用の可能性有り。
§ $C_{max}／IC_{50}$が≥0.1及び非結合分画×$I_{inlet,max}$‖／IC_{50}≥0.01のとき全身性相互作用の可能性有り、$[I]_{gut}/IC_{50}$ ≥10のとき腸管内で相互作用の可能性有り[資料4.3: 19] [資料5.4: 18]。
‖ 算出した R 値に基づき、[R = 1 +（非結合分画×$I_{inlet,max}／IC_{50}$）、R ≥1.25 のとき相互作用の可能性有り[資料4.3: 19] [資料5.4: 18]。
肝臓に入る血液中の推定最高阻害薬濃度 $I_{inlet,max}$：$I_{inlet,max}$＝ C_{max}＋k_a ×モル投与量×$F_aF_g／Q_h$
C_{max}：阻害薬の最高血漿中濃度、F_aF_g：投与量に対する吸収された阻害薬の分画（1とした）、
k_a：阻害薬の吸収速度定数（0.1 min^{-1}とした）、Q_h：推定肝血流量（97 L/hr とした）
¶ 非結合 $I_{inlet,max}$ との比較に基づく評価。
# 溶解限度による最高検討濃度
†† 非結合 $C_{max}／IC_{50}$≥0.1のとき相互作用の可能性有り[資料4.3: 19] [資料5.4: 18]。

[2.6.2.A.3.1.2 項] [2.6.2.B.3.1.1 項] [2.6.4.A.7.1 項] [2.6.4.A.7.2 項] [2.6.4.A.7.3 項] [2.6.4.B.7.1 項] [2.6.4.B.7.2 項] [2.6.4.B.7.3 項] [2.6.5.A.9 項] [2.6.5.A.12 項] [2.6.5.B.7 項] [2.6.5.B.10 項]

Confidential

2.7.2.1.2.1　グラゾプレビル

2.7.2.1.2.1.1　血漿中蛋白結合及び血球移行

[^{3}H]グラゾプレビルのヒト血漿中蛋白結合率は高く、10 μM までの濃度でグラゾプレビル濃度に非依存的であった[表 2.7.2-1] [2.6.5.A.9 項]。グラゾプレビルはヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白に結合する[2.6.5.A.10 項]。

平均血液／血漿中濃度比は0.67であった[2.6.5.A.12 項]。したがって、グラゾプレビルはあまり赤血球に移行せず、血液クリアランスは血漿クリアランスより約50%高いことが示唆された。

2.7.2.1.2.1.2　In vitro トランスポーター試験

ブタ腎臓近位尿細管由来上皮（LLC-PK1）細胞を用いてグラゾプレビルの受動的膜透過性を測定したところ、19×10^{-6} cm/s であったことから、良好な受動的膜透過性が示唆された[2.6.5.A.23 項]。

グラゾプレビルの時間及び温度依存的なヒト肝細胞への取込みが認められたことから、担体（トランスポーター）による輸送システムがグラゾプレビルのヒト肝細胞への取込みに関与していると考えられる[2.6.5.A.21 項]。トランスフェクションした細胞を用いた検討から、グラゾプレビルは OATP1B1及び OATP1B3の基質であることが示された。また、K_m が低値（それぞれ0.4及び0.2 μM）であることから、肝取込みの飽和が示唆された[2.6.5.A.23 項] [2.6.5.A.24 項]。さらに、トランスフェクションした細胞による検討で、グラゾプレビルは P-gp の基質であることも示された[2.6.5.A.23 項]。MDCK II 細胞で内因性輸送がみられたため、BCRP をトランスフェクションした MDCK II 細胞においてグラゾプレビルが BCRP の基質かどうかを判断することはできなかった[2.6.5.A.23 項]。

P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、BSEP、MRP2、MRP3及び MRP4 のヒトトランスポーターに対するグラゾプレビルの阻害能を in vitro で評価した[表 2.7.2-1]。グラゾプレビルは臨床的に意味のある濃度で P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MRP2、MRP3及び MRP4を阻害しないと考えられた[2.6.4.A.7.2 項]。しかし、臨床用量100 mg を投与後、循環血中よりも腸管内でグラゾプレビル濃度が高い可能性を考慮すると、グラゾプレビルが腸管内で BCRP を阻害する可能性は否定できない[2.6.4.A.7.2 項]。また、グラゾプレビルは内因性胆汁酸を輸送する BSEP を阻害する可能性もある。しかし、HCV 感染患者の胆汁酸量について探索的な検討を実施した MK-5172-003試験において、投与第4週後に一部の患者にみられた遅発性トランスアミナーゼの上昇が BSEP の阻害によるものではないことが示唆された[資料5.3.5.1.2: 5172P003]。

2.7.2.1.2.1.3　In vitro 代謝

In vitro 及び in vivo 試験において、グラゾプレビルから主に酸化代謝物が生成された[2.6.5.A.15 項]。ヒトで認められた酸化代謝物は非臨床試験で用いた動物種においても認められた。またヒト血漿中にグラゾプレビルの代謝物は認められなかった[2.6.4.A.5.1.4 項]。ヒトでの代謝特性を臨床試験にて検討し、グラゾプレビルの体内動態を[2.7.2.3.1.2 項]にまとめた。推定代謝経路及び代謝物の構造を[図 2.7.2-21]及び[2.6.4.A.5 項]に示す。

Confidential

グラゾプレビルの代謝における各 CYP の役割を in vitro にて検討した[2.6.4.A.7.1 項]。その結果、CYP3A がグラゾプレビルの代謝に関与する主要な代謝酵素であることが明らかになった。

2.7.2.1.2.1.4　In vitro におけるヒト CYP 及び他の関連代謝酵素の阻害及び誘導

グラゾプレビルが薬物代謝酵素を阻害又は誘導する可能性を[表 2.7.2-1]に要約した。グラゾプレビルは腸管内 CYP3A を阻害する可能性があるが、他の一般的な CYP 分子種、並びに UGT1A1、CES1、CES2及びCatA を阻害しないと考えられる[2.6.4.A.7.1 項]。グラゾプレビルが腸管内CYP3A を阻害する可能性があるため、臨床試験にてミダゾラムを用いて評価したところ、グラゾプレビルは CYP3A の弱い阻害薬であることが確認された[2.7.2.2.4.1.7 項]。また、モンテルカスト（CYP2C8の基質）との臨床相互作用試験にてグラゾプレビルは CYP2C8の阻害薬ではないことが確認された[2.7.2.2.4.1.9 項]。CYP2C8に対する IC_{50}が最も低く（10 μM 未満）、グラゾプレビルはモンテルカストに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、他の代謝酵素にもグラゾプレビルは臨床的に意味のある阻害作用はないと考えられた。In vitro 試験にてグラゾプレビルが阻害薬として臨床的に意味のある相互作用を引き起こす可能性は低いと予測され、臨床試験によって確認された[2.7.2.2.4 項]。

ヒト肝細胞とグラゾプレビルをインキュベーションしたとき、CYP3A4、CYP1A2及び CYP2B6 の mRNA 及び代謝活性は誘導されなかった[2.6.4.A.7.3 項]。

2.7.2.1.2.2　エルバスビル

2.7.2.1.2.2.1　血漿蛋白結合及び血球移行

エルバスビルはヒト血漿蛋白に高度に結合し、非結合分画は0.001未満であった[2.6.5.B.7 項][表 2.7.2-1]。血漿中エルバスビル濃度1～10 μM のとき、定量範囲内で血漿蛋白結合の飽和はみられなかった [2.6.5.B.7 項]。ヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白を用いた試験においてエルバスビルはいずれの血漿蛋白とも結合した[2.6.5.B.8 項]。

新鮮ヒト血液中にて測定したエルバスビルの平均血液／血漿中濃度比は0.62で、エルバスビルは赤血球にあまり結合せず[2.6.5.B.10 項]、血液クリアランスは血漿クリアランスより約60%高いことが示唆された。

2.7.2.1.2.2.2　In vitro トランスポーター試験

MDCK Ⅱ細胞において、エルバスビルは低い受動的膜透過性を示した（0.7～4.7×10^{-6} cm/s）[2.6.5.B.19 項]。

In vitro 試験においてエルバスビルは P-gp の基質であったが OATP1B1及び OATP1B3の基質ではなかった[2.6.4.B.7.1 項]。エルバスビルが BCRP の基質となる可能性を評価した試験では、高い非特異的結合及び内因性輸送がみられたため、結論付けることができなかった[2.6.4.B.7.1 項]。

P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、BSEP、MRP2、MRP3及び MRP4 のトランスポーターに対するエルバスビルの阻害能を in vitro で評価した。これらのトランスポーターのうち、主に腸管内 BCRP 及び P-gp に対し、エルバスビルの阻害能がみられた[2.6.4.B.7.2 項]。

Confidential

2.7.2.1.2.2.3　In vitro 代謝

エルバスビルはヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞とインキュベートしたとき、微量の酸化代謝物 M2及び M3を生成し、ヒト肝細胞とインキュベートしたとき微量の二酸化代謝物 M1が検出された[2.6.5.B.13 項]。In vitro で肝ミクロソーム及び肝細胞で生成された主な代謝物 M2及び M3は非臨床試験動物種の in vivo 試験でも生成された[2.6.5.B.12 項] [2.6.5.B.13 項]。ヒトにおける代謝特性を臨床 ADME 試験[2.7.2.2.1.3.2 項]にて検討した。エルバスビルの体内動態を[2.7.2.3.2.2 項]に要約した。推定代謝経路及び代謝物の構造を[図 2.7.2-24]及び[2.6.4.B.5 項]に示す。

エルバスビルの代謝における各 CYP 分子種の役割を in vitro にて検討した結果、CYP3A が M2及び M3の生成に関与する主要な代謝酵素であることが示唆された[2.6.5.B.16 項]。

2.7.2.1.2.2.4　In vitro におけるヒト CYP 及び他の関連代謝酵素の阻害及び誘導

In vitro において、エルバスビルは CYP 分子種（CYP1A1、CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6及び CYP 3A）、UGT1A1、CES1、CES2及び CatA の阻害薬ではなかった（IC_{50}：>50 μM）[2.6.4.B.7.2 項]。また、エルバスビルをヒト肝細胞と48時間インキュベートしたとき、CYP3A4、CYP1A2及び CYP2B6を誘導しなかった[2.6.5.B.24 項]。そのため、エルバスビルは臨床にてこれらの代謝酵素を誘導しないと考えられた。

2.7.2.1.3　グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態において臨床的に意味のある薬物動態変化を判断するための変動許容区間

日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビル+エルバスビルの臨床推奨用法用量は、グラゾプレビル100 mg（50 mg 錠×2錠）+エルバスビル50 mg（50 mg 錠×1錠）の1日1回併用投与である。この用量及び投与方法は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の SVR 及び耐性データ、並びに開発過程で検討した安全性／忍容性の統合データの解析に基づくリスク・ベネフィットバランスの評価により妥当であることが示されている[2.7.3.4 項]。

日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与した際の臨床的に意味のあるグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態変化を判断するための基準は以下のとおりである。曝露－応答関係から得られた総合的な知見に基づいたグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間の妥当性については[2.7.2.1.3.5 項]に示す。

- 定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の減少が、グラゾプレビルでは60%以下、エルバスビルでは50%以下であれば、グラゾプレビル及びエルバスビルの有効性に臨床的に意味のある差はない。
- 定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の増加が、グラゾプレビルでは5倍以下、エルバスビルでは2倍以下であれば、グラゾプレビル及びエルバスビルの安全性に臨床上意味のある差はない。

日本人 HCV 感染患者に対するグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回経口投与の適切性は、各試験で得られた広範な日本人及び非日本人のデータ、及び統合データを用いた

Confidential

曝露－応答解析により示されている。HCV の治療に対するグラゾプレビル及びエルバスビルの併用療法の臨床開発において、非日本人患者の用法用量は非日本人患者を対象とした後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の結果に基づいて選択した。この非日本人患者で選択された用法用量に基づき、日本人でのグラゾプレビルとエルバスビルの曝露量が非日本人より高かったことを考慮して、安全性と有効性の両面からリスク・ベネフィットのバランスを検討し、日本人患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相パートの検討用量として、グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 及びグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の1日1回投与を選択した。その後実施した MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートでは、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の1日1回投与のリスク･ベネフィットバランスの確証的なデータを得るために日本人 HCV GT1感染患者を対象に実施した。

本項では最初に、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートでグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg の1日1回投与を選択し、評価するに至った同試験の第Ⅱ相パートの結果を述べ、臨床推奨用法用量の妥当性の概要を説明する。その後、本申請で実施した用量及び曝露量に対する有効性及び安全性との関係についての解析、すなわち、1）第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データを用いて、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量と有効性評価項目である SVR_{12}率との関係を検討した曝露－応答解析、2）曝露量減少時の有効性を予測するために行った、ウイルス力学モデルを用いた用量反応性のシミュレーション、3）グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量が高い日本人部分集団での安全性の検討、及び4）HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加発現との関係を検討した曝露－応答解析、について記載する。最後に、曝露－応答関係から得られた総合的な知見に基づいてグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間の妥当性を説明する。これらすべての解析結果で、有効性及び許容可能な安全性の観点から、日本人 HCV 感染患者に対するグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg の1日1回投与の適切性、並びにグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間の妥当性が確認された。臨床推奨用量の設定根拠は[2.7.3.4 項]に記載した。

2.7.2.1.3.1　国内 MK-5172-058試験第Ⅲ相パートのためのグラゾプレビル及びエルバスビルの用量選択

国内 MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートにおけるグラゾプレビル及びエルバスビルの用法用量の選択の根拠を[2.7.3.4.1 項]に記載した。本項で以下に後述する結果から、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートで、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の1日1回投与は適切な有効性及び安全性を示す用法用量であることが確認された。日本人 HCV 感染患者に対するグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の適切性を確認するために実施した用量及び曝露－応答解析については[2.7.2.1.3.2 項]及び[2.7.2.1.3.3 項]に記載する。

<u>グラゾプレビル</u>

日本人患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相パートにおいて、投与終了後12週時点で HCV RNA が検出されなかった（SVR_{12}を達成した）非肝硬変の HCV GT1感染患者の割合は、最

Confidential

大の解析対象集団（full analysis set：FAS）で、グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 投与では100%（31名中31名）、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 投与では96.8%（31名中30名）であった。これらの用量間で、用量に関連した SVR_{12}率の変化はみられず、日本人 HCV 感染患者において、グラゾプレビル100 mg 投与はほぼ最大の有効性を示すことが支持された。また、HCV RNA 量のベースラインからの変化率はグラゾプレビル50 mg と比較してグラゾプレビル100 mg 投与時の方が高く、100 mg 投与時の方がより速やかに HCV RNA 量が低下した。いずれの投与群でも安全性に特段の懸念は認められず、グラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg 併用時の忍容性は良好であることが示された[2.7.4.2.1 項] [資料5.3.5.1.1: 5172P058]。

同様に、非日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、肝硬変又は非肝硬変の HCV GT1感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用投与したとき、SVR_{12}率は90%を超えており、高い有効性が示された。非肝硬変の HCV GT1未治療患者にグラゾプレビル100～800 mg を Peg-IFN や RBV と併用投与したとき、SVR_{12}率は79.3%～93.0%であった[資料5.3.5.1.2: 5172P003]。検討した用量の範囲内で、有効性に用量による違いはみられず、グラゾプレビル100 mg はほぼ最大の有効性を示すことが支持された。非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル25、50及び100 mg の1日1回を Peg-IFN 及び RBV と併用投与した際、SVR_{12}率はグラゾプレビルの曝露量に依存していた[資料5.3.5.2.3: 5172P038]。

非日本人 HCV 感染患者では、ウイルス量減少により ALT 又は AST が初期に基準範囲内となった後、200～800 mg のグラゾプレビル（100 mg ではない）を Peg-IFN 及び RBV と併用した患者集団で、治療期の8週以降で基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加が認められた[資料5.3.5.1.2: 5172P003]。MK-5172-058試験第Ⅱ相パートで、グラゾプレビル50又は100 mg を投与した日本人 HCV 感染患者で遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者はいなかった。日本人患者を対象とした国内 MK-5172-058試験第Ⅱ相パート及び非日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データに基づくと、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、肝硬変及び非肝硬変の HCV 感染患者で遅発性 ALT/AST 増加は0.8%（13名/1690名）の患者で認められた。これら13名の患者のうち、全体の0.2%に相当する4名が治療を中止した。また、遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者の92.3%（13名中12名）で治療期8週以降に発現が認められており[2.7.4.3.3.4.2 項]、遅発性 ALT/AST 増加は発現時期が治療後期と特定されており、モニタリング可能な事象であった。また、遅発性 ALT/AST 増加はウイルス学的非奏効に関連せず、肝機能障害に関連する異常（すなわち、総ビリルビン、直接又は間接ビリルビン、INR、アルブミンなどの肝機能の臨床検査値の変化に関連）を併発することはまれであった。そのため、遅発性 ALT/AST 増加の発現率5%は臨床上許容可能と考えられた。よって、日本人 HCV 感染患者へのグラゾプレビル100 mg 投与は遅発性 ALT/AST 増加のリスクに対し臨床上容認できる安全域があることが示された。

以上、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相パート、及び非日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果から、日本人 HCV 感染患者においてグラゾプレビル100 mg の1日1回投与は、ほぼ最大の有効性、許容可能な安全性を示すとともに、有効性及び安全性に対し十分な許容域も有していると考えられた。よって、日本人患者を対象とした

Confidential

MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートではグラゾプレビル100 mgの1日1回投与を検証用量として選択した。

エルバスビル

日本人HCV感染患者を対象としたMK-5172-058試験の第Ⅱ相パートにおいて、SVR_{12}を達成した非肝硬変のGT1患者の割合は、エルバスビル50 mgとグラゾプレビル50 mg（31名／31名）又は100 mg（30名／31名）の併用投与のいずれにおいても最大の解析対象集団（FAS）で96%を超えており[資料5.3.5.1.1: 5172P058]、日本人HCV感染患者においてエルバスビル50 mgが高い有効性を示すことが支持された。また、エルバスビル50 mg投与（グラゾプレビル50 mg又は100 mgとの併用投与）で、安全性に特段の懸念は認められず、良好な忍容性が示された[2.7.4 項]。

日本人HCV感染患者でエルバスビルの用量設定試験は実施しなかったが、非日本人HCV感染患者では様々な用量のエルバスビルを検討している。また、エルバスビルの曝露量は非日本人よりも日本人で約10%高いのみで、日本人におけるエルバスビルの薬物動態は非日本人と概して類似していた[2.7.2.3.3 項]。非日本人HCV感染患者にエルバスビルを単剤で投与した後期第Ⅰ相試験（MK-8742-002試験）において、エルバスビル10 mg及び50 mgを投与した際、HCV GT1（GT1a及び GT1b）感染患者のウイルス量が短期間で減少し、両用量で同様な有効性が示された[2.7.2.2.2.2 項]。また、同試験のデータから、エルバスビル50 mg投与時はエルバスビル10 mg投与時と比べHCV GT1aウイルスをより持続的に抑制することが示唆された。特にHCV GT1a感染患者では、エルバスビル10 mg投与群で実薬投与期間終了時にウイルス量がわずかに増加したが、50 mg投与群ではこのような事象はみられなかった。エルバスビルの曝露量は10 mg投与時では50 mg投与時の約20%に相当し、50 mg投与時のエルバスビルの曝露量でNS5A領域の一般的な耐性変異を10 mg 投与時より広くカバーできる可能性が in vitro データから示唆された。これはMK-8742-002試験でみられた用量間でのウイルス量変化に関する差異と矛盾するものではなかった[2.7.2.2.2.2 項]。

非肝硬変の非日本人HCV GT1感染患者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-5172-035試験）のパートAにおいて、エルバスビルをグラゾプレビル100 mg及びRBVとの併用により12週間投与したとき、エルバスビル50 mg 1日1回投与での有効性は20 mgの1日1回投与と同程度で、SVR_{12}率は50 mg投与群で95.8%（23名／24名）、曝露量が50 mg投与の約40%となる20 mg投与群では100%（22名／22名）であった[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01]。

非日本人 HCV 感染患者での後期第Ⅰ相試験（単剤療法）及び第Ⅱ相試験の結果から、日本人HCV感染患者集団にエルバスビル50 mgを投与した際は、特に治療の困難なNS5A領域のベースライン耐性変異が検出された患者集団などでも、エルバスビルの曝露量減少に対し、有効性に影響しない許容域のある十分な曝露量が示された。

以上、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相パート、並びに非日本人HCV感染患者を対象とした後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の結果から、エルバスビル50 mgは日本人HCV 感染患者において許容可能な安全性と最大の有効性を示す用量であることを強く支持する根拠が示された。よって、日本人患者を対象としたMK-5172-058試験の第Ⅲ相パートではエルバ

Confidential

スビル50 mg の1日1回投与を検証用量として選択した。

2.7.2.1.3.2　用量及び曝露量と有効性の関係

有効性の観点からグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の適切性を検討するため、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験、並びに非日本人 HCV 感染患者の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データが得られた後、曝露量と有効性（SVR_{12}率）の関係をモデルで検討した[2.7.2.2.6.3.1 項] [資料5.3.5.3.2: PKEF2] [資料5.3.5.3.1: PKEF1]。ロジスティック回帰分析モデルを用いて2つの曝露－応答解析を実施した。主解析の目的は、グラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際の曝露量と SVR_{12}率の関係を明らかにすること、及び NS5A 領域のベースライン耐性変異が曝露－応答関係に及ぼす影響を評価することである。副次的解析の目的は、低用量でのグラゾプレビルの有効性に関する曝露－応答関係をさらに検討することである。

主解析には第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（日本人 : 1試験、非日本人 : 7試験）のデータを用いており、これらのデータには RBV 併用／非併用投与下でグラゾプレビル及びエルバスビルを8、12、16及び18週間で併用投与したデータが含まれる。また、日本人及び非日本人 HCV 感染患者の内訳は、GT1a が47%、GT1b が48%、GT4が5%及びその他の GT1が0.4%であった。12週間グラゾプレビル及びエルバスビルを RBV との併用又は非併用下で投与した患者はそれぞれ29.9%及び70.1%であった。日本人 HCV 感染患者は GT1b が98%、GT1a が2%で、全 GT1b 集団の34%及び全 GT1a 集団の1%であった。これらの試験データはほとんどがグラゾプレビルは100 mg 投与時のデータであったが、日本人患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相パートのグラゾプレビル50 mg 投与時のデータも含まれる。また、エルバスビルは概して50 mg 投与時のデータであったが、MK-5172-035試験のエルバスビル20 mg 投与時のデータも含まれる。

ロジスティック回帰分析の主解析モデルでは、[2.7.2.2.6.3.1 項]に挙げた日本人及びアジア人を含む多くの共変量を検討した。共変量の有意性を判断する基準は、$p<0.001$とした。本モデルにおいて日本人及びアジア人は有意な共変量ではなく、実施した曝露－応答解析の結果はすべての人種及び民族の HCV 感染患者での曝露－応答関係を表している。本解析では、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露－応答関係を表すロジスティック回帰分析モデルを構築した。まず、グラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ 及び C_{trough}（$C_{24\ hr}$）に対するモデルを構築し、どちらのパラメータが有効性の予測に適しているかを検討した。主解析ではグラゾプレビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ 及び C_{trough} はいずれも SVR_{12}率との関連がみられず（両モデルともに $p>0.02$）、グラゾプレビル100 mg 投与時の曝露量は有効性の予測に重要な因子ではないことが示された。すなわち、日本人及び非日本人にグラゾプレビル100 mg を投与した際のグラゾプレビルの曝露量は、曝露－応答関係において既に有効性がほぼ最大で一定となる曝露範囲に達していると考えられた。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル100 mg をエルバスビル50 mg と併用したとき、グラゾプレビルの曝露量の全範囲で、SVR_{12}率は高く、かつ類似していた。一方、エルバスビルは $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ 及び C_{trough} ともに SVR_{12}率との関連がみられた（$AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の $p=0.001$、C_{trough} の $p=0.0005$）。Receiver Operating Characteristic（ROC）曲線下面積に基づくと、SVR_{12}率の予測性は、$AUC_{0\text{–}24\ hr}$ と C_{trough} のモデルで同程度であった。AUC は C_{trough} より頑健性の高い測定が可能で、投与間隔の

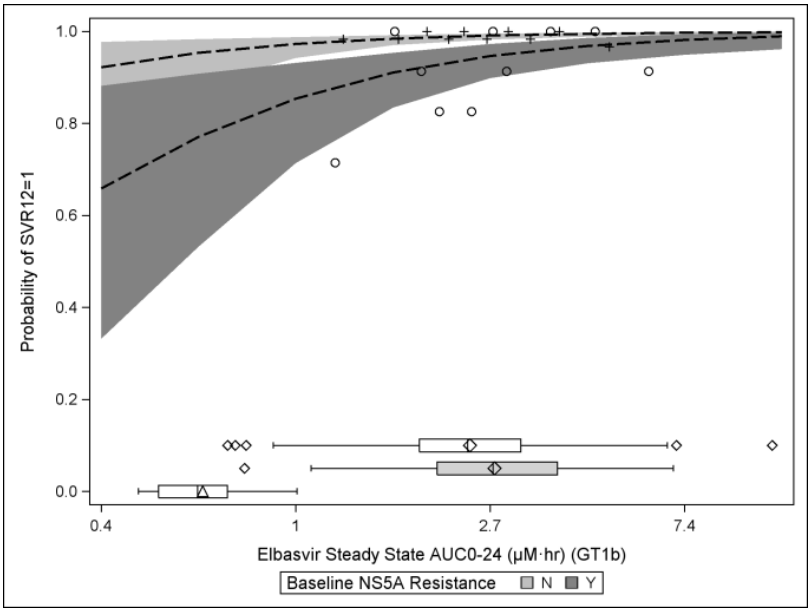
Confidential

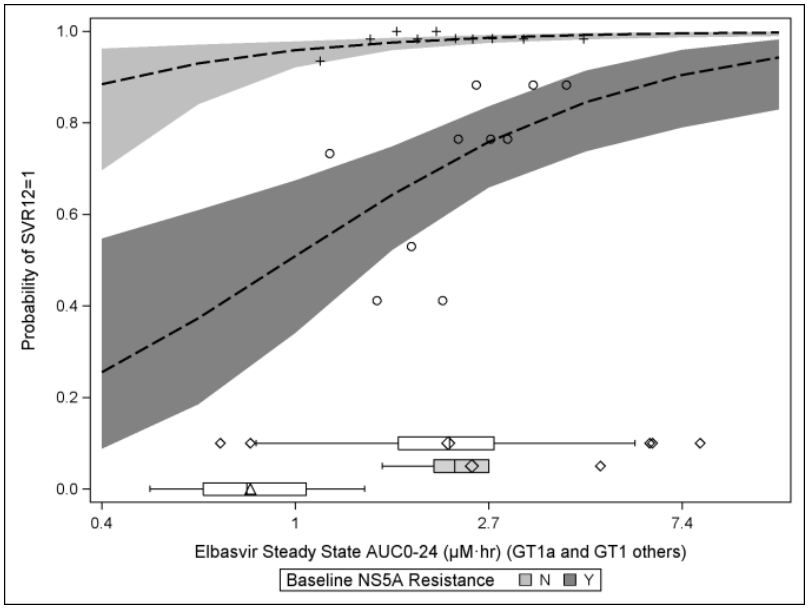
曝露量全体を表し、この間の持続的なウイルスの抑制は有効性にとって重要であることから、最終モデルには薬物動態の評価項目として $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を用いた。

ロジスティック回帰分析の主解析モデルには、ベースラインの HCV RNA 量、HCV GT、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無、及び HCV GT と NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無の交互作用等を共変量として組み込んだ。HCV GT と NS5A 領域のベースライン耐性変異との交互作用（p＝0.0105）は有意な共変量ではなく、これは解析に含めたすべての HCV GT で SVR_{12} 率が高かったことを反映していると考えられた。しかしながら、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データより、これらの要因はいずれも HCV 感染患者の SVR_{12}率に影響することが示されている。例えば、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された場合、GT1a 感染患者での SVR_{12}率の低下は、他の HCV GT の患者より大きかった。よって、これらの要因を共変量としてモデルに組み込んでいる。なお、本解析では、NS5A 領域の耐性変異がベースラインで検出されたかを考慮しているが、有効性への影響が考えられる耐性の強度については考慮していない。

[図 2.7.2-1]にロジスティック回帰分析の主解析モデルで得られたエルバスビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ と SVR_{12}率との関係を HCV GT1b 感染患者（上図）、並びに HCV GT1a 及び他の GT1感染患者（下図）について示した。各曲線は、日本人及び非日本人の統合データにおいて NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者及び検出されなかった患者での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と SVR_{12}率との関係を表している。また、エルバスビル50 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 実測値の全体の分布範囲を、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者及び検出されなかった患者についてそれぞれ10区間に分割し、区間ごとの SVR_{12}率（実測値）も[図 2.7.2-1]にプロットした。さらに各図の下方に、日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビル50 mg 投与時（グラゾプレビル50又は100 mg を併用投与）、並びに非日本人患者におけるエルバスビル20及び50 mg 投与時（グラゾプレビル100 mg +／- RBV を12週間併用投与）のエルバスビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ 実測値の分布も示した。本解析により、日本人又は非日本人 HCV GT1（GT1a、GT1b 及びその他の GT1）感染患者においてエルバスビル 50 mg をグラゾプレビル100 mg と併用したとき、HCV GT1b に感染している患者及び GT1b 以外の GT1に感染している患者では NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出されていない場合は、エルバスビルの曝露量は概して曝露－応答関係で最大反応を示す範囲に到達していることが示された。また、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出されなかった患者と比較して検出された患者では、SVR_{12}率はエルバスビルの AUC 減少の影響を受けやすいことが示された。[表 2.7.2-2]に、HCV GT と NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無の分類による各組合せに対し、本モデルにより日本人患者での SVR_{12}率を予測し、日本人患者のエルバスビル50 mg 投与時の曝露量が減少した場合の SVR_{12}率への影響を示した。

Confidential





[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

各曲線は、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された HCV 感染患者及び検出されなかった HCV 感染患者での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する予測 SVR_{12}率の推移を表す。[+：NS5A 耐性無し“N”、○：NS5A 耐性有り“Y”]。
：非日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビル50 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の分布
：日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビル50 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の分布
：非日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビル20 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の分布
HCV GT1b 感染患者（上図）、並びに HCV GT1a 及びその他の GT1感染患者（下図）の予測 SVR_{12}率はグラゾプレビル100 mg での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均値、ベースラインの HCV RNA 量の平均値及び投与期間12週間を固定して算出した。エルバスビル50 mg 投与時のエルバスビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 実測値を10区間に分け（NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無によって別々に区間分けを行った）、区間ごとに SVR_{12}率を算出した。この実測値を区切る方法には患者間のベースラインの HCV RNA 量の差は考慮していないため、有効性の結果に影響する可能性がある。
箱ひげ図：△＝20 mg、◇＝50 mg

図 2.7.2-1　ロジスティック回帰分析モデルによるエルバスビルの定常状態での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と予測 SVR_{12} 率の関係

Confidential

表 2.7.2-2　ロジスティック回帰分析モデルによる日本人 HCV GT1 感染患者にグラゾプレビル＋エルバスビルを 12 週間投与した際の予測 SVR_{12} 率：SVR_{12} 率に有意な影響因子及びエルバスビル曝露量減少による SVR_{12} 率への複合的影響

AUC の割合（%）		GT1a 及びその他の GT1（GT1b 以外）		GT1b	
50 mg EBR†	100 mg GZR‡	NS5A 領域のベースライン耐性変異なし	NS5A 領域のベースライン耐性変異あり	NS5A 領域のベースライン耐性変異なし	NS5A 領域のベースライン耐性変異あり
100	100	0.983 (0.969, 0.991)	0.726 (0.606, 0.819)	0.989 (0.979, 0.994)	0.937 (0.884, 0.967)
50	100	0.965 (0.931, 0.982)	0.551 (0.384, 0.707)	0.977 (0.952, 0.989)	0.874 (0.759, 0.938)
20	100	0.908 (0.765, 0.968)	0.307 (0.123, 0.584)	0.939 (0.825, 0.981)	0.715 (0.426, 0.894)

† 日本人患者にエルバスビル50 mg を投与した際の $AUC_{0-24\ hr}$＝2.775 μM·hr（幾何平均値）
‡ 日本人患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の $AUC_{0-24\ hr}$＝4.438 μM·hr（幾何平均値）
日本人患者の予測 SVR_{12} 率はベースライン HCV RNA 量の平均値を6.240 log_{10} copies/mL として算出した。

[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

また、因子間の交互作用はロジスティック回帰分析の最終モデルに十分に反映されていない可能性を考慮して、エルバスビルの曝露量の変化に対する実測 SVR_{12} 率の変化をみるために探索的な四分位分析を追加で実施し、様々な影響因子を有する日本人の部分集団でエルバスビルの曝露量変化が SVR_{12} 率に及ぼす影響を探索的に検討した。一部の部分集団については日本人患者のデータが限られていたため、四分位分析には日本人と非日本人患者の統合データを用いた。日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においてグラゾプレビル+エルバスビル及びグラゾプレビル／エルバスビルを12週間投与したすべての用法用量（エルバスビル20 mg+グラゾプレビル100 mg、エルバスビル50 mg+グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg+グラゾプレビル50 mg）で得られたデータを用いて、エルバスビルの広範な曝露量及び部分集団を評価した。

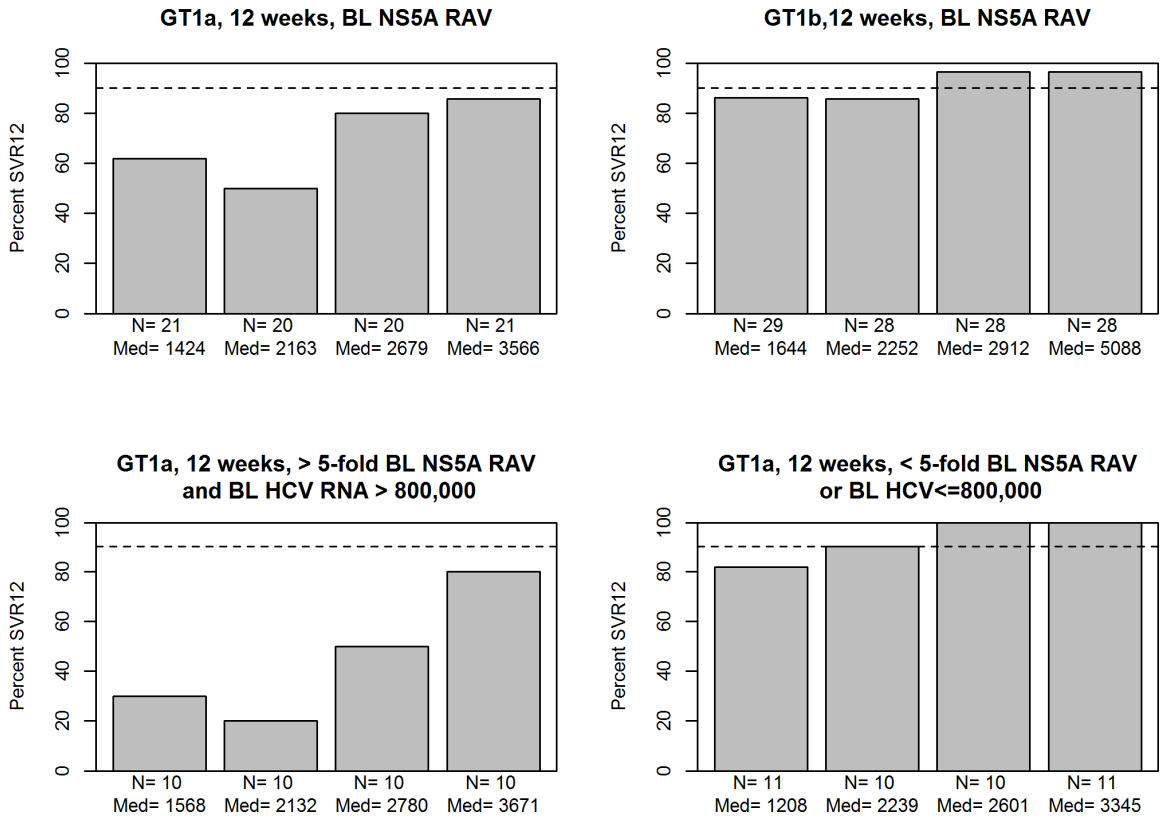
NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出されなかった患者では一貫して SVR_{12} 率が高かった[2.7.3.5 項]。[図 2.7.2-2]はNS5A領域のベースライン耐性変異が検出された患者におけるHCV GT及びベースラインの HCV RNA 量による SVR_{12} 率への影響を示している。[図 2.7.2-2]の上段に示すように、検討した患者の部分集団のうち HCV GT1a 感染患者では HCV GT1b 感染患者より SVR_{12} 率が低かった。NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された HCV GT1b 感染患者では、エルバスビルの曝露量の大きさに関係なく高い SVR_{12} 率を示した。[図 2.7.2-2]の下段には、NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた HCV GT1a 感染患者を、耐性の強度及びベースラインの HCV RNA 量でさらに分割した解析結果を示した。これらの結果から、主としてベースラインの HCV RNA 量が>800,000 IU/mL で、かつエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された HCV GT1a 感染患者で、低い SVR_{12} 率が示された（左下図）。しかしながら、非日本人の未治療患者集団に含まれた HCV GT1a 感染患者のうち、該当する患者は5%程度であり、MK-5172-058試験に組み入れられた日本人の該当患者（HCV RNA 量が>800,000 IU/mL で、かつエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン

Confidential

耐性変異が検出された HCV GT1a 感染患者）は1例（約0.3%）のみであった[2.7.3.5.2.2.3.2 項][資料5.3.5.1.1: 5172P058]。当該集団で、エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ が高い患者では $AUC_{0-24\ hr}$ が低い患者に比べ SVR_{12}率は高くなると考えられる。ベースラインの HCV RNA 量が低い（≤800,000 IU/mL）、又はベースラインの HCV RNA 量に関係なくエルバスビルへの感受性低下が5倍以下の NS5A 領域の耐性変異がみられた患者では、エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の大きさにかかわらず SVR_{12}の達成率が高かった（右下図）。

最終的な臨床推奨用法用量で投与した日本人 HCV 感染患者から得られたエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の四分位ごとの SVR_{12}率を[図 2.7.2-3]に示した。非肝硬変又は代償性肝硬変の日本人 HCV GT1感染未治療及び既治療患者に対し、最終的な臨床推奨用法用量はグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の1日1回12週間投与である。エルバスビル50 mg を12週間投与した日本人患者集団において、エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ とその四分位ごとの SVR_{12}率の間に明らかな関係は認められなかった。

Confidential

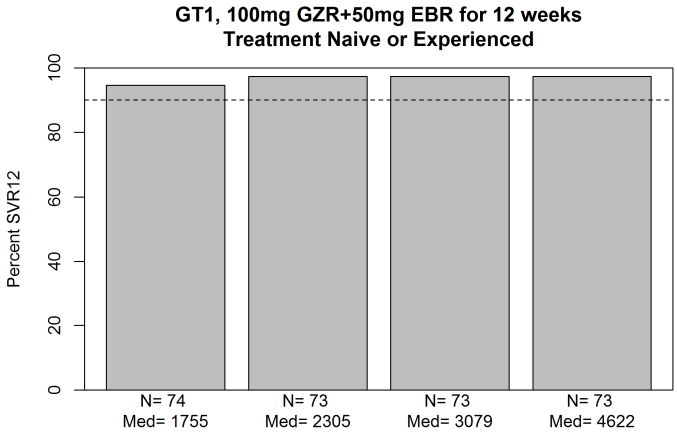


[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

点線は SVR_{12}率＝90%のライン
BL NS5A RAV : NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された、baseline HCV RNA : ベースラインの HCV RNA 量（IU/mL）、Med : 各四分位における $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の中央値（nM･hr）

図 2.7.2-2　HCV 感染患者におけるエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ に基づく各四分位での実測 SVR_{12} 率（HCV GT、NS5A 領域のベースライン耐性変異及びベースライン HCV RNA 量による部分集団）

Confidential



[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

点線は SVR_{12}率＝90%のライン
Med：各四分位における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の中央値（nM･hr）

図 2.7.2-3　臨床推奨用法用量で投与した日本人患者における四分位分割したエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する実測 SVR_{12} 率

グラゾプレビル100 mg の1日1回投与で得られたデータを含むデータセット（日本人及び非日本人患者の統合データ）を用いて実施した曝露－応答解析の主解析において、上述のように、グラゾプレビルの曝露量と SVR_{12}率との間に関連はみられなかった。グラゾプレビルの曝露量と有効性の関係についてより理解するため、主解析に用いた日本人及び非日本人の試験のデータ（グラゾプレビル100 mg）に、グラゾプレビルを Peg-IFN 及び／又は RBV と併用投与した非日本人における第Ⅱ相試験2試験（MK-5172-038試験及び MK-5172-039試験）のグラゾプレビル25、50及び100 mg のデータを加え、ロジスティック回帰分析の副次的モデルを構築した。Peg-IFN 及び／又は RBV を併用投与したこれら2試験ではエルバスビルは投与されなかったため、エルバスビルの曝露量を極めて低い値とし、本モデルでのグラゾプレビルとエルバスビルの両効果を加えた曝露－応答構造を維持した。本モデルでは有意（$p<0.001$）な影響因子として、エルバスビルの曝露量、投与期間、ベースラインの HCV RNA 量、RBV の併用の有無及びエルバスビルの曝露量と RBV 併用の交互作用等を組み込んだが、NS5A 領域のベースライン耐性変異はエルバスビルを用いた試験でしか評価していないため、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無はこの副次的解析モデルの共変量として考慮しなかった。

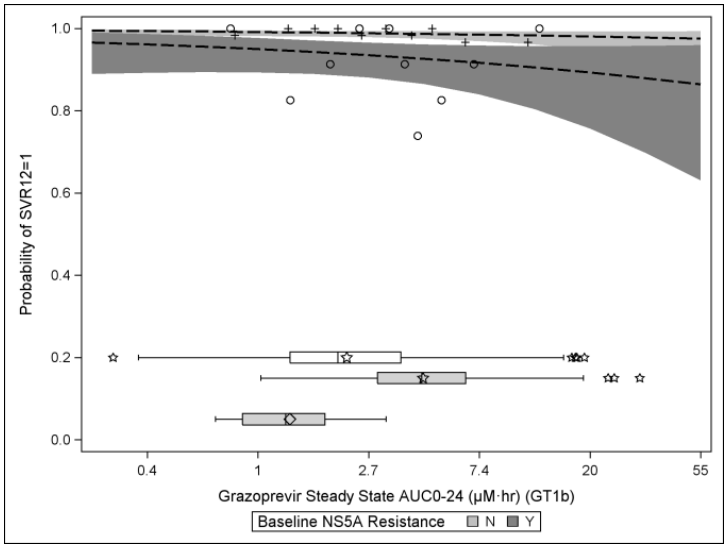
[図 2.7.2-4]には日本人及び非日本人の HCV GT1b 感染患者における曝露－応答解析の主解析モデル（グラゾプレビル100 mg 投与時のデータのみを含むデータセットに基づき、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無を考慮したモデル）（上図）及び非日本人 HCV GT1感染患者における曝露－応答解析の副次的解析モデル（低用量のグラゾプレビルのデータを含むデータセットに基づき、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無を考慮しないモデル）（下図）で得られたグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と予測 SVR_{12}率の関係を示している。

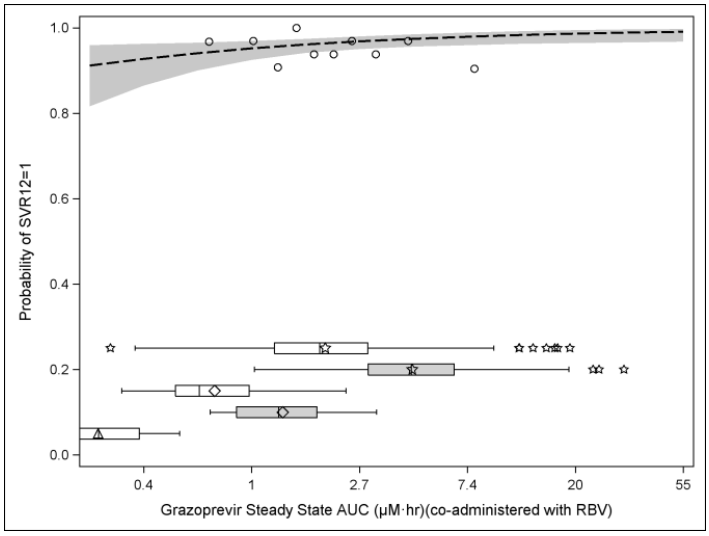
Confidential

主解析及び副次的解析による有効性の曝露－応答関係において、日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の曝露量での予測 SVR_{12}率は概して一定しており、日本人 HCV 感染患者はグラゾプレビル100 mg により曝露－応答関係で最大の有効性を示す曝露量の範囲にあることが再確認された。曝露－応答解析の主解析（上図）では NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者でグラゾプレビルの AUC 増加に伴い予測 SVR_{12}率が低下する傾向がみられたが、グラゾプレビルの曝露量と RBV_{12}率との間に関連性は示されなかった（オッズ比の95%信頼区間には1が含まれていた）。したがって、SVR_{12}率に対するグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$の曲線は平坦な状態と区別することはできず、この主解析モデルのデータセットで評価した範囲ではグラゾプレビルの曝露量は SVR_{12}率に対する影響因子ではなかった。

副次的解析（下図）では、日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル50 mg を投与した際の曝露量範囲で SVR_{12}率はほぼ一定していたが、SVR_{12}率の低下が始まる曝露量に近接していた。グラゾプレビルの曝露量と投与量の関係は非線形であり[2.7.2.3.1.1.2 項]、グラゾプレビル50 mg を1日1回投与した日本人 HCV 感染患者の曝露量は、グラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際の曝露量の約30%であった。国内第Ⅱ相試験（MK-5172-058試験パート1）でグラゾプレビル50 mg を投与した日本人 HCV 感染患者数（31名）は限られていたため、MK-5172-058試験でみられた内因性要因の分布と同じと仮定し、グラゾプレビルの母集団薬物動態解析モデルを用いて日本人 HCV 感染患者2000名でのシミュレーションを実施し、グラゾプレビル50 mg の1日1回投与により SVR_{12}率が低下すると考えられる日本人 HCV GT1感染患者の割合を予測した。その結果、グラゾプレビル100 mg のときの予測 SVR_{12}率97.5%であったが、50 mg 投与時では、日本人 HCV 感染患者2000名のうち、約37%の患者で SVR_{12}率が100 mg 投与時よりも約2%低下した[表 2.7.2-3]。これらの結果から、日本人 HCV 感染患者では、グラゾプレビル50 mg での曝露量の分布の一部が最大の有効性を示す範囲を下回ることが予測されるため、グラゾプレビル100 mg が最適な用量であると考えられた。

Confidential





[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

：非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の分布
：非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル50 mg を投与した際の $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の分布
：非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル25 mg を投与した際の $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の分布
：日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の分布
：日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル50 mg を投与した際の $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の分布
予測 SVR_{12}率はグラゾプレビル100 mg での $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ の幾何平均値、ベースラインの HCV RNA 量の平均値及び投与期間12週間を固定して算出した。
上図にはグラゾプレビル100 mg のみのデータを用いた主解析モデルによる解析結果を示した。
下図には低用量のグラゾプレビルデータを加えて実施した副次的モデルによる解析結果を示した（RBV 併用療法時の曲線のみ）。エルバスビル50 mg 投与時のエルバスビル $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ 実測値を10区間に分け、区間ごとに SVR_{12} 率を算出した。この実測値を区切る方法には患者間のベースラインの HCV RNA 量の差は考慮していないため、有効性の結果に影響する可能性がある。
箱ひげ図：△＝25 mg、◇＝50 mg、☆＝100 mg

図 2.7.2-4　ロジスティック回帰分析モデルによるグラゾプレビルの定常状態での $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ と予測 SVR_{12} 率の関係（上図：HCV GT1b 感染患者、下図：HCV GT1 感染患者）

Confidential

表 2.7.2-3　ロジスティック回帰分析モデル（副次的解析）による予測 SVR_{12} 率：日本人 GT1 HCV 感染患者にグラゾプレビル+エルバスビルを 12 週間投与した際の予測 SVR_{12} 率及びグラゾプレビル曝露量減少による SVR_{12} 率への影響

薬物動態パラメータ	エルバスビル 50 mg 投与時に対する AUC の割合（%）†	グラゾプレビル 100 mg 投与時に対する AUC の割合（%）‡	最終モデルによる予測 SVR_{12}率（95% CI）
RBV 併用投与			
AUC	100	100	0.975 (0.957, 0.985)
	100	40	0.963 (0.944, 0.976)
	100	30	0.958 (0.936, 0.973)
	100	20	0.950 (0.921, 0.969)

† 日本人患者にエルバスビル50 mg を投与した際の $AUC_{0-24\ hr}$ = 2.775 μM･hr（幾何平均値）
‡ 日本人患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の $AUC_{0-24\ hr}$ =4.438 μM･hr （幾何平均値）
日本人患者の予測 SVR_{12}率はベースラインの HCV RNA 量の平均値を6.240 log_{10} copies/mL として算出した。

[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

さらに四分位分析を実施し、日本人の様々な影響因子を有する部分集団に対してグラゾプレビルの曝露量の減少による SVR_{12}率への影響を検討した。一部の部分集団では日本人患者のデータが限られていたため、四分位分析には日本人と非日本人患者の統合データを用いた。日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、グラゾプレビル+エルバスビル及びグラゾプレビル／エルバスビルを12週間投与したすべての用法用量（エルバスビル20 mg 及びグラゾプレビル100 mg、エルバスビル50 mg 及びグラゾプレビル100 mg、エルバスビル50 mg 及びグラゾプレビル50 mg）から得られたデータを用いて、エルバスビルの広範な曝露量で各部分集団での SVR_{12}率を評価した。

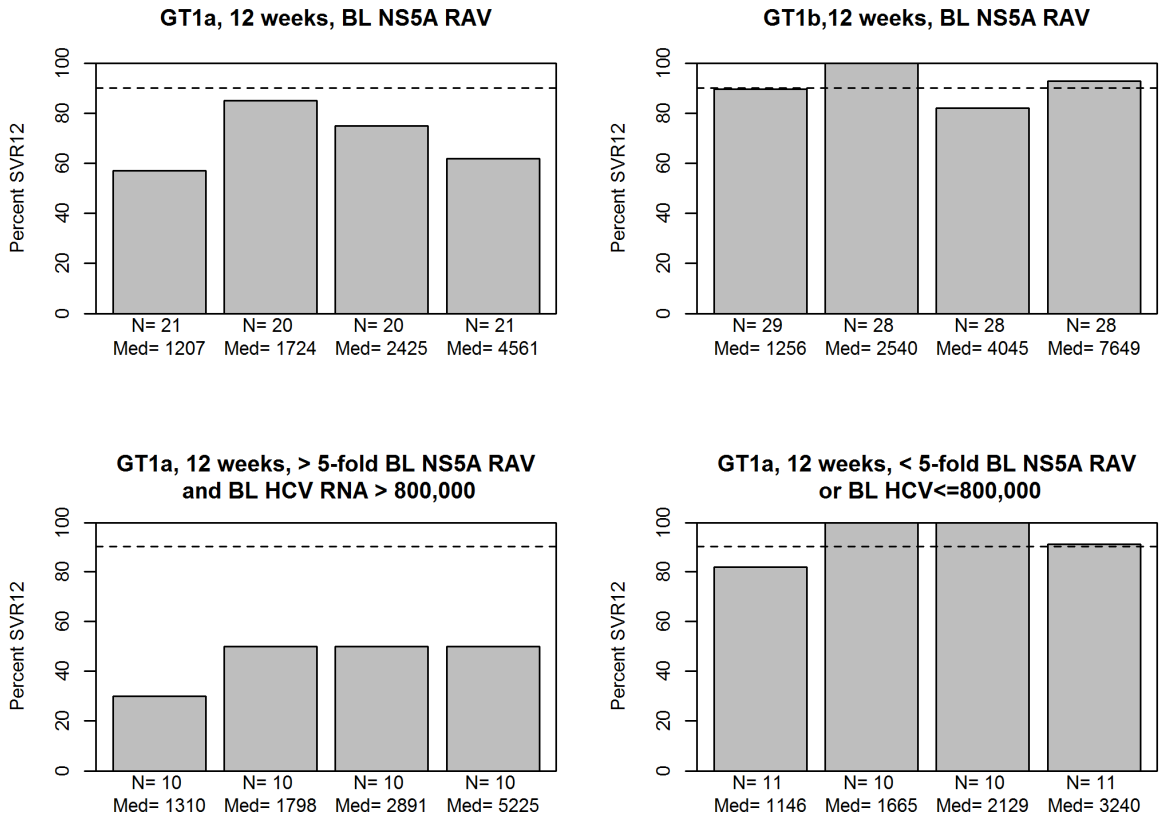
[図 2.7.2-5]の上段では NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者にグラゾプレビル及びエルバスビルを12週間投与した際の SVR_{12}率に対し HCV GT ごとにグラゾプレビルの曝露量の影響を示した。NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた患者集団において、HCV GT1a 感染患者では HCV GT1b 感染患者と比較して SVR_{12}率が低く、グラゾプレビルの曝露量と SVR_{12}率の間に特に傾向は認められなかった。NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた HCV GT1b 感染患者では、グラゾプレビルの曝露量にかかわらず高い SVR_{12}率を示した。[図 2.7.2-5]の下段には、NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた GT1a 感染患者をさらに耐性の強度及びベースラインの HCV RNA 量で層別した解析結果を示した。本結果において、ベースラインの HCV RNA 量が>800,000 IU/mL で、かつエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された HCV GT1a 感染患者では SVR_{12}率は低かった（左下図）。この患者集団では、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ が最も低い四分位の患者で SVR_{12}率が最も低かった。しかしながら、非日本人の未治療患者集団に含まれた HCV GT1a 感染患者のうち、該当する患者は5%程度であり、MK-5172-058試験に組み入れられた日本人の該当患者（HCV RNA 量が>800,000 IU/mL で、かつエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された HCV GT1a 感染患者）は1例（約0.3%）のみであった[資料5.3.5.1.1: 5172P058][2.7.3.5.2.2.3.2 項]。ベースラインの HCV RNA 量が低い（≤800,000 IU/mL）、又はベースラインの HCV RNA 量に関係なくエルバスビルへの感受性低下が5倍以下の NS5A 領域のベースライン耐性

Confidential

変異が検出された患者では、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の大きさにかかわらず SVR_{12}の達成率が高かった（右下図）。これらの結果から、患者集団の全体での割合はわずかであるが、グラゾプレビル50 mg 投与時に SVR_{12}率が低下した患者がいることも考慮すると、グラゾプレビル100 mg ではより高い曝露量が得られ、特に治療が困難な部分集団で SVR_{12}率が最大に達しているため、日本人 HCV 感染患者においてグラゾプレビルの用量は50 mg より100 mg でベネフィットが高いことが示された。

最終的な臨床推奨用法用量で投与した日本人 HCV 感染患者から得られたグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の四分位ごとの SVR_{12}率を[図 2.7.2-6]に示した。非肝硬変又は代償性肝硬変の日本人 HCV GT1感染未治療及び既治療患者に対し、最終的な臨床推奨用法用量はグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の1日1回12週間投与である。本解析でグラゾプレビル100 mg を12週間投与した日本人患者集団において、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ と SVR_{12}率の間に明らかな関係は認められなかった。

Confidential

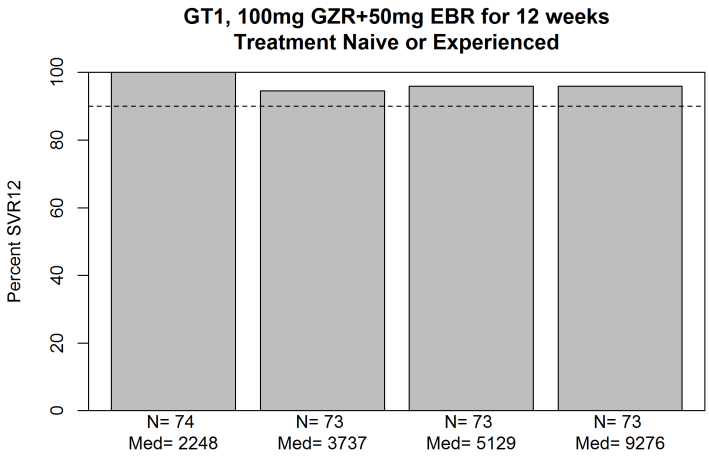


[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

点線は SVR_{12}率＝90%のライン
BL NS5A RAV : NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された、baseline HCV RNA : ベースラインの HCV RNA 量（IU/mL）、Med : 各四分位における $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の中央値（nM･hr）

図 2.7.2-5　HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ に基づく各四分位での実測 SVR_{12} 率（HCV GT、NS5A 領域のベースライン耐性変異及び HCV RNA 量による部分集団）

Confidential



[資料5.3.5.3.2: PKEF2]

点線は SVR_{12}率＝90%のライン
Med：各四分位における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の中央値（nM･hr）

図 2.7.2-6　臨床推奨用法用量で投与した日本人 HCV 感染患者における四分位分割したグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する実測 SVR_{12} 率

上述した曝露量と有効性（SVR_{12}）の関係を示すロジスティック回帰分析モデルに加え、グラゾプレビル及び／又はエルバスビル（一部は RBV 及び／又は Peg-IFN との併用）の様々な用法用量での、ウイルス量の経時的減少と SVR_{12}率を予測するウイルス力学モデルを構築した[2.7.2.2.6.4 項] [資料5.3.5.3.5: VM]。このモデルは、広く異なる用量、期間及び薬物の併用から得られた反応性データを組み合わせることが可能となる生物学的フレームワークにおいて、ウイルスに関連した多様なデータ（経時的なウイルス量、SVR 達成の有無、変異ウイルスに対する in vitro での感受性及び HCV GT）を統合し、先に述べたロジスティック回帰分析を補完する解析が実施できる。

グラゾプレビル及びエルバスビルの用量／曝露量と有効性（SVR_{12}）の関係を理解するため、ウイルス力学モデルを用いて検討した。モデルは非日本人 HCV 感染患者のデータを用いて構築したが、曝露量と有効性の関係において人種（日本人又は非日本人）は有意な要因ではないことが明らかになっているため、ウイルス力学モデルでみられた傾向は日本人 HCV 感染患者にも適用できると考えられる。日本人 HCV GT1感染患者において、RBV 非併用下でグラゾプレビル 100 mg＋エルバスビル50 mg を12週間投与した際、概して SVR_{12}率は高くなると予測され、この結果は臨床試験の結果と一貫していた。本モデルによるシミュレーションは、in vitro の結果及びエルバスビル単剤投与での結果に基づき、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された GT1a 感染患者ではその他の HCV GT1感染患者と比較してエルバスビルに対する感受性低下が大きいこと、また NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された GT1a 感染患者は少ないことを想定して実施した[2.7.2.2.6.4 項]。本シミュレーションで、グラゾプレビルとエルバスビルのどちらか一方の曝露量が減少したときの SVR_{12}率への影響を検討した。その結果、[表 2.7.2-4] [図 2.7.2-7]

Confidential

及び[図 2.7.2-8]に示すように、グラゾプレビル又はエルバスビルのいずれかの用量を臨床推奨用量の半分に減量（グラゾプレビル50 mg 又はエルバスビル25 mg）した場合でも、高い SVR_{12}率が得られると予測された。なお、治療期間中にグラゾプレビルとエルバスビルの両剤への耐性変異が発現した GT1a 感染患者で有効性が最も低くなると予測された。

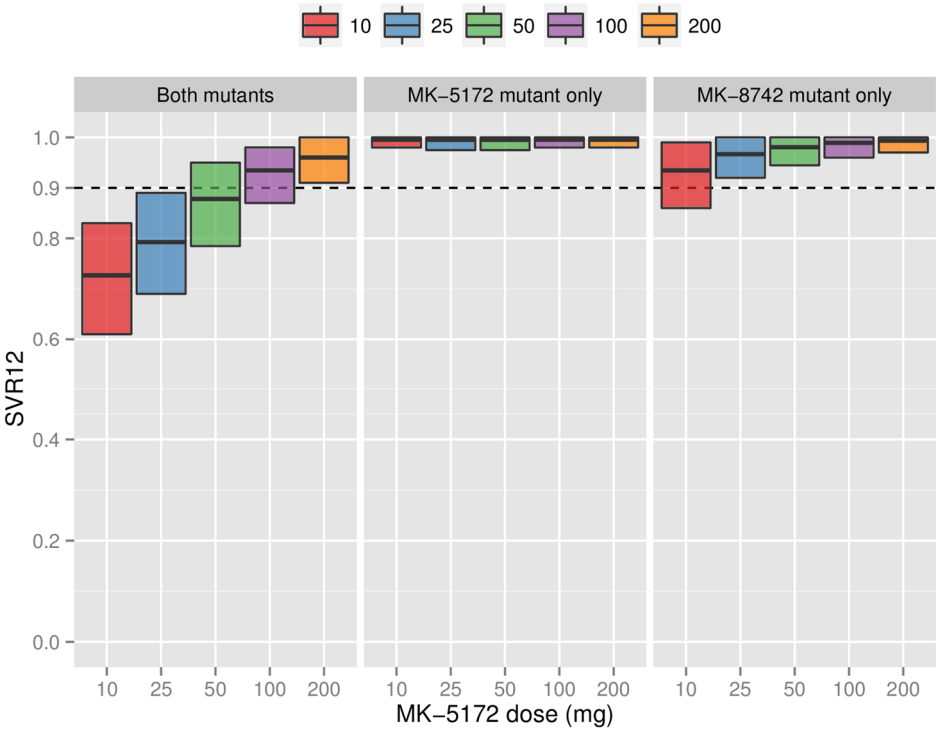
表 2.7.2-4　RBV 非併用下でグラゾプレビル 50 mg（半量）＋エルバスビル 50 mg 又はグラゾプレビル 100 mg＋エルバスビル 25 mg（半量）で 12 週間減量投与した際のウイルス力学モデルによる予測 SVR_{12} 率

HCV GT / 投与期間	グラゾプレビル及びエルバスビルに対する耐性変異	予測 SVR_{12}率の幾何平均値	
		グラゾプレビル 50 mg†	エルバスビル 25 mg‡
1a / 12週	両薬物	0.884	0.918
	グラゾプレビルのみ	0.995	0.993
	エルバスビルのみ	0.980	0.987
1b / 12週	両薬物	0.987	0.980
	グラゾプレビルのみ	0.995	0.994
	エルバスビルのみ	0.992	0.991

SVR_{12}率の予測値は HCV GT1a 及び1b のいずれかに感染した100名の患者で500回シミュレーションした際の幾何平均値。
† グラゾプレビル50 mg（半量）＋エルバスビル50 mg
‡ グラゾプレビル100 mg＋エルバスビル25 mg（半量）

[資料5.3.5.3.5: VM]

Confidential

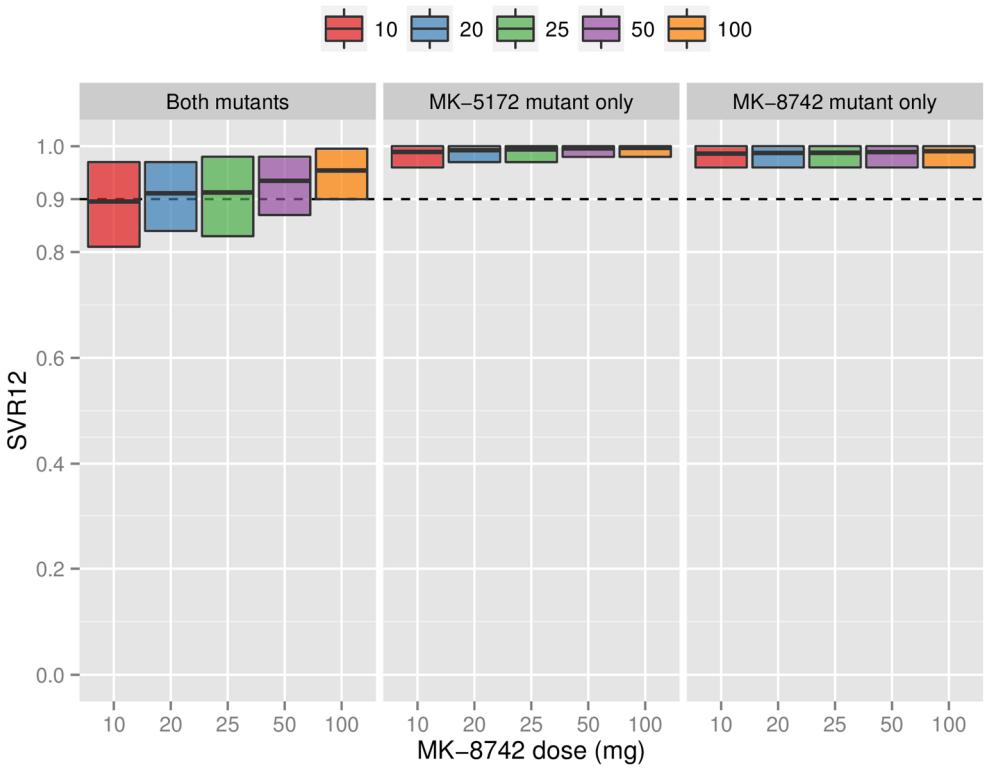


[資料5.3.5.3.5: VM]

RBV 非併用下でエルバスビル50 mg を併用した患者100名で500回シミュレーションを行った際の分布を示した。箱の両端は2.5及び97.5パーセンタイルを、箱中央の線は結果の幾何平均値を表す。点線は参考のために示したSVR_{12}率＝0.9（90%）のラインである。

図 2.7.2-7　グラゾプレビル及びエルバスビル（左図）、グラゾプレビルのみ（中央）又はエルバスビルのみ（右図）に対する耐性変異がある HCV GT1a 感染患者に様々な用量のグラゾプレビルを投与した際のモデルによる予測 SVR_{12} 率

Confidential



[資料5.3.5.3.5: VM]

RBV 非併用下でグラゾプレビル100 mg を併用した患者100名で500回シミュレーションを行った際の分布を示した。箱の両端は2.5及び97.5パーセンタイルを、箱中央の線は結果の幾何平均値を表す。点線は参考のために示した SVR_{12}率＝0.9（90%）のラインである。

図 2.7.2-8　グラゾプレビル及びエルバスビル（左図）、グラゾプレビルのみ（中央）又はエルバスビルのみ（右図）に対する耐性変異がある HCV GT1a 感染患者に様々な用量のエルバスビルを投与した際のモデルによる予測 SVR_{12} 率

曝露量と有効性（SVR_{12}）の関係についてのロジスティック回帰分析、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量と実測 SVR_{12}率の関係を検討した四分位分析、及びグラゾプレビル及びエルバスビルのウイルス力学モデル解析から、日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビル100 mg の1日1回及びエルバスビル50 mg の1日1回を併用した際の有効性は、曝露量の変動において比較的影響を受けにくいことが確認された。想定した多くの部分集団及び日本人集団で、有効性はほぼ最大になると予測され、グラゾプレビル又はエルバスビルのいずれかの用量を高くしても、ほとんど有効率が変化しないと考えられた。また、想定した一部の部分集団及び日本人集団では、低用量では曝露量の影響を強く受け、SVR_{12}率が低下する可能性が示唆された。両解析により、ベースラインで NS5A 耐性変異が検出された HCV 感染患者では、曝露量の有効性に対する影響が大きくなることが示唆された。変動許容区間とこれらの解析との関連事項について[2.7.2.1.3.5 項]に述べる。

Confidential

2.7.2.1.3.3　用量及び曝露量と安全性の関係

投与期間の後期（ほぼ投与第8週以降）に発現する ALT/AST 増加にはグラゾプレビルの投与が関連している。この事象の発現率及び重症度はグラゾプレビルの用量及び曝露量に依存する。この遅発性 ALT/AST 増加は、ALT 又は AST が治療期2週から4週に基準範囲内となった患者で治療期4週時以降に発現した基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加と定義した。本所見は、まず先行した海外臨床試験における非日本人 HCV 感染患者で観察された[資料5.3.5.1.2: 5172P003]。非日本人患者にグラゾプレビル100、200、400及び800 mg と Peg-IFN 及び RBV を併用投与したとき、遅発性 ALT/AST 増加がそれぞれ99名中0名（0%）、68名中1名（1.5%）、65名中4名（6.2%）及び58名中6名（10.3%）の患者で認められた（投与第2週から第4週及び／又は投与第4週から最初の14日間のフォローアップ期間終了までで ALT/AST の測定値がある患者を対象とした。また、400及び800 mg 群は、試験期間中に100 mg に用量を減量した患者も含む）。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル100 mg を投与した日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合データにおいて、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は1%未満と低く、発現時期も治療後期と特定されているためモニタリングが可能であり、治療の継続に伴い可逆的であった。また、ウイルス学的な非奏効に関連せず、肝機能障害に関連する異常（すなわち、総ビリルビン、直接又は間接ビリルビン、INR、アルブミンなどの肝機能の臨床検査値の変化）を併発することはまれであった。遅発性 ALT/AST 増加の発現率5%は安全性の観点から許容可能であると考えた[2.7.4.3.4.5 項]。

[2.7.4 項]に記載しているように、臨床推奨用量であるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg は日本人及び非日本人 HCV 感染患者において適切な安全性プロファイルを示した。日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの定常状態の曝露量は非日本人 HCV 感染患者より高く、約2倍であったが[2.7.2.3.3.1 項]、グラゾプレビルの用量として100 mg を選択した。それ以降に実施したグラゾプレビル100 mg を投与した日本人及び非日本人 HCV 感染患者の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は低く、日本人患者では2.1%（6名／291名）、日本人及び非日本人患者の統合集団では0.9%（20名／2324名）であった[表 2.7.2-5]。

日本人及び非日本人患者において曝露量が安全性プロファイルに及ぼす影響は、1）グラゾプレビル100 mg を投与した患者における曝露量で層別した安全性解析及び2）曝露量とグラゾプレビルの投与に関連する安全性所見（遅発性 ALT/AST 増加）との関係を示すモデルによる解析の2つの手法で検討した。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル100 mg を投与した患者の安全性解析では[2.7.4.5 項]、日本人患者集団（国内 MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パート）、及び米国申請用 CTD において主要な安全性評価の対象集団とした Integrated Safety Population Pool（ISP；日本人を対象とした MK-5172-058試験第Ⅱ相パート及び非日本人を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の患者を含む[2.7.4.1.1.1 項]）で内因性又は外因性要因によりグラゾプレビル及び／又はエルバスビルの曝露量が平均値より高くなると予測された部分集団での安全性を検討した。[図 2.7.2-25]及び [2.7.2.3.3 項]で述べるように、グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの曝露量が増加する内因性要因は（日本人であることに加え）、女性、高齢者（65歳以上）、代償性肝硬変及び低体重であった。これらの内因性要因に外因性要因である CYP3A の中程度又は強力な阻害剤も加え、これらの要因によって、グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの曝露量が増加する程

Confidential

度を、母集団薬物動態解析を用いて以下のとおり推定した。また、MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートの日本人患者集団及び ISP での安全性解析の結果も併せて以下に記載する。

- 女性患者：
  グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC は日本人男性患者より日本人女性患者でそれぞれ47%及び46%高かった[2.7.2.3.3.3 項] [2.7.4.5.1.1 項]。
- 高齢患者：
  65歳以上の日本人患者では65歳未満の日本人患者と比較してグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC がそれぞれ35%及び8%高かった[2.7.2.3.3.2 項] [2.7.4.5.1.2 項]。
- 代償性肝硬変患者：
  日本人患者では肝機能が正常な患者より、代償性肝硬変患者でグラゾプレビルの AUC は75%、エルバスビルの AUC は1.6%高かった[2.7.2.3.3.5 項] [2.7.4.5.2.1 項]。
- 低体重患者：
  日本人低体重患者では中間体重の日本人患者と比較してグラゾプレビルの AUC は 9%、エルバスビルの AUC は 1%高かった[2.7.2.3.3.4 項]。
- 日本人患者集団又は ISP で、グラゾプレビル又はエルバスビルの曝露量を四分位分割した際、最も高い四分位に相当する曝露量を有する患者：
  グラゾプレビル又はエルバスビルの曝露量が最高四分位にある日本人患者では、グラゾプレビル又はエルバスビルの AUC が、日本人にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 投与時の幾何平均値よりも高く、それぞれ約2.2倍又は1.7倍に相当した[2.7.4.5.4 項]。
- CYP3A4の強力又は中程度の阻害薬を投与する患者：
  中程度の阻害薬ではエルバスビルの AUC が約20%増加し、グラゾプレビルの AUC は変化せず、強力な阻害薬ではグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC がそれぞれ約3倍及び1.8倍に増加した[2.7.2.3.4.1.1 項] [2.7.4.5.3.3 項]。

[2.7.4.3.4.5 項]に記載したように、日本人患者集団及び ISP において代償性肝硬変の高齢女性患者では、グラゾプレビルの曝露量に関連すると考えられる遅発性 ALT/AST 増加の発現率が上昇したが、その発現率は5%以下であった。日本人患者集団及び ISP において、曝露量が最高四分位にある集団や影響因子［性別、人種／民族性、年齢（65歳未満又は65歳以上）、BMI］による層別により高曝露量となる集団での有害事象及び臨床検査値異常の安全性プロファイルは、非高曝露量の集団での安全性プロファイルと明確な違いがなかったことから、これらの日本人患者集団及び ISP における安全性プロファイルは容認できると考えられる[2.7.4.5.4 項]。また、代償性肝硬変患者と非肝硬変患者間で比較的よくみられる有害事象に意味のある違いはなく[2.7.4.5.2.1 項]、代償性肝硬変は、死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止の発現率に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

重度慢性腎臓病を有する HCV 感染患者での試験は非日本人 HCV 感染患者のみで実施した[資

Confidential

料5.3.5.1.3: 5172P052]。本試験の結果、透析依存／非依存の重度慢性腎臓病を有する HCV 感染患者での安全性及び有効性を直接評価することができた。また、得られた知見は重度慢性腎臓病を有する非日本人 HCV 感染患者だけでなく、日本人 HCV 感染患者にも外挿できると考えられた。非日本人 HCV 感染患者において、非重度慢性腎臓病患者と比較して、非透析依存の重度慢性腎臓病患者はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量がそれぞれ35%及び46%増加し、透析依存の重度慢性腎臓病患者では、エルバスビルの曝露量が30%増加したが、グラゾプレビルの曝露量はほとんど変化しなかった[2.7.2.3.3.6 項]。重度慢性腎臓病を有する HCV 感染患者にグラゾプレビル／エルバスビル又はプラセボを投与した際の有害事象、死亡、他の重篤な有害事象、有害事象による投与中止、及び比較的よくみられる有害事象の発現率に意味のある違いはなかった[資料5.3.5.1.3: 5172P052]。さらに、腎機能の評価（血清クレアチニン及び尿蛋白など）を含む臨床検査試験の結果にも意味のある違いはなかった。

CYP3A の中程度（日本人患者集団では325名中8名、ISP 集団では1690名中35名）又は強力（日本人患者集団では325名中8名、ISP 集団では1690名中9名）な阻害薬を投与した患者は少数であった。該当する患者数が限られていたため、これらの阻害薬を併用投与した部分集団における安全性の解析は実施しなかった。しかし、中程度又は強力な CYP3A 阻害薬を投与した患者において、投与に関連した有害事象又は重篤な有害事象はみられなかった[2.7.4.5.3.3 項]。

一方エルバスビルに関しては、日本人及び非日本人 HCV 感染患者へのエルバスビル50 mg の1日1回投与は許容可能な安全性プロファイルを示した[2.7.4 項]。日本人患者集団及び ISP において、AUC に基づいて分割した各四分位の間で有害事象、薬物に関連する有害事象、重篤な有害事象、薬物に関連する重篤な有害事象、死亡、有害事象による投与中止、及び重篤な有害事象による投与中止の発現率に明確な違いはみられなかった。日本人患者におけるエルバスビルの様々な用量又は広範な曝露量での安全性は検討していないが、エルバスビルの AUC は非日本人と比較して日本人ではわずかに約10%高い程度であり、エルバスビルの曝露量に対する安全性は非日本人のデータでも評価した。エルバスビルを100 mg までの用量で1日1回投与した後期第 I 相試験、及びエルバスビルを700 mg までの用量で単回投与した thorough QT/QTc 試験［700 mg 投与群で日本人に臨床推奨用量投与時の約2倍に相当する最大曝露量（AUC）が認められた］において、非日本人患者に高用量又は高曝露量のエルバスビルに関連し、忍容性の問題が増大する懸念はなかった[2.7.2.2.5.2 項]。

以上の結果から、後述する遅発性 ALT/AST 増加の発現を除き、日本人 HCV 感染患者を対象に臨床推奨用量を用いた国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）で観察された範囲で、グラゾプレビル又はエルバスビルの曝露量の増加に関連する安全性の問題は特にないことが示された。

この遅発性 ALT/AST 増加については、臨床上容認できる発現率を5%と想定しており、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の用量設定の際は予測発現率が5%を超えない用量を検討した。遅発性 ALT/AST 増加はモニタリングが可能で、継続投与下で可逆性があり、ウイルス学的非奏効に関連せず、肝機能障害に関連する異常（すなわち、総ビリルビン、直接又は間接ビリルビン、INR、アルブミンなどの肝機能の臨床検査値の変化に関連）を併発することはまれなため、遅発性 ALT/AST 増加の発現率5%は安全性の観点から許容可能であると考えた[2.7.4.3.4.5 項]。日本人

Confidential

HCV 感染患者を対象とした国内 MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートで、グラゾプレビル 100 mg の投与時に認められた遅発性 ALT/AST 増加の発現率は2.1%であり、5%よりも低い発現率であった。

グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加のリスクの関係をさらに評価するため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験13試験（日本人1試験、非日本人12試験）のデータセットを用いたロジスティック回帰分析により、遅発性 ALT/AST 増加の発現に関する曝露－応答解析を実施した[2.7.2.2.6.3.2.1 項]。解析の結果、遅発性 ALT/AST 増加のリスクはグラゾプレビルの曝露量と関連していた。評価したグラゾプレビルの3つの薬物動態パラメータ（定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{2\ hr}$）はいずれも遅発性 ALT/AST 増加の発現に相関関係を示したが、ROC 曲線下面積に基づくと、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の予測性がわずかに優れていた。安全性の曝露－応答解析では日本人及びアジア人などの共変量を検討した。しかし、日本人及びアジア人を含め、検討したいずれの共変量も有意ではなかった（$p<0.001$）。したがって、本モデルで記述したグラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加の関係は、日本人及び非日本人の HCV 感染患者集団の両方の特徴を表している。

日本人患者集団及び統合集団（日本人及び非日本人患者の統合集団）におけるグラゾプレビルの種々の用量での遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率及び実測発現率を[表 2.7.2-5]に示す。グラゾプレビルを種々の用量で投与したとき、グラゾプレビルの曝露量が遅発性 ALT/AST 増加の発現率に及ぼす影響を検討するため、まず対照となる集団にグラゾプレビル100 mg を投与したときのグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を検討した。統合集団の対照集団を「統合対照集団」とし、グラゾプレビルの曝露量を増加させると予測される一部の要因をベースラインに持たない患者集団（代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非アジア人 HCV 感染患者集団）と定義した。なお、グラゾプレビルの曝露量に対し、重度慢性腎臓病は有意な影響因子ではないが、エルバスビルでは曝露量増加との関連性が示唆されており、その影響を排除するために統合対照集団の設定において当該条件を加えた。また、以下で述べる日本人患者集団での対照集団の設定においては、日本人被験者に重度慢性腎臓病の被験者はいなかったため、慢性腎臓病の条件は付さなかった。[表 2.7.2-5]の下段には、この対照集団にグラゾプレビル100 mg を投与した際の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対し、統合集団（日本人及び非日本人の統合）に種々の用量を投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の変化倍率、及びその曝露量に対して予測される遅発性 ALT/AST 増加の発現率を示した。また、日本人患者は非日本人患者と比較してグラゾプレビルの曝露量が高いと予測されることから、日本人患者集団でも対照集団を設定した。「日本人対照集団」は、日本人患者でグラゾプレビルの曝露量が増加すると予測される要因を持たない患者［代償性肝硬変ではない非高齢（65歳未満）男性日本人 HCV 感染患者集団］と定義した。[表 2.7.2-5]の上段には、この対照集団にグラゾプレビル100 mg を投与した際の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対し、日本人患者集団に種々の用量を投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の変化倍率、及びその曝露量に対して予測される遅発性 ALT/AST 増加の発現率を示した。また、[表 2.7.2-5]の表中の「日本人全体」及び「統合全体」はグラゾプレビルの曝露量に対し、有意な内因性要因の有無にかかわらず、それぞれ日本人患者集団全体及び統合集団全体を、「日本人その他」及び「統合その他」はそれぞれ日本人患者集団及び統合集団の中で特定の内因性要因（代償性肝硬変）のみを持たない部分集団を表してい

Confidential

る。日本人患者集団及び統合集団における遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率は概して実測値と同程度であった。また、日本人患者集団及び統合集団の各対照集団にグラゾプレビル100 mg を投与した際の遅発性 ALT/AST 増加の予測及び実測発現率はいずれも低く、実測発現率はそれぞれ2.1%及び0.9%であった。グラゾプレビル800 mg 投与時（非日本人患者のみ）の遅発性 ALT/AST 増加の発現率は実測値より予測値の方が高かったが、これは高曝露量域での実データが比較的少なかったためと考えられる。

[表 2.7.2-6]に遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率が1%～5%となるグラゾプレビルの曝露量の、日本人対照集団にグラゾプレビル100 mg を投与した際の $AUC_{0-24\ hr}$ に対する変化倍率を示した。遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率3.5%に相当するグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均値は約13.9 μM·hr と予測され、これは日本人対照集団におけるグラゾプレビル100 mg 投与時の $AUC_{0-24\ hr}$ 幾何平均値の約5倍に相当する曝露量であった。

[図 2.7.2-9]に、日本人対照集団にグラゾプレビル100 mg を投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ に対する変化倍率と遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率の関係を示す。また、日本人 HCV 感染患者で認められた遅発性 ALT/AST 増加の発現率も、AUC（グラゾプレビル50及び100 mg 投与時の統合データ）に基づいて分割した四分位ごとに同図中に示した。全体の予測発現率が、各四分位で認められた実測発現率の95%信頼区間の範囲内であったことから、本モデルは日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビルの曝露量と安全性の関係を適切に表現していることが確認された。また、臨床上の観点から、許容可能な遅発性 ALT/AST 増加の発現率を5%と想定した。本モデル解析により、日本人 HCV 感染患者においてグラゾプレビルの曝露量を増加させる内因性及び外因性要因に関連した遅発性 ALT/AST 増加のリスク増加を予測することが可能である。また、AUC の増加によって遅発性 ALT/AST 増加の発現率が5%を下回るかどうかを予測することが可能である。

これらの解析と変動許容区間の関係を[2.7.2.1.3.5 項]で述べる。さらにこれらの解析の包括的な考察、並びに対照集団に対してグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ が増加する可能性のある集団で遅発性 ALT/AST 増加が起こるリスクの予測を内因性及び外因性要因に基づき[2.7.2.3.3 項][2.7.2.3.4 項]及び[2.7.4.3.4.5 項]に示す。

Confidential

表 2.7.2-5　グラゾプレビルの各投与量での $AUC_{0-24\ hr}$ 及び遅発性 ALT/AST 増加発現率の予測値と実測値

用量／集団	薬物動態データのある患者					安全性データのある患者		遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率 (%) (95% CI)
	N † (PK)	$AUC_{0-24\ hr}$ 幾何平均 (μM·hr)	統合対照集団のグラゾプレビル100 mg 投与時の曝露量に対する変化倍率	日本人対照集団のグラゾプレビル100 mg 投与時の曝露量に対する変化倍率	N‖ (発現数)	N¶ (安全性)	遅発性 ALT/AST 増加の実測発現率 (%) (95% CI)	
日本人 HCV 感染患者集団								
50 mg	31	1.34	-	0.5	0	31	0.0 (0.0, 11.2)	0.5 (0.2, 0.7)
100 mg # (日本人全体)	293	4.44	-	1.6	6	291	2.1 (0.8, 4.4)	1.3 (0.8, 1.8)
100 mg ‡ (日本人対照集団)	59	2.78	-	1.0	0	58	0.0 (0.0, 6.2)	0.9 (0.5, 1.3)
100 mg †† (日本人その他)	234	4.99	-	1.8	6	233	2.6 (1.0, 5.5)	1.4 (0.9, 2.0)
日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合集団								
25 mg	29	0.24	0.1	-	0	28	0.0 (0.0, 12.3)	0.1 (0.0, 0.2)
50 mg	89	1.42	0.8	-	0	88	0.0 (0.0, 4.1)	0.5 (0.3, 0.7)
100 mg # (統合全体)	2303	2.28	1.4	.	20	2324	0.9 (0.5, 1.3)	0.7 (0.4, 1.1)
100 mg § (統合対照集団)	1271	1.69	1.0	-	7	1293	0.5 (0.2, 1.1)	0.6 (0.3, 0.8)
100 mg †† (統合その他)	1032	3.29	2.0	-	13	1031	1.3 (0.7, 2.1)	1.0 (0.6, 1.4)
200 mg	39	9.92	5.9	-	1	68	1.5 (0.0, 7.9)	2.6 (1.7, 3.8)
400 mg	42	34.10	20.2	-	4	65	6.2 (1.7, 15.0)	7.2 (4.2, 10.8)
800 mg	40	121.31	72.0	-	6	58	10.3 (3.9, 21.2)	18.7 (10.0, 28.9)

† N（PK）：利用可能な薬物動態データのある患者数
‡ 日本人対照集団：代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非高齢男性日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg を投与
§ 統合対照集団：代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非アジア人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与
‖ N（発現数）：遅発性 ALT/AST 増加が発現した患者数
¶ N（安全性）：遅発性 ALT/AST 増加の発現に関する利用可能な安全性情報のある患者数
# 日本人全体又は統合全体：日本人 HCV 感染患者集団全体、又は日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合集団全体
†† 日本人その他又は統合その他：日本人 HCV 感染患者集団、又は日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合集団で特定の内因性因子（代償性肝硬変）を持たない部分集団
100 mg 以外の用量は日本人 HCV 感染患者集団全体、又は日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合集団全体で該当する用量での投与を受けた患者全体でのデータを示した。

[資料5.3.5.3.4: PKSA2]

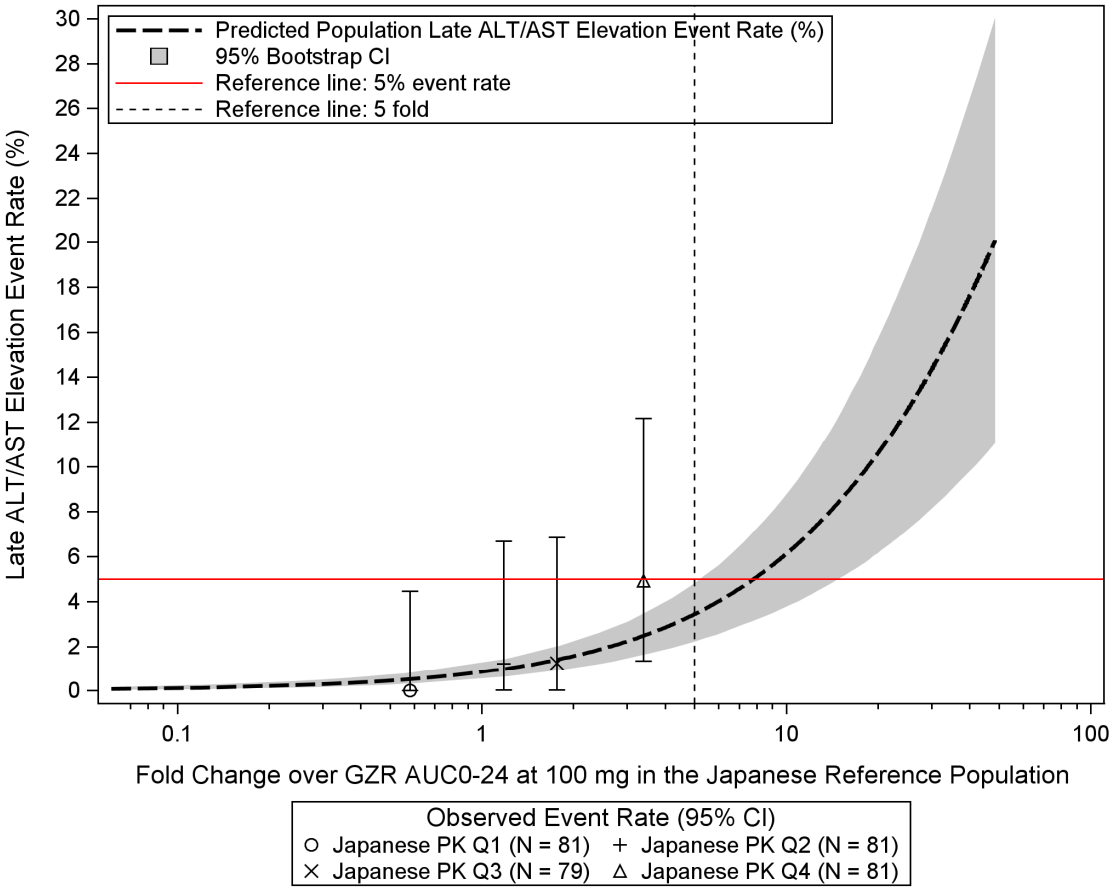
Confidential

表 2.7.2-6　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の変化倍率と遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率

グラゾプレビル薬物動態パラメータ	日本人対照集団のグラゾプレビル 100 mg 投与時の $AUC_{0-24\ hr}$ に対する変化倍率†	$AUC_{0-24\ hr}$ 幾何平均‡ (μM·hr)	予測発現率（%）(95% CI)
$AUC_{0-24\ hr}$	1.2	3.37	1.0 (0.6, 1.5)
	2.7	7.41	2.0 (1.3, 2.8)
	4.2	11.80	3.0 (1.9, 4.2)
	5.0	13.90	3.5 (2.2, 4.8)
	5.9	16.51	4.0 (2.5, 5.6)
	7.8	21.74	5.0 (3.1, 7.1)

† 日本人対照集団：代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非高齢男性日本人 HCV 感染患者
‡ 日本人対照集団の $AUC_{0-24\ hr}$ に変化倍率を乗じて算出した。

[資料5.3.5.3.4: PKSA2]



日本人対照集団の曝露量は、代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非高齢男性日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の曝露量

[資料5.3.5.3.4: PKSA2]

図 2.7.2-9　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の変化倍率と遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率の関係

Confidential

2.7.2.1.3.4　日本人 HCV 感染患者における臨床推奨用量の根拠

日本人患者のグラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の曝露量はそれぞれ非日本人患者の約2倍及び約1.1倍であった[2.7.2.3.3.1 項]。曝露－応答解析の結果、曝露量が異なるものの、共変量として検討した日本人（又はアジア人）はグラゾプレビル又はエルバスビルの曝露量と有効性（SVR_{12}率）の関係又はグラゾプレビルの曝露量と安全性（遅発性 ALT/AST 増加）の関係に対し、統計的に有意な要因ではないことが示された。したがって、より頑健な解析を実施するため、日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合データを用いて安全性及び有効性に及ぼす曝露量の影響を評価した。

グラゾプレビル100 mg（エルバスビル50 mg と併用）を投与した日本人患者はほぼ最大の有効性を示し、グラゾプレビル50 mg と100 mg で SVR_{12}率に明らかな用量依存性はみられなかった[2.7.2.1.3.1 項]。薬物動態と SVR_{12}率の関係を評価する解析から、日本人患者におけるグラゾプレビル100 mg 投与時の曝露量の実測値は、SVR_{12}率が最大となり、かつ曝露－応答曲線が平坦となる範囲内にあることが示された。本解析から、グラゾプレビル50 mg 投与時の曝露量は、曝露－応答関係において SVR_{12}率の低下が始まる曝露量に近接しており、シミュレートしたグラゾプレビル50 mg 投与患者の約37%で SVR_{12}率が100 mg 投与時に比べ約2%低下すると予測された。また、治療の困難な患者では、グラゾプレビルが低曝露量の患者で SVR_{12}率が最も低くなると考えられた。以上、臨床試験の結果及び有効性に関する曝露－応答解析から、グラゾプレビル100 mg のとき最大の有効性が得られ、本用量を投与したときの高い曝露量によって、特に治療の困難な患者でグラゾプレビル50 mg よりも高い有効性が得られることが示唆された。

日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートにおいて、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg は有害事象に関して適切な安全性プロファイルと良好な忍容性を示した。グラゾプレビルの曝露量が増加する内因性要因を持つ日本人患者の安全性プロファイルは、遅発性 ALT/AST 増加を除き、その要因を持たない患者と明確な違いはなかった。日本人患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は低く（2.1%）、臨床上許容可能な発現率5%を下回っていた。曝露量を増加させる内因性要因を持たない日本人患者集団（日本人対照集団）に臨床推奨用量であるグラゾプレビル100 mg を投与した際の AUC に対し、内因性及び外因性要因によってグラゾプレビルの AUC が5倍に増加しても遅発性の ALT/AST 増加は5%以下となると予測される。また、グラゾプレビルの曝露量が増加する内因性要因をすべて有する日本人患者集団では、日本人対照集団と比べてグラゾプレビルの曝露量が約3倍に増加するが、グラゾプレビルの変動許容区間の上限値である5倍を下回っているため、薬物相互作用によってさらに曝露量が増加しても容認できると考えられる[2.7.2.3.3.7 項]。安全性に関する包括的なデータから、グラゾプレビル100 mg は日本人 HCV 感染患者において十分広範な安全域があることが示された。

日本人 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg（グラゾプレビル100 mg と併用）を投与したとき、頑健な有効性が示された。同様の有効性がエルバスビル50 mg 及び20 mg 投与時（グラゾプレビル100 mg 及び RBV と併用）でも非日本人 HCV 感染患者で示され、エルバスビル50 mg では最大反応が得られることが示された。薬物動態と SVR_{12}率の関係を評価する解析から、日本人 HCV 感

Confidential

染患者でもエルバスビル50 mg 投与時の曝露量は、SVR_{12}率が最大となり、かつ曝露－応答曲線が平坦となる範囲内にあることが示された。非日本人 HCV 感染患者での単剤治療において、エルバスビル10 mg 投与と50 mg 投与で短期間でのウイルス量の低下は同程度であったが、エルバスビル50 mg 投与は10 mg 投与と比較して GT1a をより良好、かつ持続的に抑制することが示された。ウイルス力学モデルによる解析、及び薬物動態と SVR_{12}率の関係を評価する解析の結果から、特に治療の困難な HCV 感染患者では、エルバスビルの曝露量が低い患者で最も有効性が低くなることが示された。以上、日本人及び非日本人 HCV 感染患者の試験結果及び有効性に関する曝露－応答解析の結果から、エルバスビル50 mg の用量では、最大の有効性が得られ、特に治療の困難な患者でも、曝露量の低下により有効性への影響を受けない十分な曝露量が得られることが示された。

また、日本人 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg（グラゾプレビル50 mg 又は100 mg と併用）を投与したとき、有害事象に関して適切な安全性プロファイルと良好な忍容性が示された。さらに、エルバスビルの曝露量を増加させる内因性要因のいずれかを持つ日本人患者で、その要因を持たない患者と安全性プロファイルに明確な違いがなかったことからも、エルバスビル50 mg の安全性が許容可能であることが支持された。日本人患者において、エルバスビルの用量設定試験は実施していないが、非日本人患者の用量反応試験において、高用量若しくは高曝露量のエルバスビルが忍容性の懸念を増大させることはなかった。これらの結果から、日本人集団へ臨床推奨用量を投与時に曝露量が増加する可能性がある場合でも、特に安全性に懸念のないことが示唆された。

以上、臨床試験データ及び曝露－応答解析の結果から、グラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg の1日1回投与は日本人 HCV 感染患者において最大の有効性及び許容可能な安全性を示し、安全性及び有効性に対する十分な許容域を有していることが示された。

2.7.2.1.3.5　日本人 HCV 感染患者における変動許容区間の根拠

本項で述べる変動許容区間とは、日本人 HCV 感染患者の臨床推奨用量であるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与した際の各化合物の曝露量に対し、安全性及び有効性が臨床上同程度であると考えられる曝露量の相対的な変動範囲のことである。グラゾプレビル又はエルバスビルで観測あるいは予測された曝露量の変化が、この事前に規定された変動許容区間の範囲内にあるとき、安全性及び有効性は臨床推奨用量であるグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg と同程度で、その集団においてもグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg が適切な用量として推奨されると考える。

グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態における臨床上有意な変化を判断するため、適切な薬物動態パラメータを選択した。異なる集団間（健康被験者、HCV 感染患者、非日本人、日本人）でグラゾプレビル及びエルバスビルの濃度－時間推移の様相が一貫し、グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の変化についても集団間で一貫した傾向を示すことから[2.7.2.3 項]、これらのパラメータのうち1つを選択し、適切に評価した。安全性に関する曝露－応答解析[2.7.2.1.3.3 項]から、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{2\ hr}$ がすべて遅発性 ALT/AST

Confidential

増加と高い相関性があり、なかでも $AUC_{0-24\ hr}$ がやや予測性に優れていることが示唆された。AUC は投与間隔での吸収や消失を含む全体的な曝露量を示すパラメータで、有効性にとって重要なのは、投与後から次投与までの間でウイルスを持続的に抑制することである。ウイルス力学モデルにおいて推定された効果の消失速度（グラゾプレビル及びエルバスビルの効果の $t_{1/2}$ はそれぞれ50時間及び17時間）が遅いことを考慮すると、ウイルス産生の抑制維持能の予測因子として血漿中 AUC が適切と考えられた[資料5.3.5.3.5: VM]。さらにその妥当性は、曝露量－有効性解析[2.7.2.1.3.2 項]でも支持された。グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC 及び $C_{24\ hr}$ を用いたロジスティック回帰モデルにおいて、これらのパラメータはいずれも SVR_{12} 率の予測因子であったため、最終モデルは AUC に基づいて構築した。また、AUC は C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ より頑健なパラメータであり、安全性及び有効性の両方を評価するのに適切であると考えられた。以上のことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間は AUC の変化に基づいて規定した。

グラゾプレビルの変動許容区間の下限値は日本人及び非日本人患者の第Ⅱ相及び第Ⅲ相用量設定試験のデータに基づいて0.4と設定した。日本人患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートで、グラゾプレビル50 mg 1日1回投与は、100 mg 1日1回投与と同程度の有効性を示した。非肝硬変の日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル50 mg 及び100 mg を投与した際、グラゾプレビルの定常状態での AUC 推定値はそれぞれ1.34及び4.44 μM·hr であり[資料5.3.5.3.4: PKSA2] [表 2.7.2-8]、100 mg 投与時に対する50 mg 投与時の AUC 比は約0.3であった。したがって、日本人 HCV 感染患者で有効性が低下しない曝露量の下限を、保守的に0.4と設定した。また、非日本人患者におけるエルバスビル50 mg との併用療法で、グラゾプレビル50 mg 投与時（AUC＝0.68 μM·hr）に対する100 mg 投与時（AUC＝1.77 μM·hr）の AUC 比は約0.4であったが[資料5.3.5.3.3: PKSA1]、有効性は同程度であることがウイルス力学モデルによるシミュレーションにより予測され[資料5.3.5.3.3: PKSA1]、本予測結果からもグラゾプレビルの変動許容区間の下限値0.4が支持された[2.7.2.1.3.2 項]。

日本人患者におけるグラゾプレビルの変動許容区間の上限値は、グラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加の関係に基づいて5.0と設定した[2.7.2.1.3.3 項]。日本人対照集団（肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非高齢男性日本人 HCV 感染患者）にグラゾプレビル100 mg を1日1回投与したときと比較して、グラゾプレビルの AUC が変動許容区間の上限値である5倍に増加すると、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は約3.5%になると予測される。この発現率は、安全性の観点から許容されると考えた発現率5%を下回っており、保守的な値である。上述のグラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加の関係の解析に加え、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データに基づき、グラゾプレビルの曝露量が平均より高い部分集団で、より広範に安全性を検討した[2.7.2.1.3.3 項]。高曝露量の部分集団での安全性プロファイルは、それ以外の部分集団と同様で、許容できる安全性プロファイルであることが示された。検討対象とした集団での忍容性の直接的な評価に加え、この安全性に関する総合的な結果から、日本人対照集団にグラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際の平均曝露量に対し、グラゾプレビルの AUC が5倍まで増加しても安全性に特段の懸念はないと考えられた。

エルバスビルの変動許容区間の下限値は、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試

Confidential

験の第Ⅱ相パート、非日本人 HCV 感染患者の後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相用量設定試験のデータ、ウイルス力学モデルによるシミュレーション並びに日本人及び非日本人患者のデータを用いた有効性（SVR_{12}）に関する曝露－応答関係に基づいて0.5と設定した。共変量として検討した際の人種は有効性に関する曝露－応答解析で有意な共変量ではなかったため、非日本人患者におけるエルバスビルの AUC と SVR_{12}率の関係は日本人 HCV 感染患者における有効性を推定するのに利用可能であった。MK-5172-035試験で非日本人 HCV 感染患者にエルバスビル20及び50 mg を投与した際、いずれも高い有効性が示され、かつ用量間での有効性は同程度であった。下限値とした0.5は、エルバスビル20 mg 投与時の曝露量よりも高い設定であり、したがって保守的な閾値である。また、曝露量と有効性（SVR_{12}）の関係を評価する解析から、非日本人 HCV 感染患者に直接作用型抗ウイルス薬であるグラゾプレビル100 mg とエルバスビルを併用投与するとき、エルバスビル50 mg 投与時の AUC が50%減少しても有効性は同程度であると予測され[2.7.2.1.3.2 項]、エルバスビルの変動許容区間の下限値を0.5とすることが支持された。 [2.7.2.1.3.2 項]に示したように、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者集団では、SVR 到達率が低下する可能性があり、エルバスビルの曝露量による影響を受けやすく感受性が高い。しかし、設定したエルバスビルの変動許容区間の下限値でも、このような患者集団で適切な有効性を示すと考えられた。この下限値0.5は、ウイルス力学モデルを用いたシミュレーションでも支持され[2.7.2.1.3.2 項]、非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg をエルバスビルと併用投与したとき、エルバスビル25及び50 mg で有効性は類似すると予測された[資料5.3.5.3.5: VM]。

エルバスビルの変動許容区間の上限値はエルバスビルの臨床使用経験に基づいて2.0と設定した。[2.7.2.1.3.3 項]に示したように、日本人患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートのデータに基づき、エルバスビルの曝露量が平均より高い部分集団を対象に安全性を検討した。これらの高曝露量集団での安全性プロファイルは、それ以外の部分集団と同様であり、エルバスビル50 mg の1日1回投与時の平均曝露量の2倍までの増加は、安全性上のリスクを増加させないことが示唆された。日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの曝露量は、非日本人 HCV 感染患者の曝露量よりわずかに約10%高いのみであった。したがって、非日本人患者の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で得られたより多くのデータを統合したデータセットで同様の解析を実施し、日本人 HCV 感染患者の安全域を検討することも可能であると考えられ、本検討からも日本人 HCV 感染患者の安全域を2倍に設定することが可能と考えられた。日本人での安全性に関する曝露量の上限の検討では、平均曝露量に基づいて変化倍率を決定している。したがって、これらの部分集団解析は、曝露量が2倍を超える患者も幾分存在すると考えられ、これら患者の安全性を考慮すると、上限値2.0の設定に安全性に関する懸念がないことを支持している。エルバスビルの変動許容区間の上限値2.0は HCV 感染患者での現在までの臨床経験の範囲を限度として設定しており、2倍を超える曝露量で安全性に問題が生じたために2倍の上限を設定しているわけではない。つまり、エルバスビルの曝露量が高くても安全である可能性を否定できないが、安全性評価については十分な検討がなされていない。

以上のように、日本人 HCV 感染患者において、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量が変化しても有効性及び安全性が臨床上同程度であると考えられる曝露量の相対的な変動範囲とし

Confidential

て、AUC の変化に関する変動許容区間をグラゾプレビルでは（0.4, 5.0）、エルバスビルでは（0.5, 2.0）と設定した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

健康被験者、HCV 感染患者、肝機能障害者又は腎機能障害者を対象に、グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学、生物薬剤学的性質、並びに主要な内因性及び外因性要因を評価する臨床試験を実施した。本項には試験デザイン及び臨床薬理試験の主な結果をまとめた。これらの試験のうち15試験は、グラゾプレビル又はエルバスビル単剤の薬物動態を検討する試験、若しくは肝機能機能障害又は腎機能障害など内因性要因のある被験者又は患者を対象とした試験である。また、24試験はグラゾプレビル及び／又はエルバスビルと様々な薬物との薬物相互作用試験である。グラゾプレビル及びエルバスビルの thorough QT/QTc 試験における安全性の結果は[2.7.2.2.5 項]に、生物薬剤学的性質は[2.7.1 項]にまとめた。日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（MK-5172-078試験）及び非日本人健康被験者を対象とした胃酸抑制薬の影響試験（MK-5172-072試験）は、それぞれ[2.7.1.2.3.6 項]及び[2.7.1.2.3.5 項]に記載した。グラゾプレビル及びエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ試験では、推定クリアランス及び分布容積が得られており、これらの結果は[2.7.1.2.2 項]に記載した。グラゾプレビル及びエルバスビルの生物薬剤学的及び臨床薬理試験で使用した製剤の一覧表は[付録 2.7.2-1]に、臨床薬理試験の薬物動態パラメータ一覧は[付録 2.7.2-2]に示した。

本項で述べている薬物動態試験は、特に記載しない限り、非日本人 HCV 患者を対象として実施した。レジパスビル（HCV NS5A 阻害薬）、ダクラタスビル（HCV NS5A 阻害薬）、MK-8325（HCV NS5A 阻害薬：開発中止）、MK-8408（HCV NS5A 阻害薬：開発中）、MK-3682（HCV プロドラッグヌクレオチド NS5B 阻害薬：開発中）及び MK-2748（HCV プロテアーゼ阻害薬：開発中止）などの抗 HCV 薬とグラゾプレビル及び／又はエルバスビルの薬物相互作用試験は、本申請で予定しているグラゾプレビル+エルバスビルでの併用療法とは関連性がなく、関連情報が得られていないため、本項には薬物動態データ及びこれら試験で得られた成績は記載していない（MK-5172-023試験、MK-5172-036試験、MK-8325-015試験、MK-8408-004試験、MK-3682-007試験、MK-3628-008試験及び MK-2748-004試験）。

HCV 感染患者でのグラゾプレビルの定常状態における血漿中曝露量が健康被験者より高く、約2倍であったことから、グラゾプレビルを用いた大部分の薬物相互作用試験では、HCV 感染患者に予定臨床推奨用量である100 mg を投与したときの曝露量に相当するよう、健康被験者の投与量を200 mg とした。特に記載しない限り、本項に記載したすべての試験は空腹時に実施した。また、プラセボを使用したすべての試験で、各パネルの被験者／患者を無作為に割り付けた。既知の代謝及びトランスポーターの情報から1方向の相互作用が起こるとされる場合、グラゾプレビル、エルバスビル又は検討に用いた併用薬の薬物動態を評価したが、これに該当しない場合は薬物相互作用の可能性を十分に理解するため、グラゾプレビル、エルバスビル及び併用薬の薬物動態をすべて評価した。各試験デザインの設定根拠はそれぞれの CSR を参照のこと。

グラゾプレビル及びエルバスビルの代謝酵素及び／又はトランスポーターに関連した薬物相互

Confidential

作用による特定の推奨投与方法は、関連する試験の統合データに基づく結論を反映するため、個々の試験の要約ではなく、全試験を通した比較の中[2.7.2.3.4 項]で記載した。

2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態及び初期の忍容性試験

2.7.2.2.1.1　用量漸増単回及び反復投与試験

2.7.2.2.1.1.1　グラゾプレビルの用量漸増単回及び反復投与試験（MK-5172-001試験）

非日本人健康被験者を対象に3パート、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験を実施し、グラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。パート1は用量漸増単回投与のグラゾプレビルの薬物動態、パート2は用量漸増反復投与のグラゾプレビルの薬物動態、パート3はケトコナゾール（CYP3A/P-gp の強力な阻害薬）がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価した[資料5.3.3.1.1: 5172P001]。パート1では、8名の被験者（グラゾプレビル6名、プラセボ2名）で構成される3パネルを、無作為に割り付け、グラゾプレビル2、5、10、25、50、100、200、400、800、1,200及び1,600 mg 又はプラセボを交互パネル、用量漸増、単回投与した。グラゾプレビル50 mg を空腹時投与した被験者には、別の投与期で高脂肪食摂食後にグラゾプレビル50 mg を投与した。投与期の間には休薬期間を設けた。パート2では、各パネル8名（グラゾプレビル6名、プラセボ2名）の被験者を無作為に割り付け、グラゾプレビル100、200、400、700、1,000 mg 又はプラセボを連続パネル、用量漸増、1日1回10日間反復投与した。パート3では、第1期で被験者を無作為に割り付け、グラゾプレビル100 mg（8名）又はプラセボ（2名）を単回投与した。第2期でケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復投与し、第2日にグラゾプレビル100 mg（8名）又はプラセボ（2名）の単回投与を併用した。

結果：パート1及び2では、単回又は反復投与後、グラゾプレビルは速やかに吸収され、T_{max} の中央値は2～4時間であった。T_{max} 後の血漿中グラゾプレビル濃度は双指数関数的に低下し、$t_{1/2}$の幾何平均は単回投与後で16.6～42.9時間、反復投与後で16.9～24.7時間であった。グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ は100～1,000 mg の間で用量比例性を上回って増加した。グラゾプレビルの薬物動態は非線形（時間依存的）で、単回投与後の曝露量から200～400 mg を反復投与した際の曝露量を完全に予測することはできないと考えられた。グラゾプレビルの薬物動態は概して投与8日以内には定常状態に到達し、$AUC_{0-24\ hr}$ に基づく累積係数は検討した投与量の範囲では1.5～3.5であった。グラゾプレビル50 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）［食後（高脂肪食）／空腹時］はそれぞれ1.06（0.58，1.93）及び1.19（0.69，2.04）であった。

パート3では、グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル）は3.02（2.42，3.76）であった。本結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.1.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.1.1.2　エルバスビルの用量漸増単回及び反復投与試験（MK-8742-001試験）

非日本人健康被験者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、交互パネル、用量漸増、単回投与試験（パート1）及び4パネルの用量漸増、反復投与試験（パート2）を実施し、エルバス

Confidential

ビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した[資料5.3.3.1.5: 8742P001]。パート1では被験者（エルバスビル6名、プラセボ2名）にエルバスビル5、10、25、50、100、200、300及び400 mg 又はプラセボを無作為に単回投与した。エルバスビル50 mg を空腹時投与した被験者には、別の投与期で高脂肪食摂食後にエルバスビル50 mg を投与した。各投与の間には休薬期間を設けた。パート2では、各パネルの被験者にエルバスビル（10、50、100又は200 mg、6名／パネル）又はプラセボ（2名／パネル）のいずれかを無作為に1日1回10日間反復投与した。

結果：単回又は反復投与後、エルバスビルは速やかに吸収され、T_{max} の中央値は2.5～4時間であった。T_{max} 後の血漿中エルバスビル濃度は双指数関数的に低下し、$t_{1/2}$の幾何平均は単回投与後で14.5～19.9時間、反復投与後で18.8～20.7時間であった。エルバスビル10～200 mg を1日1回投与したすべての被験者で、エルバスビルの薬物動態は1～2日で定常状態に到達した。5～100 mg の範囲でエルバスビルの血漿中 $AUC_{0-\infty}$はほぼ用量に比例して増加した。エルバスビルの薬物動態は時間依存的ではなかった。高脂肪食摂食後にエルバスビル50 mg を投与したとき、空腹時投与と比較して全体的にエルバスビルの曝露量は減少し、$AUC_{0-\infty}$の推定幾何平均比（90%信頼区間）（食後／空腹時）は0.67（0.44，1.02）であった。エルバスビル50 mg を10日間投与したとき $AUC_{0-24\ hr}$ に基づく累積係数は1.24であった。

2.7.2.2.1.2　長期投与試験

2.7.2.2.1.2.1　エルバスビルの28日間投与試験（MK-8742-006試験）

非日本人健康被験者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、1パネル、反復投与試験を実施し、投与期間を延長してエルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。被験者をエルバスビル50 mg（19名）又はプラセボ（6名）のいずれかの投与群に無作為に割り付け、1日1回28日間投与した[資料5.3.3.1.6: 8742P006]。

結果：エルバスビルを投与した被験者における定常状態での $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均（95%信頼区間）は1.50（1.19，2.02）μM·hr であった。

2.7.2.2.1.3　単回投与による吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）試験

2.7.2.2.1.3.1　グラゾプレビルの ADME 試験（MK-5172-007試験）

非日本人健康被験者（6名）を対象に、非盲検、単回投与試験を実施し、グラゾプレビルの吸収、分布、代謝及び排泄を評価した[資料5.3.3.1.2: 5172P007]。各被験者に[^{14}C]グラゾプレビル186～188 mg（平均196 μCi）を単回経口投与後576時間まで血漿、尿及び糞便を収集して[^{14}C]グラゾプレビル及びその代謝物を評価した。

結果：循環血中の放射能の大部分はグラゾプレビルが占めており、$AUC_{0-8\ hr}$の幾何平均比（95%信頼区間）（グラゾプレビル／総放射能）は0.71（0.59，0.87）であった。放射化学的検出又は質量分析のいずれによっても血中代謝物は検出されなかった。グラゾプレビルと総放射能の曝露量

Confidential

に違いがみられたのは、いくつかのごく微量な代謝物がバックグラウンドに存在している可能性と分析法の違いによるものと考えられる。グラゾプレビル及び総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ2.6及び3.0時間と類似していた。全試験期間中の平均放射能排泄率は投与量の110%と算出され、大部分（102%）が投与後168時間までに排泄された。放射能のほとんどが糞中（110%）に排泄され、尿中は0.29%であった。糞中に排泄された放射能は主にグラゾプレビル（及び腸内細菌産生物 M10）で[2.6.5.A.14 項]、投与量の80%を占めており、酸化代謝物は投与量の22%であった。

2.7.2.2.1.3.2　エルバスビルの ADME 試験（MK-8742-014試験）

非日本人健康被験者（6名）を対象に、非盲検、単回投与試験を実施し、エルバスビルの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した[資料5.3.3.1.7: 8742P014]。各被験者には[^{14}C]エルバスビル50.3～51.4 mg（平均204 μCi）を単回経口投与した。マスバランスを検討するため、放射能の大部分が排泄される投与後240時間まで血漿、尿及び糞便を収集し、[^{14}C]エルバスビル及びその代謝物を評価した。

結果：循環血中の放射能の大部分はエルバスビルが占めており、$AUC_{0\text{-}16\ hr}$ の幾何平均比（95%信頼区間）（エルバスビル／総放射能）は0.89（0.88，0.91）であった。エルバスビル及び総放射能の T_{max} の中央値はそれぞれ3.07及び3.06時間と類似していた。血中に代謝物は検出されなかった。投与後240時間までの尿及び糞中の平均放射能排泄率は投与量の94.3%で、ほとんど（94.0%）が投与後168時間までに排泄された。放射能の大部分は糞中（94.1%）に排泄され、尿中は0.2%であった。糞試料中の代謝プロファイルから、糞中に排泄された放射能の大部分は未変化体（約75%）で、残り約19%は酸化代謝物であった。

2.7.2.2.2　HCV 感染患者を対象とした試験

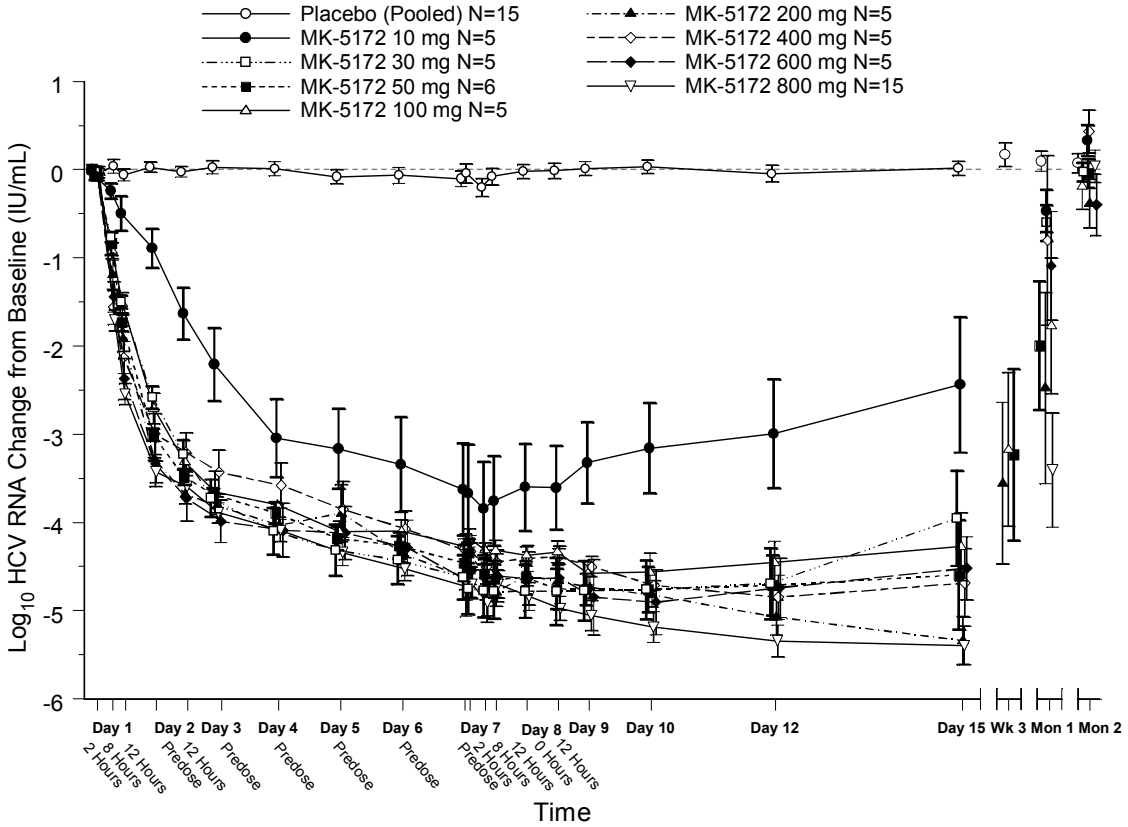
2.7.2.2.2.1　グラゾプレビル単剤療法による概念実証試験（MK-5172-004試験）

GT1及び GT3の非日本人 HCV 感染患者を対象に、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行パネル、用量漸増試験を実施し、グラゾプレビルの安全性、忍容性、薬物動態及び抗ウイルス活性を評価した[資料5.3.3.2.1: 5172P004]。GT1の HCV 感染患者をグラゾプレビル10、30、50、100、200、400、600及び800 mg 又はプラセボ投与に無作為に割り付け、1日1回7日間投与した。GT1の HCV 感染患者のパネルでは、50 mg（6名）及び800 mg（15名）を除き、各用量で5名に実薬を投与した。また、800 mg のパネルでは3名を、その他の用量のパネルでは1名にプラセボを投与した。GT3の HCV 感染患者はグラゾプレビル100、200、400、600及び800 mg（5名／パネル）又はプラセボ（1名／パネル）投与に無作為に割り付け、1日1回7日間反復投与した。

結果：GT1の HCV 感染患者ではすべての投与量で、GT3の HCV 感染患者では400 mg 以上でグラゾプレビルを1日1回7日間投与した際、ベースラインであるプラセボと比較して HCV RNA 量の平均最大減少量は3 log_{10} IU/mL を超えた[図 2.7.2-10] [図 2.7.2-11]。GT1の HCV 感染患者ではグラゾプレビル50～800 mg の用量範囲で HCV RNA 量の減少が類似していたことから、50 mg の用

Confidential

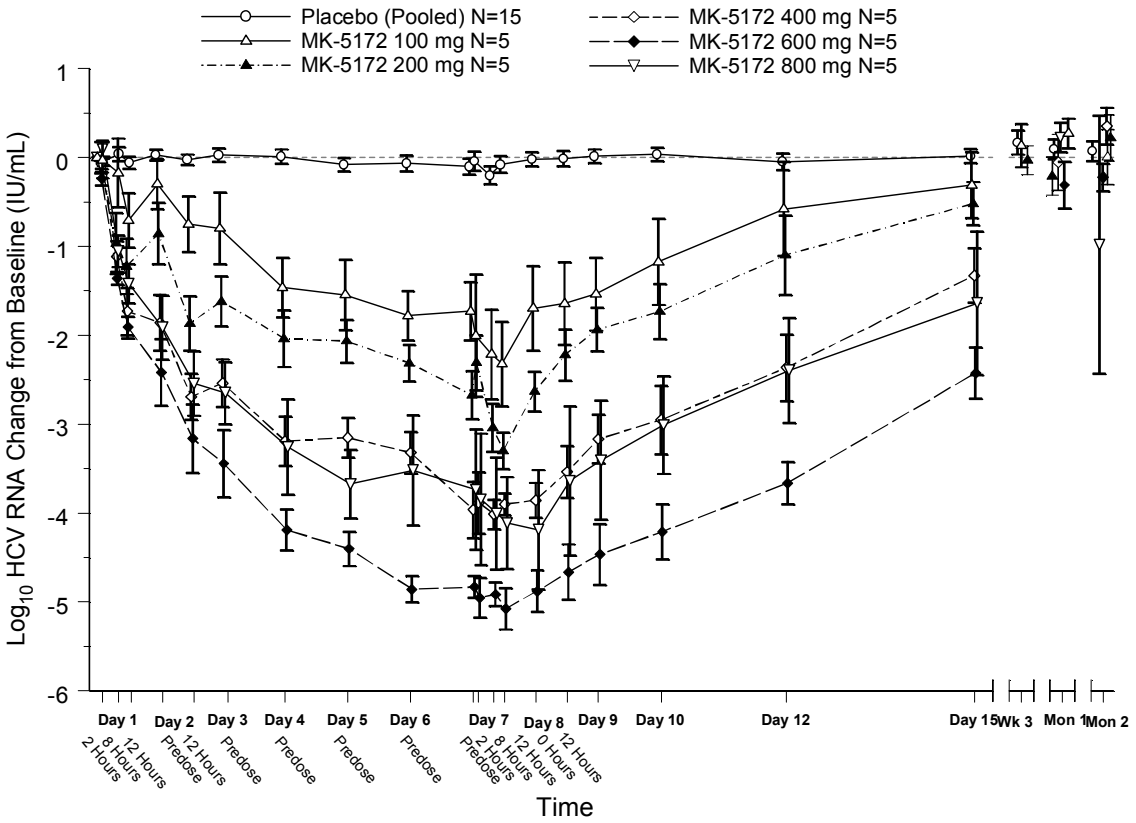
量までに最大反応となるプラトーに到達していることが示唆された。GT3の HCV 感染患者では100～600 mg の範囲で HCV RNA 量は用量依存的に減少した。GT1及び GT3の HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を1日1回7日間投与した際の HCV RNA 量のベースラインからの平均最大減少量はそれぞれ約4.7及び2.6 $\log_{10}$ IU/mL であり、in vitro の検討で GT1より GT3でグラゾプレビルの効力が低下したことと一致する結果であった。グラゾプレビルは速やかに吸収され、T_{max}（中央値）は2～4時間であった。また、$t_{1/2}$の幾何平均値は約24～46時間であった。グラゾプレビルの曝露量は10～800 mg の用量範囲では用量比を上回って増加した。グラゾプレビルの血漿中薬物動態は投与5日までには定常状態に到達し、1日1回7日間反復投与した際の全投与群における$AUC_{0-24\ hr}$の累積係数の幾何平均値は2.3～4.0で、蓄積が認められた。



GT1 Patients.　　Placebo pooled across all panels from both genotypes (GT1 & GT3).
BLOQ (<25 IU/mL HCV RNA detected) records were imputed with 0.5*(LOQ+LOD).
BLOD (HCV RNA not detected) records were imputed with 0.5*LOD.

図 2.7.2-10　GT1 の HCV 感染患者にグラゾプレビル又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（$\log_{10}$ IU/mL）－投与群別（MK-5172-004 試験）

Confidential



GT3 Patients.　　Placebo pooled across all panels from both genotypes (GT1 & GT3).
BLOQ (<25 IU/mL HCV RNA detected) records were imputed with 0.5*(LOQ+LOD).
BLOD (HCV RNA not detected) records were imputed with 0.5*LOD.

図 2.7.2-11　GT3 の HCV 感染患者にグラゾプレビル又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（$\log_{10}$ IU/mL）－投与群別（MK-5172-004 試験）

2.7.2.2.2.2　エルバスビル単剤療法による概念実証試験（MK-8742-002試験）

GT1又は GT3の HCV 感染患者を対象に、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行パネル、用量漸増試験を実施し、エルバスビルの安全性、忍容性、薬物動態及び抗ウイルス活性を評価した[資料5.3.3.2.2: 8742P002]。本試験では、GT1の HCV 感染患者をエルバスビル5、10及び50 mg（5名／パネル）又はプラセボ（1名／パネル）投与に無作為に割り付け、1日1回5日間反復投与した。また、GT3の HCV 感染患者をエルバスビル10、50及び100 mg（5名／パネル）又はプラセボ（1名／パネル）に無作為に割り付け、1日1回5日間反復投与した。

結果：プラセボと比較して、エルバスビル投与群はいずれの用量でも HCV に対して優れた抗ウイルス活性を示した。GT1の HCV 感染患者ではエルバスビル5 mg 以上を1日1回5日間反復投与したとき、ベースラインのプラセボと比較して HCV RNA 量の平均最大減少量は3 $\log_{10}$ IU/mL を超えていた[図 2.7.2-12]。GT1及び GT3の HCV 感染患者に50 mg を1日1回5日間反復投与したとき、

Confidential

ベースラインからの HCV RNA 量の平均最大減少量はそれぞれ約4及び3.1 $\log_{10}$ IU/mL であった[図 2.7.2-12] [図 2.7.2-13]。患者にエルバスビルを反復投与したとき、エルバスビルは速やかに吸収され、T_{max}（中央値）は2～4時間であった。また、$t_{1/2}$の幾何平均値は約20～24時間であった。エルバスビルの曝露量は5～50 mg の用量範囲では用量比を上回って増加した。エルバスビルの血漿中薬物動態は投与約2～5日で定常状態に到達し、$AUC_{0-24\ hr}$ の累積係数の幾何平均値は約1.5～1.9であった。

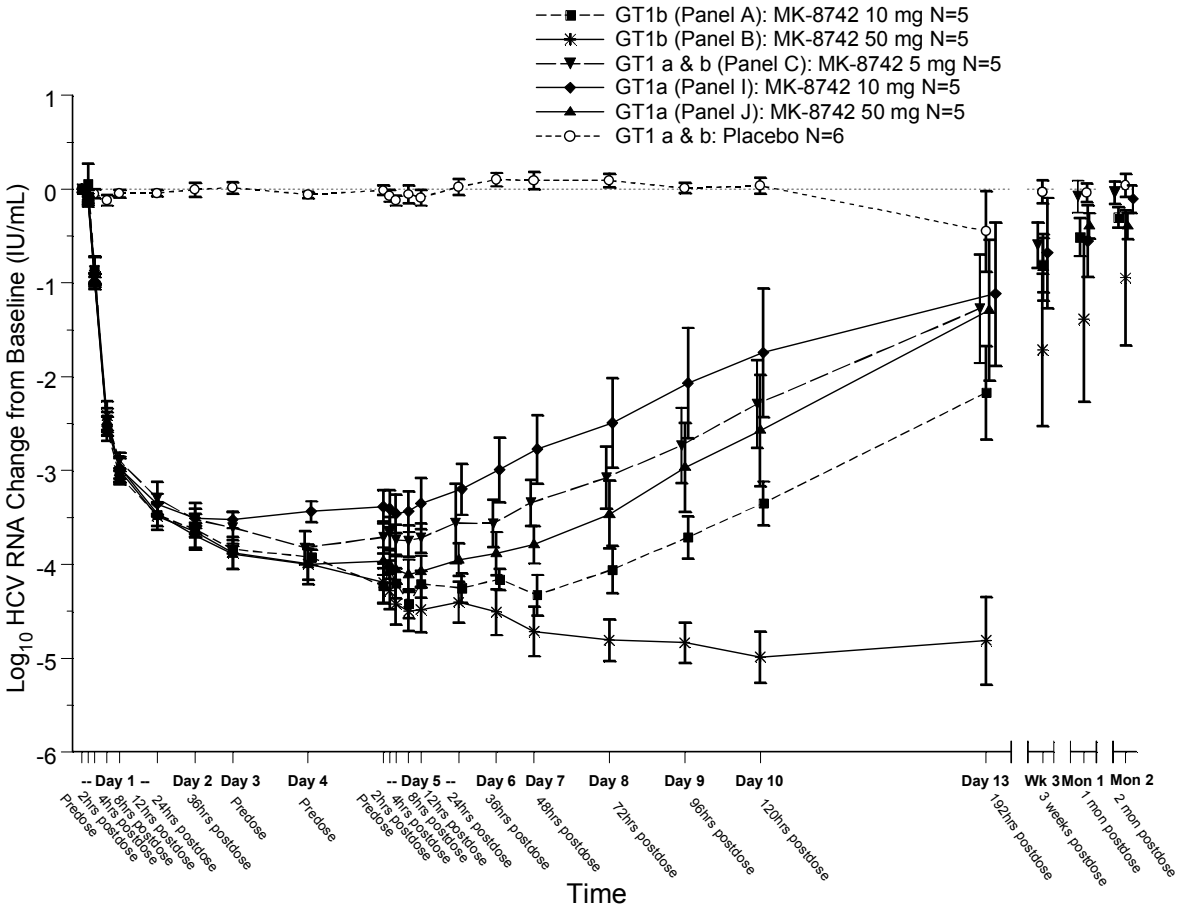


図 2.7.2-12　GT1 の HCV 感染患者にエルバスビル又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（$\log_{10}$ IU/mL）
－投与群別（MK-8742-002 試験）

Confidential

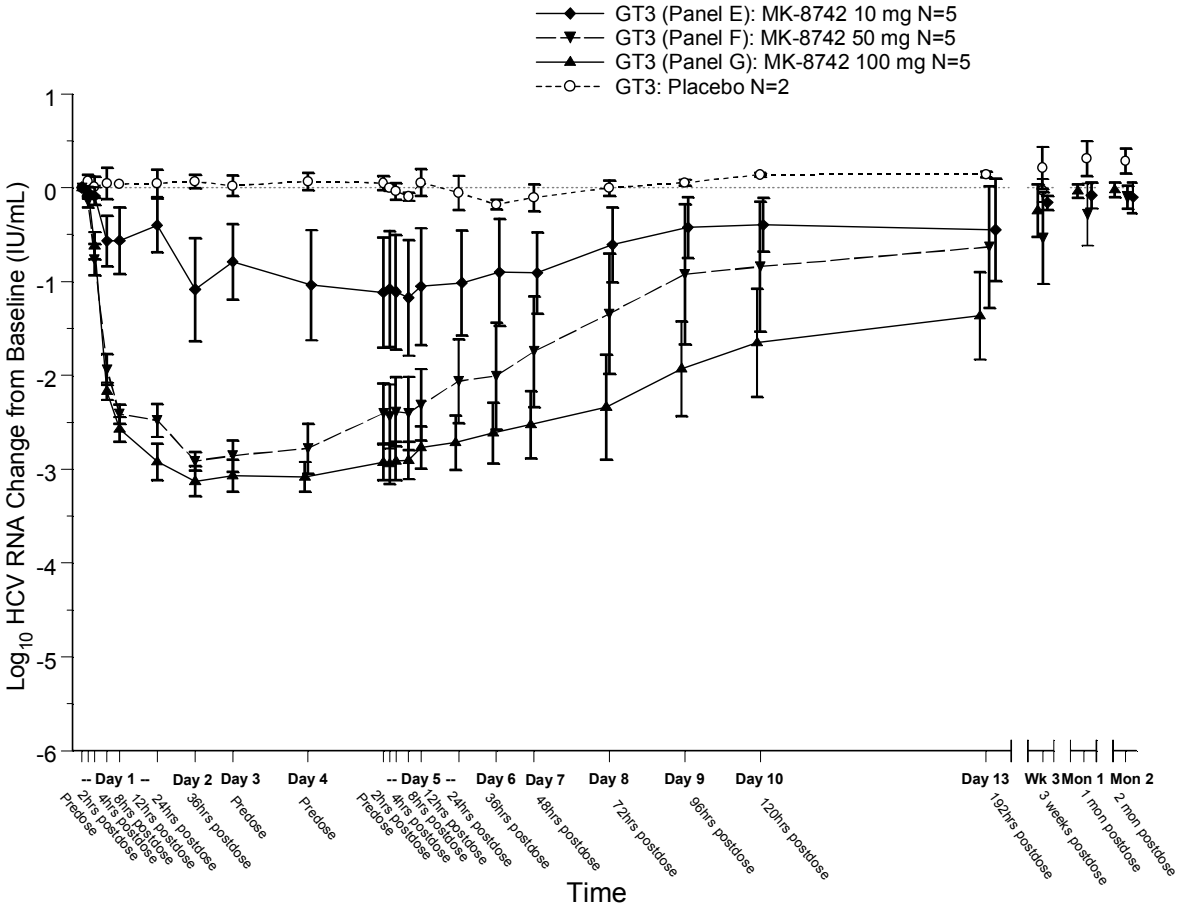


図 2.7.2-13　GT3 の HCV 感染患者にエルバスビル又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復投与した際の HCV RNA のベースラインからの経時的な平均（±SE）変化量（$\log_{10}$ IU/mL）－投与群別（MK-8742-002 試験）

2.7.2.2.3　内因性要因を検討するための試験

2.7.2.2.3.1　グラゾプレビル

2.7.2.2.3.1.1　健康高齢男女を対象としたグラゾプレビルの薬物動態試験（MK-5172-014試験）

非日本人健康高齢男女（65～79歳、男女各8名）を対象に、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群、反復投与試験を実施し、グラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した[資料5.3.3.3.2: 5172P014]。本試験では、被験者をグラゾプレビル400 mg（男女各6名）又はプラセボ（男女各2名）投与に無作為に割り付け、1日1回7日間反復投与した。

結果：グラゾプレビルを反復投与したとき、グラゾプレビルの曝露量は高齢女性の方が高齢男性より高く、$AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（高齢女性／高齢男性）は1.76（0.82，3.81）であった。高齢男女の T_{max}（中央値）は3時間で、$t_{1/2}$の幾何平均は高齢男性38.6時間、高齢女性35.6時間で類似していた。本試験の高齢男性データを MK-5172-001試験の若年男性データと比較した

Confidential

ところ、グラゾプレビルを1日1回反復投与した際の血漿中曝露量は若年男性より高齢男性の方が高く、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は2.18（1.01，4.71）であった。本結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.2 項] [2.7.2.3.3.3 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3.1.2　アジア系民族の被験者における薬物動態

2.7.2.2.3.1.2.1　日本人を対象としたグラゾプレビルの薬物動態試験（MK-5172-009試験）

日本人健康被験者（16名）を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、交互パネル、単回及び反復投与試験を実施し、グラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した[資料5.3.3.1.3: 5172P009]。グラゾプレビル（6名）又はプラセボ（2名）の各パネルに、グラゾプレビル100、400、800及び1200 mg 又はプラセボの単回投与、並びに400及び800 mg 又はプラセボの1日1回10日間反復投与した。グラゾプレビルの投与間には休薬期間を設けた。

結果：グラゾプレビルの全身曝露量は用量比を上回って増加した。本試験及び MK-5172-001試験（白人健康被験者におけるグラゾプレビルの薬物動態試験）のデータを比較すると、いずれの用量でも白人より日本人被験者の方が曝露量（$AUC_{0-\infty}$）が高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）［日本人／非日本人（白人）］は100及び400 mg 単回投与時でそれぞれ1.38（0.86，2.22）及び2.07（1.47，2.90）であった。グラゾプレビル400 mg を1日1回10日間投与したとき、$AUC_{0-24\ hr}$ の累積係数の幾何平均比（90%信頼区間）（第10日／第1日）は1.91（1.18，3.09）であった。全用量にわたる定常状態での $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［日本人／非日本人（白人）］は2.88（2.01，4.12）であった。本結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3.1.2.2　中国人を対象としたグラゾプレビルの薬物動態試験（MK-5172-042試験）

中国人健康被験者を対象に、非盲検、並行パネル、反復投与試験を実施し、グラゾプレビルの薬物動態を評価した。各パネルの被験者にはグラゾプレビル100 mg（8名）又は200 mg（8名）を1日1回10日間反復投与した[資料5.3.3.3.3: 5172P042]。

結果：中国人健康被験者にグラゾプレビルを反復経口投与したとき、曝露量は用量に伴って増加し、用量を2倍にすると AUC 及び C_{max} は2倍以上増加した。$AUC_{0-24\ hr}$ に基づく平均累積係数（第10日／第1日）は100及び200 mg とも約3.5であった。本試験及び MK-5172-001試験（白人健康被験者におけるグラゾプレビルの薬物動態）の結果を比較すると、グラゾプレビルを1日1回10日間投与した際の血漿中曝露量は中国人健康被験者の方が白人健康被験者より高く、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［中国人／非アジア人（白人）］は100及び200 mg でそれぞれ1.80（1.20，2.71）及び1.43（0.84，2.42）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.1 項]を参照のこと。

Confidential

2.7.2.2.3.1.3　肝機能障害者を対象としたグラゾプレビルの薬物動態試験（MK-5172-013試験）

HCV に感染していない非日本人軽度、中等度又は重度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類法による）、及び対照健康被験者を対象に、3パート、非盲検、連続パネル、反復投与試験を実施し、グラゾプレビルを1日1回10日間反復投与したときの薬物動態を比較した[資料5.3.3.3.1: 5172P013]。対照健康被験者（各群8名）は軽度（8名；200 mg）、中等度（8名；100 mg）又は重度（8名；50 mg）肝機能障害被験者と類似した被験者背景（人種、年齢、性別及び BMI）を有している。

結果：全般的に、グラゾプレビルを反復投与したときの $AUC_{0-24\ hr}$ は健康被験者と比較して肝機能障害被験者の方が高かった。軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者の曝露量を対照健康被験者と比較したとき、投与10日の $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.66（1.05，2.61）、4.82（2.60，8.93）及び11.68（6.10，22.35）であった。In vitro での血漿蛋白結合の検討において、グラゾプレビル濃度1 μM での軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者の非結合分率は約0.02であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.5 項]を参照。

2.7.2.2.3.1.4　腎機能障害者を対象としたグラゾプレビル+エルバスビルの薬物動態試験（MK-5172-050試験）

非日本人重度腎機能障害［推定糸球体ろ過率（eGFR）≤30 mL/min/1.73 m^2、透析なし］及び透析依存の末期腎不全（ESRD）の HCV 非感染被験者を対象に、非盲検、2パート、反復投与試験を実施し、グラゾプレビル+エルバスビルを10日間反復経口投与したときの薬物動態を比較した[資料5.3.3.3: P050]。対照健康被験者（両腎機能障害被験者群に対し8名ずつ）は、重度腎機能障害被験者（8名）及び透析依存の ESRD 被験者（8名）のそれぞれと被験者背景（人種、年齢、性別及び BMI）をマッチングさせた。すべての群にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg を1日1回10日間投与した[資料5.3.3.3.4: 5172P050]。透析はグラゾプレビル及びエルバスビルの T_{max}（中央値）の後（投与5時間後）に実施した。

結果：

<u>ESRD</u>　ESRD 被験者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は対照健康被験者と同程度で、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［ESRD 被験者（透析非実施日）／対照健康被験者)］はグラゾプレビルで0.85（0.58，1.25）、エルバスビルで0.86（0.65，1.14）であった。ERSD 被験者に1日1回反復投与したとき、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は、透析非実施日と透析実施日とで類似しており、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［ESRD 被験者（透析実施日）／ESRD 被験者（透析非実施日)］はグラゾプレビルで0.97（0.87，1.09）、エルバスビルで1.14（1.08，1.21）であった。透析によりエルバスビルは血漿から除去されず（投与量の0%）、グラゾプレビルの除去はわずか（投与量の0.5%）であった。

<u>重度腎機能障害</u>　グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は、対照健康被験者と比較して重度腎機能障害被験者の方が高く、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（重度腎機能障害／対

Confidential

照健康被験者）はグラゾプレビルで1.65（1.09，2.49）、エルバスビルで1.86（1.38，2.51）であった。In vitro での血漿蛋白結合の検討において、グラゾプレビル及びエルバスビルの平均非結合分率はそれぞれ0.016～0.022及び0.005未満、対照健康被験者ではそれぞれ0.02未満及び0.005未満であったことから、腎機能障害及び透析依存の被験者での血漿蛋白結合に健康被験者との実質的な差はないことが示唆された。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.6 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3.2　エルバスビル

2.7.2.2.3.2.1　健康高齢男女を対象としたエルバスビルの薬物動態試験（MK-8742-004試験）

非日本人健康高齢男性（65～78歳）及び女性（65～80歳）（男女各14名）、並びに若年男性（22～45歳）（8名）を対象に、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、単回投与試験を実施し、エルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した[資料5.3.3.3.5: 8742P004]。本試験では、被験者をエルバスビル100 mg（高齢被験者男女各12名、若年男性6名）又はプラセボ（各群2名）投与に無作為に割り付けた。

結果：エルバスビル100 mg を単回経口投与したとき、曝露量は高齢男性より高齢女性の方が高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（高齢女性／高齢男性）は1.67（1.12，2.48）であった。高齢男性と若齢男性の曝露量は同程度で、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比［高齢男性／若齢男性（本試験及び8742-001試験の統合データ）］（90%信頼区間）は1.02（0.69，1.53）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.2 項] [2.7.2.3.3.3 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3.2.2　日本人を対象としたエルバスビルの薬物動態試験（MK-7009-050試験）

日本人健康被験者を対象に、2パート、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施し、エルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態並びにエルバスビルとバニプレビル（HCV プロテアーゼ阻害薬）の双方向の薬物相互作用を評価した[資料5.3.3.1.4: 7009P050]。パート1は3期あり、被験者を各期でエルバスビル10、50又は100 mg（6名）若しくはプラセボ（2名）に無作為に割り付け、単回経口投与した。エルバスビルの投与間には休薬期間を設けた。パート2では、実薬群に割り付けた6名に第1期にエルバスビル50 mg の1日1回10日間経口投与、第2期にバニプレビル750 mg の1日2回4日間経口投与、第3期にはエルバスビル50 mg1日1回及びバニプレビル750 mg1日2回10日間経口投与（6名）した。また、プラセボ群に割り付けた2名に全期間を通してプラセボを投与した。パート2の第1期及び第2期の間には休薬期間を設けたが、第2期及び第3期の間には休薬期間を設けなかった。本試験の薬物相互作用の結果については臨床試験報告書を参照のこと。

結果：日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与したとき、エルバスビルの曝露量は10～100 mg の間で用量に比例して増加した。エルバスビル50 mg を反復経口投与したとき、$C_{24\,hr}$の平均累積係数（第10日／第1日）は2.56（1.78，3.68）であった。第10日の日本人健康被験者における曝露量は白人健康被験者より高く、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［日本人／非

Confidential

日本人（白人）］は1.44（0.96，2.15）であった[資料5.3.3.1.5: 8742P001]。本結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3.2.3　肝機能障害被験者を対象としたエルバスビルの薬物動態試験（MK-8742-009試験）

HCV に感染していない非日本人軽度、中等度又は重度肝機能障害（Child-Pugh 分類法による）、及び対照健康被験者を対象に、3パート、非盲検、連続パネル、単回投与試験を実施し、エルバスビルを単回経口投与したときの薬物動態を比較した[資料5.3.3.3.6: 8742P009]。対照健康被験者（肝機能障害被験者3群に対し8名ずつ）は、軽度（8名）、中等度（11名）又は重度（7名）肝機能障害被験者のそれぞれと被験者背景（人種、年齢、性別及び体重）をマッチングさせた。全群の被験者にエルバスビル50 mg を単回経口投与した。

結果:肝機能障害被験者におけるエルバスビルの曝露量は対照健康被験者より低いか同程度で、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（肝機能障害被験者／対照健康被験者）は0.61（0.34，1.08）（軽度）、0.72（0.40，1.31）（中等度）及び0.88（0.48，1.61）（重度）であった。In vitro での血漿蛋白結合の検討において、エルバスビル濃度1 μM での軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者の非結合分率は0.003未満であったことから、肝機能障害はエルバスビルの高度な蛋白結合に影響しないことが示唆された。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.3.5 項]を参照のこと。

2.7.2.2.3.2.4　腎機能障害者を対象としたエルバスビルの薬物動態試験（MK-5172-050試験）

[2.7.2.2.3.1.4 項]でグラゾプレビルとエルバスビルの両結果について記載したので、[2.7.2.2.3.1.4 項]を参照のこと。詳細は臨床試験報告書[資料5.3.3.3.4: 5172P050]に記載した。

2.7.2.2.4　外因性要因を検討するための試験

2.7.2.2.4.1　グラゾプレビルの薬物相互作用試験

2.7.2.2.4.1.1　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（MK-5172-001試験）

[2.7.2.2.1.1.1 項]を参照のこと。詳細は臨床試験報告書[資料5.3.3.1.1: 5172P001]に記載した。

2.7.2.2.4.1.2　リトナビルとの薬物相互作用試験（MK-5172-006試験）

非日本人健康被験者（10名）を対象に、非盲検、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビルを単回投与したときの薬物動態に対するリトナビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.1: 5172P006]。被験者には第1期にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与し、休薬期間の後、第2期にリトナビル100 mg を1日2回21日間反復経口投与した。第2期では第15日のリトナビル100 mg 朝投与時にグラゾプレビル200 mg を併用で単回経口投与した。

Confidential

結果：グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+リトナビル／グラゾプレビル）は2.03（1.60，2.56）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.1.3　ラルテグラビル及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩との薬物相互作用試験（MK-5172-026試験）

非日本人健康被験者（各パート12名）を対象に、2パート、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、パート1ではグラゾプレビルとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、パート2ではグラゾプレビルとラルテグラビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.2: 5172P026]。第1期にパート1ではテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg を1日1回7日間、パート2ではラルテグラビル400 mg を1日2回4日間反復投与し、その後休薬した。第2期はパート1及び2ともグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復投与した。第3期は、パート1ではテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 及びグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間、パート2ではラルテグラビル400 mg を1日2回及びグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復投与した。第2期及び3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

<u>パート1</u>　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩／グラゾプレビル）は0.86（0.65，1.12）であった。テノホビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（テノホビル+ジソプロキシルフマル酸塩グラゾプレビル／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）は1.18（1.09，1.28）であった。

<u>パート2</u>　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+ラルテグラビル／グラゾプレビル）は0.89（0.72，1.09）であった。ラルテグラビルの $AUC_{0-12\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ラルテグラビル+グラゾプレビル／ラルテグラビル）は1.43（0.89，2.30）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照。

2.7.2.2.4.1.4　ロピナビル、アタザナビル、ダルナビルとの薬物相互作用試験（MK-5172-029試験）

非日本人健康被験者（各パート13名）を対象に、3パート、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、リトナビルブースト下における HIV プロテアーゼ阻害薬［アタザナビル（パート1）、ロピナビル（パート2）及びダルナビル（パート3）］とグラゾプレビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.3: 5172P029]。第1期ではいずれのパートもグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復投与した。休薬期間の後、第2期にパート1ではアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg を1日1回、パート2はロピナビル400 mg／リトナビル100 mg を1日2回、パート3はダルナビル600 mg／リトナビル100 mg を1日2回、14日間反復投与した。第3期はグラゾプレビルと HIV プロテアーゼ阻害薬を併用投与した。全パートでグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与し、パ

Confidential

ート1ではアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg を1日1回、パート2はロピナビル400 mg／リトナビル100 mg を1日2回、パート3はダルナビル600 mg／リトナビル100 mg を1日2回7日間反復投与を併用した。第2期及び3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

パート1　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比［グラゾプレビル+（アタザナビル／リトナビル）／グラゾプレビル］（90%信頼区間）は10.58（7.78，14.39）、アタザナビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比［(アタザナビル／リトナビル）+グラゾプレビル／（アタザナビル／リトナビル)］（90%信頼区間）は1.43（1.30，1.57）であった。

パート2　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比［グラゾプレビル+（ロピナビル／リトナビル）／グラゾプレビル］（90%信頼区間）は12.86（10.25，16.13）、ロピナビルの $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比［(ロピナビル／リトナビル）+グラゾプレビル／（ロピナビル／リトナビル)］（90%信頼区間）は1.03（0.92，1.16）であった。

パート3　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比［グラゾプレビル+（ダルナビル／リトナビル）／グラゾプレビル］（90%信頼区間）は7.50（5.92，9.51）、ダルナビルの $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比［(ダルナビル／リトナビル）+グラゾプレビル／（ダルナビル／リトナビル)］（90%信頼区間）は1.11（0.99，1.24）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照。

2.7.2.2.4.1.5　メサドン及びブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用試験（MK-5172-030試験）

オピオイド維持療法を受けている非日本人被験者（各パート12名）を対象に、2パネル、非盲検、投与順固定試験を実施し、オピオイド代替治療薬メサドン（パネル1）及びブプレノルフィン／ナロキソン（パネル2）とグラゾプレビルの薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.4: 5172P030]。パート1はメサドン20～150 mg、パート2はブプレノルフィン／ナロキソン8/2 mg～24/6 mg の1日1回の維持療法を受けている被験者にグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間（本試験の第2～11日）経口投与した。薬物動態評価は本試験の第1日（パート1はメサドンのみ、パート2はブプレノルフィンのみ）及び第11日に実施した。

結果：

パート1　R-メサドンの $AUC_{0-24\ hr}$（用量補正）の幾何平均比（90%信頼区間）（メサドン+グラゾプレビル／メサドン）は1.09（1.02，1.17）、S-メサドンの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（メサドン+グラゾプレビル／メサドン）は1.23（1.12，1.35）であった。グラゾプレビルの薬物動態に対するメサドンの影響を評価するため、グラゾプレビルの曝露量を MK-5172-001試験（健康被験者におけるグラゾプレビルの薬物動態）から得られた過去のデータと比較した。グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+メサドン／グラゾプレビル）は1.03（0.53，1.97）であった。

Confidential

パート2　ブプレノルフィンの $AUC_{0-24\ hr}$（用量補正）の幾何平均比（90%信頼区間）［(ブプレノルフィン／ナロキソン）+グラゾプレビル／（ブプレノルフィン／ナロキソン)］は0.98（0.81，1.19）であった。同様にブプレノルフィンの活性代謝物ノルブプレノルフィンの $AUC_{0-24\ hr}$（用量補正）の幾何平均比（90%信頼区間）［(ブプレノルフィン／ナロキソン）+グラゾプレビル／（ブプレノルフィン／ナロキソン)］は1.13（0.97，1.32）であった。グラゾプレビルの薬物動態に対するブプレノルフィンの影響を評価するため、グラゾプレビルの曝露量を MK-5172-001試験から得られた過去のデータと比較した。グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［グラゾプレビル+（ブプレノルフィン／ナロキソン）／グラゾプレビル］は0.80（0.53，1.22）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.5 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.1.6　リファンピシン及びエファビレンツとの薬物相互作用試験（MK-5172-031試験）

非日本人健康被験者を対象に、2パート、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビルの薬物動態に対するリファンピシンの静脈内投与及び経口投与の影響、並びに中程度の CYP3A 誘導薬であるエファビレンツとグラゾプレビルの反復投与後の双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.5: 5172P031]。リファンピシンは主に OATP1B を阻害するが、単回経口投与時には腸管内濃度が高いため腸管内の P-gp／BCRP の阻害作用を示す。反復経口投与時にはリファンピシンは CYP3A／P-gp の強力な誘導作用及び OATP1B の阻害作用を示す。しかし、リファンピシンによる OATP1B 誘導作用の可能性も除外できない[資料5.4: 19]。静脈内投与すると腸管内濃度が制限されるため、リファンピシンを単回静脈内投与したときの主な影響は OATP1B 阻害である。グラゾプレビルの体内動態に対する腸管内 P-gp／BCRP 並びに肝取込みトランスポーターである OATP1B の相対的役割を明らかにするため、リファンピシンの経口及び静脈内投与による影響を比較した。パート1は被験者（12名）に対し、第1期にグラゾプレビル200 mg 単回経口投与及びリファンピシン600 mg を静脈内投与し、休薬期間の後、第2期には第1日及び第3～9日にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与、第3期にグラゾプレビル200 mg 及びリファンピシン600 mg を1日1回14日間経口投与した。パート2は被験者（12名）に対し、第1期にグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間経口投与し、休薬期間の後、第2期にエファビレンツ600 mg を1日1回14日間経口投与、第3期にグラゾプレビル200 mg 及びエファビレンツ600 mg を1日1回7日間経口投与した。いずれのパートも第2期及び3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

パート1　グラゾプレビルの $AUC_{0-48\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+リファンピシン単回静脈内投与／グラゾプレビル）は11.03（9.44，12.89）、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+リファンピシン単回経口投与／グラゾプレビル）は8.35（7.38，9.45）であった。グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+リファンピシン反復経口投与／グラゾプレビル）は0.93（0.75，1.17）であった。グラゾプレビルをリファンピシンの反復経口投与と併用すると、リファンピシンを単回経口投与し

Confidential

たときと比較してグラゾプレビルの平均曝露量は減少した。

パート2　グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エファビレンツ／グラゾプレビル）は0.17（0.13，0.24）であった。エファビレンツの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（エファビレンツ+グラゾプレビル／エファビレンツ）は1.00（0.96，1.05）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.1.7　ミダゾラム、アトルバスタチン及びピタバスタチンとの薬物相互作用試験（MK-5172-032試験）

非日本人健康被験者を対象に、3パート、非盲検、投与順固定試験を実施し、パート1ではCYP3Aの選択的基質であるミダゾラムの薬物動態に対するグラゾプレビルの影響を評価した。また、パート2ではグラゾプレビルとアトルバスタチン（一般的に使用されるスタチン系薬物）、パート3ではグラゾプレビルとピタバスタチン（OATP1B のプローブ基質）の双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.6: 5172P032]。パート1では被験者（11名）に対し、第1日にミダゾラム2 mg 単回経口投与、第2～7日にグラゾプレビル200 mg 経口投与、第8日にミダゾラム2 mg 及びグラゾプレビル200 mg を経口投与した。パート2では被験者（9名）に対し、第1日にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与、休薬後、第6～13日にグラゾプレビル200 mg 経口投与、第11日にアトルバスタチン20 mg を併用投与した。パート3では被験者（9名）に対し、第1日にピタバスタチン1 mg を単回経口投与、休薬後、第4～12日にグラゾプレビル200 mg を経口投与、第10日にピタバスタチン1 mg を併用投与した。

結果：

パート1　ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（ミダゾラム+グラゾプレビル／ミダゾラム）は1.34（1.29，1.39）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.1.2 項]を参照のこと。

パート2　アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（アトルバスタチン+グラゾプレビル／アトルバスタチン）はそれぞれ3.00（2.42，3.72）及び5.66（3.39，9.45）であった。グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+アトルバスタチン／グラゾプレビル）は1.26（0.97，1.64）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.3 項]を参照のこと。

パート3　ピタバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（ピタバスタチン+グラゾプレビル／ピタバスタチン）は1.11（0.91，1.34）であった。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+ピタバスタチン／グラゾプレビル）は0.81（0.70，0.95）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.3 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.1.8　経口避妊薬との薬物相互作用試験（MK-5172-046試験）

閉経後又は卵巣切除した非日本人健康女性被験者（20名）を対象に、2期、非盲検、投与順固定

Confidential

試験を実施し、経口避妊薬の薬物動態に対するグラゾプレビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.7: 5172P046]。第1期には [redacted] （エチニルエストラジオール0.03 mg／レボノルゲストレル0.15 mg）を単回経口投与し、休薬後、第2期にはグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間経口投与、第7日に [redacted] を併用で単回経口投与した。

結果：

エチニルエストラジオールの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（[redacted]+グラゾプレビル／[redacted]）は1.10（1.05，1.14）、レボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（[redacted]+グラゾプレビル／[redacted]）は1.23（1.15，1.32）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.6 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.1.9　モンテルカストとの薬物相互作用試験（MK-5172-070試験）

非日本人健康被験者を対象に、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、CYP2C8の基質であるモンテルカストの薬物動態に対するグラゾプレビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.13: 5172P070]。被験者（23名）に対し、第1期には第1日にモンテルカスト10 mg を単回経口投与し、休薬後、第2期にはグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間経口投与、第9日にモンテルカスト10 mg を併用で単回経口投与した。

結果：

モンテルカストの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（モンテルカスト+グラゾプレビル／モンテルカスト）は1.11（1.02，1.20）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.1.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2　エルバスビルの薬物相互作用試験

2.7.2.2.4.2.1　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（MK-8742-003試験）

非日本人健康被験者（10名）を対象に、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期、投与順固定試験を実施し、エルバスビルの薬物動態に対する強力な CYP3A／P-gp 阻害薬であるケトコナゾールの影響を評価した[資料5.3.3.4.17: 8742P003]。本試験では、被験者をエルバスビル50 mg（8名）又はプラセボ（2名）投与群に無作為に割り付け、第1期にはエルバスビル50 mg 又はプラセボを単回経口投与し、休薬後、第2期にはケトコナゾール400 mg を1日1回9日間経口投与、第2日にエルバスビル50 mg 又はプラセボを併用で単回経口投与した。いずれの期間も同じ被験者にエルバスビル又はプラセボを投与した。

結果：

ケトコナゾールとの併用時にエルバスビルの曝露量が異常に減少した1名のデータも含めて実薬を投与した8名すべての被験者のデータを解析に使用したとき、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（エルバスビル+ケトコナゾール／エルバスビル）（90%信頼区間）は1.31（0.73，2.35）で

Confidential

あった。このエルバスビルの曝露量減少は代謝や輸送機序で説明できず、本被験者に特有であったため、ケトコナゾールによるエルバスビルの薬物動態への真の影響は本被験者を解析から除外して評価した方がより正確な結果が得られると考えた。当該被験者のデータを除外した際、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+ケトコナゾール／エルバスビル）は1.80（1.41, 2.29）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.1.1項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.2　グラゾプレビルとの薬物相互作用試験（MK-8742-008試験）

非日本人健康被験者（10名）を対象に、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビルとエルバスビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.18: 8742P008]。第1期にはグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間経口投与し、その後休薬した。第2期にはエルバスビル20 mg を1日1回7日間経口投与した。第3期にはグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル20 mg を1日1回8日間、併用経口投与した。第2及び3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+グラゾプレビル／エルバスビル）は1.01（0.83，1.24）、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル）は0.90（0.63，1.28）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.3　メサドンとの薬物相互作用試験（MK-8742-010試験）

メサドン維持療法を受けている非日本人被験者（10名）を対象に、非盲検、投与順固定試験を実施し、エルバスビルとメサドンの薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.19: 8742P010]。メサドン20～120 mg を1日1回経口投与する維持療法を受けている被験者にエルバスビル50 mg を1日1回10日間（本試験の第2～11日）経口投与した。薬物動態評価は本試験の第1日（メサドンのみ）及び第11日（メサドン及びエルバスビル）に実施した。

結果：

R-メサドンの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（メサドン+エルバスビル／メサドン）は1.03（0.92，1.15）、S-メサドンは1.09（0.94，1.26）であった。エルバスビルの薬物動態に対するメサドンの影響を評価するため、エルバスビルの曝露量を8742-001試験の結果と比較した。エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+メサドン／エルバスビル）は1.71（1.16, 2.51）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.5項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.4　リファンピシンとの薬物相互作用試験（MK-8742-011試験）

非日本人健康被験者（14名）を対象に、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、リファンピシ

Confidential

ンを単回経口又は静脈内投与したときのエルバスビルの薬物動態への影響を評価した[資料5.3.3.4.20: 8742P011]。リファンピシンは静脈内投与時にはOATP1B阻害作用を示し、単回経口投与時にはOATP1B及び腸管内P-gp／BCRP阻害作用を示す。エルバスビルの薬物動態に対する腸管内P-gp／BCRP並びに肝取込みトランスポーターOATP1Bの相対的役割を明らかにするため、リファンピシンの経口及び静脈内投与による影響を比較した。被験者に対し、第1期にエルバスビル50 mg単回経口投与、第2期にリファンピシン600 mgを静脈内投与後直ちにエルバスビル50 mg単回経口投与、第3期にエルバスビル50 mgとリファンピシン600 mgを併用で単回経口投与した。各投与期の間に休薬期間を設けた。

結果：

リファンピシンの静脈内又は経口投与により、エルバスビルの曝露量はやや増加し、エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+リファンピシン静脈内投与／エルバスビル）は1.22（1.06，1.40）、エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+リファンピシン経口投与／エルバスビル）は1.17（0.98，1.39）であった。エルバスビルの$AUC_{0-12\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+リファンピシン経口投与／エルバスビル+リファンピシン静脈内投与）は0.96（0.81，1.13）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.1.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.5　経口避妊薬との薬物相互作用試験（MK-8742-013試験）

閉経後又は卵巣切除した非日本人健康女性被験者（20名）を対象に、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、経口避妊薬の薬物動態に対するエルバスビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.21: 8742P013]。第1期には[redacted]（エチニルエストラジオール0.03 mg／レボノルゲストレル0.15 mg）を単回経口投与し、休薬後、第2期にはエルバスビル50 mgを1日1回13日間経口投与、第10日に[redacted]を併用で単回経口投与した。

結果：

エチニルエストラジオールの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（[redacted]+エルバスビル／[redacted]）は1.01（0.97，1.05）、レボノルゲストレルの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（[redacted]+エルバスビル／[redacted]）は1.14（1.04，1.24）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.6 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.6　テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ及びラルテグラビルとの薬物相互作用試験（MK-8742-016試験）

健康被験者（各パート10名）を対象に、3パート、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ（中程度のCYP3A4誘導薬）、及びラルテグラビルとエルバスビルとの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.22: 8742P016]。パート1では、第1期にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mgを1日1回7日間反復投与し、

Confidential

休薬した。第2期にエルバスビル50 mg を1日1回8日間反復投与し、その後直ちに第3期に入り、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 及びエルバスビル50 mg を併用して1日1回7日間反復投与した。パート2では、第1期にラルテグラビル400 mg を単回経口投与し、休薬後、第2期にエルバスビル50 mg を単回経口投与した。その後休薬し、第3期にラルテグラビル400 mg 及びエルバスビル50 mg を併用で単回経口投与した。パート3では、第1期にエルバスビル50 mg を1日1回8日間反復投与した。休薬後、第2期にエファビレンツ600 mg を1日1回14日間経口投与し、その後直ちに第3期に入り、エルバスビル50 mg 及びエファビレンツ600 mg を併用して1日1回8日間反復投与した。

結果：

パート1　エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩／エルバスビル）は0.93（0.82，1.05）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エルバスビル／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）は1.34（1.23，1.47）であった。

パート2　エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+ラルテグラビル／エルバスビル）は0.81（0.57，1.17）、ラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（ラルテグラビル+エルバスビル／ラルテグラビル）は1.02（0.81，1.27）であった。

パート3　エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル+エファビレンツ／エルバスビル）は0.46（0.36，0.59）、エファビレンツの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（エファビレンツ+エルバスビル／エファビレンツ）は0.82（0.78，0.86）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.7　アタザナビル、ロピナビル及びダルナビルとの薬物相互作用試験（MK-8742-017試験）

非日本人健康被験者（各パート10名）を対象に、3パート、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、リトナビルブースト下における HIV プロテアーゼ阻害薬［アタザナビル（パート1）、ロピナビル（パート2）及びダルナビル（パート3）］とエルバスビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.23: 8742P017]。第1期はすべてのパートの被験者にエルバスビル50 mg を1日1回7日間反復投与した。休薬後、第2期にパート1ではアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg を1日1回、パート2はロピナビル400 mg／リトナビル100 mg を1日2回、パート3はダルナビル600 mg／リトナビル100 mg を1日2回、14日間反復投与した。第3期は全パートでエルバスビル50 mg を1日1回反復投与し、パート1ではアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg を1日1回、パート2はロピナビル400 mg／リトナビル100 mg を1日2回、パート3はダルナビル600 mg／リトナビル100 mg を1日2回で7日間反復投与した。第2期及び3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

パート1　エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［エルバスビル+（アタザナ

Confidential

ビル／リトナビル）／エルバスビル］は4.76（4.07，5.56）、アタザナビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［（アタザナビル／リトナビル）+エルバスビル／（アタザナビル／リトナビル）］は1.07（0.98，1.17）であった。

パート2　エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［エルバスビル+（ロピナビル／リトナビル）／エルバスビル］は3.71（3.05, 4.53）、ロピナビルの $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［（ロピナビル／リトナビル）+エルバスビル／（ロピナビル／リトナビル）］は1.02（0.92, 1.13）であった。

パート3　エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［エルバスビル+（ダルナビル／リトナビル）／エルバスビル］は1.66（1.35, 2.05）、ダルナビルの $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［（ダルナビル／リトナビル）+エルバスビル／（ダルナビル／リトナビル）］は0.95（0.86, 1.06）。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.8　ブプレノルフィンとの薬物相互作用試験（MK-8742-021試験）

非日本人健康被験者（16名）を対象に、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、ブプレノルフィン／ナロキソンとエルバスビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.24: 8742P021]。第1期は、ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 配合剤を単回舌下投与した。第2期はエルバスビル50 mg を単回経口投与した。第3期はエルバスビル50 mg を単回経口投与及びブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 配合剤を単回舌下投与した。各投与期の間に休薬期間を設けた。なお、ブプレノルフィンによる主要な有害事象を防ぐため、被験者にはブプレノルフィン／ナロキソン配合剤の投与約14時間前（第1期及び第3期の第1日）、その後は約12時間ごとにナルトレキソン50 mg を投与した。

結果：

エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［エルバスビル+（ブプレノルフィン／ナロキソン）／エルバスビル］は1.22（0.98，1.52）であった。ブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［（ブプレノルフィン／ナロキソン）+エルバスビル／（ブプレノルフィン／ナロキソン）］は0.98（0.89，1.08）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.5 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.2.9　ジゴキシンとの薬物相互作用試験（MK-8742-023試験）

非日本人健康被験者（18名）を対象に、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、ジゴキシンの薬物動態に対するエルバスビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.25: 8742P023]。第1期はジゴキシン0.25 mg を単回経口投与した。休薬後、第2期にエルバスビル50 mg を1日1回14日間反復投与し、第10日にジゴキシンを併用で単回経口投与した。

結果：

Confidential

ジゴキシンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（ジゴキシン+エルバスビル／ジゴキシン）はそれぞれ1.11（1.02，1.22）及び1.47（1.25，1.73）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.1.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3　グラゾプレビル+エルバスビルの薬物相互作用試験

2.7.2.2.4.3.1　リルピビリンとの薬物相互作用試験（MK-5172-053試験）

非日本人健康被験者（20名）を対象に、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、リルピビリンとグラゾプレビル+エルバスビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.8: 5172P053]。第1期はグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回8日間反復投与した。休薬後、第2期はリルピビリン25 mg を1日1回11日間反復投与した。第3期はグラゾプレビル200 mg、エルバスビル50 mg 及びリルピビリン25 mg を1日1回9日間反復投与した。第2及び3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+リルピビリン／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.98（0.89，1.07）及び1.07（1.00，1.15）であった。リルピビリンの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（リルピビリン+グラゾプレビル+エルバスビル／リルピビリン）は1.13（1.07，1.20）であった。結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3.2　ロスバスタチン又はプラバスタチンとの薬物相互作用試験（MK-5172-054試験）

非日本人健康被験者（各パート12名）を対象に、2パート、非盲検、投与順固定試験を実施し、BCRP 及び OATP1B の基質ロスバスタチン（パート1）及びプラバスタチン（パート2）とグラゾプレビル+エルバスビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.9: 5172P054]。パート1では第1期にロスバスタチン10 mg を単回経口投与し、その後休薬した。第2期はグラゾプレビル200 mg を1日1回9日間経口投与、第7日にロスバスタチン10 mg を併用で単回経口投与した。第3期はグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回11日間反復投与、第9日にロスバスタチン10 mg を併用で単回投与した。パート2では、第1期にプラバスタチン40 mg を単回投与した。第2期はグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回9日間反復投与、第9日にプラバスタチン40 mg を併用で単回投与した。

結果：

<u>パート1</u>　ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（ロスバスタチン+グラゾプレビル／ロスバスタチン）はそれぞれ1.59（1.33，1.89）及び4.25（3.25，5.56）であった。ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル／ロスバスタチン）はそれぞれ2.26（1.89，2.69）及び5.49（4.29，7.04）であった。また、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グ

Confidential

ラゾプレビル+エルバスビル+ロスバスタチン／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ1.01（0.79，1.28）及び1.09（0.98，1.21）であった。

パート2　プラバスタチンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（プラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル／プラバスタチン）は1.33（1.09，1.64）、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+プラバスタチン／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ1.24（1.00，1.53）及び0.98（0.93，1.02）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.3 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3.3　リン吸着薬との薬物相互作用試験（MK-5172-056試験）

非日本人健康被験者（各パート12名）を対象に、2パート、3期、非盲検、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対するリン吸着薬の影響を評価した[資料5.3.3.4.10: 5172P056]。第1期はパート1及び2とも、一晩絶食して腎疾患用低脂肪食を摂食後、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを単回併用経口投与した。第2期では、一晩絶食して腎疾患用低脂肪食を摂食後、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgにパート1は酢酸カルシウム2668 mgを、パート2はセベラマー塩酸塩2400 mgを同時単回併用経口投与した。第3期は一晩絶食後、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを単回併用経口投与した。グラゾプレビル+エルバスビル投与30分後に腎臓病用低脂肪食を摂食し、その後パート1は酢酸カルシウム、パート2はセベラマー塩酸塩を投与した（時間差投与）。

結果：

パート1　酢酸カルシウムを同時投与したとき、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.79（0.68，0.91）及び0.92（0.75，1.14）であった。また、酢酸カルシウムを時間差投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.87（0.73，1.03）及び0.66（0.54，0.82）であった。

パート2　セベラマー塩酸塩を同時投与したとき、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+セベラマー塩酸塩／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.82（0.68，0.99）及び1.13（0.94，1.37）であった。また、セベラマー塩酸塩を時間差投与したとき、グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+セベラマー塩酸塩／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.80（0.63，1.02）及び0.69（0.59，0.81）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.7 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3.4　ドルテグラビルとの薬物相互作用試験（MK-5172-057試験）

非日本人健康被験者（12名）を対象に、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビル+エルバスビル及びドルテグラビルの双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料

Confidential

5.3.3.4.11: 5172P057]。第1期はドルテグラビル50 mg を単回投与した。休薬後、第2期にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回11日間（第2期の第1～11日）反復投与し、第9日にドルテグラビル50 mg を併用で単回投与した。

結果：

ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ドルテグラビル+グラゾプレビル+エルバスビル／ドルテグラビル）は1.16（1.00，1.34）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+ドルテグラビル／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.81（0.67，0.97）及び0.98（0.93，1.04）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3.5　ソホスブビルとの薬物相互作用試験（MK-5172-063試験）

非日本人健康被験者（16名）を対象に、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、ソホスブビル及びその主要代謝物 GS-331007の薬物動態に対するグラゾプレビル+エルバスビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.12: 5172P063]。第1期はソホスブビル400 mg を単回経口投与した。休薬後、第2期にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回15日間（第2期の第1～15日）経口投与し、第11日にソフホスブビル400 mg を併用で単回経口投与した。

結果：ソホスブビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ソホスブビル+グラゾプレビル+エルバスビル／ソホスブビル）は2.43（2.12，2.79）であった。GS-331007（ヌクレオシド代謝物）の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ソホスブビル+グラゾプレビル+エルバスビル／ソホスブビル）はそれぞれ1.13（1.05，1.21）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.1 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3.6　免疫抑制薬との薬物相互作用試験（MK-5172-073試験）

非日本人健康被験者を対象に、4パート、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビル+エルバスビル及び4つの免疫抑制薬、シクロスポリン（パート1、14名）、タクロリムス（パート2、16名）、ミコフェノール酸モフェチル（パート3、14名）及びプレドニゾン（パート4、14名）の双方向の薬物動態学的相互作用を評価した[資料5.3.3.4.14: 5172P073]。第1期は、シクロスポリン400 mg（パート1）、タクロリムス2 mg（パート2）、ミコフェノール酸モフェチル1 g（パート3）又はプレドニゾン40 mg（パート4）を単回経口投与した。第2期はグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回11～16日間経口投与し、第11日にシクロスポリン400 mg（パート1）、タクロリムス2 mg（パート2）、ミコフェノール酸モフェチル1 g（パート3）又はプレドニゾン40 mg（パート4）を併用で単回経口投与した。

結果：

<u>パート1</u>　シクロスポリンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（シクロスポリン+グラゾプ

Confidential

レビル+エルバスビル／シクロスポリン）は0.96（0.90，1.02）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+シクロスポリン／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ15.21（12.83，18.04）及び1.98（1.84，2.13）であった。

パート2　タクロリムスの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（タクロリムス+グラゾプレビル+エルバスビル／タクロリムス）はそれぞれ1.43（1.24，1.64）及び0.60（0.52，0.69）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+タクロリムス／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ1.12（0.97，1.30）及び0.97（0.90，1.06）であった。

パート3　ミコフェノール酸の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（ミコフェノール酸モフェチル+グラゾプレビル+エルバスビル／ミコフェノール酸モフェチル）は0.95（0.87，1.03）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+ミコフェノール酸モフェチル／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ0.74（0.60，0.92）及び1.07（1.00，1.14）であった。

パート4　プレドニゾンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（プレドニゾン+グラゾプレビル+エルバスビル／プレドニゾン）は1.08（1.00，1.17）であった。プレドニゾロンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（プレドニゾン+グラゾプレビル+エルバスビル／プレドニゾン）は1.08（1.01，1.16）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+プレドニゾン／グラゾプレビル+エルバスビル）はそれぞれ1.09（0.95，1.25）及び1.17（1.11，1.24）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.4 項]を参照のこと。

2.7.2.2.4.3.7　アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（MK-5172-076試験）

非日本人健康被験者（16名）を対象に、2期、非盲検、投与順固定試験を実施し、アトルバスタチンの薬物動態に対するグラゾプレビル+エルバスビルの影響を評価した[資料5.3.3.4.15: 5172P076]。第1期は第1日にアトルバスタチン10 mg を単回経口投与した。休薬後、第2期にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回13日間（第2期の第1～13日）経口投与し、第11日にアトルバスタチン10 mg を併用で単回経口投与した。

結果：

アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン／アトルバスタチン）はそれぞれ1.94（1.63，2.33）及び4.34（3.10，6.07）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.3 項]を参照のこと。

Confidential

2.7.2.2.4.3.8　テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及びエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合剤との薬物相互作用（MK-5172-081試験）

非日本人健康被験者を対象に、非盲検、2パート、投与順固定試験を実施し、グラゾプレビル／エルバスビルがテノホビルの薬物動態に及ぼす影響（パート1、14名）及びエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合剤 [redacted] とグラゾプレビル／エルバスビルの相互作用（パート2、22名）を評価した[資料5.3.3.4.16: 5172P081]。パート1では、第1期にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg を1日1回7日間経口投与し、第2期にグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤を TDF と12日間併用投与した。パート2では、第1期にエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の配合剤を1日1回7日間経口投与し、その後休薬した。第2期にグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤を1日1回10日間経口投与した。第3期にグラゾプレビル／エルバスビルをエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩と10日間併用投与した。第2期と3期の間に休薬期間は設けなかった。

結果：

<u>パート1</u>　テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+（グラゾプレビル／エルバスビル配合剤）／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩］は1.27（1.20，1.35）であった。

<u>パート2</u>　グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［（グラゾプレビル／エルバスビル配合剤）＋（エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）／（グラゾプレビル／エルバスビル配合剤）］はそれぞれ5.36（4.48，6.43）及び2.18（2.02，2.35）であった。エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）［（グラゾプレビル／エルバスビル配合剤）＋（エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）／（エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）］は、それぞれ1.10（1.00，1.21）、1.49（1.42，1.57）、1.07（1.03，1.10）及び1.18（1.13，1.24）であった。

結果の解釈及び本結果に基づく推奨投与方法については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

2.7.2.2.5　薬力学及び安全性を検討する試験

2.7.2.2.5.1　グラゾプレビルの thorough QT/QTc 試験（MK-5172-049試験）

非日本人健康被験者（41名）を対象に、3期、無作為化、二重盲検（グラゾプレビルのみ）、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー、単回投与 thorough QT/QTc 試験を実施し、QTc 間隔に対するグラゾプレビルの影響を評価した[資料5.3.4.1.1: 5172P049]。各投与期にグラゾプレビル1600 mg、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを被験者に無作為に単回経口投与した。投与はすべて一晩絶食後の朝に実施した。各投与期の間に休薬期間を設けた。Fridericia の式を用いて

Confidential

QT 間隔を心拍数で補正し（QTcF）、実薬及びプラセボ間における、ベースラインからの変化量の平均値の差及び90%信頼区間を算出した。

結果：

投与3時間後でモキシフロキサシン投与時の QTcF のベースライン（プラセボ投与時）からの変化量の平均値の差の最大値は14.53 msec、90%信頼区間の下限は12.47 msec であり、適切な分析感度があることが示された。グラゾプレビル1600 mg を単回経口投与したときの QTcF におけるベースラインからの変化量の90%信頼区間上限は投与後いずれの測定時点でも10 msec を超えなかった。グラゾプレビル濃度と QTcF 変化量の間に特に関連は認められなかった。すべての被験者で QTcF は480 msec 以下であり、ベースラインからの QTcF 変化量は30 msec 以下であった。また、T 波の波形に特定の変動傾向はみられず、U 波は認められなかった。グラゾプレビル1600 mg 投与時の $AUC_{0-24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ77.0 μM·hr 及び14.1 μM で、日本人非肝硬変 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を1日1回投与したときの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$（4.54 μM·hr）及び C_{max}（0.63 μM）と比較して、それぞれ約17倍及び22倍の曝露量、非日本人非肝硬変 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を1日1回投与したときの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$（1.93 μM·hr）及び C_{max}（0.22 μM）と比較して、それぞれ約40倍及び64倍であった[表 2.7.2-8]。[図 2.7.2-14]に示したように、グラゾプレビル1600 mg を単回経口投与したとき QTc の延長を引き起こさなかったことから、グラゾプレビルの臨床用量100 mg は臨床上意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと予測される。

Confidential

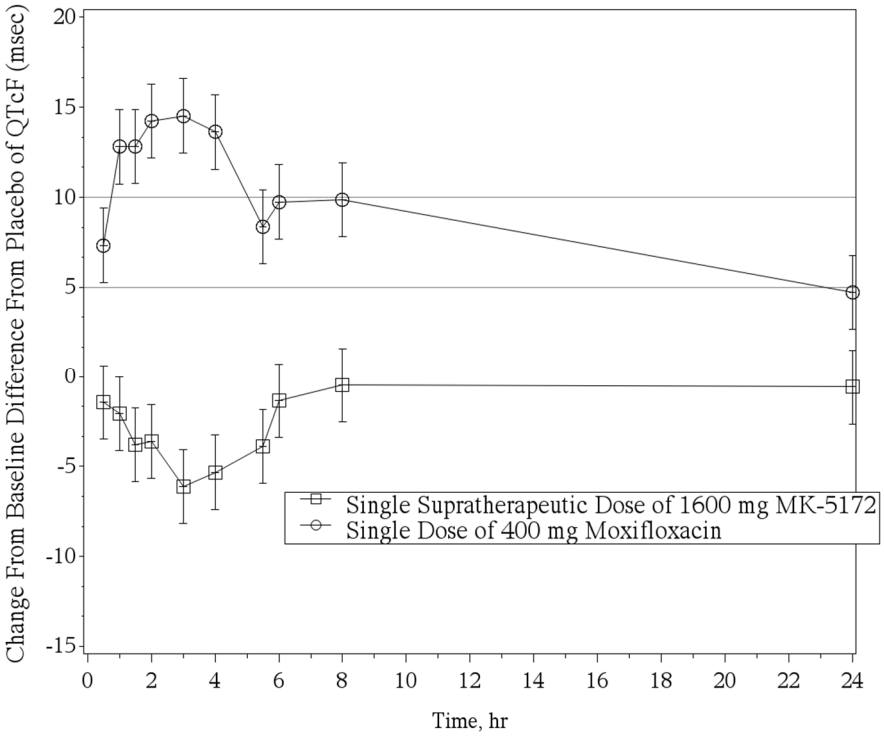


図 2.7.2-14　健康被験者（41 名）にグラゾプレビル 1600 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与した際の QTcF（Holter ECG）のベースラインからの平均変化量及び 90%信頼区間

2.7.2.2.5.2　エルバスビルの thorough QT/QTc 試験（MK-8742-015試験）

本試験[資料5.3.4.1.2: 8742P015]は2パートで構成されており、パート1は無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、非日本人健康被験者11名に800 mg までのエルバスビルを単回投与して安全性及び忍容性を評価した。パート2では、臨床用量を超える用量で QTc 間隔へのエルバスビルの影響を評価するために、パート1の結果に基づき700 mg を検討用量として選択した。パート2は、非日本人健康被験者健康被験者（42名）を対象とした、3期、無作為化、プラセボ対照、部分盲検、投与順固定、クロスオーバー、thorough QTc 試験で、被験者を無作為に割り付け、各投与期でエルバスビル700 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与した。投与はすべて一晩絶食後の朝に実施し、各投与期の間には休薬期間を設けた。Fridericia の式を用いて QT 間隔を心拍数で補正し（QTcF）、各実薬投与時におけるプラセボ投与時からの QTcF の平均変化及びその90%信頼区間を算出した[資料5.3.4.1.2: 8742P015]。

結果：

投与3時間後でモキシフロキサシン投与時の QTcF のベースライン（プラセボ投与時）からの平均変化量の最大値は8.60 msec、90%信頼区間の下限は6.67 msec であり、適切な分析感度があることが示された。エルバスビル700 mg を単回経口投与したときの QTcF におけるベースラインから

Confidential

の変化量の90%信頼区間上限は投与後いずれの測定時点でも10 msec を超えなかった。エルバスビル濃度と QTcF 変化量の間に特に関連は認められなかった。すべての被験者で QTcF は450 msec 以下であり、ベースラインからの QTcF 変化量は30 msec 以下であった。また、T 波の波形に特定の変動傾向はみられず、U 波は認められなかった。エルバスビル700 mg 投与時の $AUC_{0-24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ6.20 μM·hr 及び0.567 μM で、日本人非肝硬変 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を1日1回投与したときの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$（2.69 μM·hr）及び C_{max}（約0.17 μM）と比較して、それぞれ約2倍及び3倍の曝露量、非日本人非肝硬変 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を1日1回投与したときの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$（2.21 μM·hr）及び C_{max}（約0.14 μM）と比較して、それぞれ約3倍及び4倍の曝露量であった[表 2.7.2-9]。[図 2.7.2-15]に示したように、エルバスビル700 mg で QTc の延長はみられなかったことから、エルバスビルの臨床用量50 mg は臨床上意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと考えられる。

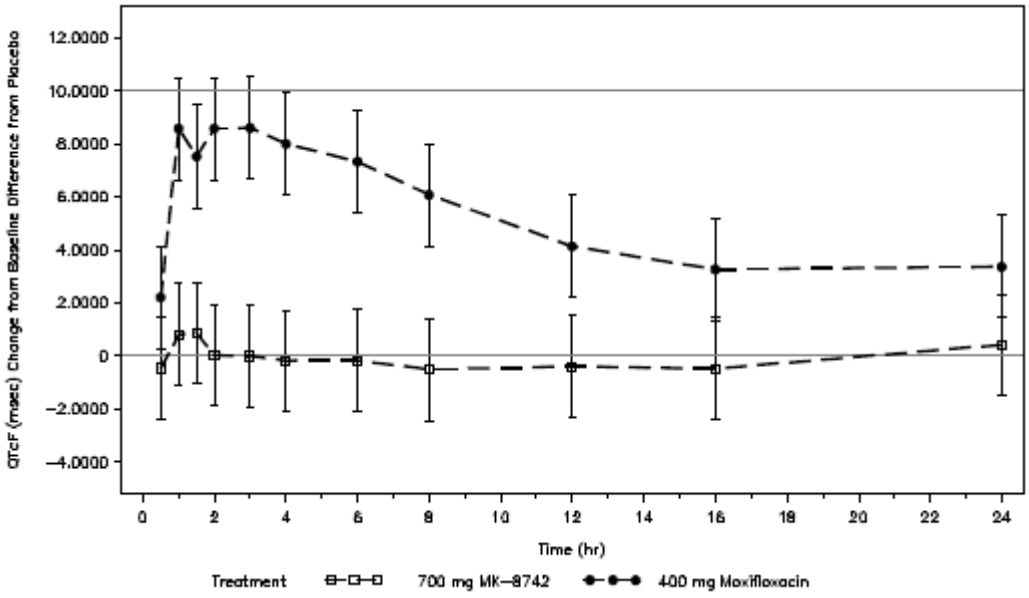


図 2.7.2-15　健康被験者（38 名）にエルバスビル 700 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与した際の QTcF（Holter ECG）のベースラインからの平均変化量及び 90%信頼区間

2.7.2.2.6　複数試験の統合解析の要約

2.7.2.2.6.1　PBPK モデル解析

グラゾプレビル及びエルバスビルの主な ADME 及び薬物動態特性を組み込んだ PBPK モデルを構築した。このモデル解析は、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する内因性要因の影響を検討するため、また、日本人を含む様々な被験者集団間で曝露量に違いが生じる理由と曝露量の予測性を検討するために実施した。PBPK モデルの解析は、エルバスビルについては

Confidential

SimCYP version 13で、グラゾプレビルについてはSimCYP version 14で行った。PBPKモデル解析は、以下の3つのステップにより実施した。すなわち、1）in vitroにおける代謝酵素及びトランスポーターのデータ、並びに白人健康被験者の代表的な臨床薬物動態データを用いてモデルを構築し、2）健康被験者を対象とした主要な臨床薬物相互作用試験データを用いてモデルの適切性を確認し、3）生理機能が異なることが知られている種々の集団（HCV感染患者、日本人など）における薬物動態のシミュレーションを行った。

2.7.2.2.6.1.1　グラゾプレビル

臨床ADME及びバイオアベイラビリティ試験データに基づき、胆汁排泄及びCYP3Aを介した代謝をグラゾプレビルの主要排泄経路としてPBPKモデルに組み込んだ。また、肝取込みトランスポーターOATP1B1／1B3を介した輸送の飽和もモデルに組み込んだ。グラゾプレビルの体内動態は、膜透過性により肝臓中への取込みが制限されることを仮定したFull PBPKモデルを用いて、グラゾプレビルの分布を表現した。すなわち、肝トランスポーターを介した特性を表現するため、肝臓における膜透過性の設定に、能動的な肝取込みによる固有クリアランス（$CL_{int, uptake}$）及び受動拡散によるクリアランス（CL_{PD}）を組み込んだ。グラゾプレビルの動態の飽和については、Michaelis-Menten 式のパラメータを組み込んで肝臓への能動的な取込み輸送を表現した。OATP1B1及びOATP1B3のin vitroでのK_mは同程度であったことから、SimCYPのモデル中では、これらの肝取込みトランスポーターの寄与はOATP1B1に統合し、単純化した。最終モデルのパラメータ及びその根拠資料はグラゾプレビル PBPK モデル解析報告書に要約した[資料5.3.3.3.7: PBPK1]。グラゾプレビルの PBPK モデルの適切性は、ケトコナゾール（CYP3A／P-gp 阻害薬）、リファンピシン（単回投与：OATP1Bの阻害薬）及びエファビレンツ（CYP3A／P-gp誘導薬）との薬物相互作用についてシミュレーションを実施し、対応する臨床試験で実際に得られた健康被験者のデータと比較することで確認した。この結果、本モデルにおいて、CYP3A 及び OATP1Bを介したグラゾプレビルの体内動態を特徴付けるために使用したパラメータの妥当性が示された。また、最終モデルでは、グラゾプレビルにおける用量比を上回る曝露量の増加など、グラゾプレビルの血漿中薬物動態の主な特性を十分に表現することが可能であった。

さらに、被験者集団間（日本人と白人、高齢と若齢、女性と男性、HCV感染患者と健康被験者など）におけるグラゾプレビルの薬物動態の違いをより理解するため、本モデルを用いて種々の集団におけるグラゾプレビルの薬物動態をシミュレーションした。多くの内因性要因（人種、性別、年齢）については、SimCYPデータベース内の既定値を用いた。また、HCV感染による影響を特徴付けるため、正常に機能している肝重量が19%減少、CYP3A 及び OATP1B1存在量がそれぞれ約20%及び17%減少したとして、これらの情報をモデルに組み込んだ。[2.7.2.3 項]に記載したとおり、本モデルでの検討により、日本人、HCV感染の有無、年齢及び性別などの様々な内因性要因がグラゾプレビルの血漿中薬物動態に及ぼす影響を説明することができた。本モデルによる検討結果を[2.7.2.3 項]に述べる。

Confidential

2.7.2.2.6.1.2　エルバスビル

臨床 ADME 及び非臨床試験データに基づき、胆汁排泄及び CYP3A を介した代謝をエルバスビルの主要排泄経路として PBPK モデルに組み込んだ。最終モデルのパラメータとその根拠資料をエルバスビル PBPK モデル報告書[資料5.3.3.3.8: PBPK2]に要約した。エルバスビルの PBPK モデルの適切性については、ケトコナゾール（CYP3A／P-gp 阻害薬）及びエファビレンツ（CYP3A／P-gp 誘導薬）との薬物相互作用についてシミュレーションを実施し、対応する臨床試験で実際に得られた非日本人健康被験者のデータと比較することで確認した。これらシミュレーションの結果、本モデルにおいて、CYP3A を介したエルバスビルの体内動態を特徴付けるために使用したパラメータの妥当性が示された。また、本 PBPK モデルでは、エルバスビルの吸収率は約40%と予測され、MK-8742-020試験で得られた経口バイオアベイラビリティから推定された吸収率36%と類似していた。被験者集団間（女性と男性、日本人と白人など）におけるエルバスビルの薬物動態の違いをより理解するため、本モデルを用いて種々の集団におけるエルバスビルの薬物動態をシミュレーションした。多くの内因性要因（人種、性別、年齢）については、SimCYP データベース内の既定値を用いた。[2.7.2.3 項]に記載したとおり、本モデルは主要な内因性要因によるエルバスビルの薬物動態の違いを十分に表現することが可能であり、本モデルでの検討により、人種（日本人と白人）などの内因性要因がエルバスビルの血漿中薬物動態に及ぼす影響を説明することができた。本モデルによる検討結果を[2.7.2.3 項]に述べる。

2.7.2.2.6.2　母集団薬物動態解析

2.7.2.2.6.2.1　グラゾプレビル

HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの薬物動態を評価するため、日本人を対象とした2試験［MK-5172-058試験（HCV 感染患者）、MK-5172-009試験（健康被験者）］並びに非日本人を対象とした第 I 相試験7試験（MK-5172-001、MK-5172-004、MK-8742-008、MK-5172-014、MK-5172-040、MK-5172-042及び MK-5172-069試験）、第 II 相及び第 III 相試験12試験（MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068及び MK-5172-074試験）のデータを用いて母集団薬物動態解析を行った。第 I 相試験並びに MK-5172-052、MK-5172-058及び MK-5172-059試験の一部の被験者では薬物動態用試料の頻回のサンプリングを実施し、これら以外の被験者及び試験ではスパースサンプリングを行った。母集団薬物動態解析用のデータセットとして、被験者2848名（日本人健康被験者17名及び日本人 HCV 感染患者324名を含む）から得られた25075時点の血漿中グラゾプレビル濃度のデータを用い、以下の検討を実施した。すなわち、1）日本人及び非日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビルの薬物動態（第 II 相及び第 III 相試験の HCV 感染患者におけるグラゾプレビル濃度データに基づく定常状態の AUC 及び C_{max} の推定など）、2）内因性要因（年齢、体重、性別、人種／民族、腎機能、Metavir の線維症スコア、肝硬変及び HIV 感染との重複感染など）及び外因性要因（選択した併用薬など）によるグラゾプレビルの薬物動態への影響について検討した。また、3）シミュレーションにより共変量の影響の程度を推定し、臨床的な関連性について情報提供した[資料5.3.3.5.1: PPK1][資料5.3.3.5.3: PPK3]。

Confidential

解析対象集団には、主に白人（69%）、非ヒスパニック系（90%）の被験者が含まれており、日本人は12%含まれていた。年齢の中央値（範囲）は54歳（18～82歳）、体重は75 kg（37～159 kg）で、女性の割合は全体の38.6%であった。eGFR に基づくと解析対象集団の大部分は正常な腎機能を有しており、eGFR の中央値（範囲）は96 mL/min/1.73 m^2（4～365 mL/min/1.73 m^2）であった。また、解析対象集団において、全体の95%は HCV 感染患者、11%は HCV と HIV の重複感染患者、21%は代償性肝硬変を有する HCV 感染患者であった。併用薬に関しては、RBV が本解析対象集団の39%、Peg-IFN が11%、強力な CYP3A 阻害薬が0.8%、中程度の CYP3A 阻害薬が2.9%、メサドンが1.8%で使用された。強力な CYP3A 阻害薬はほとんど使用されておらず、グラゾプレビルの薬物動態に対する強力な CYP3A 阻害薬の影響は、本解析では十分に評価できなかった。

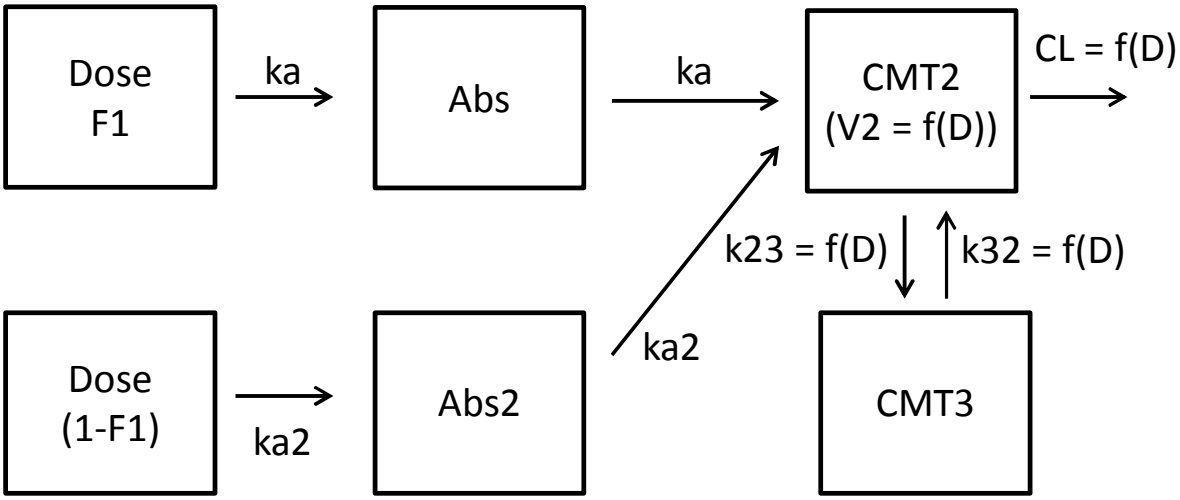
グラゾプレビルの薬物動態の検討に用いた母集団解析モデルの模式図を[図 2.7.2-16]に示す。また、母集団薬物動態解析で得られた結果は[2.7.2.3 項]に記載する。最終モデルは一次消失を仮定した2-コンパートメントモデルで、経口吸収過程は並行する2つの一次吸収経路を有している。第1経路は吸収の大部分に寄与する主要経路で吸収速度が食事に依存し、HCV 感染患者では第2経路より吸収速度が速い。第2経路は、特に低用量（100 mg 以下）で、第1経路より吸収速度が遅い。いずれの経路にも輸送（トランジット）コンパートメントを設定し、輸送速度と吸収速度が等しいとした。最終モデルでは、第1経路を介して投与量の約64%が吸収され、残りの36%は第2経路で吸収されると予測された。グラゾプレビルの非線形動態を表現するため、グラゾプレビルの投与量の効果を4つのパラメータ［見かけのクリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_2/F）、並びに中央及び末梢コンパートメント間の速度定数（k_{23}及び k_{32}）］に加えた。また、CL/F 及び V_2/F に個体間変動を示す変量効果を設定し、個体内変動は比例誤差で表した。共変量に関しては、CL/F、V_2/F、ka 及び k_{32}への影響について検討した。

シミュレーションによる visual predictive check でモデルの評価を行ったところ、予測平均濃度推移は実測データ中心付近を推移する傾向を示し、モデルによるシミュレーションデータの5～95パーセンタイルに実測データが適切に分布したことから、本モデルは日本人及び非日本人の第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のグラゾプレビル濃度のデータを適切に表現していることが示された。

最終モデルには多くの共変量を組み込んでおり、第 II 相、第 III 相試験に参加した様々な患者集団を考慮した共変量の変動範囲で最終モデルから推定されるグラゾプレビル100 mg 投与時の薬物動態パラメータ値への影響を示した[付録 2.7.2-5]。モデル解析にはグラゾプレビルの経口投与時のデータのみ使用したため、クリアランス及び分布容積の結果は見かけのクリアランス及び見かけの分布容積（CL/F 及び V_2/F）を表しており、いずれの推定値もバイオアベイラビリティの影響を受けている。最終モデルでは、グラゾプレビルの用量に応じてグラゾプレビルの薬物動態を表現できるように、上述した2つの吸収経路をモデルに組み込んだ。投与したグラゾプレビルはある割合でこれら2つの吸収経路に分けられる。この割合を表すパラメータとして F1を用い、両経路の割合の合計［F1+（1-F1）］は100%になるよう固定した。クリアランス及び／又は分布容積に影響する共変量は、バイオアベイラビリティが受ける影響と関連している可能性がある。特に、本モデルでの解析により、グラゾプレビルの用量が CL/F 及び V_2/F に同程度の影響を及ぼすことが示されていることから、CL/F 及び V_2/F の用量依存的な変化には、用量に依存して変動するバ

Confidential

イオアベイラビリティが寄与している可能性がある。また、グラゾプレビルの用量は k_{32}（末梢から中央コンパートメントへの移行速度）より k_{23}（中央から末梢コンパートメントへの移行速度）に対して非常に大きな影響を及ぼすことが示された。これは、グラゾプレビルは肝取込みトランスポーターOATP1B の基質であり、グラゾプレビルの肝取込みの飽和を示していると考えられる。最終モデルでは、アジア人が CL/F 及び V_2/F に対する有意な共変量であることが示された。日本人を日本人以外のアジア人と区別して検討したところ、日本人は V_2/F に対する有意な共変量ではなかったが、CL/F の有意な共変量であった。日本人が CL/F に及ぼす影響は日本人以外のアジア人と類似していたことから、日本人を含むアジア人を CL/F の共変量としてモデルに組み込んだ。共変量の影響については、シミュレーションによりグラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ を予測し、設定した変動許容区間[2.7.2.1.3.5 項]を考慮して臨床的な意味を評価した。これらの評価結果を[2.7.2.3 項]に示す。



CL、V_2、k_{23}及び k_{32}はべき法則式を用いた用量の関数。Ka2は用量≤100 mg 及び>100 mg で異なる数値を持つ。

図 2.7.2-16　グラゾプレビルの母集団解析モデルの模式図

2.7.2.2.6.2.2　エルバスビル

エルバスビルの薬物動態を評価するため、日本人を対象とした2試験［MK-5172-058試験（HCV感染患者）、MK-7009-050試験（健康被験者）］、並びに非日本人を対象とした第Ⅰ相試験5試験（MK-8742-001、MK-8742-002、MK-8742-003、MK-8742-004及び MK-8742-008）、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験9試験（MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068及び MK-5172-074試験）のデータを用いて母集団薬物動態解析を行った。第Ⅰ相試験並びに MK-5172-052、MK-5172-058及び MK-5172-059試験の一部の被験者では薬物動態用試料の頻回のサンプリングを実施し、これら以外の被験者及び試験ではスパースサンプリングを行った。母集団薬物動態解析用のデータセットとして、被験者2429名から得られた19164時点の血漿中エルバスビル濃度の実測値を用い、以下の検討を実施した。すなわ

Confidential

ち、1）HCV 感染患者でのエルバスビルの薬物動態（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の HCV 感染患者で得られたエルバスビル濃度データに基づく定常状態の AUC 及び C_{max} の推定など）、2）内因性要因（HCV 感染、年齢、体重、性別、人種／民族、腎機能、肝硬変及び HIV との重複感染など）及び外因性要因（選択した併用投与薬など）によるエルバスビルの薬物動態への影響、及び3）エルバスビルの薬物動態に対する共変量の臨床的な意味、について検討した[資料5.3.3.5.2: PPK2][資料5.3.3.5.4: PPK4]。

解析対象集団には、主に白人（68%）、非ヒスパニック系（89%）の被験者が含まれており、日本人は14%含まれていた。年齢の中央値（範囲）が55歳（18～82歳）、体重は74 kg（37～159 kg）で、女性の割合は全体の39%であった。eGFR に基づくと解析対象集団の大部分は正常な腎機能を有しており、eGFR の中央値（範囲）は97 mL/min/1.73 m^2（4～365 mL/min/1.73 m^2）であった。また、解析対象集団の96%が HCV 感染患者、12%が HCV と HIV の重複感染患者、24%が代償性肝硬変を有する HCV 感染患者であった。併用薬に関しては、RBV が本解析対象集団の28%、強力な CYP3A 阻害薬が0.9%、中程度の CYP3A の阻害薬が2.7%、メサドンが2.1%であった。CYP3A の強力な阻害薬はほとんど使用されておらず、エルバスビルの薬物動態に対する強力な CYP3A 阻害薬の影響は、本解析では十分に評価できなかった。

エルバスビルの薬物動態の検討には、吸収にラグタイムのある一次吸収を仮定した2-コンパートメントモデルを用いた。本モデルでは、一次吸収速度定数 ka、吸収ラグタイム ALAG1、相対的バイオアベイラビリティ F1、中央コンパートメントの見かけの分布容積 V_2/F、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 V_3/F、見かけのクリアランス CL/F 及び見かけのコンパートメント間クリアランス Q/F をパラメータとして設定した。ka、CL/F、V_2/F、Q/F 及び F1の個体間変動に関しては、対数正規分布を仮定し、それらの分散を対角構造として推定した。エルバスビルの血漿中濃度は対数変換し、それらデータに対して付加誤差モデルを設定した。[付録 2.7.2-6]には、本モデルの母集団薬物動態パラメータ値、有意な共変量に対応する母集団薬物動態パラメータ値及び共変量の変動に伴う母集団薬物動態パラメータの変化率を示す。シミュレーションによる visual predictive check でモデルの評価を行ったところ、予測平均推移は実測データ中心付近を推移する傾向を示し、モデルによるシミュレーションデータの5～95パーセンタイルに実測データが適切に分布したことから、本モデルは第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のエルバスビル濃度のデータを適切に表現していることが示された。

第Ⅰ相試験のみで使用したエルバスビルの100 mg カプセルを F1の共変量としてモデルに組み込んだところ、他の剤形よりもバイオアベイラビリティが低かった。また、モデル構築の際に、100 mg より低い用量でカプセル剤及び錠剤のバイオアベイラビリティは類似していることが確認された。なお、MK-8742-020試験で得られた錠剤の経口バイオアベイラビリティは本モデル中では使用しなかった。最終モデルに含めた共変量は、ka に対しては年齢、V_2/F に対しては体重、性別及び HCV 感染の有無、CL/F に対しては年齢、eGFR、性別、人種（黒人及びアジア人）、民族（ヒスパニックのみ）、治療前の状態（Peg-IFN/RBV のみによる治療経験）、RBV の併用、中程度の CYP3A 阻害薬の併用及びメサドンの併用である。さらに追加の解析で、V_2/F 及び CL/F に対する共変量として日本人と日本人以外のアジア人を区別して検討したところ、日本人は V_2/F に対

Confidential

する有意な共変量ではなかったが、CL/F の有意な共変量であった。しかし、日本人が CL/F に及ぼす影響は日本人以外のアジア人と類似することから、日本人を含むアジア人を CL/F の共変量としてモデルに組み込んだ。HCV GT 型、肝硬変、Child-Pugh B、透析又は強力な CYP3A 阻害薬の併用などの要因については統計的有意な影響は認められなかった。ただし、前述のとおり、強力な CYP3A 阻害薬を使用した被験者は母集団薬物動態解析用のデータセットにごく少数しか含まれないことに留意して、結果を解釈すべきである。共変量の影響については、エルバスビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ についてシミュレーションを実施し、設定した変動許容区間[2.7.2.1.3.5 項]を考慮して、臨床的な意味を評価した。これらの評価の結果は[2.7.2.3 項]に記載した。

2.7.2.2.6.3　曝露－応答解析

日本におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの臨床推奨用量についての情報を得るため[2.7.3.4 項]、また、日本人患者における安全性及び有効性が臨床上同程度であると考えられる曝露量の相対的な変動範囲を設定するため[2.7.2.1.3 項]、日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いて HCV 感染患者での曝露－応答関係についてモデル解析を実施した。本項では以下のモデルの概要について述べる。すなわち、1）グラゾプレビル及びエルバスビルの各曝露量と有効性評価項目である SVR_{12}との関係について構築したモデル、及び2）グラゾプレビルの曝露量と安全性評価項目である遅発性 ALT/AST 増加との関係について構築したモデル（安全性に関する曝露－応答解析はグラゾプレビルのみで実施した）、について述べる。

2.7.2.2.6.3.1　曝露量と有効性の関係に関する解析

日本人患者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態と主要な有効性評価項目 SVR_{12}との関係を検討するために、有効性に関する曝露－応答解析を実施した。本解析には、日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相（実薬投与群）パート、並びに非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052（実薬投与群）、MK-5172-060（実薬投与群）、MK-5172-061及び MK-5172-068試験で得られた代償性肝硬変及び非肝硬変の患者のデータを用いた。これらの試験のうち、非日本人の第Ⅱ相試験の MK-5172-038及び MK-5172-039試験ではグラゾプレビルを投与したが、エルバスビルの投与はなかった。他の試験ではグラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも投与した。薬物動態パラメータは、1）母集団薬物動態モデル[2.7.2.2.6.2 項]で推定した定常状態でのグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、及び2）スパースサンプリングで得られたグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度実測値から算出した定常状態の C_{trough}（$C_{24\ hr}$）を用いて検討した。定常状態の C_{trough} は、第7日以降に最終投与後18～30時間で各被験者から採取したすべてのスパースサンプルで得られた血漿中濃度実測値の幾何平均とした。また、頻回のサンプリングを実施した一部の被験者については、投与24時間後として採取した試料から得られた血漿中濃度実測値も使用した。有効性評価項目とした SVR_{12}については、すべての試験で最大の解析対象集団（FAS）[2.7.3.1.7 項]から得た SVR_{12}のデータを用いた[資料5.3.5.3.1: PKEF1] [資料5.3.5.3.2: PKEF2]。

Confidential

共変量を含めて SVR_{12}の達成率及び定常状態のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態パラメータとの関係を評価するため、ロジスティック回帰分析モデルを用いた。主解析及び副次的解析の共変量の検討には、年齢、BMI、体重、ベースラインの HCV RNA 量、投与期間、人種（日本人及びアジア人を含む）、性別、Peg-IFN 併用の有無、RBV 併用の有無、Metavir の線維症スコア、肝硬変の有無、IL28B 遺伝子型、HCV GT、HIV 感染の有無、ベースラインの eGFR、投与前の治療歴による分類（治療未経験、PR による治療経験、直接作用型抗ウイルス薬による治療経験）、慢性腎臓病の有無、透析の有無、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無（主解析のみ。耐性ウイルスのエルバスビルの効力に及ぼす影響の程度は考慮していない）を用いた。主解析モデルには、共変量としてグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量、投与期間、ベースラインの HCV RNA 量、HCV GT、NS5A に対する耐性変異の有無、及び HCV GT と NS5A に対する耐性変異の有無との交互作用を組み込んだ。また、副次的解析モデルには、共変量としてグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量、投与期間、 ベースラインの HCV RNA 量、RBV 併用の有無、エルバスビルの曝露量と RBV との交互作用、及びグラゾプレビルの曝露量と RBV との交互作用を組み込んだ。

主解析に使用した最終データセットとして、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ と SVR_{12}のデータの両方を持つ患者1993名（このうち1842名にグラゾプレビル及びエルバスビルの C_{trough} のデータ有り）を含め利用可能な SVR_{12}データが得られている HCV 感染患者2002名のデータを用いた。このデータセットにはグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した試験データのみを用いたため、エルバスビルを投与していない MK-5172-038及び MK-5172-039試験データは含めなかった。解析対象集団は、日本人（16.2%）及び非日本人（83.8%）の成人被験者で構成され、年齢の中央値（範囲）が55歳（18～82歳）、BMI は25 kg/m^2（11～68 kg/m^2）で、女性は全体の40%であった。重度慢性腎臓病の HCV 感染患者は解析対象集団の6%であり、大部分の患者は正常な腎機能を有していた。また、ベースラインの eGFR 中央値（範囲）は99 mL/min/1.73 m^2（4～275 mL/min/1.73 m^2）であった。解析対象集団の15%は HCV と HIV の重複感染患者であり、対象集団の25%は代償性肝硬変を有する HCV 感染患者であった。この解析対象集団において、HCV RNA 量のベースラインの中央値（範囲）は6.3 log_{10} IU/mL（1.8～7.7 log_{10} IU/mL）、投与期間は85日（2～133日）で、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者は解析対象集団の14.2%であった。

副次的解析に使用した最終データセットとして、MK-5172-038及び MK-5172-039試験を含むすべての試験から、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{–}24\ hr}$ データを持つ患者2101名（このうち1947名にグラゾプレビル及びエルバスビルの C_{trough} のデータ有り）を含め利用可能な SVR_{12} データを有する HCV 感染患者2110名のデータを用いた。解析対象集団は、日本人（15.4%）及び非日本人（84.6%）の成人被験者で構成され、年齢の中央値（範囲）が55歳（18～82歳）、BMI は 25 kg/m^2（11～68 kg/m^2）で、女性は全体の41%であった。重度慢性腎臓病の被験者は解析対象集団の5%であり、大部分は正常腎機能に分類された。また、eGFR のベースラインの中央値（範囲）は98 mL/min/1.73 m^2（4～275 mL/min/1.73 m^2）であった。解析対象集団の14%は HCV と HIV の重複感染患者であり、対象集団の23.4%は肝硬変であった。この解析対象集団において、HCV RNA

Confidential

量のベースラインの中央値（範囲）は6.3 $\log_{10}$ IU/mL（1.8～7.7 $\log_{10}$ IU/mL）、投与期間は85日（2～133日）及び NS5A に対する耐性変異のある被験者は解析対象集団の13.5%であった。

両解析の詳細は[資料5.3.5.3.1: PKEF1][資料5.3.5.3.2: PKEF2]、曝露量と有効性の関係についての解析結果の概要は[2.7.2.1.3.2 項]に記載した。

2.7.2.2.6.3.2　曝露量と安全性の関係に関する解析

2.7.2.2.6.3.2.1　グラゾプレビル

[2.7.4.3.3 項]に詳細に記載するとおり、非日本人 HCV 感染患者の MK-5172-003試験で、正常範囲の上限値の5倍を超える遅発性の ALT／AST 増加が認められ、その発現率とグラゾプレビルの用量との関連性が示唆された。それ以後の日本人の第Ⅱ/Ⅲ相試験試験で用いたグラゾプレビルの用量100 mg では、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は0.9%（日本人 HCV 感染患者では2.1%）と低く、良好な忍容性が示された。グラゾプレビルの曝露量と遅発性の ALT／AST 増加との関係を検討するため、日本人患者の第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験（MK-5172-058試験）並びに非日本人患者の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験12試験（MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047パートA及びB、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059パートA、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068、並びに MK-5172-074試験）の安全性解析対象集団を統合したデータセットを用いて曝露量と安全性の解析を実施した[資料5.3.5.3.4: PKSA2][資料5.3.5.3.3: PKSA1]。本データセットに、MK-5172-052、5172-058及び5172-060試験の延期された投与群、MK-5172-074試験の4及び6週間投与群［遅延性の ALT／AST 増加の多くは反復投与8週を過ぎて発現する］及び5172-003試験のボセプレビル投与群から得られたデータは含めなかった。本解析対象である日本人集団の人口統計学的及びベースライン時の疾患の特徴については、[2.7.4.1.3 項]に、非日本人集団の人口統計学的及びベースライン時の疾患の特徴は各 CSR に記載した。

安全性に関する曝露－応答関係のモデル解析で評価した主な薬物動態及び安全性評価項目は以下のとおりである。

- <u>薬物動態評価項目</u>：グラゾプレビルの定常状態 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{2\ hr}$
  $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} 値は母集団薬物動態モデルによる個別の推定値[2.7.2.2.6.2.1 項]で、$C_{2\ hr}$ は各被験者から投与1～3時間後の間にスパースサンプリングによって得られた試料の血漿中濃度実測値と定義され、各被験者の第7日から投与終了時までの個別の $C_{2\ hr}$ 値の幾何平均値として算出した（薬物動態用試料を頻回でサンプリングした一部の被験者では、投与2時間後として採取した試料から得られた血漿中濃度実測値も使用した）。
- <u>安全性評価項目</u>：遅発性 ALT/AST 増加
  - 投与第2週及び4週の間に ALT の少なくとも1つの値が正常範囲の上限値以下で、投与第4週後、ALT が正常範囲の上限値の5倍を超えて上昇した場合

又は

  - 投与第2週及び4週の間に AST の少なくとも1つの値が正常範囲の上限値以下で、投与第4週後、AST が正常範囲の上限値の5倍を超えて上昇した場合

Confidential

遅発性 ALT／AST 増加は、実薬投与期間中及び14日間のフォローアップ期間中に得られた ALT／AST のデータを用いた。HCV 感染患者の大部分において、ベースラインで ALT 又は AST の上昇がみられ、投与に伴いトランスアミナーゼ値が改善されたため、ベースラインの ALT 及び AST 値を遅発性 ALT/AST 増加の判断に用いることはしなかった。上述の安全性評価項目の定義の中で述べた基準を遅発性 ALT/AST 増加の基準として採用した。この基準を用いることで、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を通して臨床的に意味のあるトランスアミナーゼの上昇を確認することが可能となり、被験薬に関連しない可能性の高い ALT／AST の上昇を除外することができると考えられた[2.7.4.3.4 項]。すべての薬物動態パラメータの数値が欠測しているか、第2週及び第4週、又は第4週後から14日間のフォローアップまでで ALT／AST を測定していない被験者はモデル解析に含めなかった。ロジスティック回帰分析モデルを利用して、グラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 又は $C_{2\ hr}$（自然対数変換）と遅発性 ALT/AST 増加の発現率の関係を評価した。なお、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 又は $C_{2\ hr}$ の3つの薬物動態パラメータそれぞれについて評価した。共変量として、年齢、日本人、アジア人、性別、BMI／体重、ベースラインの ALT／AST、ベースラインの eGFR、Peg-IFN、RBV、エルバスビル又はソホスブビルの併用の有無、HCV と HIV の重複感染の有無、肝硬変の状態［非肝硬変、代償性肝硬変（Child-Pugh A）、代償性肝硬変（Child-Pugh B）］、Metavir の線維症スコア、HCV GT、透析及び前治療歴を評価した。共変量は generalized additive model（GAM）によるスクリーニング後、後退消去法によりあらかじめ設定した有意水準（α＝0.001）で共変量を選定した。その結果、最終モデルではいずれの共変量も選択されなかった。

曝露量と安全性の関係を評価するロジティック回帰モデルによる解析の結果はグラゾプレビル 100 mg 投与時の曝露量に対する様々な変化倍率での遅発性 ALT/AST 増加の発現率の推定に用いた。

本解析では、国内 MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートの肝硬変ではない非高齢（65歳未満）男性日本人 HCV 感染患者（日本人対照集団）を対照集団とした。この対照集団は、グラゾプレビルの曝露量を増加させると予測される内因性要因（女性、高齢者、代償性肝硬変）を除外するために選択した患者集団である。この対照集団にグラゾプレビル100 mg を投与した際の曝露量から、内因性要因によりグラゾプレビルの曝露量が増大したとき、曝露量変化の程度（変化倍率）に対し、上述のロジスティック回帰分析モデルで遅発性 ALT/AST 増加発現率を予測した。また、非日本人患者と比較して日本人患者はグラゾプレビルの曝露量が高いと予測されるため、日本人及び非日本人 HCV 感染患者を統合した統合対照集団も設定した。統合対照集団は、肝硬変及び重度慢性腎臓病ではない非アジア人 HCV 感染患者と定義した。なお、グラゾプレビルの曝露量に対し、重度慢性腎臓病は有意な影響因子ではないが、エルバスビルでは曝露量増加との関連性が示唆されており、その影響を排除するために統合対照集団の設定において当該条件を加えている。日本人被験者に重度慢性腎臓病の患者はいなかったため、日本人対照集団の設定において、慢性腎臓病の条件は付していない。

日本人患者でグラゾプレビルの曝露量を増加させると予測される内因性要因を評価した。遅発性 ALT/AST 増加発現率の予測は、統合対照集団における投与量100 mg のときの薬物動態パラメータの実測値（又は母集団薬物動態モデルによる推定値）を用いて以下の2段階の手順で実施した。

Confidential

すなわち、1）統合対照集団の薬物動態パラメータの個別値に変化倍率を乗じて仮想的に曝露量が増大した患者集団データを想定し、2）この患者集団の各被験者につき、遅発性 ALT/AST 増加が発現する確率を上述のロジスティック回帰分析モデルを用いて予測し、これらの被験者から得られた個別の予測確率を平均して当該集団の遅発性 ALT/AST 増加の発現率を算出した。様々な変化倍率（0.1～80）に対して、この手順を実施し、遅発性 ALT/AST 増加の発現率を算出した。また、統合対照集団に対する種々の投与量／集団の薬物動態パラメータの実測値（又は母集団薬物動態モデルによる推定値）の幾何平均比から、種々の投与量／集団での遅発性 ALT/AST 増加の発現率についても予測した。ブートストラップ法を用いて、各変化倍率での遅発性 ALT/AST 増加の推定発現率について95%ブートストラップ信頼区間推定した。統合対照集団では標本サイズが大きかったため、統合対照集団の薬物動態データを用いて予測した。日本人対照集団の薬物動態データは、この集団に対するグラゾプレビルの曝露量の変化倍率の算出にのみ使用した。

本解析の詳細を関連する報告書[資料5.3.5.3.3: PKSA1] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]に示す。グラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加との関係を解析した結果の概要は[2.7.2.1.3.3 項]及び[2.7.4.3.4 項]に示す。

2.7.2.2.6.3.2.2　エルバスビル及びグラゾプレビルの安全性の曝露量による層別解析

日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg を投与した MK-5172-058試験において、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の四分位を基に4つの部分集団に分割し、安全性について要約した[2.7.4.5.4 項]。本安全性解析の対象集団はすべて、グラゾプレビル及びエルバスビルとも経時的に連続した、若しくはスパースサンプリングによって薬物動態用試料を収集した患者であり、$AUC_{0-24\ hr}$ が推定されていた。本解析では、曝露量の増加に伴う有害事象の発現率の傾向を検討し、その結果を[2.7.2.1.3.3 項] 及び[2.7.4.5.4 項]にまとめた。

2.7.2.2.6.4　ウイルス力学モデル

グラゾプレビル及びエルバスビルの投与量、投与期間及び併用療法に対する反応性（長期的なウイルス量の変化、SVR の達成及び耐性変異）を機序的に統合したウイルス力学モデルを構築した[資料5.3.5.3.5: VM]。本モデルは[2.7.2.1.3 項]で述べた曝露量の変動許容区間の設定において、第Ⅲ相試験で検討した投与量より低い投与量での SVR の用量反応性のシミュレーションに用いた。7日間のグラゾプレビル単剤療法（MK-5172-004試験）、5日間のエルバスビル単剤療法（MK-8742-002試験）、12週間のグラゾプレビル25、50又は100 mg 1日1回+Peg-IFN+RBV 併用療法（MK-5172-038試験）及び8又は12週間のグラゾプレビル100 mg 1日1回+エルバスビル1日1回±RBV 併用療法（MK-5172-035試験）を含む、様々な用法用量によって実施した試験で得られたウイルス量及び SVR のデータを用いて本モデルを構築し、適切性を判断した。最終モデルでは、検討した投与量及び投与期間の範囲でエルバスビル又はグラゾプレビルの短期間の単剤療法及びグラゾプレビル／エルバスビルの長期間の併用療法における HCV 量減少の時間推移を説明することが可能である。また、非日本人の第Ⅰ相及び第Ⅱ相のデータを用いて構築したモデルでのシミュレーションの結果は、非日本人の第Ⅲ相試験の結果と矛盾しなかった。人種として、日本人

Confidential

という要因は曝露量と有効性の関係において有意な要因ではなく、ウイルス力学モデルでみられた傾向は日本人患者に適用可能と考えられた。

ウイルス力学モデルに組み込んだ HCV 感染とグラゾプレビル及び／又はエルバスビルによる HCV 感染治療の主要な過程を[図 2.7.2-17]に示す。モデル構造の詳細はウイルス力学モデル解析報告書を参照のこと[資料5.3.5.3.5: VM]。未感染の細胞が HCV（野生型ウイルス、あるいはグラゾプレビル及び／又はエルバスビル耐性変異ウイルス）に感染すると、感染細胞から新たな HCV（野生型又は耐性変異ウイルス）が産生され、他の未感染細胞へ感染していく可能性がある。グラゾプレビル及び／又はエルバスビルは感染細胞でのウイルス産生の阻害作用を有しており、これら感染細胞及びウイルスを除去し、体内から感染を消失させる。グラゾプレビル及びエルバスビルとも、耐性変異ウイルスよりも野生型ウイルスに対して強い阻害作用を示す。グラゾプレビル及びエルバスビルによる感染細胞でのウイルス産生を阻害する効果と投与量の関係はシグモイド E_{max} モデルを用いて評価した。本モデルのパラメータは HCV GT1感染患者が大部分を占めるデータに基づいて決定したため、他の GT に対するグラゾプレビル及びエルバスビルの有効性及び耐性は、in vitro 試験で得られた効力に関するデータをモデルに反映し、予測した。直接作用する薬物（グラゾプレビル、エルバスビルなど）の抗ウイルス活性の強度によって感染細胞の細胞死の割合は異なると予測され、より高い抗ウイルス活性を示す薬物を高用量で用いたときや併用投与したときに細胞死を引き起こす速度が速くなると予測される。本モデルは、野生型及び耐性変異ウイルスに感染したすべての肝細胞からウイルスが除去された場合に SVR に到達したとみなし、SVR を予測した。つまり、患者の感染細胞が1個未満に達したとき、その患者が SVR に到達するとした。

ウイルス力学モデル解析の結果は[2.7.2.1.3.2 項]に記載した。

Confidential

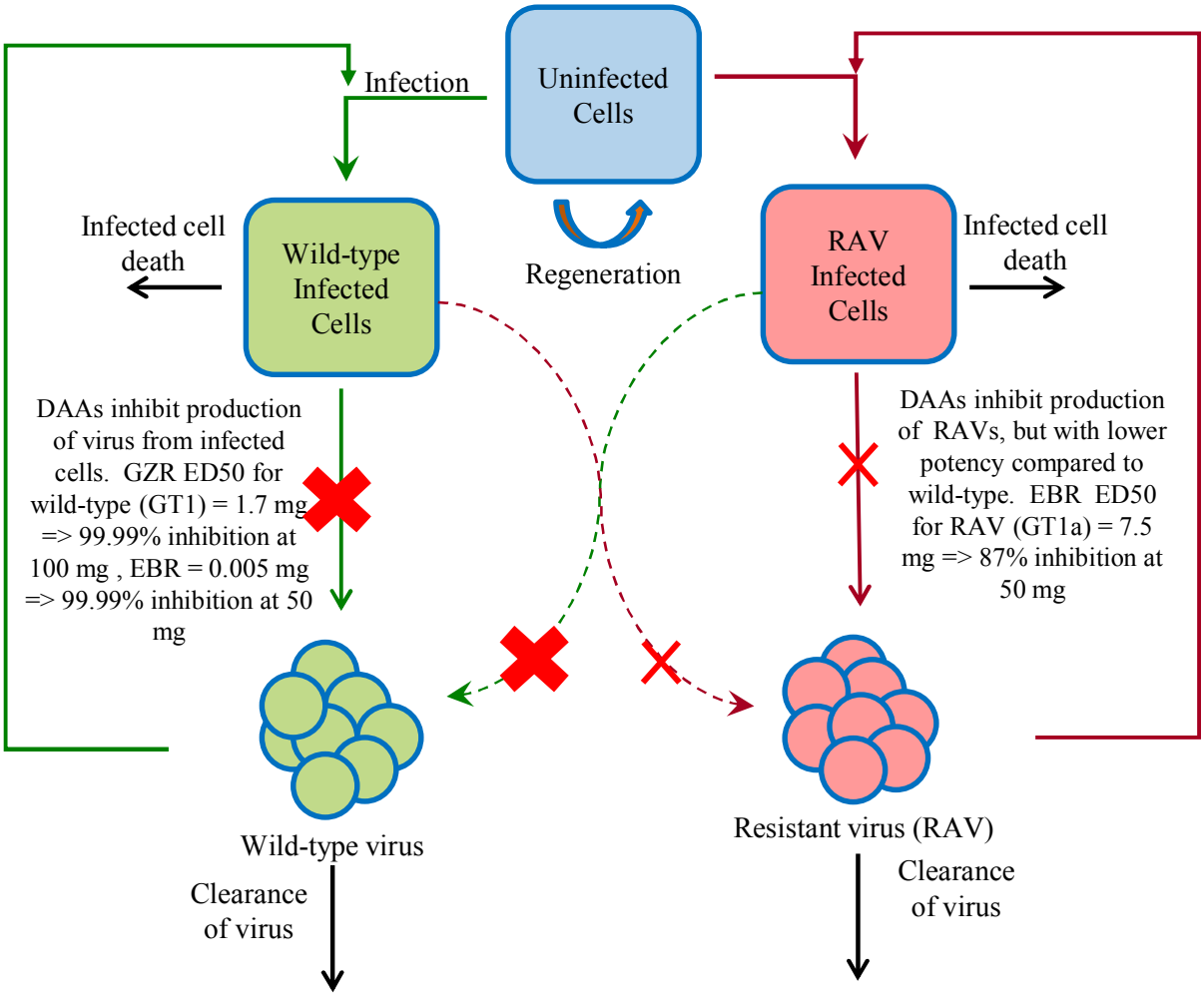


図 2.7.2-17　ウイルス力学モデルにおける HCV 感染、ウイルス産生及びグラゾプレビル及びエルバスビルの効果の関係

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床開発では、健康男性及び女性被験者、HCV 感染患者及び肝機能障害者又は腎機能障害者に対し、臨床薬理試験を実施した（そのうち MK-5172-009試験、MK-5172-078試験及び MK-7009-050試験は国内試験であった）。これらの試験集団で評価したグラゾプレビル及びエルバスビルの投与量を[表 2.7.2-7]に示す。これらの臨床薬理試験、第Ⅰ相／第Ⅱ相／第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析、並びに PBPK モデル解析の結果を統合した要約及び考察を本項に記載する。

これらのグラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験及び解析を通じて、健康被験者及び HCV 感染患者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態特性が明らかになった。本項では、HCV 感染患者における臨床推奨用量であるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg に重点を置いて、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態の概要をまとめた。また、必要に応じて、日本人被験者でのこれら薬物の薬物動態に関する考察を記載した。

Confidential

表 2.7.2-7　日本人及び非日本人の健康被験者及び HCV 感染患者を対象とした臨床薬理試験でのグラゾプレビル及びエルバスビルの検討用量

被験者集団		グラゾプレビル		エルバスビル	
		単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
HCV 感染患者	国内試験	--	50, 100 mg q.d.	--	50 mg q.d.
	海外試験	--	10 – 800 mg q.d.	5 – 100 mg	5 – 100 mg q.d.
HCV 非感染被験者	国内試験	100 – 1200 mg	400, 800 mg q.d.	10 – 100 mg	50 mg q.d.
	海外試験	2 – 1600 mg	100 – 1000 mg q.d.	5 – 800 mg	10 – 200 mg q.d.

本項で概説する試験ではグラゾプレビル及びエルバスビルのいくつかの製剤を用いた。[2.7.1 項]で述べたように、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は製剤間で類似すると考えられる。そのため、ここでは市販予定製剤での薬物動態の特徴を代表的に述べている。日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビルの曝露量は日本人健康被験者より高いが、エルバスビルの曝露量はこれらの集団間で同程度であった。グラゾプレビル及びエルバスビルで日本人被験者に認められた日本人両集団における曝露量の関係は、いずれも非日本人 HCV 感染患者と非日本人健康被験者の間でも認められた。HCV 感染患者と健康被験者の間にみられたグラゾプレビルの薬物動態の違いは、HCV 感染による病態生理学的な肝臓への影響に大きく起因すると考えられ、特にグラゾプレビルの薬物動態は肝取込み過程の飽和に対して感受性が高いため、正常に機能している肝臓の大きさが小さくなるとグラゾプレビルの薬物動態は影響を受けると考えられる[資料5.3.3.3.7: PBPK1]。

また、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中曝露量は非日本人 HCV 感染患者よりも日本人 HCV 感染患者の方が高かった。同様の関係が日本人健康被験者と非日本人健康被験者の間でも予測され、観察されている。日本人／アジア人と非日本人／非アジア人被験者との間において、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量の違いには、肝臓の大きさ、肝血流量、グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの体内動態に関与する薬物代謝酵素やトランスポーターの発現量などの集団間の生理的な違いに関連した要因が大きく影響していると考えられる[資料5.3.3.3.7: PBPK1] [資料5.3.3.3.8: PBPK2]。血漿中曝露量は異なっているものの、日本人 HCV 感染患者の血漿中濃度推移の全体的な様相は、グラゾプレビル及びエルバスビルともに日本人健康被験者、非日本人 HCV 感染患者及び非日本人健康被験者と類似しており、単回あるいは反復経口投与により吸収された後、二相性の消失を示した。集団間でのこの濃度推移の類似性から、集団間にみられた曝露量の違いは初回通過過程の変化によるもので、バイオアベイラビリティや ADME 特性はこれら4つの集団間で類似しており、他集団で実施した臨床試験データに基づく解釈を対象とする集団に外挿することが可能と考えられる。

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床薬理学的特性を総合的に理解するため、個別の第 I 相試験における評価、母集団薬物動態モデル解析及び PBPK モデル解析による3つの相補的な方法を用いて評価を行った。第 I 相試験では、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態、並びに様々な人口統計学的要因（人種、年齢、性別、肝及び腎機能並びに HCV 感染）によるグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する影響を評価した。グラゾプレビル及びエルバスビルの母

Confidential

集団薬物動態モデル解析では、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データセットを用い、HCV感染患者に焦点を当ててグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する各種内因性及び外因性要因の影響を評価した。PBPK モデル解析では、グラゾプレビル及びエルバスビルのモデルを構築し、典型的な被験者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を説明するとともに、集団間における薬物動態の違いに対し、機序的な解釈を示した。上述のアプローチに基づいたグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する内因性要因の影響については、[2.7.2.3.3 項]で概説する。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験[2.7.2.1.2 項]及びヒトにおけるグラゾプレビル[2.7.2.3.1.2 項]及びエルバスビル[2.7.2.3.2.2 項]の ADME 特性に基づき、グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床薬物相互作用試験を実施した。また、HCV 感染患者集団に一般的に併用投与される薬物を併用する際の推奨用法の検討のため、多くの臨床薬物相互作用試験を実施した。これら臨床薬物相互作用試験については[2.7.2.3.4 項]に概説する。

[2.7.2.1.3 項]で述べたように、非日本人 HCV 感染患者では、臨床推奨用量であるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与した際の各化合物の曝露量に対し、安全性及び有効性が臨床上同程度であると考えられる曝露量の相対的な変動範囲を、グラゾプレビルは（0.4, 5.0）、エルバスビルは（0.5，2.0）と設定した。内因性及び外因性要因がこの範囲内にあるとき、臨床的に重要ではなく、用法用量の調整は必要ないと考えた。

2.7.2.3.1　グラゾプレビルの薬物動態プロファイル

健康被験者及び HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの薬物動態の特徴を2つの方法で評価した。1つは、国内試験 MK-5172-058試験における日本人 HCV 感染患者データ、及び外国試験（MK-5172-004、MK-5172-052及び MK-5172-059試験）における HCV 感染患者データ及び複数の第Ⅰ相試験で連続的に頻回採取した試料の血漿中濃度データを用いたノンコンパートメント解析、2つ目は国内試験 MK-5172-058試験における日本人 HCV 感染患者データ、及び外国第Ⅱ相及びⅢ相試験（MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-038、MK-5172-039、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068及び MK-5172-074試験）における HCV 感染患者データからなる、連続した頻回採取及びスパースサンプリングによる血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析である。

2.7.2.3.1.1　日本人 HCV 感染患者における薬物動態、並びに日本人健康被験者及び非日本人被験者との薬物動態の比較

MK-5172-058試験において肝硬変及び慢性腎臓病ではない日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際のグラゾプレビルの定常状態での薬物動態パラメータを[表 2.7.2-8]に示す。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル100 mg を投与した肝硬変及び慢性腎臓病ではない非日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの定常状態の薬物動態パラメータも[表 2.7.2-8]に示した。上述した2つの薬物動態解析（MK-5172-058試験で頻回試料採取した少数の HCV 感染患者を対象としたノンコンパートメント解析、及び第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で頻回及びスパースサ

Confidential

ンプリングによって試料採取した多数の HCV 感染患者を対象とした母集団薬物動態解析）のいずれによっても、肝硬変ではない日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの定常状態の薬物動態パラメータは類似していた[表 2.7.2-8]。MK-5172-058試験の第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートにおいてグラゾプレビル100 mg を投与した293名の日本人 HCV 感染患者（肝硬変及び非肝硬変の被験者を含む）から得られた、母集団薬物動態モデルによる各被験者の AUC 及び C_{max} 推定値に基づく AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ4.438 μM·hr 及び0.617 μM であった[資料5.3.5.3.4: PKSA2]。

表 2.7.2-8　非肝硬変の日本人及び非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg+エルバスビル 50 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した際の定常状態でのグラゾプレビルの要約統計量

薬物動態パラメータ	ノンコンパートメント解析（MK-5172-058試験）				母集団薬物動態モデル解析‡			
	日本人				日本人		非日本人	
	N	範囲	GM†	95% CI	GM	90 % CI	GM	90 % CI
$AUC_{0-24\ hr}$ (μM·hr)	14	0.81 - 9.86	3.28	(2.33, 4.63)	4.54	(4.19, 4.92)	1.93	(1.80, 2.06)
C_{max} (μM)	15	0.14 - 2.38	0.62	(0.44, 0.87)	0.63	(0.59, 0.70)	0.22	(0.21, 0.24)
$C_{24\ hr}$ (nM)	14	7.51 - 96.9	27.8	(18.8, 41.1)	40.3	(36.3, 44.3)	24.6	(22.3, 26.1)
T_{max} (hr)	15	0.45 - 4.03	2.00	-	-	-	-	-

MK-5172-058試験の薬物動態パラメータは、各患者の第29日の頻回試料採取による薬物動態データを示す。
† 集団を固定効果として線形固定効果モデルにより対数尺度で解析して得られた値を逆変換した MK-5172-058試験のノンコンパートメント解析の幾何平均
‡ 最終モデルに基づき母集団薬物動態解析により推定した幾何平均及び90%信頼区間
CI: 信頼区間

[資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.3.5.3: PPK3] [資料5.3.3.5.1: PPK1]

グラゾプレビル100 mg を1日1回投与した非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者における定常状態時のグラゾプレビルの血漿中濃度推移を、グラゾプレビルの母集団薬物動態解析を用いて予測した[図 2.7.2-18] [資料5.3.3.5.1: PPK1]。この患者集団で予測された血漿中濃度は、非高齢男性日本人健康被験者で予測された血漿中濃度より高かった。このシミュレーションに基づくと、グラゾプレビル100 mg を投与した非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの定常状態の曝露量は、非肝硬変の非高齢男性日本人健康被験者と比較して約1.2倍高かった。曝露量が異なるにもかかわらず、予測したグラゾプレビルの濃度時間推移の全体的な様相は非肝硬変日本人 HCV 感染患者と日本人健康被検者とで類似しており、投与約2～4時間後に C_{max} に到達した後二相性の消失を示した。非日本人 HCV 感染患者と非日本人健康被験者の間でも、シミュレーションで得られた濃度時間推移は類似していた[図 2.7.2-18]。上述した結果は MK-5172-058試験での日本人 HCV 感染患者及び MK-5172-059試験の非日本人 HCV 感染患者で認められた定常状態の平均血漿中濃度推移の様相が類似していたことと一貫していた[付録 2.7.2-8]。特に、HCV 感染の有無にかかわらず、日本人被験者は非日本人被験者と比較してグラゾプレビル濃度が高かったが、[図 2.7.2-18]に示す4つすべての集団で全体的な濃度時間推移の様

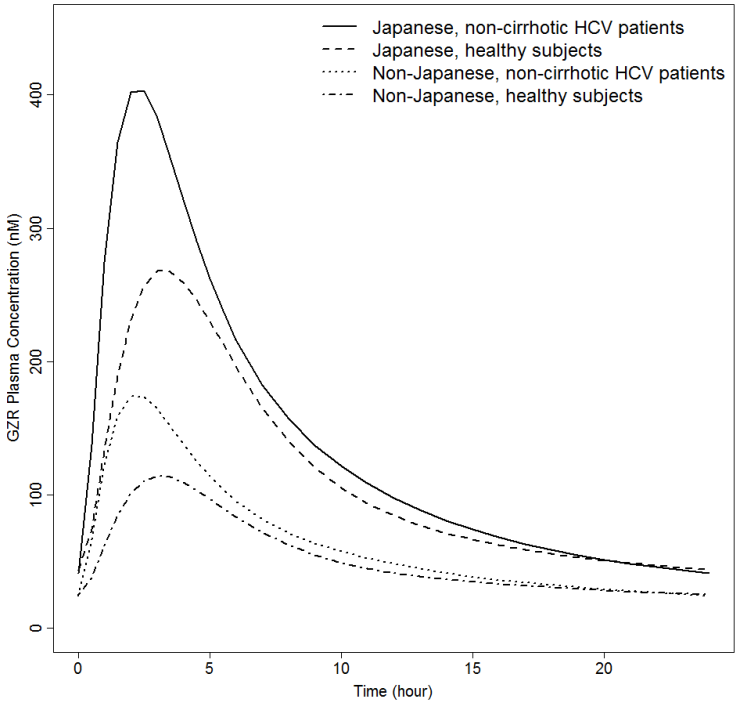
Confidential

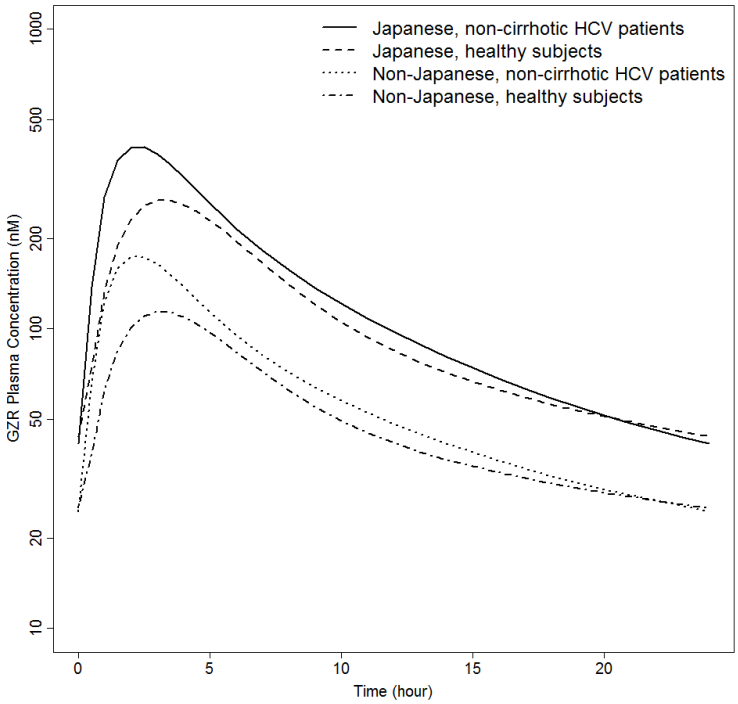
相は類似していた。非日本人 HCV 感染患者での $t_{1/2}$の幾何平均は約31時間であった（MK-5172-004試験）。

健康被験者と HCV 感染患者の内因性の病態生理学上の違いが HCV 感染患者のグラゾプレビル曝露量が高くなる基本的な機序である可能性がある。PBPK モデルを用いて、HCV 感染がグラゾプレビル曝露量に影響を及ぼす機序を検討した[資料5.3.3.3.7: PBPK1]。HCV 感染患者における病態生理学上の違いがグラゾプレビルの吸収、分布、代謝及び／又は排泄を変化させる可能性があることが文献データで示されている[資料5.4: 20] [資料5.4: 21] [資料5.4: 22] [資料5.4: 23] [資料5.4: 24]。特に、HCV 感染に伴う生理学的変化として、CYP3A 存在量、肝血流量、正常に機能する肝臓重量及び OATP1B トランスポーターの存在量の減少などが挙げられ、肝機能が障害を受けることで生じると考えられる。PBPK モデルは、これらの病態生理学的要因の関連性を考慮しており、このモデルによって予測したグラゾプレビルの血漿中曝露量に対する HCV 感染の影響は、臨床試験で得られたデータと矛盾しておらず、観察された曝露量の違いが既知情報に基づく集団間の病態生理学的要因の違いによって十分説明できることが示された。日本人及び非日本人被験者間の生理的な違いも同様の要因が含まれており、[2.7.2.3.3.1 項]で概説するように、日本人被験者で曝露量が非日本人被験者よりも高くなることが説明可能であった。したがって、これらの結果から健康被験者（日本人及び非日本人）又は非日本人 HCV 感染患者と比較して日本人 HCV 感染患者で曝露量が高いのは、HCV 感染による肝機能の低下や日本人で肝臓の大きさが小さく、肝血流量が低いことによって初回通過過程及びバイオアベイラビリティが変化するためと考えられる。よって、HCV 感染の影響は治療による HCV 感染からの回復に伴い解消する可能性がある。グラゾプレビルの動態上の特性は OATP1B による肝取込み過程の飽和に依存するため、HCV 感染患者において正常に機能する肝臓重量及び OATP1B トランスポーターの存在量が減少すると、健康被験者より低い薬物濃度でグラゾプレビルの肝取込みが飽和する可能性がある。同様に、日本人被験者で肝臓の大きさが小さいことは非日本人被験者よりもより低い濃度でグラゾプレビルの肝取込みを飽和させる可能性がある。一方で、これらのデータから、集団間における ADME の特性については一貫性が認められており、健康及び／又は非日本人被験者にみられたグラゾプレビルの薬物動態の特徴を日本人 HCV 感染患者に外挿できると考えられた。また、健康成人及び／又は非日本人被験者でみられた内因性及び外因性要因による相対的変化は、日本人 HCV 感染患者における変化と類似すると考えられた。

各臨床試験内及び試験間で、グラゾプレビルの薬物動態に中程度から大きな変動が一貫して認められた。経時的に頻回採取したときの薬物動態解析において、定常状態でのグラゾプレビルの曝露量の被験者間変動（変動係数）は、第 I 相試験の健康被験者においては AUC で39%～>100%、C_{max} で42%～>100%、非肝硬変日本人 HCV 感染患者（MK-5172-058試験）においては AUC で約80%、C_{max} で約89%であった。一部繰り返しクロスオーバー法（3期のうち2期で同一方法での投与を行った）によるバイオアベイラビリティ比較試験（MK-5172-055試験）での被験者内変動は AUC が約26%、C_{max} が約45%と推定された。

Confidential





[資料5.3.3.5.1: PPK1]

図 2.7.2-18　グラゾプレビル 100 mg 投与後の非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者及び非高齢男性日本人健康被験者におけるグラゾプレビルの予測濃度推移の比較（上図：線形、下図：片対数プロット）

Confidential

2.7.2.3.1.1.1　定常状態

第Ⅰ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づくと、健康被験者にグラゾプレビル100 mgを1日1回投与したとき、概して5日以内に定常状態に到達する[資料5.3.3.5.1: PPK1]。母集団薬物動態解析で推定された定常状態到達時間は、非日本人健康被験者の見かけの $t_{1/2}$約25時間（MK-5172-001試験）と矛盾するものではなく、非日本人健康被験者に100 mgを投与した第Ⅰ相試験（MK-5172-001、MK-5172-013、MK-5172-042及びMK-5172-050試験）での定常状態到達時間の推定値の範囲（3～6日）とも矛盾しなかった。

外国で実施した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合データ（MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068試験）における薬物動態データの視覚的評価では、HCV感染患者にグラゾプレビル100 mgを1日1回反復投与した際、C_{trough}は徐々に減少し、非肝硬変及び代償性肝硬変のいずれの患者においても、おおよそ第3週で定常状態に到達していた[付録 2.7.2-7]。この傾向は国内MK-5172-058試験第Ⅱ相及び第Ⅲ相パートの薬物動態データにおいても同様で、当該試験では第3週で実測値が得られていないが、第4週では定常状態に到達していた[図 2.7.2-19]。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を統合したデータでは投与第1週までのデータも得られており、代償性肝硬変及び非肝硬変のHCV感染患者において、グラゾプレビルのC_{trough}はおおよそ第7日までは徐々に増加した[付録 2.7.2-7]。In vitroデータから、グラゾプレビルはCYP3A／P-gpの誘導薬ではないことが示唆されており[2.7.2.1.2.1.4 項]、C_{trough}が増加後に減少する二相性の傾向を示したのは、本薬の酵素誘導作用によるものではなく、グラゾプレビルの投与第1週にHCV感染患者でウイルスが急速に除去され、肝機能が改善したことによるものと考えられる。[2.7.2.3.1.1 項]に示したように、健康被験者より患者の曝露量が高いのは、低下した肝機能によるものと考えられ、ウイルスが肝臓から除去されるのに伴い、薬物動態が変化し、健康被験者と類似してくると考えられる。

第Ⅰ相試験（MK-5172-004試験）のデータと第Ⅱ相及び第Ⅲ相データの母集団薬物動態モデル解析に基づき、グラゾプレビル100 mg 1日1回投与時における定常状態での累積係数は、HCV感染患者で約2になると予測された。HCV感染患者にグラゾプレビル100 mgを1日1回投与した際の定常状態でのグラゾプレビルの$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$を[表 2.7.2-8]に示す。

Confidential

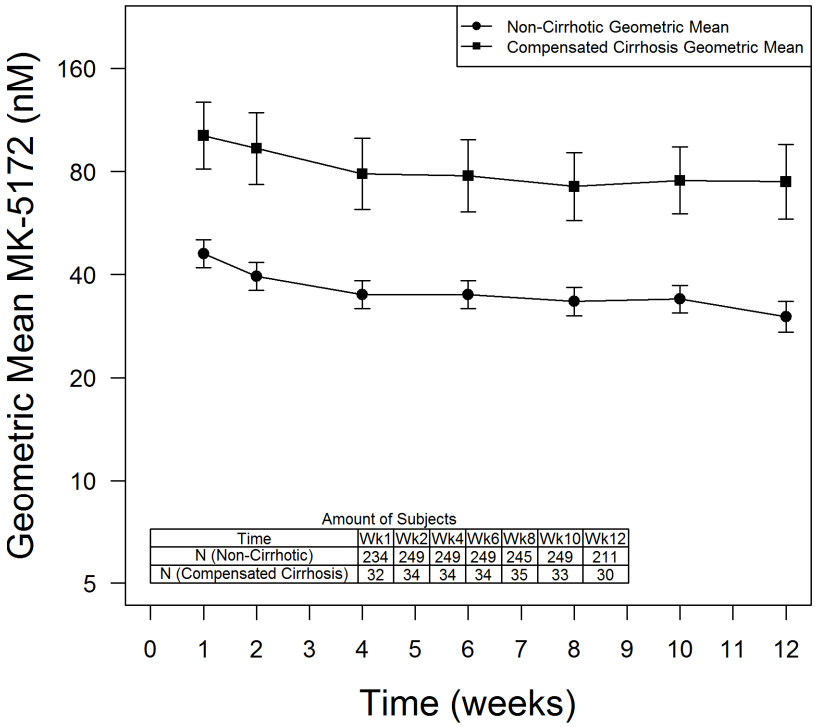


図 2.7.2-19　日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg＋エルバスビル 50 mg を 1 日 1 回反復投与した際のグラゾプレビルの C_{trough} 推移（95%信頼区間）（MK-5172-058 試験）

2.7.2.3.1.1.2　用量比例性

グラゾプレビルの曝露量は用量比例性を上回って増加した。これは初回通過時の肝取込み過程の飽和による可能性があり、結果として全身バイオアベイラビリティは用量依存性を示すと考えられる。グラゾプレビルの用量比例性は、日本人健康被験者にグラゾプレビル400～800 mg を1日1回反復投与した MK-5172-009試験、非日本人健康被験者に100～1000 mg を1日1回反復投与した MK-5172-001試験、及び非日本人 HCV 感染患者に10～800 mg を1日1回反復投与した MK-5172-004試験で評価した。第Ⅰ相試験での用量比例性の評価は、グラゾプレビルの定常状態での AUC に対するパワーモデル［AUC＝A×（用量）$^{\beta}$］を用いて実施し、β が1のとき、完全な用量比例性であるとした。本パワーモデルにより健康被験者（MK-5172-009及び MK-5172-001試験）及び HCV 感染患者（MK-5172-004試験）の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対して推定された指数値（β）は約1.7～1.8であったことから、グラゾプレビルの曝露量が用量比例性を上回って増加したことが示された。

また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（MK-5172-003、MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-058、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068試験）にてグラゾプレビル25～800 mg を1日1回投与した HCV 感染患者を対象に、母集団薬物動態モデルを用いて AUC 及び C_{max} を推定し、その用量比例性を評価した[図 2.7.2-20]。第Ⅰ相試験の結果と同様に、HCV 感染患者でも、グラゾプレビルの定常状態での曝露量は25～800 mg の用量範囲において用量比例性を上回って

Confidential

増加した。本母集団薬物動態モデルは、グラゾプレビルの肝取込みの飽和を表現するために CL/F、V/F 及び中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度の用量依存性を適切に組み込んでおり、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の健康被験者及び HCV 感染患者にて検討した全用量範囲にわたる反復投与時の薬物動態プロファイルを表現することが可能である。非日本人健康被験者（MK-5172-001試験）[2.7.2.2.1.1.1 項]又は非日本人 HCV 感染患者（MK-5172-004試験）[2.7.2.2.2.1 項]における、用量補正を行った血漿中グラゾプレビル濃度推移では、グラゾプレビルの曝露量が用量依存的に増加していたが、終末消失相の傾きはすべての用量で類似していることが示された。したがって、グラゾプレビルでみられた血漿中曝露量の用量比例性を上回る増加は消失過程における非線形性ではなく、初回通過時の非線形性が主たる要因となっていると考えられる。

グラゾプレビルの非線形性の機序を調べるため、CYP3A 及び肝取込みトランスポーターの飽和をグラゾプレビルの PBPK モデルに組み込んだ[資料5.3.3.3.7: PBPK1]。PBPK モデルによる解析において、種々の用量に対する AUC 予測値と実測値との差は概して実測値の約10%～30%の範囲であり、異なる用量での薬物動態を適切に予測することが可能であった。グラゾプレビルの非線形性の機序をさらに調べるため、CYP3A 又は OATP1B の飽和がある場合とない場合でシミュレーションを実施した。飽和がない経路は、線形の反応速度を示すものとした。シミュレーションの結果、グラゾプレビルにみられた非線形性の動態には CYP3A と OATP1B などの肝取込みトランスポーターの両方の飽和が相互的に関与している可能性がある。OATP1B が飽和しないと仮定したとき、グラゾプレビルの AUC の増加は用量比例性をわずかに超える程度であると予測された。CYP3A が飽和しないと仮定したとき、グラゾプレビルの AUC は用量比例性を上回って増加したものの、両過程が飽和したと仮定したときと比較して非線形性の程度は小さかった。よって、グラゾプレビルの非線形性への寄与は CYP3A の飽和よりも OATP1B の飽和の方が高いと考えられた。P-gp 及び BCRP はグラゾプレビルの吸収にほとんど関与しないため[2.7.2.3.4.1 項]、腸管内での P-gp 及び BCRP の飽和は非線形性の薬物動態に寄与しないと考えられる。

Confidential

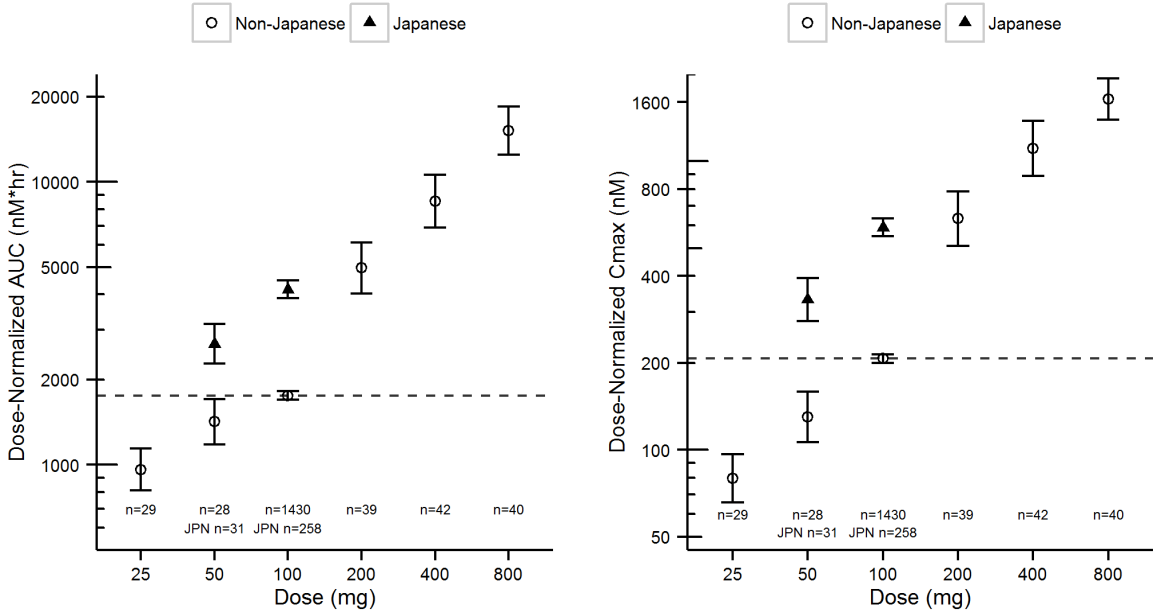


図 2.7.2-20　非肝硬変の非日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル 25～800 mg を 1 日 1 回経口投与後、及び非肝硬変の日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル 50～100 mg を 1 日 1 回経口投与後の用量補正した $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（μM·hr）（左図）及び C_{max}（μM）（右図）の用量比例性の評価（第Ⅱ相及び第Ⅲ相の統合データを用いた母集団薬物動態モデルにより推定）

2.7.2.3.1.1.3　線形性（時間依存性）

非日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験のデータにおいて、グラゾプレビルの非線形な薬物動態がみられた。AUC の平均値に基づき薬物動態の時間依存性を評価するために線形比（反復投与時 $AUC_{0\text{-}24\ hr,ss}$／単回投与時 $AUC_{0\text{-}\infty}$）を推定した。線形比が1のときは反復投与時の薬物動態は線形性を有しており、1を超えるときは反復投与によりバイオアベイラビリティの増加及び／又はクリアランスの低下が起きていると考えられる。健康被験者（MK-5172-001試験）にグラゾプレビル100～400 mg を反復投与した際、グラゾプレビルの線形比は約1.2～2.5で、薬物動態が時間依存的であることが示された。この単回投与時と反復投与時の違いは、前項（用量比例性の項）と同じ飽和過程によって説明することができる。つまり、反復投与によってグラゾプレビルが蓄積（血漿中グラゾプレビル濃度の増加）することで初回通過及びクリアランスの飽和の程度が増強されるためと考えられる。第 I 相試験の健康被験者並びに第Ⅱ相及びⅢ相試験の HCV 感染患者のデータを用いたグラゾプレビルの母集団薬物動態モデル解析により、健康被験者及び HCV 感染患者で検討した用量範囲にわたって単回及び反復投与時の薬物動態プロファイルを表現可能であったことから、グラゾプレビルの時間依存的な挙動は非線形性の肝取込み過程及び消失過程によるものと考えられた[資料5.3.3.5.3: PPK3][資料5.3.3.5.1: PPK1]。

Confidential

2.7.2.3.1.2　ADME プロファイル

2.7.2.3.1.2.1　吸収

グラゾプレビル原薬の溶解性は低く、膜透過性は高い[2.7.1.1 項]。非肝硬変の日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg を1日1回投与したところ、他の部分集団と同様、グラゾプレビルの経口吸収は投与後約2.0時間（中央値）（範囲：0.45～4.03時間）で最高血漿中濃度に達した（MK-5172-058試験）。母集団薬物動態解析により予測したグラゾプレビルの吸収速度は0.278～0.698/hr であった。グラゾプレビルの T_{max} の範囲を考慮すると、HCV 感染患者では投与後約4時間以内にグラゾプレビルは吸収されると考えられる。

グラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（F）は25～200 mg の用量範囲で約10%～40%であった（MK-5172-040試験）[2.7.1.2.2.1 項]。経口バイオアベイラビリティが低い要因としては、吸収が十分でないこと、並びに初回通過時の肝取込み及び代謝が考えられる。グラゾプレビルの吸収はケトコナゾール（腸管内の強力な CYP3A 阻害薬）による影響をほとんど受けないため［C_{max} の幾何平均比（併用時／非併用時）＝1.13］、グラゾプレビルの腸管でのバイオアベイラビリティ（F_g）はほぼ1と推定される（MK-5172-001試験）。また、グラゾプレビルの平均全身血漿クリアランス（CL_p）は約20～40 L/hr [2.7.2.3.1.2.4 項]であったため、血液／血漿濃度比0.7を考慮して血液クリアランス（CL_b）に補正し、肝でのバイオアベイラビリティ（F_h）と肝抽出率（E_h）との関係（F_h＝1-E_h、E_h=CL_b/Q_h、なお、肝血流量 Q_h は1450 mL/min とした）に基づき、F_h は約0.35～0.65と推定された。よって、F＝F_a×F_g×F_h の式からヒトにおける経口吸収率（F_a）は約20%～100%と推定された。PBPK モデルから推定された F_a は約0.5[資料5.3.3.3.7: PBPK1]、臨床 ADME 試験から推定された F_a の最小値は0.22[2.7.2.3.1.2.3 項]で、上述の F_a の推定範囲内であった。

食事によってグラゾプレビルの曝露量は増加した（AUC は約1.5倍、C_{max} は約1.8倍に増加）（MK-5172-078試験）。これらの変化は変動許容区間（0.4，5.0）の範囲内で、臨床的に重要ではない。グラゾプレビル及びエルバスビルの併用は食事に関わらず投与が可能である[2.7.1.3.3.1 項]。

グラゾプレビルの溶解性は pH に依存する[2.7.1.1.1.3.1 項]が、グラゾプレビル／エルバスビル配合剤と胃酸抑制薬との併用投与はグラゾプレビルの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（MK-5172-072試験）。日本でのグラゾプレビル及びエルバスビルの臨床推奨用量はグラゾプレビル／エルバスビル配合剤と in vivo の挙動が類似していたことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与は、制限なしに胃酸抑制薬と併用することが可能である[2.7.1.3.3.2 項]。

2.7.2.3.1.2.2　分布及び蛋白結合

In vitro データから、グラゾプレビルの血漿蛋白結合率は高く（98.8%）、0.1～10 μM の濃度範囲では概して一定していた。HCV に感染していない重度の腎機能障害者及び透析に依存している末期腎不全（ESRD）被験者の血漿中蛋白結合率はそれぞれ97.8%及び98.4%で、被験者背景をマッチングさせた対照健康被験者（98.3%）と同程度であった[2.6.4.A.4.3 項]。同様に、HCV に感染していない軽度、中等度及び重度肝機能障害者の蛋白結合率はそれぞれ98.3%、97.9%及び98.1%で、対照被験者（98.3%～98.8%）と同程度であった[2.6.4.A.4.3 項]。

肝臓はグラゾプレビルの分布及び消失において主要な臓器であり、ラット及びイヌでグラゾプ

Confidential

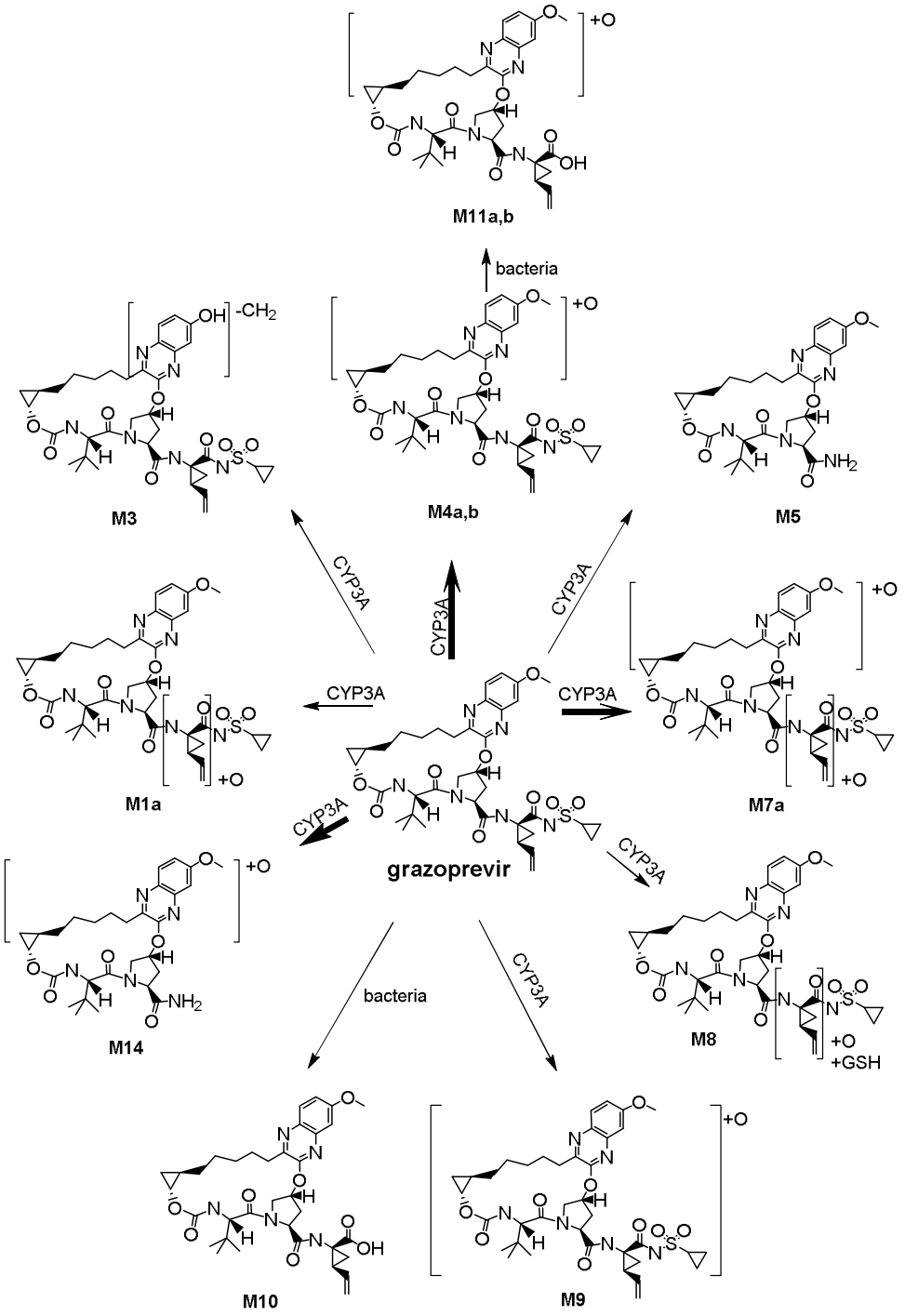
レビルの肝臓（HCV の標的臓器）への分布が特徴的に認められた[2.6.4.A.4 項]。ラット及びイヌの試験で、グラゾプレビルの用量増加に伴い、肝臓／血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$比がそれぞれ242から9及び36から8へ低下したことから、グラゾプレビルの肝取込みが飽和することが示唆された[2.6.4.A.4 項]。また、肝臓／血漿中濃度比が概して高いことから、非臨床試験動物種でグラゾプレビルは肝臓に多く分布することが示唆された。これらの一因として、グラゾプレビルが OATP1B トランスポーターを介して肝へ取り込まれていることが考えられる。In vitro 試験では、グラゾプレビルのヒト肝細胞への取込みが認められた。また、グラゾプレビルは OATP1B の基質であることが示され、取込みの飽和が示された[2.6.4.A.7.1 項]。以上のことから、ヒトにおいても、グラゾプレビルは肝臓に多く分布し、肝取込みが飽和することが予測される。

母集団薬物動態解析において、HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を1日1回経口投与時の定常状態での見かけの分布容積の推定値は約1230 L（被験者間変動＝68%）であった [2.7.2.2.6.2.1 項]。非日本人健康被検者に静脈内投与したときのデータ（MK-5172-040試験）を用いてノンコンパートメント解析を行った結果、グラゾプレビルの定常状態の絶対分布容積は、25 mg の単回投与後で約3600 L、200 mg の単回及び1日1回反復投与後では約1400 L であった。200 mg 投与後で分布容積が減少したのは肝取込みが飽和したためで、飽和により血漿に対する相対的な肝臓への分布量が減少し、分布容積が減少したと考えられる。また、ヒト血漿中でグラゾプレビルの代謝物は認められておらず、グラゾプレビルは OATP1B を介した肝取込みによる能動輸送後、肝臓にて代謝及び胆汁排泄され、肝臓に取り込まれたグラゾプレビルは血漿中に戻らずに消失している可能性がある。

2.7.2.3.1.2.3　代謝

ヒトにおいてグラゾプレビルは未変化体及び酸化代謝物として糞中に排泄される。In vitro データによると、グラゾプレビルは CYP3A を介して酸化的代謝を受ける。薬物の酸化的代謝に関与する酵素は細胞内に存在しているため、酸化代謝物が認められたことは薬物が吸収されたことを示している。グラゾプレビルでは、経口投与量の22%が酸化代謝物として排泄されたことから、投与した薬物は投与量の少なくとも22%が吸収され、その後代謝されたことが示唆された。代謝物は血漿中には検出されなかった。In vivo でのグラゾプレビルの推定代謝経路を[図 2.7.2-21]に示す。詳細は[2.6.4.A.5.1.4 項]に示す。

Confidential



[2.6.4.A.5 項]
太線は主要代謝経路を示す。

図 2.7.2-21　In vivo におけるグラゾプレビルの推定代謝経路

2.7.2.3.1.2.4　排泄

非日本人健康被験者を対象とした臨床 ADME 試験で認められたように[2.7.2.2.1.3.1 項]、グラゾプレビルの主な排泄経路は糞中への排泄で、[^{14}C]グラゾプレビルを投与したとき、投与した放

Confidential

射能のほぼすべて（110%）が糞中に排泄された（アッセイの変動の範囲内で完全に回収された）。糞中に排泄された放射能の80%は未変化体（及び腸内細菌産生物 M10）であり、投与量の22%は酸化代謝物として排泄された。尿中には投与量の1%未満が排泄され、腎クリアランスはごくわずかであることが示された。グラゾプレビルの吸収率は、推定精度は低いが、絶対経口バイオアベイラビリティ試験（MK-5172-040試験）[2.7.1.2.2.1 項]の結果に基づき約10%～40%と推定された[2.7.2.3.1.2.1 項]。この推定値から、グラゾプレビルは吸収量の概して半分（22%）が酸化代謝物として排泄されるため、ヒトにおけるグラゾプレビルの消失には酸化的代謝と未変化体の排泄がほぼ同程度寄与していることが示唆された。

グラゾプレビルの血漿クリアランスは用量依存的で、肝取込みの飽和及び CYP3A による代謝の飽和を反映していると考えられる。経口及び静脈内投与試験（MK-5172-040試験）において、非日本人健康被験者にグラゾプレビル25 mg、200 mg 単回及び200 mg を1日1回反復経口投与した際のグラゾプレビルの絶対血漿クリアランスは、経口投与とともにトレーサー投与量のグラゾプレビルを静脈内投与したときのデータに基づくと、約20～40 L/hr であると推定された。用量依存的な消失を反映させた母集団薬物動態モデルにより日本人 HCV 感染患者の見かけの CL/F を推定したところ、グラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際の見かけの CL/F の平均値は83 L/hr（被験者間変動は変動係数として40%）となり、非日本人健康被験者と同程度であった。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルに非線形性を考慮して CL/F、V/F、k23及び k32のパラメータを用量と関連付けて組み入れることで、肝取込み及び CYP3A 代謝過程の飽和による非線形性を説明することができ、健康被験者及び第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の患者で検討した全用量範囲にわたる反復投与時の薬物動態プロファイルが表現可能であった。このことから、肝取込み及び CYP3A 代謝の飽和がグラゾプレビルの用量依存的なクリアランス変化に寄与することが示唆された[2.7.2.3.1.1.2 項]。また、グラゾプレビルの血液／血漿中濃度比は約0.7であり、グラゾプレビルの血液クリアランスは血漿クリアランスより約50%高くなると考えられた。非日本人 HCV 感染患者に100 mg を1日1回投与したときの見かけの終末相消失半減期の幾何平均値（変動係数）は約31時間（34%）であった（MK-5172-004試験）。$t_{1/2}$は検討した用量範囲ですべての部分集団で同程度であると推定された。

2.7.2.3.2　エルバスビルの薬物動態プロファイル

健康被験者及び HCV 感染患者におけるエルバスビルの薬物動態の特徴を2つの方法で評価した。1つは、海外第Ⅰ相試験及び日本人健康被験者を対象とした国内第Ⅰ相試験（MK-7009-050試験）のデータ、並びに連続して頻回採血を行った国内試験 MK-5172-058試験における日本人 HCV 感染患者データ、及び海外試験（MK-8742-002、MK-5172-052及び MK-5172-059試験）における HCV 感染患者データを用いたノンコンパートメント解析、2つ目は国内試験 MK-5172-058試験における日本人 HCV 感染患者データ、及び海外第Ⅱ相及びⅢ相試験（MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-052、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061、MK-5172-068及び MK-5172-074試験）における HCV 感染患者データからなる、連続した頻回採取及びスパースサンプリングによる血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析である。

Confidential

2.7.2.3.2.1　日本人 HCV 感染患者における薬物動態、並びに日本人健康被験者及び非日本人被験者との薬物動態の比較

MK-5172-058試験で非肝硬変の日本人 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を投与した際のエルバスビルの定常状態での薬物動態パラメータを[表 2.7.2-9]に示す。また、比較のため海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で肝硬変及び慢性腎臓病ではない非日本人 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を投与した際のエルバスビルの定常状態の薬物動態パラメータも[表 2.7.2-9]にまとめた。上述した2つの薬物動態学的手法のいずれによっても、非肝硬変の日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの定常状態の薬物動態パラメータは類似していた。すなわち、MK-5172-058試験データにおいて、頻回採血を実施した少数の HCV 感染患者のデータによるノンコンパートメント解析とスパースサンプリングによって採血を実施した多数の HCV 感染患者のデータを用いた母集団薬物動態モデル解析で得られた薬物動態パラメータの推定値は類似していた[表 2.7.2-9]。MK-5172-058試験の日本人 HCV 感染患者324名（肝硬変及び非肝硬変の被験者を含む）において、母集団薬物動態解析により得た各患者の個別推定値に基づき算出した AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ2.775 μM·hr 及び0.177 μM であった[資料5.3.5.3.4: PKSA2]。

表 2.7.2-9　非肝硬変の日本人及び非日本人の HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg＋エルバスビル 50 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態でのエルバスビルの要約統計量

薬物動態パラメータ	ノンコンパートメント解析（5172-058試験）				母集団薬物動態モデル解析‡			
	日本人				日本人		非日本人	
	N	範囲	GM†	95 % CI	GM	90% CI	GM	90% CI
$AUC_{0-24\ hr}$ (μM·hr)	14	0.61 – 5.05	2.48	(1.88, 3.29)	2.69	(2.63, 2.85)	2.21	(2.14, 2.28)
C_{max} (μM)	15	0.04 - 0.38	0.20	(0.15, 0.26)	0.17	(0.16, 0.18)	0.14	(0.13, 0.14)
$C_{24\ hr}$ (nM)	14	16.7 – 138	60.9	(43.3, 85.6)	70.0	(67.6, 74.3)	55.9	(53.3, 57.3)
T_{max} (hr)	15	1.97 – 5.98	3.95	-	-	-	-	-

MK-5172-058試験の薬物動態パラメータは、各患者の第29日の頻回試料採取による薬物動態データを示す。
† 集団を固定効果として線形固定効果モデルにより対数尺度で解析して得られた値を逆変換した MK-5172-058試験のノンコンパートメント解析の幾何平均
‡ 最終モデルに基づき母集団薬物動態解析により推定した幾何平均及び90%信頼区間
CI: 信頼区間

[資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.3.5.4: PPK4] [資料5.3.3.5.2: PPK2]

非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与した際の定常状態時のエルバスビルの血漿中濃度推移をエルバスビルの母集団薬物動態解析を用いて予測した[図 2.7.2-22] [資料5.3.3.5.2: PPK2]。この患者集団で予測された血漿中濃度推移は、非肝硬変の非高齢男性日本人健康被験者で予測した血漿中濃度推移と類似しており、MK-5172-058試験の日本人 HCV 感染患者と MK-7009-050試験の日本人健康被験者で定常状態の平均血漿中濃度推移を比較した結果と矛盾していなかった。これは、非日本人 HCV 感染患者及び非日本人健康被験者間でも同様であった[図 2.7.2-22] [付録 2.7.2-10]。また、日本人被験者にお

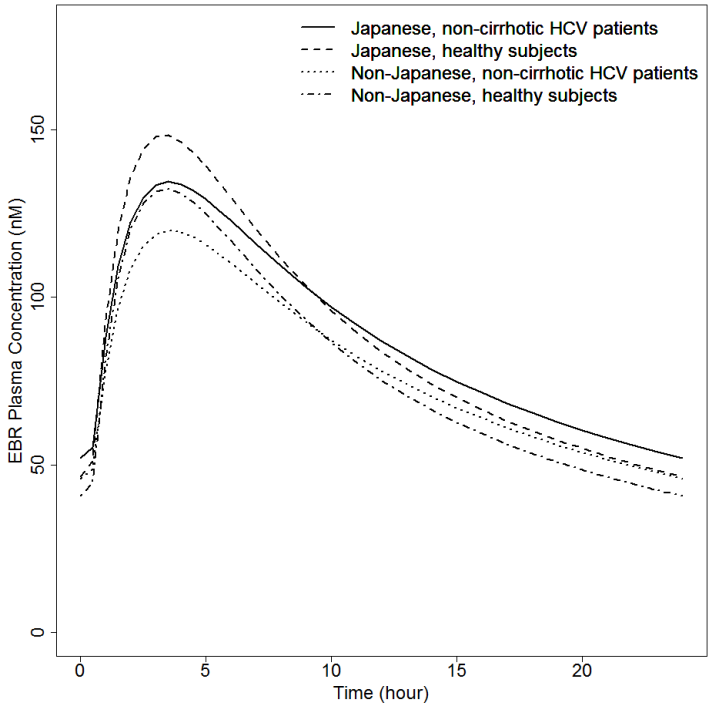
Confidential

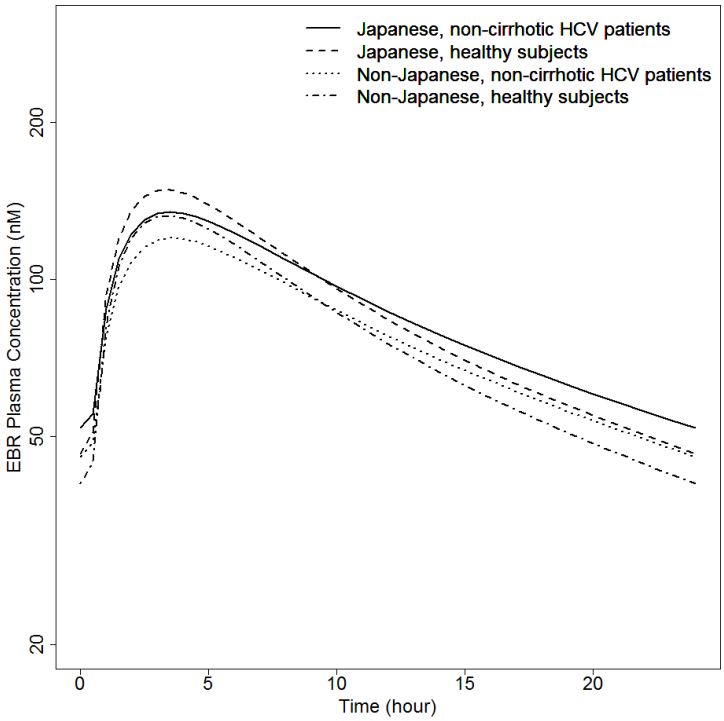
ける全体的な濃度時間推移は非日本人被験者と類似していた。HCV 感染患者と健康被験者の薬物動態が概して一致することは、母集団薬物動態解析でも示された。母集団薬物動態解析で、HCV 感染の有無を共変量として検討したところ、中央コンパートメントの分布容積に対してのみ有意な影響がみられたが、他のモデルパラメータには有意な影響はみられなかった。グラゾプレビルと異なり、肝臓におけるエルバスビルの輸送に OATP1B による取込みの寄与はないと予測されており、HCV 感染患者で正常に機能する肝臓重量及び OATP1B トランスポーターの存在量が健康被験者と比較して減少しても、エルバスビルの薬物動態はグラゾプレビルほど影響を受けないと考えられる。

非肝硬変の日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの AUC の幾何平均値は、非肝硬変の非日本人 HCV 感染患者と比較して高く、約1.2倍に相当し、健康被験者での日本人と非日本人の比較結果（MK-7009-050試験）と類似していた。日本人でエルバスビルの曝露量が高かったのは、肝臓の大きさ、肝血流量及び CYP3A 存在量など、日本人と非日本人の生理学的違いによるものと考えられる。これらの生理学的要因との関連性は PBPK モデルによって説明することが可能であった。日本人及び白人被験者のモデルによって予測したエルバスビルの曝露量への影響が臨床試験で得られたデータと同様であったことから、観察された曝露量の違いが既知情報に基づく集団間の病態生理学的要因の違いによって十分説明できることが示された。したがって、これらの結果から非日本人患者と比較して日本人患者で曝露量が高いのは、病態生理学的要因の違いにより初回通過過程及びバイオアベイラビリティが変化するためと考えられる。また、両集団で ADME プロファイルが一貫していることから、非日本人患者におけるエルバスビルの薬物動態を日本人患者に外挿可能で、非日本人患者でみられた内因性及び外因性要因に関連する相対的変化は日本人患者でも同様であると考えられる。

日本人 HCV 感染患者にエルバスビルを反復経口投与したとき、約4時間で最高血漿中濃度に到達し、その後二相性の消失を示した。非日本人 HCV 感染患者に反復投与したとき、検討した用量範囲での見かけの終末相消失半減期の平均値は約20～24時間であった（MK-8742-002試験）。各臨床試験内及び試験間で、エルバスビルの薬物動態の変動は小さい若しくは中程度であった。連続して頻回採血を実施した血漿中濃度データに基づく、定常状態でのエルバスビルの曝露量の被験者間変動（幾何変動係数）は、健康被験者では AUC が約25%～62%、C_{max} が約22%～68%、MK-5172-058試験の日本人 HCV 感染患者を含む HCV 感染患者では AUC が約67%、C_{max} が約66%であった。一部繰り返しクロスオーバー法（3期のうち2期で同一方法での投与を行った）バイオアベイラビリティ比較試験（MK-5172-055試験）における被験者内変動は AUC が約23%、C_{max} が約29%と推定された。

Confidential





[資料5.3.3.5.2: PPK2]

図 2.7.2-22　グラゾプレビル 100 mg 投与後の非肝硬変の非高齢男性日本人 HCV 感染患者及び非高齢男性日本人健康被験者におけるエルバスビルの予測濃度推移の比較（上図：線形、下図：片対数プロット）

Confidential

2.7.2.3.2.1.1　　定常状態

母集団薬物動態解析に基づくと、HCV 感染患者にエルバスビル50 mg を1日1回投与したとき、概して4日以内に定常状態に到達した[資料5.3.3.5.4: PPK4][資料5.3.3.5.2: PPK2]。この結果は非日本人 HCV 感染患者の見かけの終末相消失半減期約24時間より推定した値（MK-8742-002試験）と一致し、第 I 相試験（MK-8742-001、MK-8742-016、MK-8742-017、MK-5172-050、MK-5172-053、MK-5172-054、MK-5172-057、MK-5172-073及び MK-7009-050試験）の日本人及び非日本人健康被験者での定常状態到達時間の推定値の範囲内（2～≦10日）であった。日本人 HCV 感染患者（MK-5172-058試験）のデータの視覚的評価に基づくと、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与したときのエルバスビルの C_{trough} は、肝硬変及び非肝硬変 HCV 感染患者とも投与1～2週間以内に一定の値に到達すると考えられ [図 2.7.2-23]、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（MK-5172-035、MK-5172-047、MK-5172-048、MK-5172-059、MK-5172-060、MK-5172-061及び MK-5172-068試験）で得られた結果と類似していた[付録 2.7.2-10]。第 I 相試験のデータにおけるエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際のエルバスビルの累積係数の幾何平均値（AUC 比）は非日本人健康被験者（MK-8742-001及び MK-8742-006試験）では1.24～1.39、非日本人 HCV 感染患者（MK-8742-002試験）では1.89であった。

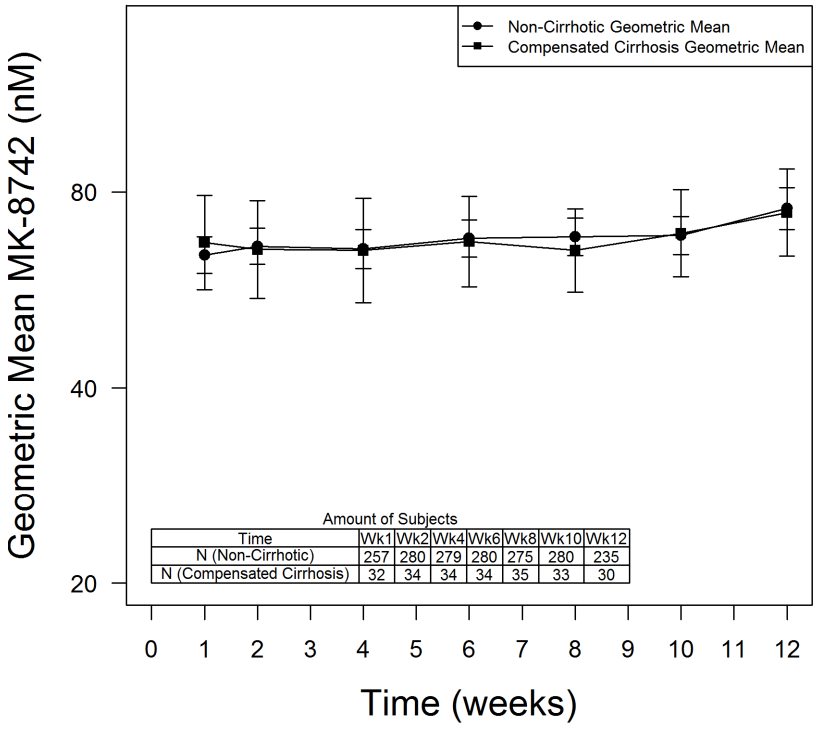


図 2.7.2-23　日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg＋エルバスビル 50 mg を 1 日 1 回反復投与した際のエルバスビルの C_{trough} 推移（95%信頼区間）（MK-5172-058 試験）

Confidential

2.7.2.3.2.1.2　用量比例性

エルバスビルの用量比例性は、日本人健康被験者にエルバスビル10～100 mg を単回投与したMK-7009-050試験、非日本人健康被験者に5～400 mg を単回投与及び10～200 mg を1日1回反復投与した MK-8742-001試験、並びに HCV 感染患者に5～100 mg を1日1回反復投与した MK-8742-002試験で評価した。エルバスビルの AUC 及び C_{max} の用量比例性の評価は、主としてグラゾプレビルと同様のパワーモデル［AUC＝A×（用量）$^{\beta}$］で実施した[2.7.2.3.1.1.2 項]。パワーモデルから得られた定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の指数値（β）は、日本人健康被験者、非日本人健康被験者及び HCV 感染患者でそれぞれ0.93、0.82及び1.15、C_{max} の指数値（β）はそれぞれ0.92、0.76及び1.16であった（MK-7009-050、MK-8742-001、MK-8742-002試験）。これらすべての指数値（β）の95%信頼区間には1が含まれ、エルバスビルの曝露量は100 mg までほぼ用量に比例することが示された。MK-8742-015試験の治療用量を超える800 mg までのデータを考慮すると、100 mg を超える用量ではエルバスビルは用量の増加とともに用量比を下回る曝露量の増加を示した。高用量ではエルバスビルの溶解性によって吸収が制限されていると考えられる。

2.7.2.3.2.1.3　線形性（時間依存性）

非日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験のデータに基づくと、エルバスビルの薬物動態は非時間依存的（反復投与により非線形性を示さない）で、10及び50 mg を1日1回反復投与したとき、線形比（定常状態の平均 $AUC_{0-24\ hr}$／平均 $AUC_{0-\infty}$）は約1であった（MK-8742-001試験）。よって、定常状態でもエルバスビルの薬物動態の線形性は保持されていることが示唆された。第 I 相試験の健康被験者、並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の HCV 感染患者の広範なデータを用いた母集団薬物動態解析でも、用量又は濃度依存性のないモデルによって単回及び反復投与から得られたデータを説明することができ、エルバスビルの薬物動態が非時間依存的であることが示された。

2.7.2.3.2.2　ADME プロファイル

2.7.2.3.2.2.1　吸収

エルバスビルは溶解性及び透過性ともに低く、BCS ではクラス4に分類される[2.7.1.1 項]。エルバスビルの薬物動態は5～100 mg の間ではほぼ用量比例性を示したが、より高用量では用量比例性を下回ったことから、高用量ではエルバスビルの溶解性によって吸収が制限されていると考えられる。日本人非肝硬変 HCV 感染患者にエルバスビル50 mg+グラゾプレビル100 mg を1日1回経口投与したとき、エルバスビルは中央値として約4時間で最高血漿中濃度に到達した（MK-5172-058試験）。母集団薬物動態解析により予測したエルバスビルの吸収速度は0.692/hr であった。エルバスビルの T_{max} の範囲が約2～6時間であったことを考慮すると、HCV 感染患者では投与後約6時間以内にエルバスビルは吸収されると考えられる。

エルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ（F）は32%であった（MK-8742-020試験）。エルバスビルの吸収はケトコナゾール（腸管内の強力な CYP3A 阻害薬）による影響をほとんど受けないため［C_{max} の幾何平均比（併用時／非併用時）＝1.29］、エルバスビルの腸管でのバイオアベイラビリティ（F_g）はほぼ1と推定される（MK-8742-003試験）。また、エルバスビルの平均全身

Confidential

血漿クリアランス（CL_p）は約5.78 L/hr（MK-8742-020試験）であったため、血液／血漿濃度比0.62を考慮して血液クリアランス（CL_b）に補正し、肝でのバイオアベイラビリティ（F_h）と肝抽出率（E_h）との関係（F_h＝1-E_h、E_h=CL_b/Q_h、なお、肝血流量 Q_h は1450 mL/min とした）に基づき、F_h は0.89と推定された。よって、F＝F_a×F_g×F_h の式からヒトにおける経口吸収率（F_a）は36%と推定された。PBPK モデルから推定された F_a は約0.4で、上述の F_a 推定値と類似していた[資料5.3.3.3.8: PBPK2]。

日本人健康被験者において、エルバスビルの曝露量は食事によって臨床的に意味のある影響を受けなかった（MK-5172-078試験）。グラゾプレビル及びエルバスビルは食事の制限なく併用投与することができる[2.7.1.3.3.1 項]。

エルバスビルの溶解性は pH に依存する[2.7.1.1.1.3.1 項]。しかし、グラゾプレビル／エルバスビル配合剤を胃酸抑制薬と併用投与してもエルバスビルの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（MK-5172-072試験）。グラゾプレビル及びエルバスビルの市販予定製剤とグラゾプレビル／エルバスビル配合剤の薬物動態は類似していることから、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与は、制限なしに胃酸抑制薬と併用することが可能である[2.7.1.3.3.2 項]。

2.7.2.3.2.2.2　分布及び蛋白結合

In vitro データから、1～10 μM の濃度範囲でエルバスビルの血漿蛋白結合率は高く（>99.9%）、明らかな濃度依存性はなかった。また、腎又は肝機能障害被験者（HCV に感染していない透析に依存している ESRD 被験者を含む）でエルバスビルの血漿蛋白結合に変化はみられなかった[2.6.4.B.4.2 項]。

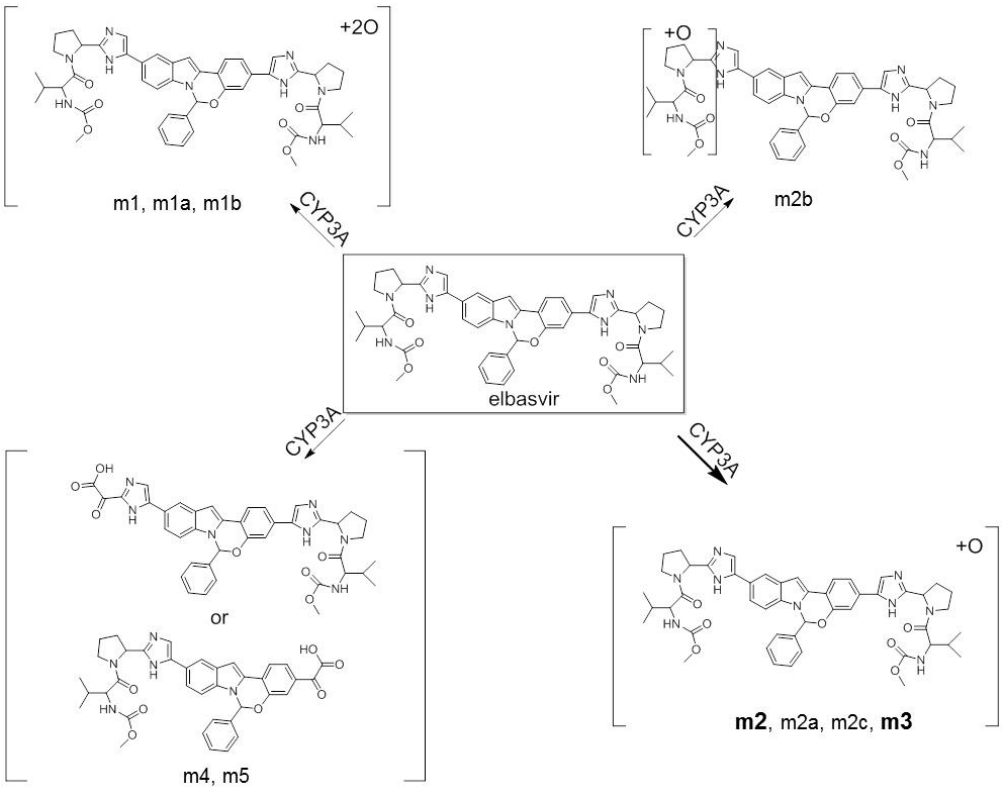
母集団薬物動態解析に基づくと、典型的な被験者の見かけの分布容積（中央及び末梢コンパートメント分布容積の合計）は約690 L（中央コンパートメント分布容積の被験者間変動は約26%）で、非日本人健康男性被験者（MK-8742-001試験）における見かけの分布容積（V_d/F）の推定値［約700 L（変動係数28%）］と同程度で、非臨床試験で血管外組織へ広範な分布が観察されたことと一致した[2.6.4.B.4.1 項]。健康被験者（MK-8742-020試験）の静脈内投与時のデータから、非日本人健康被験者における定常状態でのエルバスビルの絶対分布容積は約120 L と推定された。母集団薬物動態モデルに基づく HCV 感染患者の中央コンパートメントの分布容積は健康被験者より約30%高いと推定された。ラットでの定量的全身オートラジオグラフィーの結果、エルバスビルは HCV 感染治療の標的臓器である肝臓を含むほとんどの組織に分布し、エルバスビルの組織中濃度は血中濃度と同程度か、血中濃度より高かった。非臨床試験データを[2.6.4.B.4 項]に要約した。

2.7.2.3.2.2.3　代謝

ヒトにおいて、エルバスビルは未変化体及び酸化代謝物として糞中に排泄された。In vitro データより、エルバスビルは CYP3A を介した酸化的代謝を受けることが示された[2.6.4.B.5 項]。排泄された酸化代謝物は投与量の約19%であったことから、投与量の少なくとも19%が吸収されることが示唆された。ヒトで血漿中代謝物は検出されなかった。In vitro 及び in vivo でのエルバス

Confidential

ビルの推定代謝経路を[図 2.7.2-24]に示す。詳細な情報は[2.6.4.B.5.1.4 項]に記載した。



[2.6.4.B.5 項]
太線は主要代謝経路を示す。

図 2.7.2-24　In vivo におけるエルバスビルの推定代謝経路

2.7.2.3.2.2.4　排泄

非日本人健康被験者を対象とした臨床 ADME 試験で明らかになったように[2.7.2.2.1.3.2 項]、エルバスビルの主な排泄経路は糞中への排泄で、[^{14}C] エルバスビルを投与したとき、投与した放射能の約94.1%が糞中に排泄された。糞中に排泄された放射能の約75%は未変化体、投与量の約19%は酸化代謝物として排泄された。尿中には投与量の約0.2%が排泄され、腎クリアランスはごくわずかであることが示された。MK-8742-020試験で得られた経口投与時の絶対バイオアベイラビリティのデータから、エルバスビルの吸収率は約36%と推定された[2.7.2.2.6.1.2 項]。エルバスビルは投与量の約19%が酸化代謝物として排泄されることから、この吸収率の推定値に基づくと、エルバスビルの消失には代謝及び未変化体の排泄がほぼ同程度に寄与していると考えられる。

非日本人健康被験者において、エルバスビルの絶対血漿クリアランスは5.78 L/hr であった（MK-8742-020試験）。HCV 感染患者における見かけの経口クリアランス（CL/F）は、母集団薬物動態解析より約30 L/hr（個体間変動＝約14%）と推定され、MK-8742-001試験における健康男性被験者［32.4 L/hr（変動係数37%）］と同程度であった。母集団薬物動態解析モデルにおいて、

Confidential

日本人／アジア人は CL/F の有意な共変量で、アジア人の CL/F 推定値は約6%低かった。血液／血漿中濃度比0.62に基づき、エルバスビルの総血液クリアランスは血漿クリアランスより約60%高いと考えられた。エルバスビル50 mg を反復投与したとき、非日本人 HCV 感染患者（MK-8742-002試験）の見かけの終末相消失半減期の幾何平均値（変動係数）は約24時間（25%）で、非日本人健康被験者（MK-8742-001試験）の約15時間（10%）よりわずかに長かった。

2.7.2.3.3　グラゾプレビル／エルバスビルの内因性要因の評価

本項では、内因性要因によるグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量への影響について、①個々の臨床薬理試験の結果、②第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の MK-5172-058 試験を含む）の薬物動態の統合データを用いた母集団薬物動態モデルによる共変量解析の結果、並びに③PBPK モデル解析の結果から、総合的に検討した。グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する人口統計学的要因（人種、年齢、性別、肝機能及び腎機能障害）を直接評価するために実施した臨床薬理試験に加え、母集団薬物動態解析でも HCV 感染患者でこれらの要因がグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼす影響を包括的に評価可能であった。特に、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）のデータから、日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの安全性及び有効性を直接評価することができたことは重要である。母集団薬物動態解析の結果は、概して臨床薬理試験で得られた薬物動態の結果を支持する結果であった。さらに、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の部分集団に関する母集団薬物動態の事後評価によって、部分集団及び慢性腎臓病又は肝機能障害を有する HCV 感染患者などの特定集団に対する推奨投与方法を検討した。内因性要因によるグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態への影響をフォレストプロットに要約した[図 2.7.2-25]。

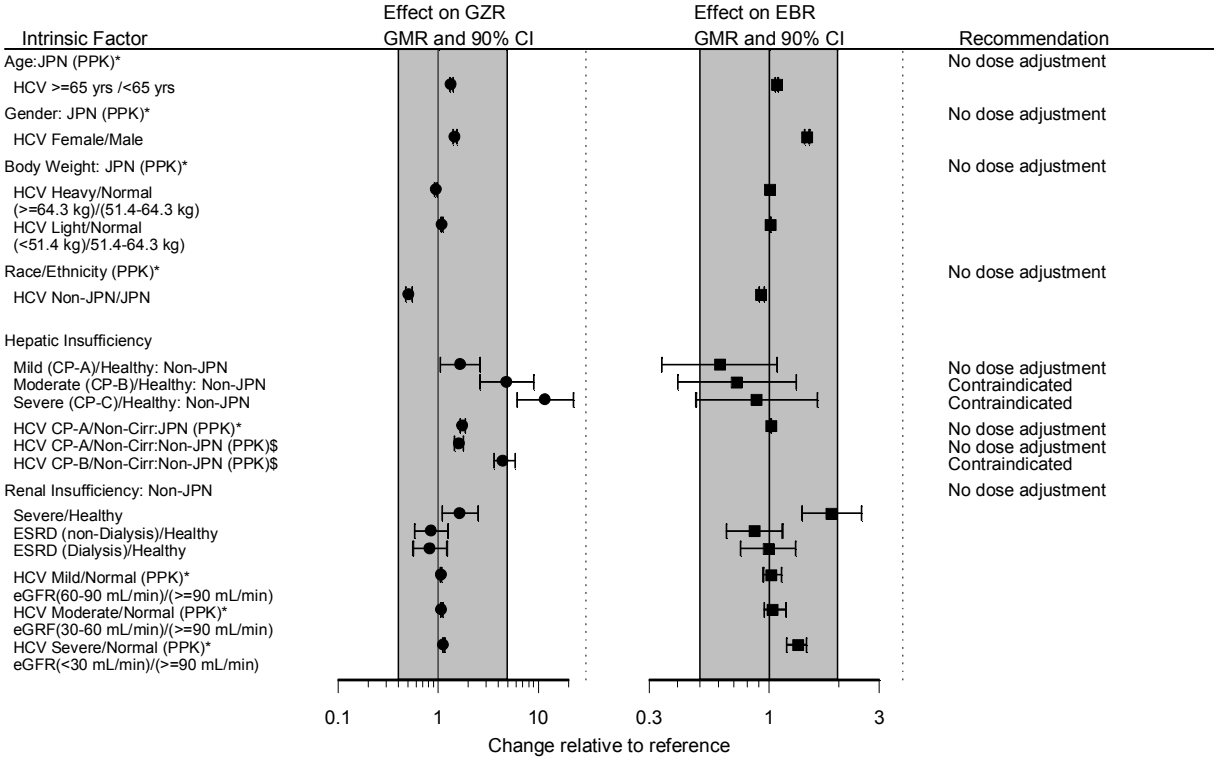
以下の項では、各内因性要因について個別に考察し、その後内因性要因の組合せ及び外因性要因について検討する[2.7.2.3.3.7 項] [2.7.2.3.4 項]。グラゾプレビルの曝露量を増加させる複数の内因性要因によって、特に初回通過時に、グラゾプレビルの肝取込み及び代謝の飽和を通じて、グラゾプレビルの薬物動態に非常に大きな変動を引き起こす可能性がある。グラゾプレビルの薬物動態の大きな変動については、これまでのグラゾプレビルの広範な臨床使用において、十分に検討、評価されており、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で全体的に望ましいリスク・ベネフィットのバランスがみられたことから、臨床推奨用量を投与した際の薬物動態の変動が臨床上重要でないことが支持されている。グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する人種、年齢、性別、体重／BMI、軽度肝機能障害（CP-A）及び腎機能障害の影響は、グラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間それぞれ（0.4，5.0）及び（0.5，2.0）の範囲内であった。グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の併用療法は、日本人及びその他のアジア人患者、高齢患者、代償性肝硬変のある患者を含む軽度肝機能障害のある患者、透析依存及び非依存のあらゆる程度の腎機能障害を持つ患者など、様々な病態の広範な患者に使用することができる。

現在利用可能なデータにおいて、中程度（CP-B）及び重度（CP-C）の肝機能障害のある被験者については、HCV 感染患者の臨床での安全性及び有効性データがなく、非日本人の第Ⅰ相試験の結果に基づき、中程度及び重度の肝機能障害のある患者集団ではグラゾプレビルの曝露量がそれ

Confidential

ぞれ5倍及び12倍増加すると予測されることから、中程度及び重度の肝機能障害の HCV 感染患者へのグラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg の投与は禁忌である。

Confidential



[資料5.3.3.3.1: 5172P013] [資料5.3.3.3.6: 8742P009] [資料5.3.3.3.4: 5172P050] [資料5.3.3.5.4: PPK4] [資料5.3.3.5.3: PPK3] [資料5.3.3.5.2: PPK2] [資料5.3.3.5.1: PPK1]

*　MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートの薬物動態データを含めて更新した母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションに基づく比較[資料5.3.3.5.2: PPK2] [資料5.3.3.5.1: PPK1]
$　MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートの薬物動態データが得られる前に構築した母集団薬物動態解析モデルを用いたシミュレーションに基づく比較[資料5.3.3.5.4: PPK4] [資料5.3.3.5.3: PPK3]
肝硬変はエルバスビルの薬物動態の共変量ではなく、エルバスビルの薬物動態へ影響しないと予測されたため、その影響の程度を推定するシミュレーションは実施しなかった。

図 2.7.2-25　グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC に対する内因性要因の影響

Confidential

2.7.2.3.3.1　人種及び民族的背景

グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に対し人種（アジア人、黒人）及び民族的背景（ヒスパニック）の影響がみられたが、それぞれの影響の程度は変動許容区間内であった。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルでは、グラゾプレビルのクリアランス、分布容積並びに中央及び末梢コンパートメント間の移行速度に対する人種／民族の影響が認められた。その結果、グラゾプレビルの AUC は、日本人と比較して白人の HCV 感染患者では46%減少すると推定され（すなわち、日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビルの AUC は白人 HCV 感染患者より高く、約1.9倍に相当した）、非日本人のアジア人では16%減少すると推定された［すなわち、日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビルの AUC は非日本人のアジア人（韓国人及び台湾人を含む）HCV 感染患者の約1.2倍に相当した］。非日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量の特徴を明らかにするため、他の共変量（年齢など）については、第Ⅱ/Ⅲ相試験の日本人被験者で得られた実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、非肝硬変の日本人男性 HCV 感染患者と比較した。本解析の結果、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（非日本人／日本人）は0.51（0.47，0.55）（すなわち、日本人 HCV 感染患者のグラゾプレビルの AUC は非日本人 HCV 感染患者の約2倍である）で、グラゾプレビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。[図 2.7.2-26]に日本人及び非日本人の非肝硬変の HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの定常状態の AUC を示す[資料5.3.3.5.1: PPK1] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]。

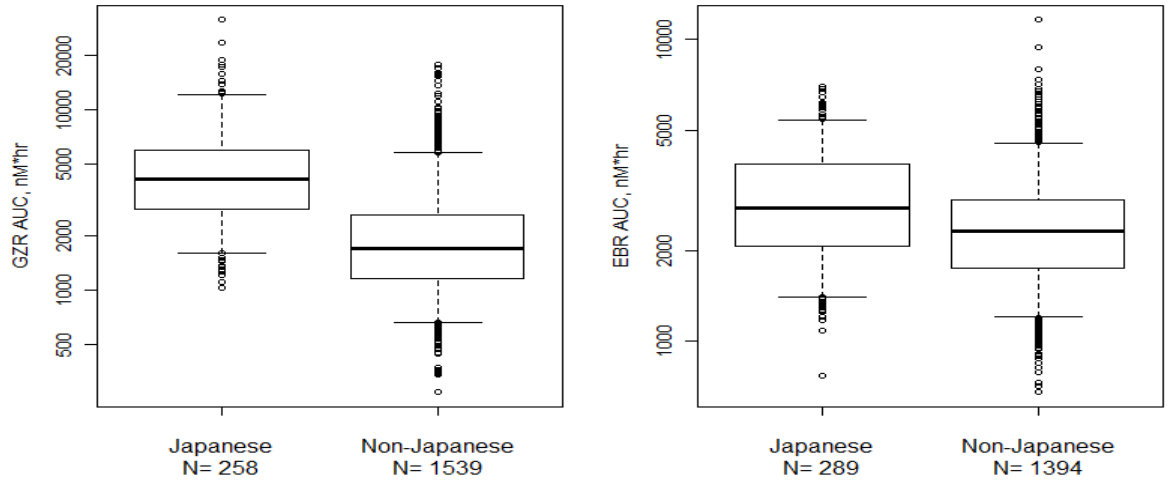
エルバスビルの母集団薬物動態モデルでは、エルバスビルのクリアランスに対する人種／民族の影響が認められた。人種／民族以外のすべての共変量が同じ場合、エルバスビルの AUC は、日本人 HCV 感染患者と比較して白人の HCV 感染患者で11%減少し（すなわち、日本人 HCV 感染患者のエルバスビルの AUC は白人 HCV 感染患者の約1.1倍に相当した）、非日本人のアジア人（韓国人及び台湾人を含む）とは類似すると予測された。非日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの曝露量の特徴を明らかにするため、他の共変量（性別、年齢など）については、第Ⅱ相／Ⅲ相試験の日本人被験者で得られた実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、非肝硬変の日本人男性 HCV 感染患者と比較した。本解析の結果、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（非日本人／日本人）は0.92（0.90，0.95）で、エルバスビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。[図 2.7.2-26]に日本人及び非日本人の非肝硬変の HCV 感染患者におけるエルバスビルの定常状態の AUC を示す[資料5.3.3.5.2: PPK2] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]。

非日本人被験者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量が低いことは、HCV 非感染被験者を対象とした第 I 相試験の結果と同様であった。日本人健康被験者及び非日本人被験者にグラゾプレビル400～800 mg を10日間反復投与した際の薬物動態を比較したところ、日本人被験者の曝露量は非日本人被験者より高く、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（日本人／非日本人）は2.88（2.01，4.12）であった（MK-5172-009試験）。中国人健康被験者にグラゾプレビル100及び200 mg を10日間反復投与した際の薬物動態を比較したとき、中国人健康被験者の曝露量は非アジア人被験者より約1.8倍高く、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（中国人／非アジア人）は100 mg 投与時は1.80（1.20，2.71）、200 mg 投与時は1.43（0.84，2.42）であった（MK-5172-042試験）。また、エルバスビル50 mg を10日間反復投与した際の薬物動態を比較したところ、日本人健康被

Confidential

験者の曝露量は非日本人被験者より約1.4倍高く、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（日本人／非日本人）は1.44（0.96，2.15）であった（MK-7009-050試験）。

臨床薬理試験で認められたように、グラゾプレビルの PBPK モデルでも日本人と比較して白人被験者の曝露量が低いことが示された。PBPK モデル解析によるシミュレーション結果と第 I 相試験の結果が同様であることから、白人被験者と比較して、肝臓の大きさが小さいこと、肝血流量が少ないこと、CYP 発現量が低いことなどのアジア人被験者の生理学的違いによって、白人被験者よりアジア人の曝露量が高くなると考えられた。PBPK モデル解析によると、このような人口統計学的及び生理学的な違いのため、肝固有クリアランスは若齢白人男性より中国人で36%低かった。日本人被験者で高い曝露量が認められたことについては、白人より日本人の方が肝取込みトランスポーターの活性／発現量が低いことも寄与していると考えられる[資料5.3.3.3.7: PBPK1]。同様にエルバスビルの PBPK モデルでも、若齢白人男性より若齢日本人男性の曝露量が高いと予測された。BMI の違いに加え、PBPK モデルの若齢日本人男性は心拍出量が低く（そのため肝血流量も低い）、肝臓が小さく、肝臓及び腸管の CYP3A 存在量が少ない。これらの違いによって、若齢日本人男性のエルバスビルの肝及び腸管固有クリアランスは若齢白人男性よりそれぞれ約35%及び13%低くなったと考えられる[資料5.3.3.3.8: PBPK2]。



[資料5.3.5.3.4: PKSA2]
注：箱は25～75パーセンタイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

図 2.7.2-26　日本人及び非日本人の非肝硬変の HCV 感染患者におけるグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル 50 mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布

人種及び民族的背景で層別した安全性解析については [2.7.4.5.1.4 項]に詳細に記載した。本解析の結果、日本人被験者における遅発性 ALT/AST 増加の発現率は白人被験者と比較してわずかに上昇したのみで、日本人での発現率は低かった。白人、黒人及びアジア人の統合データ（グラゾプレビル＋エルバスビル：白人718名、黒人153名、アジア人137名、プラセボ：白人73名、黒人

Confidential

18名、アジア人13名）による安全性解析で、グラゾプレビル及びエルバスビルを RBV なしで併用投与した統合データの被験者間で1件以上の有害事象を発現した患者の割合は白人（72.0%）、黒人（71.2%）と比べ、アジア人（67.2%）でわずかに低かった。

以上のことから、人種及び民族的背景はグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.3.2　　年齢

グラゾプレビルの曝露量に対し、年齢の影響はみられたが、その影響の程度はグラゾプレビルの変動許容区間（0.4, 5.0）の範囲内であった。一方、エルバスビルの曝露量に対する年齢の影響は第Ⅰ相試験（非日本人の MK-8742-004試験）ではみられなかった。母集団薬物動態解析ではわずかな影響がみられたが、エルバスビルの変動許容区間（0.5, 2.0）の範囲内であった。非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、日本人におけるグラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に対する年齢の影響が集団全体でみられた影響と類似していたことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する年齢の影響は民族の影響を受けないと予測された。

日本人の HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量に対する年齢の影響は、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）のデータを含めた母集団薬物動態解析により検討した。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルでは、クリアランス、分布容積並びに中央及び末梢コンパートメント間の移行速度に年齢の影響が認められた。これらの影響から、グラゾプレビルの AUC は、年齢以外のすべての共変量が同じ場合、77歳（データセットの日本人被験者における年齢の95パーセンタイル）の日本人 HCV 感染患者では、55歳（日本人被験者の中央値）の被験者と比較して29%増加し、38歳（日本人被験者における年齢の5パーセンタイル）の被験者では24%減少すると予測された[資料5.3.3.5.1: PPK1]。[図 2.7.2-27]に、国内第Ⅱ相／Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）に組み入れた日本人 HCV 感染患者における年齢で層別したグラゾプレビルの定常状態の AUC の分布を示す。年齢の増加に従ってグラゾプレビルの曝露量が増加する明らかな傾向が認められたが、その影響は変動許容区間の範囲内であったため、最も高齢の年齢群であっても容認できない遅発性 ALT/AST 増加の発現率となるリスクは極めて低いと考えられた。65歳以上の日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量の特徴を明らかにするため、他の共変量（性別、体重など）については、日本人 HCV 感染患者で得られた実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、非肝硬変の65歳未満の日本人男性 HCV 感染患者と比較した。本解析の結果、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（65歳以上／65歳未満）は1.35（1.31，1.40）で、グラゾプレビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。

エルバスビルの母集団薬物動態モデルでは、吸収速度（ka）及び見かけのクリアランス（CL/F）に年齢の影響がみられた。これらの影響から、年齢以外のすべての共変量が同じ場合、54歳（日本人被験者の中央値）の被験者と比較して、77歳（データセットの日本人被験者における年齢の95パーセンタイル）の日本人 HCV 感染患者ではエルバスビルの AUC は6%増加し、38歳（日本人被験者における年齢の5パーセンタイル）の被験者では6%減少すると予測された[資料5.3.3.5.2: PPK2]。[図 2.7.2-27]に、日本人 HCV 感染患者における年齢で層別したエルバスビルの定常状態

Confidential

の AUC の分布を示す。エルバスビルの AUC はすべての年齢群で類似していた。本解析の結果、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（65歳以上／65歳未満）は1.08（1.06，1.09）で、エルバスビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。

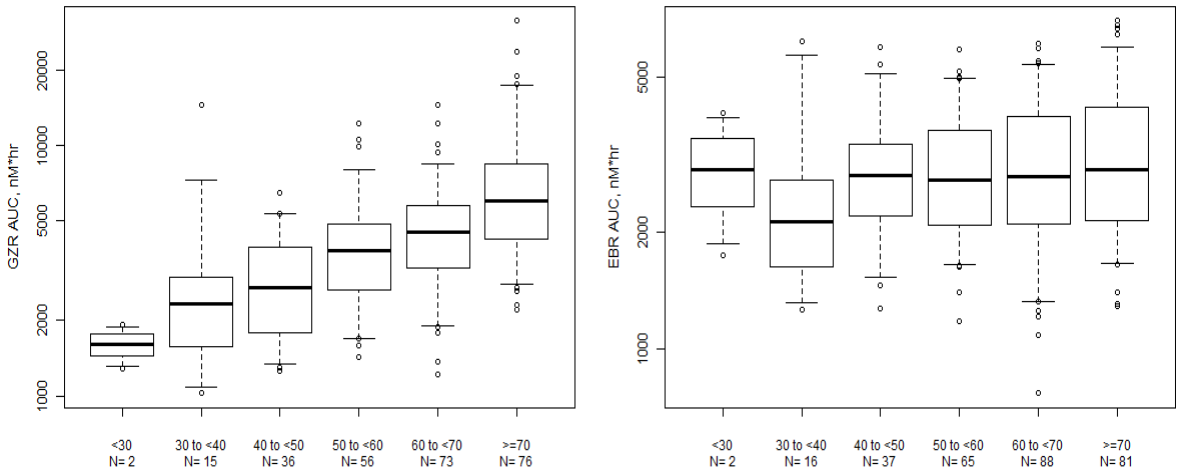
上述のように、日本人 HCV 感染患者においてグラゾプレビルの曝露量は年齢に依存して増加するがエルバスビルの曝露量に対する年齢の影響はほとんどなかったことは、非日本人被験者の第 I 相試験の結果と類似していた。非高齢健康男性及び高齢男性被験者にグラゾプレビル400 mg を反復投与した際の薬物動態を比較したとき、高齢被験者の曝露量は非高齢被験者より高い［18～45歳に対する65歳以上の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は2.18（1.01，4.71）］ことが示された（MK-5172-014試験）。非高齢健康男性及び高齢男性被験者にエルバスビル100 mg を単回投与した際の薬物動態を比較したとき、高齢被験者の曝露量は非高齢被験者と類似する［AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（65歳以上／22～45歳）は1.02（0.69, 1.53）］ことが示された（MK-8742-004試験）。

[2.7.2.2.6.1 項]で述べたように、PBPK モデルをグラゾプレビルのために開発した。PBPK モデル解析に基づくシミュレーション及び上述した第 I 相試験の結果から、PBPK モデルに組み込んだ年齢に関連する生理的変化は若齢者に比べ高齢者でグラゾプレビルの曝露量が増加することが示された。PBPK モデルにおいて、若齢男性は肝血流量が高く、機能している肝サイズが大きく、CYP3A の発現量が多い。若年男性で高齢男性に比べ肝固有クリアランスが66%高いのはこれらの要因の違いによるものと考えられる[資料5.3.3.3.7: PBPK1]。

グラゾプレビル100 mg 投与した肝硬変及び慢性腎臓病ではない65歳未満の日本人男性 HCV 感染患者で観測された遅発性 ALT/AST 増加の発現率は1.6%であり、肝硬変及び慢性腎臓病ではない65歳以上の日本人 HCV 感染患者で観測された遅発性 ALT/AST 増加の発現率は約2.6%であった[2.7.4.3.4.5.2 項]。大部分が非日本人患者で構成される ISP データ（integrated safety pool）及び日本人患者において、重篤な副作用、死亡、投与中止に至った有害事象、副作用、重篤な有害事象又は重篤な副作用に年齢による明らかな違いはなかった[2.7.4.5.1.2 項]。MK-5172-058試験での日本人若年者及び日本人高齢者（グラゾプレビル＋エルバスビル：18～64歳は143名、65歳以上は115名、プラセボ：18～64歳は40名、65歳以上は34名）間における年齢による安全性解析でも、有害事象の発現率に年齢による明らかな違いはみられなかった（若齢者：67.1%、高齢者：64.3%）[2.7.4.5.1.2 項]。

これらの結果から、年齢に関係なく日本人の成人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回併用投与することは可能であることが示された。

Confidential



Data Source: [資料5.3.5.3.4: PKSA2]
箱は25～75パーセンタイル、箱内の実線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイル

図 2.7.2-27　日本人 HCV 感染患者を年齢により層別した際のグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル 50 mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の分布

2.7.2.3.3.3　性別

グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に対し性別の影響はみられたが、変動許容区間（0.4, 5.0）及び（0.5，2.0）の範囲内であった。非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、日本人におけるグラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に対する性別の影響が集団全体でみられた影響と類似していたことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する性別の影響は民族の影響を受けないと予測された。

日本人の HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量に対する性別の影響は、国内第Ⅱ相／Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）のデータを含めた母集団薬物動態解析により検討した。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルでは、性別はクリアランス及び分布容積の有意な共変量で、性別以外のすべての共変量が同じ場合、日本人 HCV 感染患者ではグラゾプレビルの AUC は男性に対し女性で28%増加した[資料5.3.3.5.1: PPK1]。女性の日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量の特徴を明らかにするため、他の共変量（年齢、体重など）については、第Ⅱ相／Ⅲ相試験の日本人被験者で得られた実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、非肝硬変の65歳未満の日本人男性 HCV 感染患者と比較した。本解析の結果、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（女性／男性）は1.47（1.41，1.54）で、グラゾプレビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。

エルバスビルの母集団薬物動態モデルでは、見かけの分布容積及びクリアランス（CL/F）に性別の影響がみられ、男性に対して女性ではいずれも約30%減少すると予測された。その結果、性別以外のすべての共変量が同じ場合、女性のエルバスビルの AUC は男性より44%増加すると予測された[資料5.3.3.5.2: PPK2]。第Ⅱ相／Ⅲ相試験の日本人被験者で得られたその他の共変量の実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、男性の参照集団と比較したと

Confidential

き、女性の HCV 感染患者の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は1.46（1.42，1.49）であり、エルバスビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。

非日本人 HCV 非感染被験者を対象とした第 I 相試験でも女性のグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は男性より高かった。高齢健康男性及び高齢健康女性被験者にグラゾプレビル 400 mg を反復投与した際の薬物動態を比較したとき、高齢女性の曝露量は高齢男性より約1.8倍高い［AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は1.76（0.82，3.81）］ことが示された（MK-5172-014 試験）。高齢健康男性及び高齢健康女性被験者にエルバスビル100 mg を単回投与した際の薬物動態を比較したとき、高齢女性の曝露量は高齢男性より約1.7倍高い［AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は1.67（1.12，2.48）］ことが示された（MK-8742-004試験）。グラゾプレビルの PBPK モデル解析によるシミュレーションと第 I 相試験の結果が同様であったことから、肝血流量、肝重量及び CYP3A の存在量の違いなど、PBPK モデルに組み込んだ性別に関連する生理学上の違いによって、男性より女性でグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量がともに高くなったと考えられた[資料5.3.3.3.8: PBPK2] [資料5.3.3.3.7: PBPK1]。

グラゾプレビル100 mg 投与した肝硬変及び慢性腎臓病ではない65歳未満の日本人男性 HCV 感染患者での遅発性 ALT/AST 増加の実測発現率は1.6%であったのに対し、肝硬変及び慢性腎臓病ではない日本人女性 HCV 感染患者での遅発性 ALT/AST 増加の実測発現率は約1.9%であった[2.7.4.3.4.5.3 項]。しかしながら、日本人女性での発現率は非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の非日本人 HCV 感染女性患者で認められた遅発性 ALT/AST 増加の発現率と類似しており、依然低かった。RBV なしでグラゾプレビル100 mg をエルバスビル50 mg と併用した ISP の患者で、1件以上の有害事象を発現した患者の割合は、男性よりも女性でわずかに高かった（女性：77.6%、男性：67.9%）[2.7.4.5.1.1 項]。しかしながら、非日本人 HCV 感染患者で重篤な副作用、死亡、投与中止に至った有害事象、副作用、重篤な有害事象又は重篤な副作用に年齢による明らかな違いはなかった[2.7.4.5.1.1 項]。MK-5172-058試験での性別（グラゾプレビル＋エルバスビル：男性101名、女性157名、プラセボ：男性21名、女性53名）による安全性解析でも有害事象の発現率に年齢による明らかな違いはみられなかった（男性：61.4%、女性：68.8%）[2.7.4.5.1.1 項]。

これらの結果から、性別に関係なく日本人成人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回併用投与することは可能であることが示された。

2.7.2.3.3.4　体重及び体格指数（BMI）

グラゾプレビルの曝露量に対し体重の影響はみられたが、変動許容区間（0.4，5.0）の範囲内であった。エルバスビルの曝露量に対する体重の影響はなかった。非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、日本人におけるグラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に対する体重／BMI の影響が集団全体でみられた影響と類似していたことから、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する体重／BMI の影響は民族の影響を受けないと予測された。

グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルでは、グラゾプレビルのクリアランス、分布容積並びに中央及び末梢コンパートメント間の移行速度に対する体重の影響が認められた。体重以外のすべての共変量が同じ場合、グラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ は、43 kg（データセットの日

Confidential

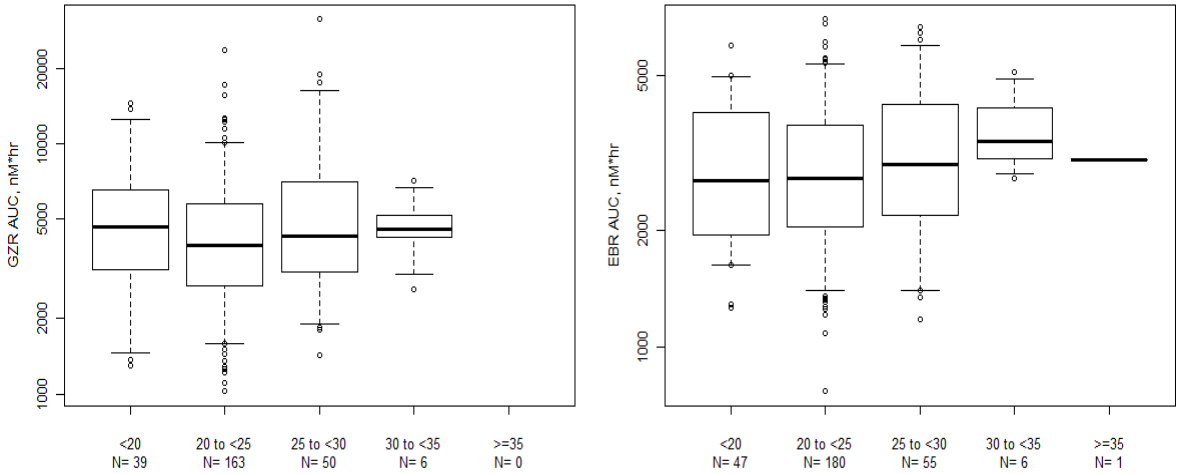
本人被験者における体重の5パーセンタイル）の日本人 HCV 感染患者では、57 kg（日本人被験者の中央値）の被験者と比較して13%増加し、78 kg（日本人被験者の95パーセンタイル）の被験者では10%減少すると予測された[資料5.3.3.5.1: PPK1]。低体重（<51.4 kg : データセットの日本人被験者の体重を四分位で4つのグループに分割したとき、最も低いグループに属する）の日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量の特徴を明らかにするため、他の共変量（性別、年齢など）については、日本人被験者で得られた実際の分布をモデルに組み込んで、追加のシミュレーションを実施し、非肝硬変の中間体重（51.4～64.3 kg : 四分位分割したとき2つの中間のグループに属する）を有する日本人男性 HCV 感染患者と比較した。本解析の結果、AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（低体重／中間体重）は1.09（1.07，1.11）で、グラゾプレビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-25]。

エルバスビルの母集団薬物動態モデルでは、見かけの分布容積に対して体重は軽度の影響がみられ、体重の軽い被験者では C_{max} がわずかに増加し、C_{min} が減少したが、定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ に体重は影響しなかった[資料5.3.3.5.2: PPK2]。

BMI は体重と高い相関関係があるため、母集団薬物動態モデルにおける共変量解析を個別に実施しなかったが、日本人及び非日本人被験者の母集団薬物動態モデルによるグラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ 推定値を用いて BMI の影響を検討した。その結果、日本人及び非日本人被験者とも、BMI の全範囲で、HCV 感染患者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC は同程度で[図 2.7.2-28] [図 2.7.2-29]、体重の影響と同様に、BMI もグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC への影響はわずかであると考えられた。なお、MK-5172-058試験の日本人 HCV 感染患者における体重及び BMI の範囲はそれぞれ37～96 kg 及び16～37 kg/m^2であった。

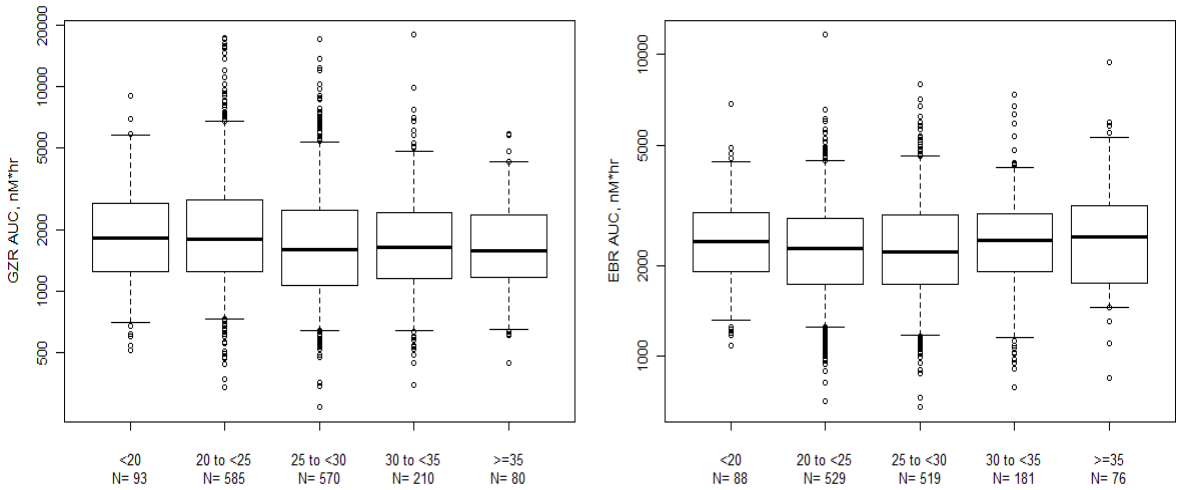
大部分が非日本人患者で構成される ISP の患者で、BMI で層別した非日本人患者での安全性解析について[2.7.4.5.1.3 項]に示す。重篤な副作用、死亡、投与中止に至った有害事象、副作用、重篤な有害事象又は重篤な副作用に年齢による明らかな違いはなかった[2.7.4.5.1.3 項]。MK-5172-058試験での BMI（グラゾプレビル＋エルバスビル : 25 kg/m^2未満は202名、25 kg/m^2以上は56名、プラセボ : 25 kg/m^2未満は63名、25 kg/m^2以上は11名）による安全性解析でも有害事象の発現率に明らかな違いはみられなかった（25 kg/m^2未満 : 63.9%、25 kg/m^2以上 : 73.2%）[2.7.4.5.1.3 項]。以上の結果、体重に関わらず成人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回併用投与することは可能で、体重又は BMI によって用量調整は必要ないことが示された。

Confidential



[資料5.3.5.3.4: PKSA2]
箱は25～75パーセンタイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

図 2.7.2-28　日本人 HCV 感染患者を BMI により層別した際のグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル 50mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の分布



[資料5.3.5.3.4: PKSA2]
箱は25～75パーセンタイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

図 2.7.2-29　非日本人 HCV 感染患者を BMI により層別した際のグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル 50mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の分布

2.7.2.3.3.5　肝機能障害

HCV に感染していない軽度（CP-A、スコア5～6）、中等度（CP-B、スコア7～9）及び重度（CP-C、

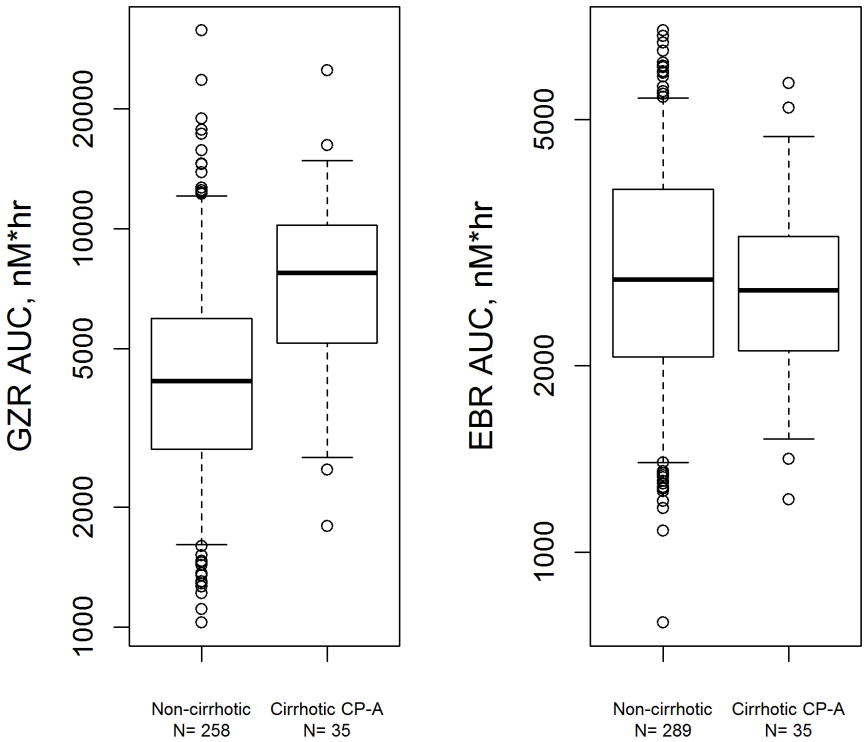
Confidential

スコア10～15）肝機能障害の非日本人被験者でグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価した。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、代償性肝硬変を発症している被験者を含む CP-A の日本人及び非日本人 HCV 感染患者及び CP-B の非日本人 HCV 感染患者でグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）の HCV 感染患者の母集団薬物動態解析から、代償性肝硬変を発症している日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの定常状態での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、非肝硬変 HCV 感染患者と比較して75%増加した（肝機能以外のすべての共変量が同じ場合）。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルで、Metavir の線維症スコアは有意な共変量であることが確認され、Metavir の線維症スコアが F3の非肝硬変の非日本人 HCV 感染患者では、スコア F0～F2の患者よりグラゾプレビルの AUC が約25%高くなると推定された[資料5.3.3.5.3: PPK3]。よって、非肝硬変の患者では線維症の程度が上昇するとグラゾプレビルの曝露量が増加すると考えられた。エルバスビルの母集団薬物動態モデルでは肝硬変の状態は有意な要因ではなく、軽度肝機能障害の日本人 HCV 感染患者における定常状態の AUC は正常肝機能の HCV 感染患者と同程度と予測された。[図 2.7.2-30]に代償性肝硬変を発症している HCV 感染患者と発症していない HCV 感染患者について、グラゾプレビル及びエルバスビルの母集団薬物動態モデルから推定した定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の個別値の分布を示した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）の HCV 感染患者から得られたその他の共変量分布を用いて、母集団薬物動態モデルにより非肝硬変及び代償性肝硬変を発症している軽度肝機能障害の HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの薬物動態のシミュレーションを行った。グラゾプレビルの定常状態の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（軽度肝機能障害の日本人 HCV 感染患者／非肝硬変患者）は1.75（1.65，1.86）であり[図 2.7.2-25] [資料5.3.3.5.1: PPK1]、グラゾプレビルの変動許容区間内であった。以上のことから、代償性肝硬変を発症している患者を含め軽度肝機能障害（CP-A）の日本人 HCV 感染患者に対し、グラゾプレビル及びエルバスビルの投与が支持された。

上述の母集団薬物動態解析と同様に、HCV に感染していない軽度肝機能障害の非日本人被験者では、グラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が被験者背景をマッチングさせた対照健康被験者と比較して約70%高く、幾何平均比（90%信頼区間）（軽度肝機能障害被験者／対照健康被験者）は1.66（1.05，2.61）であった（MK-5172-013試験）。一方、HCV に感染していない軽度肝機能障害被験者におけるエルバスビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$ は対照健康被験者と比較して約40%低く、幾何平均比（90%信頼区間）（軽度肝機能障害被験者／対照健康被験者）は0.61（0.34，1.08）であった（MK-8742-009試験）。

Confidential



[資料5.3.5.3.4: PKSA2]
箱は25～75パーセンタイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

図 2.7.2-30　非肝硬変及び肝硬変（CP-A）の日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル 50 mg（右図）投与時の定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ の分布

HCV に感染していない中等度肝機能障害の非日本人被験者におけるグラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ は対照健康被験者より高く、約5倍に相当し、幾何平均比（90%信頼区間）（中等度肝機能障害被験者／対照健康被験者）は4.82（2.60，8.93）であった（MK-5172-013試験）。一方、HCV に感染していない中等度肝機能障害被験者におけるエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は対照健康被験者と比較して28%低く、幾何平均比（90%信頼区間）は0.72（0.40, 1.31）］であった（MK-8742-009試験）[図 2.7.2-25]。

また、HCV に感染していない重度肝機能障害の非日本人被験者におけるグラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ は対照健康被験者より高く、約12倍に相当し、幾何平均比（90%信頼区間）（重度肝機能障害被験者／対照健康被験者）は11.68（6.10，22.35）であった（MK-5172-013試験）。一方、HCV に感染していない重度肝機能障害の非日本人被験者におけるエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は対照健康被験者と比較して12%低く、幾何平均比（90%信頼区間）（重度肝機能障害被験者／対照健康被験者）は0.88（0.48，1.61）であった（MK-8742-009試験）[図 2.7.2-25]。

このように、HCV 非感染者を対象とした試験で、中等度肝機能障害及び重度肝機能障害によりグラゾプレビルの曝露量がそれぞれ約9倍及び約22倍（90%信頼区間の上限値）に増加する可能性

Confidential

が示されたこと、中等度肝機能障害及び重度肝機能障害の HCV 感染患者では臨床用量での安全性及び有効性のデータがないことから、グラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg の投与は禁忌とした。

2.7.2.3.3.6　　腎機能障害

HCV に感染していない重度腎機能障害［推算糸球体ろ過率（eGFR）<30 mL/min/1.73m^2］の非日本人被験者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与したとき、透析に依存していない重度腎機能障害者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC は、正常腎機能（eGFR≧90 mL/min/1.73m^2）の非日本人被験者と比較して高く、幾何平均比（90%信頼区間）（透析非依存の重度腎機能障害者／正常腎機能者）はグラゾプレビルが1.65（1.09，2.49）、エルバスビルは1.86（1.38，2.51）であった。HCV に感染していない透析依存の重度腎機能障害非日本人被験者では、正常腎機能の被験者と比較してグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC は変化しなかった。また、HCV に感染していない透析依存の重度腎機能障害者において、透析日と非透析日の間でグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC に変化はみられず、4時間透析を実施したときの透析液中にはグラゾプレビルでは投与量の0.5%未満のグラゾプレビルが回収されたが、エルバスビルでは定量できなかった（MK-5172-050試験）。よって、透析によりグラゾプレビルとエルバスビルはいずれもほとんど除去されないことが示された。グラゾプレビルとエルバスビルの全体的な消失において腎クリアランスの寄与は無視できる程度であり、また、腎機能障害はグラゾプレビル及びエルバスビルのように肝臓で消失する化合物で肝クリアランスに間接的に影響を及ぼす可能性が考えられるため、上述の結果はこれらのことと矛盾しなかった。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験である MK-5172-052試験では、重度慢性腎臓病（グレード4～5、eGRF≦29 mL/min/1.73 m^2）の非日本人 HCV 感染患者を対象にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を12週間反復投与し、安全性及び有効性を評価した[資料5.3.5.1.3: 5172P052]。本試験の結果から、透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者と非透析依存の重度慢性腎臓病の非日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの有効性及び安全性を直接評価することができ、得られた知見は同様に重度慢性腎臓病の日本人にも適用できると考えられた。慢性腎臓病の程度で層別した有効性及び安全性解析を[2.7.3.1.5.2 項] [2.7.3.3.5.8.2 項]及び[2.7.4.5.2.4 項]に要約した。これらの解析によって、慢性腎臓病の非日本人 HCV 感染患者へのグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回併用投与による有効性と良好な忍容性が示された。

グラゾプレビルの母集団薬物動態解析において、eGFR は重要な共変量ではなかった。MK-5172-058試験で得られた日本人患者における eGFR の範囲は、57～176 mL/min/1.73 m^{2}であった。そのため、重度慢性腎臓病（eGRF≦29 mL/min/1.73 m^2）の日本人 HCV 感染患者の薬物動態データはない。しかし、非日本人患者と同様、重度慢性腎臓病の日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの AUC は正常腎機能の日本人 HCV 感染患者と同程度であると推定された。[図2.7.2-31]にグラゾプレビルの母集団薬物動態解析から得られた重度慢性腎臓病の HCV 感染患者（MK-5172-052試験に組み入れた透析依存及び非依存の非日本人患者）と重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者（他の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に組み入れ、グラゾプレビル100 mg を投与した日

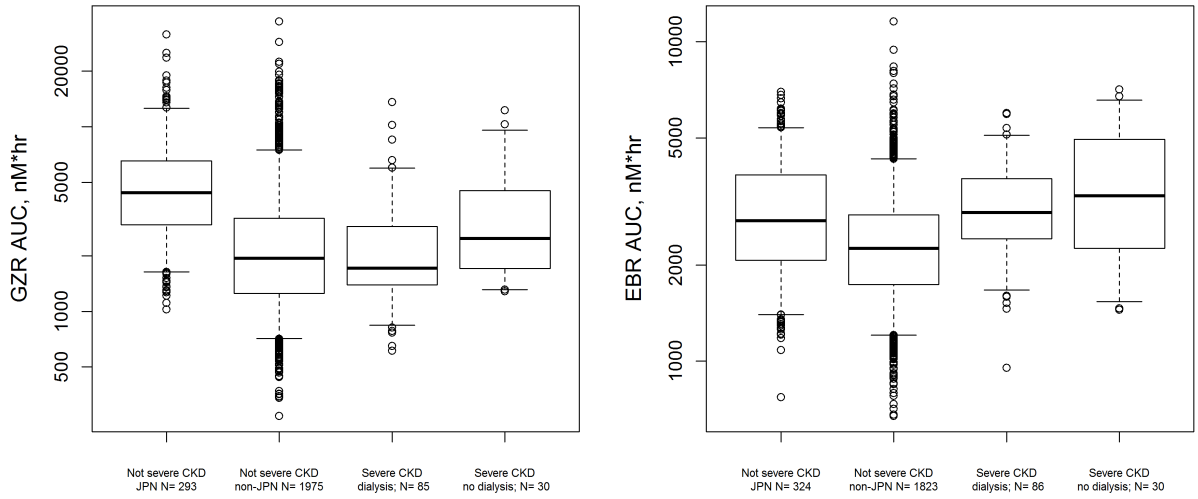
Confidential

本人及び非日本人患者）の個別 AUC 推定値の分布を示す。非日本人患者では、透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者の AUC は重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者と同程度（AUC の幾何平均比0.99）であったが、非透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者の AUC は重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者より約35%高かった[図 2.7.2-31]。しかし、重度慢性腎臓病の非日本人 HCV 感染患者でグラゾプレビルの曝露量の分布は透析依存患者と非透析依存患者間でほとんど重なっていた。重度慢性腎臓病の日本人 HCV 感染患者でもグラゾプレビルの曝露量は同様な傾向を示すと予測された。すなわち、重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者と比較して、透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者ではグラゾプレビルの曝露量は同程度となり、非透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者では同程度からわずかに高い曝露量を示すと考えられた。全体的にグラゾプレビルの曝露量は非日本人と比較して日本人の方が高い傾向があるため、グラゾプレビルの曝露量の絶対値は、重度慢性腎臓病の非日本人 HCV 感染患者と比較して重度慢性腎臓病の日本人 HCV 感染患者で幾分高いと考えられた。

また、エルバスビルの母集団薬物動態解析では、クリアランスに対して eGFR は有意な共変量であることが確認され、重度慢性腎臓病の HCV 感染患者におけるエルバスビルの AUC は正常腎機能の HCV 感染患者より約33%高いと推定された[資料5.3.3.5.4: PPK4]。上述のグラゾプレビルと同様、重度慢性腎臓病の日本人 HCV 感染患者のデータは得られていないが、エルバスビルの曝露量は日本人と非日本人で同様な傾向を示すと予測される。[図 2.7.2-31]にエルバスビルの母集団薬物動態解析から得られた重度慢性腎臓病の HCV 感染患者（MK-5172-052試験の透析依存及び非透析依存の非日本人 HCV 感染患者）と重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者（日本人及び非日本人）のエルバスビルの個別 AUC 推定値の分布を示す。非日本人被験者では、透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者における AUC は重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者と比較して約30%高く、非透析依存の重度慢性腎臓病の HCV 感染患者における AUC は重度慢性腎臓病ではない HCV 感染患者より約46%高かった[図 2.7.2-31]。しかし、重度慢性腎臓病の HCV 感染患者でエルバスビルの曝露量の分布は透析依存患者と非透析依存患者間で大部分が重なっていた。日本人患者でもエルバスビルの曝露量は非日本人患者と同様な傾向を示すと予測された。

母集団薬物動態解析において、グラゾプレビル及びエルバスビルともに透析はクリアランス及び分布容積に対する有意な共変量ではなかった。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の HCV 感染患者から得られたその他の共変量分布を用いて、母集団薬物動態モデルにより重度（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）、中等度（eGFR ≥30～<60 mL/min/1.73 m^2）及び軽度（eGFR ≥60～<90 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害の HCV 感染患者並びに正常腎機能の HCV 感染患者（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）におけるエルバスビルの薬物動態のシミュレーションを行った。[図 2.7.2-25]に示したように、定常状態の AUC の幾何平均比（90%信頼区間）（重度、中等度又は軽度腎機能障害患者／正常腎機能患者）はそれぞれ1.33（1.19，1.45）、1.03（0.98，1.18）及び1.02（0.94，1.13）であり[資料5.3.3.5.2: PPK2]、すべてエルバスビルの変動許容区間内であった。

Confidential



[資料5.3.5.3.4: PKSA2]
箱は25～75パーセンタイルを示す。箱内の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

図 2.7.2-31　重度慢性腎臓病及び非重度慢性腎臓病の HCV 感染患者におけるグラゾプレビル 100 mg（左図）及びエルバスビル 50 mg（右図）投与時の曝露量の分布

日本人患者でもグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態は非日本人患者と同様な傾向を示すと予測され、重度慢性腎臓病の HCV 感染患者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量の変化は臨床的に意味のある変化ではなかった。グラゾプレビル及びエルバスビルは血液透析によってほとんど除去されなかった。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿蛋白結合率が高いことを考慮すると、腹膜透析でもグラゾプレビル及びエルバスビルは除去されないと考えられる。したがって、透析実施の有無や透析方法に関係なく、重度慢性腎臓病の日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の併用投与が可能であることが支持された。

2.7.2.3.3.7　内因性要因の組合せ

日本人患者においてグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を増加又は減少させる要因の複合的な影響を母集団薬物動態モデルで検討した。前述の項に記載した内因性要因の影響を踏まえると、代償性肝硬変の低体重で高齢の女性日本人 HCV 感染患者でグラゾプレビルの曝露量が最も増加する可能性がある。母集団薬物動態モデルによるこの患者集団における推定曝露量（体重及び年齢は代表値として43 kg 及び72歳とした）は、これらの要因を持たない非肝硬変の標準体重で若齢の日本人男性 HCV 感染患者（体重及び年齢は代表値として59 kg 及び55歳とした）と比較して高く、約3.0倍［90%信頼区間は（2.73，3.20）］に相当した[資料5.3.3.5.1: PPK1]。使用したデータセットにおいて、体重43 kg 未満で年齢65歳以上の日本人女性患者は9名で、このうち代償性肝硬変を発症していた患者は1名のみであったため、この点に留意して推定結果を評価する必要があるが、当該条件を満たす患者集団（高齢、低体重、肝硬変、日本人女性）ではグラゾプレビルの曝露量は約3倍に増加すると推定され、グラゾプレビルの変動許容区間の上限値5倍より低か

Confidential

った。エルバスビルについては、重度慢性腎臓病の日本人高齢女性（年齢及び eGFR は代表値として72.5歳及び17 mL/min/1.73m^{2}とした）でエルバスビルの曝露量が最も高くなる可能性がある。母集団薬物動態モデルにより推定したこの集団でのエルバスビルの AUC の増加は、正常腎機能の日本人男性患者（年齢及び eGFR は代表値として54歳及び111 mL/min/1.73m^{2}とした）と比較して1.80（90%信頼区間：1.72，1.89）倍であった[資料5.3.3.5.2: PPK2]。データセット中に重度腎臓病の日本人 HCV 感染患者がいなかったので、この推定値はこの点に留意して評価する必要である。この集団で推定された増加の程度はエルバスビルの変動許容区間の範囲内であった。

2.7.2.3.4　グラゾプレビル／エルバスビルの薬物相互作用の可能性の評価

グラゾプレビル単独、エルバスビル単独又はグラゾプレビル及びエルバスビルの併用のいずれかと代謝酵素やトランスポーターのプローブ基質薬、誘導薬又は阻害薬を用いて臨床試験を実施し、グラゾプレビル及び／又はエルバスビルがこれらの酵素やトランスポーターの基質[2.7.2.3.4.1.1 項]又は阻害薬[2.7.2.3.4.1.2 項]となる可能性及び臨床的な意味を評価した。さらに、HCV 感染患者によく用いられる代表的な薬物とグラゾプレビル及び／又はエルバスビルの薬物相互作用の可能性を評価する臨床試験を実施した[2.7.2.3.4.2 項]。すべての臨床薬理薬物相互作用試験は非日本人健康被験者を対象に実施した。日本人又は非日本人 HCV 感染患者、並びに日本人又は非日本人健康被験者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの ADME 特性は類似していることから、非日本人健康被験者の試験で得られた薬物相互作用の結果の解釈を日本人 HCV 感染患者に外挿することは可能と考えられる[2.7.2.3.1.1 項] [2.7.2.3.2.1 項]。

薬物相互作用によるグラゾプレビル又はエルバスビルの曝露量の相対的な変化（非併用時と比較）の90%信頼区間がグラゾプレビル（0.4，5.0）及びエルバスビル（0.5，2.0）の変動許容区間から外れる場合、臨床的に意味のある薬物相互作用であると判断した。臨床薬物相互作用試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での併用薬の使用経験、並びにグラゾプレビル、エルバスビル及び併用薬の治療域に基づき、添付文書にグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用の情報を記載した。また、薬物相互作用を検討した臨床薬理試験での薬物動態に基づき以下のように分類した。すなわち、1）グラゾプレビル、エルバスビル又は併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化が認められず、グラゾプレビル＋エルバスビルと併用する際に制限がない、2）併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化が認められ、グラゾプレビル及び／又はエルバスビルとの併用注意、又は3）曝露量の顕著な変化がグラゾプレビル及び／又はエルバスビルで認められるため、グラゾプレビル＋エルバスビルとの併用投与は禁忌である。

In vitro データ及び臨床データから、グラゾプレビル＋エルバスビルを CYP3A、その他の一般的な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B、P-gp、OAT1、OAT3又は OCT2の基質と併用投与する際に用量調整は必要ないことが示された。また、グラゾプレビル及びエルバスビルは、臨床用量で腎トランスポーター（OAT1、OAT3、又は OCT2）を阻害せず、腎を介して消失する薬物の薬物動態に影響しないと考えられる。グラゾプレビル＋エルバスビルは、プラバスタチン、ピタバスタチン、エンテカビル、ラミブジン、エムトリシタビン、アバカビル、ラルテグラビル、ドルテグラビル、リルピビリン、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、メサドン、

Confidential

ブプレノルフィン／ナロキソン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、プレドニゾン、ジゴキシン、経口避妊薬、リン吸着薬及び胃酸抑制薬を用量調整せずに併用投与することができる。

また、グラゾプレビル＋エルバスビルとの併用によりスタチンの血漿中濃度が臨床的に意味のある増加を引き起こし、ミオパチーのリスクが高まる可能性がある。したがって、日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル＋エルバスビルをこれらスタチンと併用する際は注意して投与することが推奨される。また、グラゾプレビル＋エルバスビルとスニチニブの併用は、スニチニブの血漿中曝露量を増加させる可能性があると考えられるため、スニチニブによる有害事象に十分注意して投与することが推奨される。タクロリムスに関しては、グラゾプレビルとの併用で、臨床的に意味のあるタクロリムスの血漿中濃度増加がみられた。したがって、血中タクロリムス濃度、腎機能変化及びグラゾプレビル＋エルバスビル併用開始後のタクロリムス関連の有害事象を頻繁にモニターすることが推奨される。

グラゾプレビル＋エルバスビルと OATP1B トランスポーターの阻害薬との併用はグラゾプレビルの血漿中濃度を顕著に増加させる可能性がある。したがって、グラゾプレビル＋エルバスビルと OATP1B トランスポーターの阻害薬との併用は禁忌である。グラゾプレビル＋エルバスビルと強力な CYP3A 誘導薬との併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度をいずれも顕著に減少させる。また、CYP3A/P-gp 誘導薬であるエファビレンツとの併用でも、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度はいずれも顕著に減少した。したがって、グラゾプレビル＋エルバスビルと強力な CYP3A 誘導薬又はエファビレンツとの併用は禁忌である。

グラゾプレビル＋エルバスビルと中程度の CYP3A 誘導薬との併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度に臨床的に意味のある減少を引き起こす可能性があり、中程度の CYP3A 誘導薬との併用は推奨されない。

グラゾプレビル＋エルバスビルと強力な CYP3A 阻害薬との併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度を増加させるものの、その増加の程度はグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間の範囲内である。しかしながら、全身投与のケトコナゾールの併用はケトコナゾールで報告されている肝毒性等のリスクを全般的に増大させる可能性があるため推奨されない。また、グラゾプレビル＋エルバスビルと抗 HIV 薬の配合剤（エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩）との併用は臨床的に意味のあるグラゾプレビルの血漿中濃度の増加を引き起こす可能性があり推奨されない。

本項ではグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用の可能性について、最初に基質の面から、次に阻害剤の面から述べ、最後に併用薬との薬物相互作用の可能性について記載する。[付録 2.7.2-3]及び[付録 2.7.2-4]にグラゾプレビル及び／又はエルバスビルを併用薬と投与した際のグラゾプレビル、エルバスビル及び併用薬の AUC、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（併用時／非併用時）をまとめた。

Confidential

表 2.7.2-10　第Ⅰ相試験で評価したグラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg の併用と各クラスの薬物との薬物相互作用の臨床的な意味に関する要約

併用時の制限がない薬物		
代謝経路／トランスポーター		
CYP3A 阻害薬 CYP3A、CYP2C8、OATP1B、P-gp 基質	 ミダゾラム、モンテルカスト、ピタバスタチン、ジゴキシンなど	[2.7.2.3.4.1.1 項] [2.7.2.3.4.1.2 項]
併用薬		
抗 HCV 薬 抗 HIV 薬 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 オピオイド代替治療薬 免疫抑制薬 経口避妊薬 リン吸着薬 胃酸抑制薬	ソホスブビル、RBV、Peg-IFN ラルテグラビル、ドルテグラビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、リルピビリン プラバスタチン、ピタバスタチン メサドン、ブプレノルフィン／ナロキソン ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル 酢酸カルシウム、セベラマー塩酸塩 ファモチジン、Pantoprazole	[2.7.2.3.4.2.1 項] [2.7.2.3.4.2.2 項] [2.7.2.3.4.2.3 項] [2.7.2.3.4.2.5 項] [2.7.2.3.4.2.4 項] [2.7.2.3.4.2.6 項] [2.7.2.3.4.2.7 項] [2.7.2.3.4.2.8 項]

併用注意の薬物		
代謝経路／トランスポーター		
特定の強力な CYP3A 阻害薬 中程度の CYP3A 誘導薬	ケトコナゾール	[2.7.2.3.4.1.1 項] [2.7.2.3.4.1.1 項]
併用薬		
エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合剤		[2.7.2.3.4.2.2 項]
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	ロスバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン	[2.7.2.3.4.2.3 項]
スニチニブ		[2.7.2.3.4.2.3 項]
タクロリムス	血中タクロリムス濃度、腎機能変化、タクロリムスに関連した有害事象のモニタリング	[2.7.2.3.4.2.4 項]

併用禁忌の薬物		
代謝経路／トランスポーター		
OATP1B 阻害薬 強力な CYP3A 誘導薬	リファンピシン、シクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害薬（アタザナビル／リトナビル、ダルナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル） 	[2.7.2.3.4.1.1 項] [2.7.2.3.4.1.1 項]
併用薬		
エファビレンツ		[2.7.2.3.4.1.1 項]

Confidential

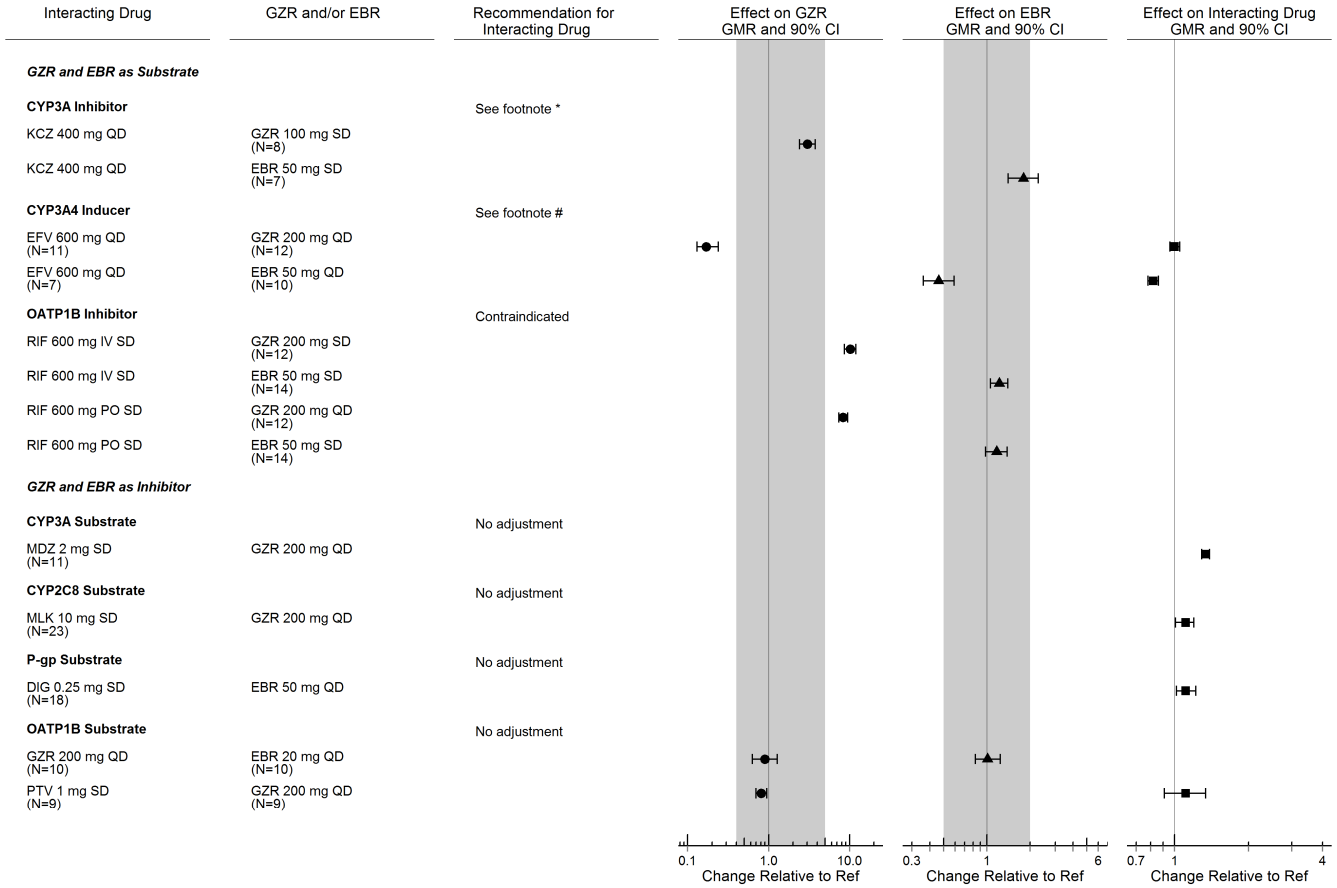
2.7.2.3.4.1　代謝経路及びトランスポーターによる輸送に関連したグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用

臨床薬物相互作用試験の結果は in vitro データと一貫しており、グラゾプレビル及びエルバスビルは CYP3A の基質であり、中程度及び強力な CYP3A 誘導薬との併用投与によってそれぞれの曝露量は減少し、また CYP3A 阻害薬との併用投与によって曝露量は増加した。また、グラゾプレビルは OTAP1B の基質であり、OTAP1B 阻害薬と併用投与によってグラゾプレビルの曝露量は顕著に増加した（エルバスビルは OATP1B の基質ではない）。In vitro ではグラゾプレビル及びエルバスビルは P-gp の基質であることが示されているが、リファンピシンの静脈内及び経口投与との臨床薬物相互作用試験の結果から、グラゾプレビル及びエルバスビルの吸収に P-gp（及び BCRP）はほとんど関与しないことが示唆された。

In vitro データから、グラゾプレビルは CYP3A の弱い阻害薬及び腸管内 BCRP の阻害薬であり、OATP1B の阻害薬ではないと考えられ、in vivo データからも同様のことが示された。また、エルバスビルは臨床薬物相互作用試験でグラゾプレビル（OATP1B の基質）の薬物動態に有意な影響を示さず、OATP1B の阻害薬ではないことが示された。エルバスビルは腸管内 BCRP を阻害するが、P-gp の阻害作用は弱く、臨床的に意味のあるジゴキシン（P-gp 基質）の曝露量の増加を引き起こさなかった。グラゾプレビル及びエルバスビルは腎のトランスポーター（OAT1、OAT3及び OCT2）の阻害薬ではなく、腎を介して消失する薬物の薬物動態を変化させないと考えられる。

グラゾプレビル又はエルバスビルが基質又は阻害薬であるかを評価した臨床薬物相互作用試験でのグラゾプレビル、エルバスビル及び併用薬の AUC の変化（併用時／非併用時）を[図 2.7.2-32]に示し、さらに、代謝酵素及びトランスポーターのプローブ基質薬、阻害薬及び誘導薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際、基質として相互作用を受ける薬物の推奨投与方法も示した。図中の灰色の領域はグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間であるが、プローブ薬については各薬物で異なるため図中に示していない。

Confidential



*Coadministration with certain strong CYP3A inhibitors, such as systemic ketoconazole, is not recommended; see [Sec. 2.7.2.3.4.1.1] for additional discussion.　#Coadministration with strong CYP3A inducers or efavirenz is contraindicated; coadministration with moderate CYP3A inducers is not recommended; see [Sec. 2.7.2.3.4.1.1] for additional discussion.
KCZ：ケトコナゾール、EFV：エファビレンツ、RIF：リファンピシン、MDZ：ミダゾラム、MLK：モンテルカスト、DIG：ジゴキシン、PTV：ピタバスタチン

図 2.7.2-32　グラゾプレビル、エルバスビル、代謝酵素及びトランスポーターのプローブ基質薬、阻害薬及び誘導薬の併用による AUC への影響、並びに併用時に基質として相互作用を受ける薬物の推奨投与方法

Confidential

2.7.2.3.4.1.1　基質としてのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用

グラゾプレビル及びエルバスビルは in vitro で CYP3A 及び P-gp の基質であるが、グラゾプレビル及びエルバスビルの吸収における腸管での P-gp の寄与はわずかである。グラゾプレビル＋エルバスビルは強力な CYP3A 阻害薬と併用することは可能であるが、特定の強力な CYP3A 阻害薬（全身性ケトコナゾール等）とは併用することは推奨されない。

CYP3A／P-gp の強力な阻害薬である全身投与のケトコナゾールがグラゾプレビル又はエルバスビルの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を臨床薬物相互作用試験で評価した[2.7.2.2.1.1.1 項] [2.7.2.2.4.2.1 項] [図 2.7.2-32]ところ、グラゾプレビル及びエルバスビルはともに CYP3A の基質であることが示され、P-gp の基質でもあることが示唆された。ケトコナゾールを併用投与した際のグラゾプレビルの AUC は約3倍増加し、90%信頼区間の上限値は3.76であった。ケトコナゾールを併用投与したとき、エルバスビルの AUC は1.8倍に増加し、90%信頼区間の上限値は2.3で臨床的に意味のある変動許容区間の上限値2.0を上回った。全身投与のケトコナゾールは肝毒性に対する注意喚起がなされており、ケトコナゾールの併用はグラゾプレビルの曝露量を3倍超に増加させることから、全身投与のケトコナゾールとグラゾプレビル＋エルバスビルとの併用はケトコナゾールで報告されている肝毒性等のリスクを全般的に増大させる可能性がある。よって、全身投与のケトコナゾールとグラゾプレビル＋エルバスビルとの併用は推奨されない。

強力な CYP3A 及び P-gp の阻害薬であるリトナビルとの併用で、グラゾプレビルの AUC は2倍に増加したが、このグラゾプレビルの曝露量の増加はグラゾプレビルの変動許容区間の範囲内であった[図 2.7.2-34] [2.7.2.2.4.1.2 項]。エルバスビルの薬物動態へのリトナビル単剤による影響は評価していないが、ケトコナゾール（強力な CYP3A 及び P-gp の阻害薬）との薬物相互作用試験の結果から、リトナビルとの併用によりエルバスビルの曝露量は約2倍に増加すると推察される[2.7.2.2.4.2.1 項]。グラゾプレビルとリトナビルの薬物相互作用の詳細については[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。

日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では中程度及び強力な CYP3A 阻害薬はいずれも併用可としていた。日本人患者では、中程度の CYP3A 阻害薬を併用した患者は8名、強力な CYP3A 阻害薬を併用した患者は8名であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの母集団薬物動態モデルから、中程度の CYP3A 阻害薬を使用してもグラゾプレビル又はエルバスビルの曝露量に臨床的に意味のある影響はないことが明らかになった。評価可能であった中程度の CYP3A 阻害薬の併用はエルバスビルでは有意な共変量であることが示され（グラゾプレビルでは共変量ではなかった）、エルバスビルの AUC を約20%増加させると予測されたが[資料5.3.3.5.2: PPK2]、これらの中程度の CYP3A 阻害薬併用による影響はエルバスビルの変動許容区間の範囲内であった。日本人及び非日本人での強力な CYP3A 阻害薬を併用した患者数は十分ではなく、母集団薬物動態モデルで強力な CYP3A 阻害薬の影響を評価できなかった。日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データに基づく安全性の部分集団解析では、グラゾプレビル及びエルバスビルと中程度又は強力な CYP3A 阻害薬との併用により、グラゾプレビル及びエルバスビルに関連することが知られている有害事象の発現率の増加は認められなかった[2.7.4.5.3.3 項]。

中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル＋エルバスビルの臨床薬物相互作用試験は実施しな

Confidential

かった。中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量を50%～80%低下させると予測され[資料4.3: 19] [資料5.4: 18]、グラゾプレビル＋エルバスビルの治療効果を減弱させるおそれがある。この曝露量の低下の程度はグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間から外れており、中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用は推奨されない。中程度の CYP3A 誘導薬との併用は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では容認しなかった。

グラゾプレビル＋エルバスビルと強力な CYP3A 誘導薬との併用によりグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度に80%を超える顕著な減少が起こる可能性があり、グラゾプレビル＋エルバスビルの治療効果が減弱する可能性がある。したがって、グラゾプレビル＋エルバスビルはエファビレンツ又は強力な CYP3A 誘導薬（フェニトイン、カルバマゼピン、又はセント・ジョーンズ・ワート等）と併用禁忌である。グラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態における薬物動態へのエファビレンツの影響をそれぞれの薬物相互作用試験で評価した[2.7.2.2.4.1.6 項] [2.7.2.2.4.2.6 項]。CYP3A/P-gp 誘導薬であるエファビレンツとの併用により、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量はエファビレンツ非併用時と比べそれぞれ83%（76%, 87%）及び54%（41%, 64%）［幾何平均（90%信頼区間）］減少した[図 2.7.2-32]。このグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量減少は各変動許容区間の下限値0.4及び0.5を下回っており、グラゾプレビル＋エルバスビルの治療効果が減弱する可能性がある。[2.7.2.1.3.2 項]の [表 2.7.2-3]に示すように、グラゾプレビルの曝露－応答解析から、グラゾプレビルの曝露量が臨床推奨用量投与時の20%以下に減少した際、日本人患者で SVR_{12}率が2.5%以上低下することが示された。また、エルバスビルの曝露－応答解析から、エルバスビルの臨床推奨用量投与時の曝露量が60%を超えて低下した際、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された日本人患者で SVR_{12}率は6%を超える低下を示した。このようにグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露減少と有効性低下が関連していることが示された。したがって、グラゾプレビルの曝露量を80%以上、エルバスビルの曝露量を60%を超えて低下させる可能性のあるエファビレンツや強力な CYP3A 誘導薬との併用は有効性を低下させる可能性があり禁忌である。エファビレンツや強力な CYP3A 誘導薬の併用は日本人患者及び非日本人患者の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では禁止であった。

また、エルバスビルは OATP1B の基質ではないが、グラゾプレビルは OATP1B の基質であるため、グラゾプレビル＋エルバスビルと OATP1B 阻害薬（シクロスポリンや HIV プロテアーゼ阻害薬など）の併用投与はグラゾプレビルの曝露量が顕著に増加するため禁忌である。リファンピシンの単回静脈内投与がグラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に及ぼす影響、並びにリファンピシンの単回経口投与がグラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に及ぼす影響を評価するため臨床薬物相互作用試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの吸収及び分布に対する腸管内での P-gp 及び BCRP 並びに肝取込みトランスポーターOATP1B の相対的な役割を検討した[2.7.2.2.4.1.6 項] [2.7.2.2.4.2.4 項]。リファンピシンは OATP1B の阻害薬であり、強力な CYP3A の誘導薬であり、腸管の BCRP 及び P-gp も誘導する。リファンピシンの単回静脈内投与を併用投与すると、グラゾプレビルの曝露量は顕著に増加し（約10倍に増加）、エルバスビルの曝露量はわずかに増加（約1.2倍に増加）したことから[図 2.7.2-32]、グラゾプレビルは OATP1B の基質である

Confidential

ことが示唆された。グラゾプレビル+エルバスビル及びシクロスポリン並びに HIV プロテアーゼ阻害薬（OATP1B 阻害薬）の薬物相互作用については[2.7.2.3.4.2.4 項]及び[2.7.2.3.4.2.2 項]を参照のこと。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では OATP 阻害薬の併用投与は禁止であった。

リファンピシンの単回静脈内及び単回経口投与時の比較データから、グラゾプレビル及びエルバスビルの吸収において腸管内 P-gp 及び BCRP の寄与はわずかであることが示唆された。リファンピシン単回経口投与（OATP1B、腸管内 P-gp 及び BCRP 阻害薬）の併用によりグラゾプレビル（約8倍に増加）及びエルバスビル（約1.2倍に増加）の曝露量が増加した。この増加の程度はリファンピシン単回静脈内投与（OATP1B 阻害薬）併用時よりも小さいか、又は同程度であったことから、腸管内の P-gp 及び BCRP トランスポーターはグラゾプレビル及びエルバスビルの吸収にほとんど関与しないことが示唆された。グラゾプレビルとリファンピシンを併用で反復投与した際、グラゾプレビルの単独反復投与時と比較して、グラゾプレビルの AUC は顕著に変化しなかったが、$C_{24\,hr}$ は約10%に減少した。グラゾプレビルとリファンピシンの反復経口併用投与で、グラゾプレビル（OATP1B 及び CYP3A の基質）の曝露量が変化しなかったのは、リファンピシンが OATP1B を誘導する可能性は除外できないが、リファンピシンの OATP1B 阻害作用とリファンピシン反復投与による CYP3A の強力な誘導作用の両作用の影響を反映した結果であると考えられる。このように、グラゾプレビル＋エルバスビルとリファンピシンの併用は、併用初期にリファンピシンの OATP1B 阻害作用でグラゾプレビルの曝露量が顕著に増加し、併用を継続するとリファンピシンの強力な CYP3A 誘導作用によりグラゾプレビルとエルバスビルの曝露量が減少すると考えられることから禁忌である。

2.7.2.3.4.1.2　阻害薬としてのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用

グラゾプレビルは CYP3A の弱い阻害薬で、グラゾプレビル＋エルバスビルは CYP3A 基質との併用投与が可能である。In vitro 試験の結果で、エルバスビルではみられなかったが、グラゾプレビルでは CYP3A の可逆的な阻害作用がみられ、腸管内にて CYP3A を阻害する可能性が示された[2.7.2.1.2 項]。グラゾプレビルの反復投与を併用するとミダゾラムの AUC は1.3倍に増加したことから[図 2.7.2-32]、グラゾプレビルは CYP3A の弱い阻害薬であることが示唆された[2.7.2.2.4.1.7 項]。ミダゾラム（CYP3A の非常に感受性の高い基質）に対するグラゾプレビルの影響がわずかであったことから、治療域の狭い特定の CYP3A 基質を除き、グラゾプレビルは臨床推奨用量で CYP3A への臨床的に意味のある阻害作用はないと考えられる。タクロリムス（治療域の狭い CYP3A 基質）とグラゾプレビル＋エルバスビルの薬物相互作用試験及び投与時の推奨事項については[2.7.2.3.4.2.4 項]を参照のこと。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で CYP3A 基質とグラゾプレビル＋エルバスビルとの併用投与は可能であった。

グラゾプレビル＋エルバスビルを投与する患者に CYP2C8基質を用量調整せずに併用投与することができる。In vitro 試験から、グラゾプレビル及びエルバスビルは CYP2C8の阻害薬ではないと考えられた[2.7.2.1.2 項]。グラゾプレビルの反復投与にモンテルカスト（CYP2C8基質）を単回投与にて併用したとき、臨床上意味のある薬物動態学的相互作用は認められず[2.7.2.2.4.1.9 項][図 2.7.2-32]、in vitro 試験と一貫した結果が得られた。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で CYP2C8基質と

Confidential

グラゾプレビル及びエルバスビルは併用投与可能であった。グラゾプレビルは IC_{50}が最も低いCYP2C8の臨床的に意味のある阻害薬ではなかったことから、他の CYP 分子種にも臨床的に意味のある阻害作用は示さないと考えられる[2.7.2.1.2 項]。

エルバスビルは臨床使用で P-gp をほとんど阻害しなかった。よって、P-gp 基質（ジゴキシンなど）を用量調整せずにグラゾプレビル＋エルバスビルと併用投与することが可能である。In vitro 試験の結果で、グラゾプレビルでは P-gp 阻害作用はみられなかったが、エルバスビルは腸管内で P-gp を阻害する可能性が示唆された [2.7.2.1.2 項]。エルバスビルの反復投与とジゴキシンの単回投与を併用した際、ジゴキシンの AUC は1.1倍に、C_{max}は1.5倍に増加したがジゴキシンにとって臨床的に意味のある変動ではなかった[図 2.7.2-32]。また、ジゴキシンの見かけの終末相消失半減期に変化はなく、ジゴキシンのクリアランスに変化のないことが示唆された[2.7.2.2.4.2.9 項]。したがって、ジゴキシン C_{max}のわずかな増加は、エルバスビルによる腸管内 P-gp に対する弱い阻害作用によるもので、腎臓の P-gp にはほとんど影響しなかったと考えられる。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で P-gp 基質とグラゾプレビル及びエルバスビルは併用可とした。

グラゾプレビル及びエルバスビルは OATP1B の阻害薬ではないため、グラゾプレビル＋エルバスビルを投与する患者に OATP1B 基質を用量調整せずに併用投与することができる。

In vitro の IC_{50}値及びグラゾプレビル100 mg 投与時の R 値から、グラゾプレビルは臨床において OATP1B 又は OATO1B3の阻害薬ではないと考えられる[2.6.4.A.7.2 項]。In vitro の結果と一貫して、グラゾプレビルのピタバスタチン（選択的かつ感受性の高い OATP の in vivo プローブ基質）[資料5.4: 25] [資料5.4: 26]との臨床薬物相互作用試験成績から、グラゾプレビルが OATP1B 阻害薬ではないことが示された。グラゾプレビルの反復投与時にピタバスタチンを単回投与にて併用投与した際、ピタバスタチンの AUC の幾何平均比（併用時／非併用時）は1.11であり、薬物動態学的な相互作用はみられなかった[2.7.2.2.4.1.7 項]。また、ピタバスタチン単回投与の併用によってグラゾプレビルの定常状態の薬物動態に意味のある変化はなかった[図 2.7.2-32] [2.7.2.2.4.1.7 項]。In vitro 試験の結果から、エルバスビルが OATP1B3を阻害する可能性はあるが、OATP1B1は阻害しないことが示された[2.7.2.1.2 項]。グラゾプレビルはOATP1B 及びCYP3A の基質で[2.7.2.3.4.1.1 項]、エルバスビルは CYP3A の阻害薬でも誘導薬でもないことから[2.7.2.1.2 項]、エルバスビルの反復投与がグラゾプレビルの反復投与に及ぼす影響として、エルバスビルが OATP1B を阻害する可能性があると考えられた。しかしながら、臨床薬物相互作用試験の結果、エルバスビルの反復併用投与によってグラゾプレビルの薬物動態に影響はなかったことから[2.7.2.2.4.2.2 項]、エルバスビルは OATP1B 阻害薬ではないことが示唆された。

2.7.2.3.4.2　併用される可能性のある薬物とグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物相互作用

特定の代謝酵素及びトランスポーターの関与を評価するために実施した臨床薬物相互作用試験に加え、HCV 感染患者によく使用される代表的な薬物（他の抗 HCV 薬、抗 HIV 薬、オピオイド代替治療薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、胃酸抑制薬、経口避妊薬及び免疫抑制薬など）との薬物相互作用を評価した。[図 2.7.2-33] [図 2.7.2-34] [図 2.7.2-35] [図 2.7.2-36] [図 2.7.2-37]及び[図

Confidential

2.7.2-39]にグラゾプレビル、エルバスビル及び併用薬の AUC の幾何平均比（併用時／非併用時）を示す。さらに、グラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際、基質として相互作用を受ける薬物の推奨投与方法も示した。図中の灰色の領域はグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間であるが、併用薬については各薬物で異なるため図中に示していない。

2.7.2.3.4.2.1　抗 HCV 薬

HCV 感染の有効な治療には複数の抗ウイルス薬が必要となる。そのため、グラゾプレビル、エルバスビル又はグラゾプレビル+エルバスビルと他の抗 HCV 薬を併用した際の薬物相互作用を評価した。

健康被験者を対象にグラゾプレビルとエルバスビルの臨床薬物相互作用試験を実施し、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与による薬物動態への影響を評価した。その結果、グラゾプレビル及びエルバスビルを併用反復投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの AUC の幾何平均比（併用／単剤）はそれぞれ0.90及び1.01であり、グラゾプレビル又はエルバスビルの定常状態の薬物動態に臨床上意味のある影響はなかった[2.7.2.2.4.2.2 項]。したがって、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与しても、グラゾプレビル及びエルバスビルの各単剤での曝露－応答関係及び用量反応性の関係に影響があるような曝露量の実質的な変化はないことが示された。また、グラゾプレビル又はエルバスビルの単剤でそれぞれ実施した臨床薬物相互作用試験は、グラゾプレビル+エルバスビル併用時での影響を理解するための情報となることが確認された。

ソホスブビルは HCV 感染治療薬として承認されたヌクレオチド類似体の NS5B ポリメラーゼ阻害薬である。薬物相互作用試験より、グラゾプレビル／エルバスビルの併用はソホスブビルの曝露量を増加させたが、その効果は臨床的に意味のあるものではなかった。また、グラゾプレビル／エルバスビルはソホスブビルの代謝物（GS-33107）の曝露量にはほとんど影響しなかった[図 2.7.2-33]。非日本人 HCV 感染患者でグラゾプレビル／エルバスビルとソホスブビル併用時の安全性及び有効性を評価した MK-5172-074試験で、グラゾプレビル／エルバスビルとソホスブビルとの併用は概して忍容性は良好であった[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01]。ソホスブビルは P-gp 及び BCRP 基質で、グラゾプレビル又はエルバスビルで関与することが示された代謝酵素やトランスポーターを阻害又は誘導しない。同様に、ソホスブビルの脱リン酸化によって生成される代謝物 GS-33107も、グラゾプレビル又はエルバスビルで関与する代謝酵素やトランスポーターの阻害薬、誘導薬あるいは基質ではないことが知られている[資料5.4: 27]。MK-5172-074試験で評価されたグラゾプレビル及びエルバスビルの母集団薬物動態はソホスブビル併用による影響を受けなかった。

Confidential

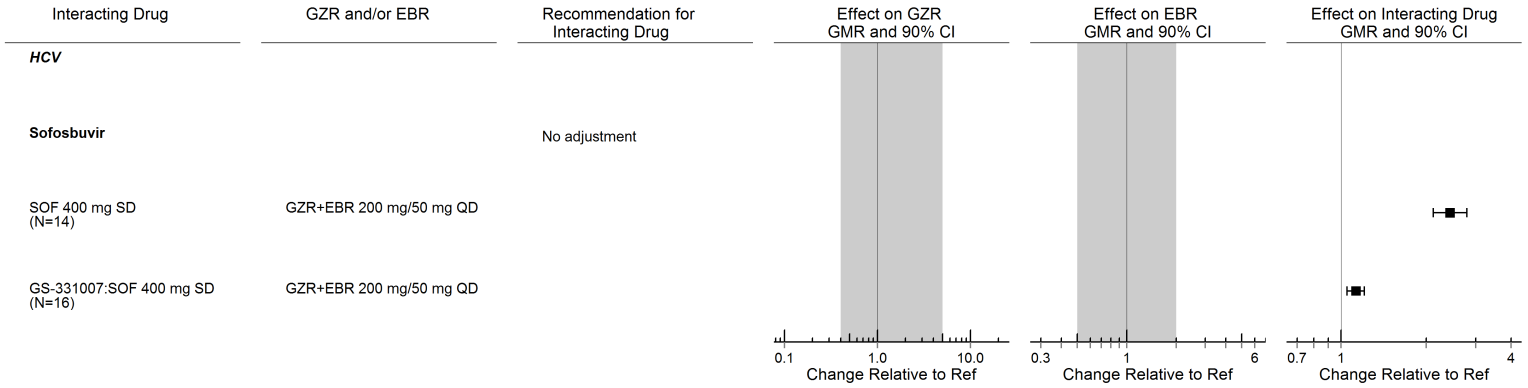


図 2.7.2-33　グラゾプレビル、エルバスビル及び他の抗 HCV 薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の抗 HCV 薬の推奨投与方法

Confidential

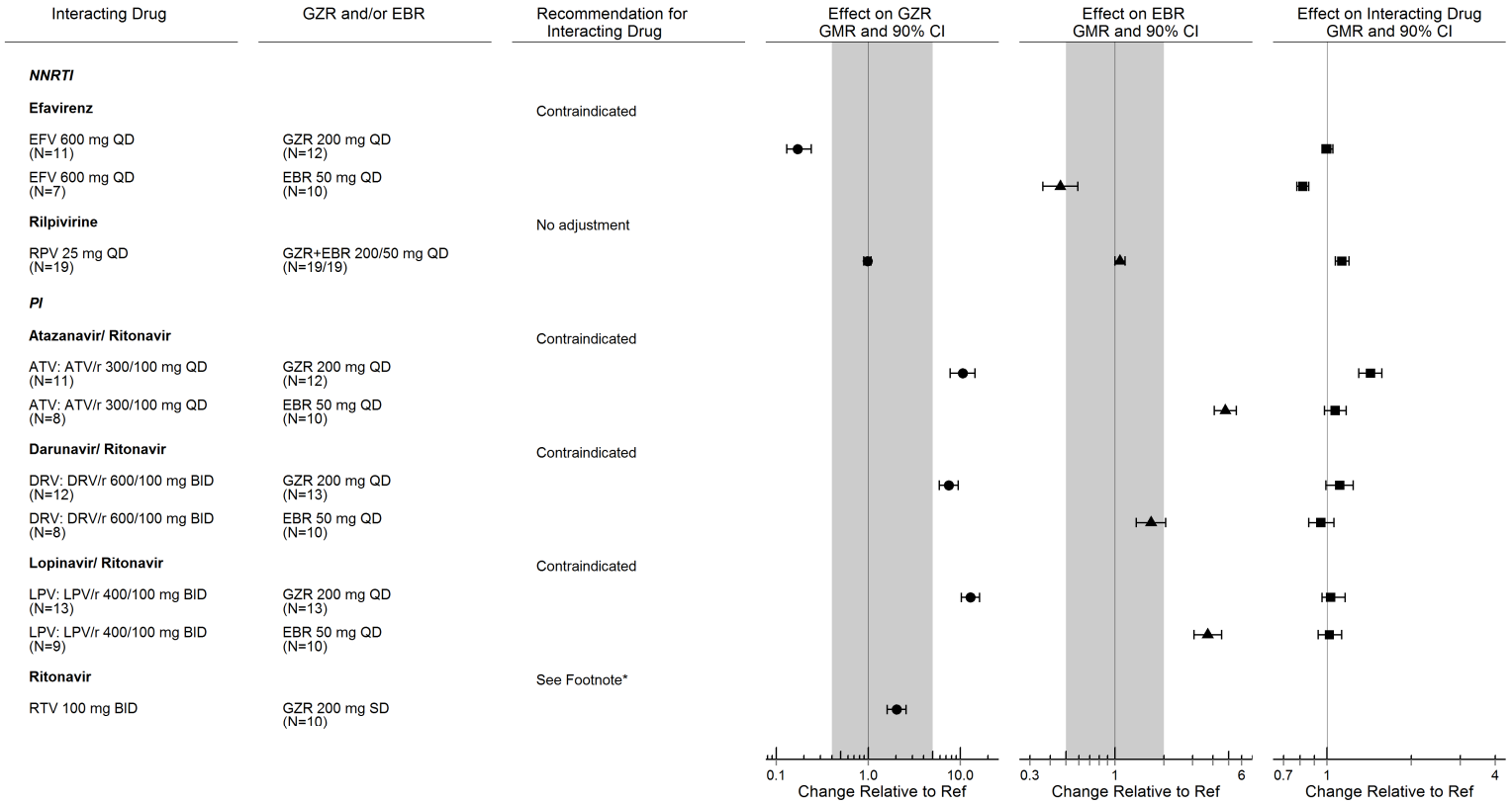
Peg-IFN α2b はインターフェロン製剤であるため、グラゾプレビル及びエルバスビルとの薬物動態学的相互作用はないと予測される。本邦ではグラゾプレビル+エルバスビルと Peg-IFN の併用投与は想定されていないが、海外第Ⅱ相試験では Peg-IFN とグラゾプレビルを併用投与した際のグラゾプレビルの薬物動態を評価した。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルにて Peg-IFN は有意な共変量であることが確認され、グラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ は約1.8倍増加した。この相互作用の機序は不明である。この影響の程度はグラゾプレビルの変動許容区間の範囲内で、臨床的な意味はない[資料5.3.3.5.3: PPK3]。

RBV は、in vitro にて全くあるいはほとんど CYP を介して代謝されず、典型的なヌクレオシド代謝を受けるヌクレオシド類似体のため[資料5.4: 28]、グラゾプレビル及びエルバスビルとの薬物動態学的相互作用はないと考えられる。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験にて RBV を併用投与し、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価した。HCV 感染患者を対象とした臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相）のデータを用いて構築したグラゾプレビル及びエルバスビルの母集団薬物動態モデルから、RBV を併用投与するとグラゾプレビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ には影響せず、エルバスビルの定常状態の $AUC_{0-24\ hr}$ は約9%減少すると予測された。したがって、RBV と併用投与してもグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に臨床的に意味のある変化は生じない[資料5.3.3.5.4: PPK4]。

2.7.2.3.4.2.2　抗 HIV 薬及び抗 HBV 薬

HCV 感染は、HIV 又は B 型肝炎ウイルス（HBV）の重複感染患者の主な死因である。そのため、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験にて重複感染患者に HIV 及び HBV 治療薬とグラゾプレビル＋エルバスビルを併用投与する前に、代表的な HIV 治療薬との薬物相互作用を評価する臨床試験を実施した。本項において以下で述べるように、グラゾプレビル＋エルバスビルはラルテグラビル、リルピビリン、ドルテグラビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン、エムトリシタビン、エンテカビル及びアバカビルを併用投与することが可能性である。しかし、エトラビリンやエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合剤との併用は推奨されない。HIV プロテアーゼ阻害薬（アタザナビル、ダルナビル、ロピナビル・リトナビル、サキナビル）とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用は、グラゾプレビルの曝露量を顕著に増加させ、エルバスビルの臨床的に意味のある曝露量の増加を引き起こす可能性があるため、グラゾプレビルでは併用禁忌であり、エルバスビルでは併用投与は推奨されない（エルバスビルに対してはダルナビルを除く）。

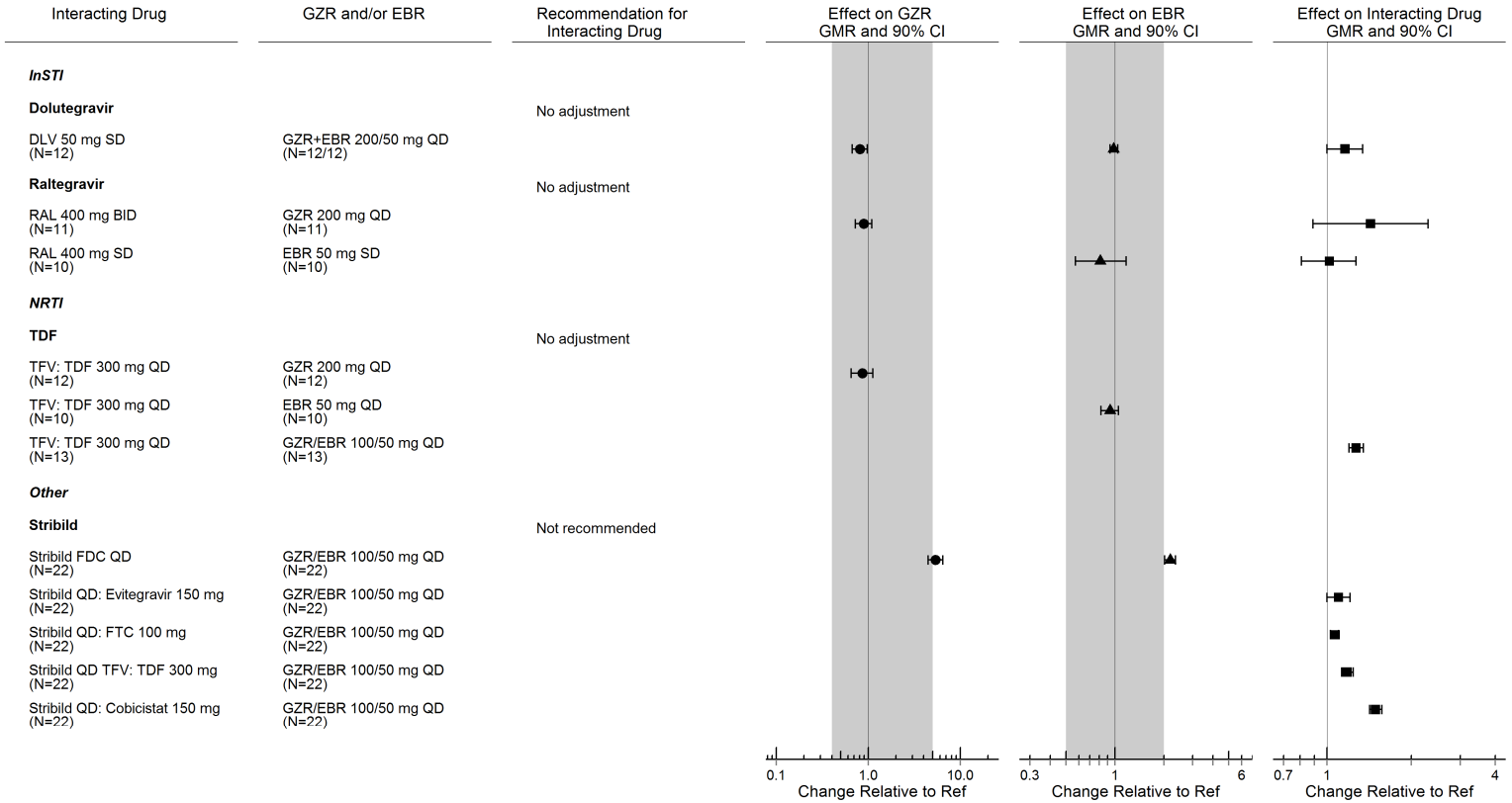
Confidential



* Refer to ritonavir discussion below for more information on coadministration with GZR+EBR

図 2.7.2-34　グラゾプレビル、エルバスビル及び抗 HIV 薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の抗 HIV 薬の推奨投与方法

Confidential



FTC：エムトリシタビン、TFV：テノホビル、TDF：テノホビルジソプロキシルフマル酸

図 2.7.2-35　グラゾプレビル、エルバスビル及び抗 HIV 薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の抗 HIV 薬の推奨投与方法（パート 2）

Confidential

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（HIV のヌクレオシド逆転写酵素阻害薬及び抗 HBV 薬）をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与した際、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められていないことから、併用投与の際にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の用量調整は必要ない。グラゾプレビル[2.7.2.2.4.1.3 項]又はエルバスビル [2.7.2.2.4.2.6 項]とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を併用投与した際のテノホビルの AUC の幾何平均比（併用時／非併用時）の90%信頼区間の上限値は、それぞれ約1.3及び約1.47であった。エルバスビルとの併用では、テノホビルの曝露量は臨床的に意味のある上限値である1.43をわずかに超えた[図 2.7.2-35] [資料5.4: 29]。さらに、テノホビルの薬物動態に対するグラゾプレビル／エルバスビルとの併用による総合的な影響を MK-5172-081試験で検討した[2.7.2.2.4.3.8 項]。テノホビルの AUC の幾何平均比（併用時／非併用時）の90%信頼区間の上限値は1.36であり、グラゾプレビル／エルバスビルとテノホビルとの併用はテノホビルの AUC に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。テノホビルの曝露量の増加には、エルバスビルの腸管内 P-gp の阻害作用及び／又はグラゾプレビルとエルバスビルの腸管内 BCRP の阻害作用が関与していると考えられる（グラゾプレビルとエルバスビルの BCRP 阻害作用については[2.7.2.3.4.2.3 項]を参照のこと）。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の併用投与はグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に影響を及ぼさないことから[図 2.7.2-35]、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では併用は可能とした。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データの非日本人患者で大部分が構成される ISP の患者による安全性に関する層別解析から、グラゾプレビル及びエルバスビルとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の併用投与により有害事象や血清クレアチニン値を指標とした腎機能障害の発現率は上昇しないことが示された。MK-5172-058 試験ではテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を併用した日本人患者はいなかった[2.7.4.5.3.3 項]。

HIV インテグラーゼ阻害薬であるドルテグラビル及びラルテグラビルをグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。エルバスビル（腸管内 BCRP の阻害薬及び腸管内 P-gp の弱い阻害薬）の反復投与とラルテグラビル（UGT1A1、P-gp 及び BCRP の基質）の単回投与を併用したとき、ラルテグラビルの薬物動態に意味のある変化はなかった[2.7.2.2.4.2.6 項][図 2.7.2-35]。グラゾプレビル（BCRP 阻害薬）及びラルテグラビルを併用反復投与したとき、ラルテグラビルの AUC の幾何平均比（併用時／非併用時）は1.43、その90%信頼区間は（0.89, 2.30）であり[図 2.7.2-35]、臨床的に意味のある変動ではなかった[2.7.2.2.4.1.3 項]。また、ラルテグラビルを併用投与しても、グラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の薬物動態に意味のある変化はなかった。一方、ドルテグラビルは臨床使用にて UGT1A1及び CYP3A の基質であり、グラゾプレビル又はエルバスビルで関与することが示された代謝酵素及びトランスポーターの阻害作用や誘導作用はない[資料5.4: 30]。グラゾプレビル+エルバスビル及びドルテグラビルを併用により反復投与したとき、ドルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある変化はみられなかった[図 2.7.2-35]。ドルテグラビル又はラルテグラビルの併用投与によってグラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の薬物動態に意味のある変化は生じなかった。非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではドルテグラビル及びラルテグラビルをグラゾプレビル及びエルバスビルと併用投与することは可能とした。

Confidential

グラゾプレビル+エルバスビルを投与している患者に HIV の非ヌクレオシド型逆転写酵素阻害薬リルピビリンを用量調整せずに併用投与することは可能であるが、エファビレンツとグラゾプレビル＋エルバスビルの併用は禁忌であり、エトラビリンとグラゾプレビル+エルバスビルの併用は推奨しない。リルピビリンは CYP3A の基質である[資料5.4: 31]。グラゾプレビル+エルバスビル及びリルピビリンを併用反復投与した際、リルピビリンの薬物動態に臨床上意味のある変化は生じなかった[図 2.7.2-34]。また、グラゾプレビル又はエルバスビルの定常状態の薬物動態に対し、リルピビリンの影響はなく、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でリルピビリンをグラゾプレビル及びエルバスビルと併用投与することは可能とした[2.7.2.2.4.3.1 項]。[2.7.2.3.4.1.1 項]で述べたように、エファビレンツ（HIV 非ヌクレオシド型逆転写酵素阻害薬）をグラゾプレビル又はエルバスビルと併用した際、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量はそれぞれ80%超及び50%超の顕著な減少を示した[図 2.7.2-34]。したがって、グラゾプレビル＋エルバスビルとエファビレンツとの併用は禁忌である。グラゾプレビル又はエルバスビルとエトラビリン（中程度の CYP3A 誘導薬）の併用は臨床的に意味のあるグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量減少を示し、治療効果を低下させる可能性がある。よって、グラゾプレビル＋エルバスビルとエトラビリンのような中程度の CYP3A 誘導薬の併用は推奨されない[2.7.2.3.4.1.1 項]。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではエファビレンツ及びエトラビリンとの併用投与は禁止とした。

HIV プロテアーゼ阻害薬であるリトナビルは強力な CYP3A4/P-gp 阻害薬で、in vitro データに基づくと、100 mg を1日2回投与しても OATP1B を阻害しないことが予測された[2.6.4.A.7.5 項]。リトナビル100 mg（ブースト量）の1日2回反復投与とグラゾプレビルの単回投与を併用したとき、グラゾプレビルの AUC は2倍に増加したが臨床上意味のある変化ではなかった[図 2.7.2-34][2.7.2.2.4.1.2 項]。この増加はリトナビルの CYP3A4阻害作用によると考えられる。しかし、リトナビル単剤での臨床用量は100 mg（1日2回反復投与）ではなく、リトナビルを高用量で投与した際に OATP1B が阻害されグラゾプレビルの曝露量が増加する可能性は除外できないが、臨床では評価していない。エルバスビルの薬物動態に対するリトナビル単剤の影響は評価していないが、ケトコナゾール（CYP3A/P-gp の強力な阻害薬）との臨床薬物相互作用試験データに基づくと、エルバスビルの曝露量が約2倍に増加すると予測され [2.7.2.2.4.2.1 項]、変動許容区間の範囲内であると想定される。

アタザナビル、ロピナビル・リトナビル、ダルナビル、サキナビルなどの HIV プロテアーゼ阻害薬は、グラゾプレビル+エルバスビルを投与している患者には禁忌である。アタザナビルは OATP1B の阻害薬であり、アタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル、ダルナビル／リトナビル、サキナビル／リトナビル及びチプラナビル／リトナビルの組合せは CYP3A 及び OATP1B を阻害し、グラゾプレビル及びエルバスビルは CYP3A の基質、グラゾプレビルは OATP1B の基質である。そのため、グラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の薬物動態に対するアタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル及びダルナビル／リトナビルの反復投与の影響を臨床薬物相互作用試験で評価した[2.7.2.2.4.1.4 項] [2.7.2.2.4.2.7 項]。これらのリトナビルブースト下における HIV プロテアーゼ阻害薬を併用投与すると、グラゾプレビルの AUC は約8～13倍、エルバスビルの AUC は約2～5倍に増加した[図 2.7.2-34]。このグラゾプレビル及びエルバス

Confidential

ビル曝露量の増加は、それぞれの変動許容区間の上限を超えた。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではリトナビルにブースト下における HIV プロテアーゼ阻害薬との併用投与は禁止した。グラゾプレビルに対するアタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル及びダルナビル／リトナビルの影響はリトナビル単剤（CYP3A 阻害薬）又はリファンピシン単剤の静脈内投与（OATP1B 阻害薬）より大きかったことから、アタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル及びダルナビル／リトナビルと併用投与したときのグラゾプレビルの曝露量の増加には CYP3A4及び OATP1B の両方の阻害作用が複合して影響していると考えられる。また、in vitro データから、臨床試験用量のとき HIV プロテアーゼ阻害薬の OATP1B 阻害能はロピナビル＞アタザナビル＞ダルナビル＞リトナビルの順になることが示され [2.6.4.A.7.5 項]、臨床試験でみられたグラゾプレビルの曝露量に対する影響の程度の傾向と一致していた。リトナビルブースト下における HIV プロテアーゼ阻害薬併用投与時のエルバスビルの曝露量増加には、CYP3A 阻害が関与していると考えられる。アタザナビル、ロピナビル及びダルナビルの定常状態の薬物動態はグラゾプレビル又はエルバスビルの併用投与によって臨床的に意味のある変化は生じなかった。アタザナビル単剤、サキナビル／リトナビル及びチプラナビル／リトナビルはグラゾプレビル及び／又はエルバスビルとの臨床薬物相互作用試験にて直接評価はしなかったが、OATP1B 及び CYP3A 阻害薬とグラゾプレビルを併用投与すると、グラゾプレビルの曝露量が変動許容区間を越えて増加すると予測される。

グラゾプレビル＋エルバスビルとエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤を併用は推奨されない。エルテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの曝露量に対するグラゾプレビル／エルバスビルの併用による臨床的に意味のある影響はなかった。しかし、エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤と併用した際、グラゾプレビルの AUC の幾何平均比（併用時／非併用時）の90%信頼区間上限値は6.43であり、曝露量が臨床的に意味のある増加を示した[2.7.2.2.4.3.8 項]。この配合剤と併用した際のグラゾプレビルの血漿中濃度の増加はコビシスタットの CYP3A 及び OATP1B 阻害によるものと考えられる。しかしながら、影響の程度は HIV プロテアーゼ阻害剤、リファンピシン及びシクロスポリンなどでみられた影響よりも低いものであった。エルバスビルの併用時の血漿中濃度増加は CYP3A 阻害が部分的に関与していると考えられる。グラゾプレビル＋エルバスビルをエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤と併用した際のグラゾプレビルの増加の程度は、グラゾプレビル／エルバスビルをこの配合剤と併用した際と同様になると予測される。グラゾプレビル及びエルバスビルの幾何平均比（併用時／非併用時）は変動許容区間の範囲外となるので、グラゾプレビル＋エルバスビルとエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤を併用は推奨されない。

ラミブジン、エムトリシタビン及びアバカビルなどの HIV 非逆転写酵素阻害薬又は抗 HBV 薬はグラゾプレビル／エルバスビルと用量調整せずに併用投与が可能である。グラゾプレビル＋エルバスビルをエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合剤と併用した際、エムトリシタビンの薬物動態に対してグラゾプレビル／エルバスビルは臨床的に意味のある影響はなかった[2.7.2.2.4.3.8 項]。特定の薬物相互作用試験は実施

Confidential

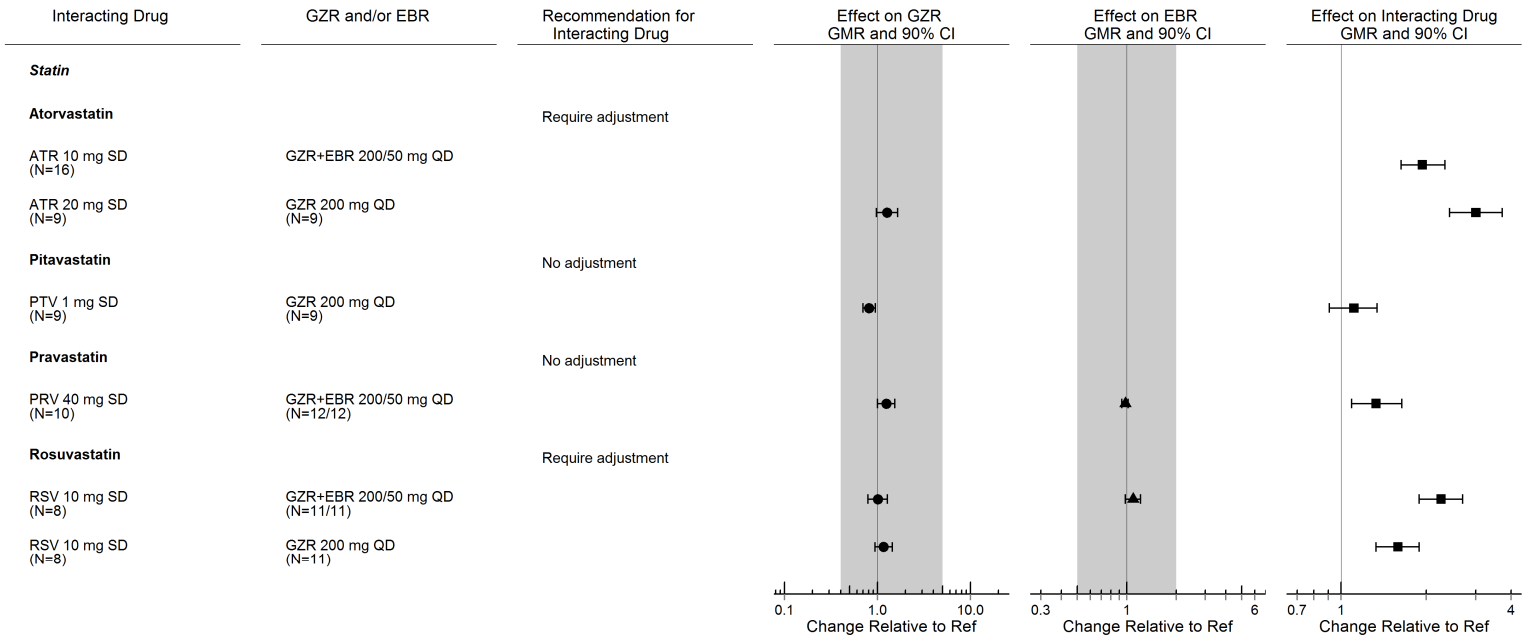
しなかったが、ラミブジン[資料5.4: 32]、アバカビル[資料5.4: 33]又はエンテカビル[資料5.4: 34]はCYP3A（グラゾプレビル及びエルバスビルの代謝酵素）の阻害薬でも誘導薬でもなく、OATP1Bの阻害薬（グラゾプレビルのトランスポーター）でもなかった。また、グラゾプレビル及びエルバスビルは腎のトランスポーターであるOAT1、OAT3又はOCT2の臨床的に意味のある阻害薬ではないと考えられ、グラゾプレビル及びエルバスビルは腎で消失するこれらのヌクレオシド逆転写阻害薬（NRTI）の薬物動態に影響しないと考えられる[2.7.2.1.2 項]。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験ではHIV/HCVの重感染患者はいなかったが、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、ラルテグラビル、ドルテグラビルあるいはリルピビリンのいずれかに、テノホビル又はアバカビル、及びラミブジン又はエムトリシタビンを併用する安定した抗レトロウイルス療法は許容した。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における298名のHIV/HCV重感染患者のうち、59名の患者（19.8%）はアバカビル、72名の患者（24.2%）はラミブジン、215名の患者（72.1%）はエムトリシタビンを含む治療を受けた。全体として、患者の95%がHCV感染に対し、SVR_{12}を達成した。このうち、HIVウイルス量に一過性の増加がみられた患者は2名いたが、いずれの患者でも推奨される治療の非遵守によるものであった。グラゾプレビル＋エルバスビルの治療中にHIV治療の非奏効例はいなかった。ISPの患者での安全性の部分集団解析において、テノホビルとグラゾプレビル／エルバスビルの併用はテノホビルとの関連性が知られている有害事象や臨床検査値異常の発現率を増大させなかった[2.7.4.5.3.3 項]。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル＋エルバスビルとエンテカビルを併用した患者はいなかったが、エンテカビルとグラゾプレビル＋エルバスビルの代謝酵素及びトランスポーターに関連する薬物相互作用は起こらないと考えられた。

2.7.2.3.4.2.3　HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬物）

グラゾプレビル及びエルバスビルを代表的なスタチン系薬物と併用投与したときの薬物相互作用を臨床薬物相互作用試験で評価した。本試験の結果から、グラゾプレビル+エルバスビルはプラバスタチン及びピタバスタチンと用量調整せずに投与可能であることが示された。アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン又はフルバスタチンとグラゾプレビル＋エルバスビルを併用した際、これらスタチンの曝露量は増加すると考えられる。

非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データの安全性に関する層別解析から、グラゾプレビル+エルバスビルとスタチン系薬物の併用投与によって、スタチン系薬物に関連する既知の有害事象や臨床検査値異常の発現率は上昇しないことが示された[2.7.4.5.3.3 項]。MK-5172-058試験でアトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン又はシンバスタチンを併用した日本人患者はいなかった。

Confidential



ATR：アトルバスタチン、PTV：ピタバスタチン、PRV:プラバスタチン、RSV：ロスバスタチン

図 2.7.2-36　グラゾプレビル、エルバスビル及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬物）の AUC に対する併用による影響、並びにグラゾプレビル＋エルバスビルと併用する際の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の推奨投与方法

Confidential

ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンの体内動態に関与し、薬物相互作用や推奨投与方法を理解するのに重要なトランスポーターには類似点と相違点がある。種々のスタチンについて P-gp、OATP1B 及び BCRP の役割を検討した臨床ファーマコゲノミクスデータに基づくと、ピタバスタチン及びプラバスタチンにはほとんど独占的に OATP1B が関与しており、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン及びフルバスタチンは OATP1B、BCRP 及び P-gp の基質である[資料5.4: 26]。この臨床ファーマコゲノミクス解析はロスバスタチンの薬物動態への BCRP の遺伝子的な変化の影響はシンバスタチン、アトルバスタチン及びフルバスタチンと比べ最大で、これらスタチンの中で、ロスバスタチンは最も BCRP に対し感受性の高い基質である[資料5.4: 26]。[2.7.2.3.4.1.2 項]で述べたように、グラゾプレビル及びエルバスビルは OATP1B の阻害薬ではなく、エルバスビルは腸管の P-gp の弱い阻害薬である。よって、OATP1B は以下で述べるスタチンの用量調整の議論において重要ではない。

[2.7.2.3.4.1.2 項]で述べたように、ピタバスタチンなどの OATP1B 基質はグラゾプレビル＋エルバスビルと用量調整せずに併用することができる。グラゾプレビルを反復投与し、その定常状態下でピタバスタチンを単回投与にて併用した際、ピタバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある変化はみられず、グラゾプレビルは OATP1B 阻害薬ではないことが示された[2.7.2.2.4.1.7 項]。また、in vitro の検討において、エルバスビルも OATP1B 阻害薬ではないことが示されている[2.7.2.1.2.2.2 項]。よって、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル及びエルバスビルとピタバスタチンは併用可能とした。

プラバスタチンをグラゾプレビル＋エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。プラバスタチンは OATP1B の基質であり、BCRP の基質でもあるがその寄与はわずかであり、グラゾプレビル又はエルバスビルで関与が認められた代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用や誘導作用もないと考えられる[図 2.7.2-36] [2.7.2.2.4.3.2 項]。グラゾプレビルは弱い CYP3A の阻害薬であったが、エルバスビルは CYP3A の阻害薬ではなかった[2.7.2.1.2 項] [2.7.2.3.4.1.2 項]。また、グラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも腸管の BCRP を阻害するが、OATP1B は阻害しない[2.7.2.2.4.3.2 項]。グラゾプレビル+エルバスビルを反復投与し、定常状態下でプラバスタチンを単回投与にて併用した際、プラバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、プラバスタチンの併用により、グラゾプレビル及びエルバスビルの定常状態の薬物動態に意味のある変化はみられなかった。よって、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル及びエルバスビルとプラバスタチンは併用可能とした。

グラゾプレビル+エルバスビルとロスバスタチンを併用した際、ロスバスタチンの薬物動態に腸管内 BCRP の阻害作用によると考えられる臨床的に意味のある増加が認められた。ロスバスタチンは OATP1B 及び BCRP の基質であり、グラゾプレビル又はエルバスビルで関与がみられた代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用や誘導作用はないと考えられる[資料5.4: 35]。また、in vitro 試験から、グラゾプレビル及びエルバスビルは腸管内 BCRP の阻害薬となる可能性が示唆されたが[2.7.2.1.2.1.2 項] [2.7.2.1.2.2.2 項]、OATP1B 阻害薬ではなかった[2.7.2.3.4.1.2 項]。グラゾプレビル又はグラゾプレビル+エルバスビルを反復投与し、定常状態下でロスバスタチン10 mg を単回投与により併用したとき、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に臨床的に意味の

Confidential

ある変化はなかった[2.7.2.2.4.3.2 項]。グラゾプレビル+エルバスビルとロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} が AUC と比較して大幅に増加した。これは、グラゾプレビル又はグラゾプレビル+エルバスビルの併用により、全身循環血に到達する前に腸管内 BCRP を介したロスバスタチンの排出が阻害されたためと考えられる[資料5.4: 25]。ロスバスタチン濃度は、グラゾプレビル単剤よりグラゾプレビル+エルバスビルで併用した方がわずかに大きく増加したことから、グラゾプレビル及びエルバスビルとも腸管内 BCRP の阻害薬であることが支持された[図 2.7.2-36]。グラゾプレビル+エルバスビルと併用によりロスバスタチン曝露量は AUC で2.3倍、C_{max} で5.5倍に増加した[図 2.7.2-36]。このロスバスタチンの曝露量の増加の程度は、ロスバスタチンとロピナビル／リトナビルとの併用投与で報告されているロスバスタチンの曝露量の増加と同程度（AUC 2倍、C_{max} 5倍）であった[資料5.4: 35]。ロピナビル／リトナビルとの併用によりロスバスタチンの曝露量が増加するとミオパチーのリスクが高まる可能性があるため、ロスバスタチンの米国添付文書ではロピナビル／リトナビルを併用投与する際はロスバスタチンの用量を米国添付文書でのロスバスタチンの1日最大量は40 mg の1/4量に当たる10 mg の1日1回に制限するよう推奨している。よって、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではグラゾプレビル及びエルバスビルとロスバスタチンを併用投与する際はロスバスタチンを1日1回投与で最大量として10 mg を超えないよう制限した。これらの海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では10名の非日本人被験者がロスバスタチンとグラゾプレビル／エルバスビルを併用していた。これらの被験者でスタチンに関連した有害事象の報告はなかった。

グラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与時にアトルバスタチン10 mg を単回投与にて併用投与した際、アトルバスタチンの曝露量に臨床的に意味のある増加が認められた。アトルバスタチンは OATP1B、BCRP、CYP3A 及び P-gp の基質である[資料5.4: 36] [資料5.4: 26]。グラゾプレビル及びエルバスビルは OATP1B の阻害薬ではないが、いずれも腸管の BCRP の阻害薬である。またグラゾプレビルは弱い CYP3A の阻害薬であり[2.7.2.3.4.1.2 項]、エルバスビルは腸管の P-gp に対してわずかな阻害作用を有している[2.7.2.3.4.1.2 項]。グラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与時にアトルバスタチンを反復投与にて併用した際、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン／アトルバスタチン）はそれぞれ1.94（1.63, 2.33）及び4.34（3.10, 6.07）であった[図 2.7.2-36] [2.7.2.2.4.3.7 項]。したがって、グラゾプレビル＋エルバスビルと併用した際のアトルバスタチンの曝露量の増加には、グラゾプレビルによる弱い CYP3A 阻害、エルバスビルによる腸管 P-gp のわずかな阻害、グラゾプレビル及びエルバスビルの腸管の BCRP 阻害が部分的に寄与していると考えられる。グラゾプレビル+エルバスビルを反復投与にて併用した際に認められたアトルバスタチンの曝露量の増加の程度は、ホスアンプレナビルとの併用で報告されているアトルバスタチンの曝露量の増加と同程度であった[資料5.4: 37]。アトルバスタチンの米国添付文書ではホスアンプレナビルと併用する際はアトルバスタチンの用量を20 mg の1日1回に制限するよう推奨している。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では保守的に1日量10 mg までのアトルバスタチンの併用を許容しており、18名の被験者がグラゾプレビル／エルバスビルとアトルバスタチン（10～40 mg）を併用した。これら被験者でスタチンに関連した有害事象はなかった。上述のようなアトルバスタチン及びホスアンプレナビ

Confidential

ルの薬物相互作用データに基づくと、米国でのアトルバスタチンの承認用量でグラゾプレビル／エルバスビルを併用する際、アトルバスタチンの推奨用量は米国添付文書の最大臨床推奨用量である80 mg の1/4量に相当する20 mg である。

シンバスタチンは臨床試験で直接評価しなかったが、シンバスタチンはグラゾプレビル及びエルバスビルで関与が認められた代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用や誘導作用はないと考えられる[資料5.4: 38]。シンバスタチンとアトルバスタチンで関与するトランスポーター及び代謝酵素は類似している（すなわち、CYP3A、P-gp、BCRP、OATP1B の基質）。したがって、グラゾプレビル＋エルバスビルを併用した際のシンバスタチンの曝露量は、グラゾプレビル及びエルバスビルの腸管の BCRP 阻害、グラゾプレビルの CYP3A 阻害、エルバスビルの P-gp 阻害により増加する可能性がある。しかしながら、曝露量への BCRP 阻害の影響はファーマコゲノミクスデータに基づき、シンバスタチンではアトルバスタチンと比べより小さいと考えられる。BCRP の遺伝的多型は BCRP の輸送機能を低下させる。この遺伝的多型を有していない被験者での血漿中曝露量の増加はアトルバスタチンよりもシンバスタチンのアシッド体の方が小さかった[資料5.4: 26]。グラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与時にアトルバスタチンを併用した際のアトルバスタチンの1.9倍の曝露量増加は、ベラパミルと併用した際にシンバスタチンで報告されている曝露量の増加と同程度であった[資料5.4: 38]。大部分の患者でシンバスタチンの推奨最大量は40 mg であり、ベラパミルと併用する際はシンバスタチンの用量をその半量に相当する1日1回10 mg に制限すべきであるとシンバスタチンの米国添付文書に記載されている。海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、4名の患者がグラゾプレビル／エルバスビルの投与期間にシンバスタチンを20～40 mg の用量で服薬しており、これら患者でスタチンに関連した有害事象はみられなかった。

フルバスタチンは臨床試験で直接検討していないが、グラゾプレビル又はエルバスビルに関与する代謝酵素及びトランスポーターを阻害又は誘導しないと考えられる[資料5.4: 39]。フルバスタチンとロスバスタチンの間で関与するトランスポーターと代謝酵素は類似している（すなわち、OATP1B、CYP2C9及び BCRP の基質）。グラゾプレビル及びエルバスビルは CYP2C9の阻害薬ではなく、ファーマコゲノミクスデータから曝露量への BCRP 阻害の影響は、ロスバスタチンと比較してフルバスタチンの方が小さいと考えられる。BCRP の遺伝的多型は BCRP の輸送機能を低下させる。この遺伝的多型を有している被験者のロスバスタチン及びフルバスタチンの血漿中濃度は、遺伝的多型を有していない被験者の血漿中濃度のそれぞれ2.44倍及び1.72倍であった[資料5.4: 26]。グラゾプレビル＋エルバスビルの投与時にロスバスタチンを併用した際のロスバスタチンの2～3倍の曝露量増加は、シクロスポリンと併用した際にフルバスタチンで報告されている曝露量の増加より高かった。米国添付文書でのフルバスタチンの最大量は80 mg であり、シクロスポリンと併用する際のフルバスタチンの用量はその半量に相当する1日2回20 mg（1日40 mg）に制限すべきであるとフルバスタチンの米国添付文書に記載されている[資料5.4: 39]。

一方、上述のようにグラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも腸管の BCRP を阻害する可能性がある。BCRP の基質薬であると考えられるスニチニブをグラゾプレビル又はエルバスビルと併用した際、スニチニブの曝露量が増加し、スニチニブによる肝毒性や QT 間隔の延長のリスクが高まる可能性が考えられる。スニチニブをグラゾプレビル又はエルバスビルと併用する際は、

Confidential

いずれも十分注意して投与することが推奨される。

2.7.2.3.4.2.4　免疫抑制薬

シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾンなど一般的に使用される免疫抑制薬とグラゾプレビル及びエルバスビルとの薬物相互作用を臨床試験にて評価した。

Confidential

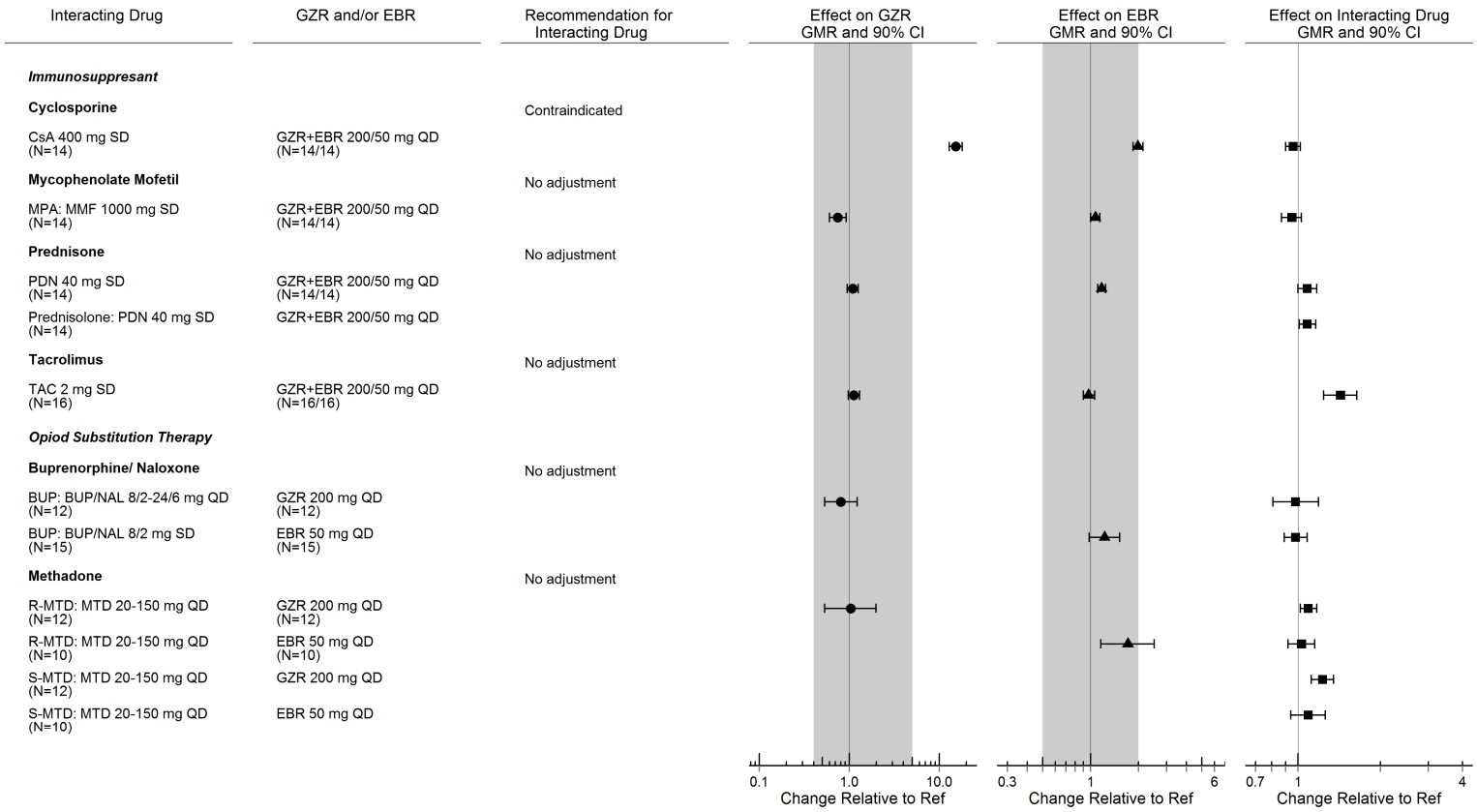


図 2.7.2-37　グラゾプレビル、エルバスビル及び免疫抑制薬又はオピオイド代替治療薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の免疫抑制薬又はオピオイド代替治療薬の推奨投与方法

Confidential

ミコフェノール酸モフェチルをグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。ミコフェノール酸モフェチルは活性部分であるミコフェノール酸のプロドラッグであり、ミコフェノール酸は CYP2C8、OATP1B 及び P-gp の基質である。グラゾプレビル+エルバスビルを反復投与し、定常状態下でミコフェノール酸モフェチルを単回投与により併用したとき、機序は不明であるが変動許容区間内のグラゾプレビルの曝露量減少が認められ、エルバスビルの薬物動態は臨床的に意味のある影響を受けなかった。よって、ミコフェノール酸モフェチルはグラゾプレビル及びエルバスビルで関与が認められている代謝酵素及びトランスポーターに対し臨床的に意味のある阻害作用や誘導作用を有していないと考えられる[資料5.4: 40] [図 2.7.2-37] [2.7.2.2.4.3.6 項]。また、グラゾプレビル+エルバスビルの併用によるミコフェノール酸の薬物動態への影響はなかった。

コルチコステロイドであるプレドニゾンをグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。プレドニゾンの活性代謝物であるプレドニゾロンはCYP3Aの基質である。グラゾプレビル+エルバスビルを反復投与し、定常状態下でプレドニゾンを単回投与により併用した際、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられず、グラゾプレビル及びエルバスビルで関与が認められている代謝酵素及びトランスポーターに対し臨床的に意味のある阻害作用や誘導作用はないと考えられる[資料5.4: 41] [図 2.7.2-37] [2.7.2.2.4.3.6 項]。また、グラゾプレビル+エルバスビルの併用によるプレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態への影響はなかった。

グラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与時にプレドニゾンを反復投与にて併用した臨床薬物相互作用試験は実施していないが、プレドニゾンを単回投与で併用した試験結果に基づくと、プレドニゾンを反復投与で併用した際に臨床的に意味のある薬物相互作用が起こることは予測されなかった。プレドニゾンのようなコルチコステロイドは反復投与により CYP3A を誘導することが知られており、誘導作用の強さは様々で、作用の程度は使用されるコルチコステロイド、その用法（投与量や投与期間）及び臨床試験で使用される基質に依存すると考えられる。CYP3A 誘導剤としてのプレドニゾンの効果は、感受性の高い CYP3A 基質であるミダゾラムを用いた臨床試験で検討されている[資料5.4: 42]。その結果、ミダゾラム2 mg 単回経口投与時の曝露量はプレドニゾン10 mg の1日1回28日間反復投与による影響を受けず、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ミダゾラム＋プレドニゾン／ミダゾラム）の報告値は1.08（0.93, 1.26）であった。10 mg の1日1回投与より高い用量のミダゾラムの薬物動態に対するプレドニゾンの影響は同試験で PBPK モデルを用いて探索的に検討されており、ミダゾラム2 mg 単回経口投与時の AUC はプレドニゾン40及び60 mg の1日1回投与により減少し、その幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.81（0.79, 0.83）及び0.75（0.72, 0.77）であった。なお、ミダゾラムはバイオアベイラビリティ及び消失に関連する初回通過効果の両方で CYP3A 代謝の寄与が高く、他の薬物よりも大きな薬物動態の影響を示す特に感受性の高い CYP3A 基質である。よって、ミダゾラムとの併用にて予測された19%～25%の AUC の減少がプレドニゾンが及ぼす CYP3A に関連した最大の影響と考えられる。グラゾプレビルとエルバスビルはいずれも CYP3A を介した酸化的代謝で一部消失されるが、プレドニゾン併用による影響はミダゾラムの併用時の影響よりも小さくなると予測され、プレドニゾン

Confidential

の併用によるグラゾプレビルとエルバスビルの曝露量の変動はグラゾプレビルとエルバスビルの変動許容区間の範囲内であると予測される。よって、プレドニゾンはグラゾプレビル＋エルバスビルと併用可能であることが支持された。

タクロリムス[資料5.4: 66]などの CYP3A 基質は、用量調整せずにグラゾプレビル+エルバスビルとの併用投与が可能である。グラゾプレビル+エルバスビルを反復投与し、定常状態下でタクロリムスを単回投与により併用したとき、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に影響はなかったが、グラゾプレビルによる弱い CYP3A 阻害作用によると考えられるタクロリムスの AUC の増加（約1.4倍に増加）がみられた[図 2.7.2-37] [2.7.2.2.4.3.6 項]。用量調整は推奨されないが、タクロリムスの曝露量の増加の程度は臨床的に重要である可能性がある。よって、グラゾプレビル＋エルバスビルとの併用療法を開始後、タクロリムスの全血中濃度、腎機能の変化及びタクロリムスに関連した有害事象の頻繁なモニタリングが推奨される。

グラゾプレビルは OATP1B の基質であるため[2.7.2.1.2.1.2 項] [2.7.2.3.4.1 項]、グラゾプレビル+エルバスビルを投与している患者にシクロスポリンなどの OATP1B 阻害薬の併用は禁忌である。シクロスポリンは CYP3A の基質で、CYP3A の弱い阻害薬であり、P-gp、BCRP 及び OATP1B の阻害薬である[資料4.3: 19] [資料5.4: 18] [資料5.4: 43]。グラゾプレビル+エルバスビルを反復投与し、定常状態下でシクロスポリンを単回投与により併用したとき、グラゾプレビルの AUC に変動許容区間を越える臨床的に意味のある増加（約15倍に増加）がみられた[2.7.2.2.4.3.6 項]。この相互作用はシクロスポリンの CYP3A 及び OATP1B 阻害作用によるものと考えられる。また、エルバスビルの AUC は約2倍に増加（90%信頼区間の上限値は2.13）しており、シクロスポリンの CYP3A 阻害作用による変動と考えられる[図 2.7.2-37]。グラゾプレビル+エルバスビルの併用によりシクロスポリンの薬物動態に意味のある変化はみられなかった。シクロスポリンの併用によりグラゾプレビル変動許容区間の曝露量に顕著な増加が認められたため、グラゾプレビル+エルバスビルを投与している患者にシクロスポリンの併用は禁忌である。

2.7.2.3.4.2.5　オピオイド代替治療薬

海外では静脈内投与による薬物使用で HCV に感染している報告がある。このような薬物依存症の治療には、オピオイド作動薬メサドン又はオピオイド部分作動薬／拮抗薬のブプレノルフィン／ナロキソンを用いた代替療法が必要となる。そのため、メサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与したときの薬物相互作用を臨床試験にて評価した。

メサドンをグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。メサドンは CYP3A の基質である[資料5.4: 44]。グラゾプレビル及びメサドンを併用して反復投与した際、グラゾプレビルの曝露量に臨床的に意味のある変化はみられなかった。また、R-メサドン及び S-メサドンの曝露量にも臨床的に意味ある増加は認められず[図 2.7.2-37] [2.7.2.2.4.1.5 項]、グラゾプレビルの CYP3A 阻害作用が弱いことと矛盾しなかった。グラゾプレビルの母集団薬物動態モデルでメサドンの併用投与の影響を評価したところ、グラゾプレビルの AUC に明らかな影響は認められなかった[資料5.3.3.5.3: PPK3] [資料5.3.3.5.1: PPK1]。

Confidential

一方、エルバスビルとメサドンを併用した際、R-メサドン及びS-メサドンの曝露量に影響はなかったが、エルバスビルの曝露量が約1.7倍に増加し、その信頼区間の上限値は約2.5倍となり、エルバスビルの変動許容区間を越えた[2.7.2.2.4.2.3 項]。しかしながら、第Ⅰ相試験で得られたこのメサドンの曝露量の幾何平均比は異なる試験の異なる被験者（メサドン使用者と健康対照被験者）での比較により算出された値であり、被験者群の間の大きなばらつきが影響し、相互作用の程度を示す真の値となっていない可能性が考えられた。より正確にエルバスビルの曝露量へのメサドンの影響を評価するために、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の各 HCV 感染患者のエルバスビルの曝露量を母集団薬物動態モデルで推定し、メサドンの使用の有無により比較した。この解析により対照集団（非アジア人、非肝硬変、非重度慢性腎臓病）とした HCV 感染患者に対し、メサドンを使用している HCV 感染患者ではエルバスビルの曝露量が約30%増加することが示され[資料5.3.3.5.4: PPK4] [資料5.3.3.5.2: PPK2]、メサドン併用によるエルバスビルの増加の程度は、エルバスビルの許容変動区間（0.5, 2.0）の範囲内であることが示された。また、エルバスビル50 mg 投与時の日本人 HCV 感染患者全体の AUC の幾何平均と比較して、エルバスビルの最高四分位では AUC の幾何平均は70%高く、メサドン併用時の約30%のエルバスビル曝露量の増加はこれよりも低かった[2.7.2.1.3.3 項]。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の ISP の患者による日本人と非日本人の安全性解析において、グラゾプレビル＋エルバスビルとメサドンの併用でこれら薬物との関連性が知られている有害事象の発現率の増加はみられなかった [2.7.4.5.3.3 項]。メサドンと併用したときのエルバスビルの曝露量増加に関する機序は明らかとなっていない。しかしながら、メサドンと併用したときのエルバスビルの曝露量の増加の程度は変動許容区間の範囲内であり、グラゾプレビル＋エルバスビルとメサドンの併用において、用量調整の必要はない。

ブプレノルフィン／ナロキソンをグラゾプレビル／エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。ブプレノルフィンは CYP3A の基質である[資料5.4: 45]。グラゾプレビル及びブプレノルフィン／ナロキソンを併用により反復投与した際、グラゾプレビル、ブプレノルフィン、活性代謝物のノルブプレノルフィン及びナロキソンの薬物動態に臨床的に意味のある影響はなかった[図 2.7.2-37] [2.7.2.2.4.1.5 項]。エルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンを併用して単回投与しても、エルバスビル、ブプレノルフィン、活性代謝物のノルブプレノルフィン及びナロキソンの薬物動態に臨床的に意味のある影響はなかった [2.7.2.2.4.2.8 項]。よって、非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではグラゾプレビル及びエルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンは併用可能とした。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データの ISP の患者による日本人及び非日本人の安全性に関する層別解析で、グラゾプレビル＋エルバスビルをメサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンと併用した際、グラゾプレビル＋エルバスビル又はオピオイド代替治療薬に関連した有害事象の発現率は上昇しないことが示された[2.7.4.5.3.3 項]。MK-5172-058試験では、メサドン及びブプレノルフィンは使用禁止した。

2.7.2.3.4.2.6　　経口避妊薬

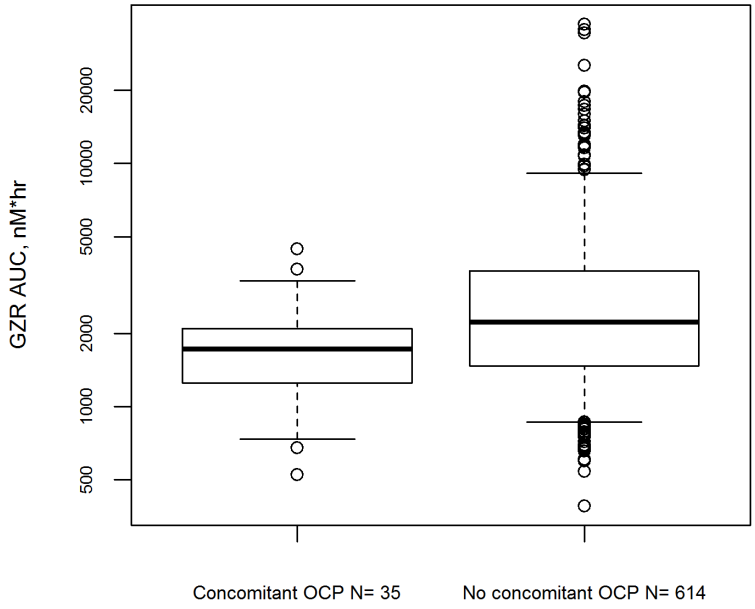
妊娠可能な女性は HCV 感染患者において代表的な集団であるため、代表的な経口避妊薬とグ

Confidential

ラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与したときの薬物相互作用を臨床試験にて評価した。経口避妊薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。グラゾプレビル又はエルバスビルの [redacted]（エチニルエストラジオール0.03 mg／レボノルゲストレル0.15 mg）に対する影響を臨床薬物相互作用試験で評価した[2.7.2.2.4.1.8 項] [2.7.2.2.4.2.5 項]。グラゾプレビル又はエルバスビルを反復投与し、定常状態下で [redacted] を単回投与にて併用したとき、経口避妊薬の有効成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられず、AUC 及び C_{max} ともに1.25倍未満の増加が認められた[図 2.7.2-39]。

グラゾプレビル、エルバスビル、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの既知の代謝特性に基づき、避妊薬はグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に影響しないと考えられたため、グラゾプレビル又はエルバスビルの血漿中薬物動態は第 I 相試験では検討しなかった。経口避妊薬との薬物相互作用試験（MK-5172-046及び MK-8742-013試験）の結果から、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で避妊薬の使用を制限していない。経口避妊薬を併用した又は併用しなかった ISP の女性患者でグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を母集団薬物動態解析で検討した。経口避妊薬を併用した35名の女性患者のグラゾプレビルの AUC の中央値は、経口避妊薬を併用しなかった614名の女性患者よりわずかに低いが、これら女性集団間で個別値の分布は重なっていた[図 2.7.2-38]。この比較から、検討した女性において経口避妊薬の併用投与により、グラゾプレビルの血漿中曝露量は増加しなかったことが示唆された。

Confidential



箱は25～75パーセンタイル、箱の中の線は中央値、ひげは5及び95パーセンタイルを示す。

図 2.7.2-38　経口避妊薬を併用した HCV 感染女性患者及び併用しなかった HCV 感染女性患者のグラゾプレビル 100 mg 投与時の定常状態での $AUC_{0\text{-}24hr}$ の分布（ISP）

また、ISP の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の患者で経口避妊薬をグラゾプレビル及びエルバスビルと併用した女性被験者及び併用しなかった女性被験者で認められた有害事象を[2.7.4.5.3.3 項]でまとめた。有害事象、副作用、重篤な有害事象及び有害事象による試験中止の頻度に明らかな違いはなかった。これらの解析から経口避妊薬とグラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与によって、有害事象や肝機能異常の発現率は増加しないことが示された。

Confidential

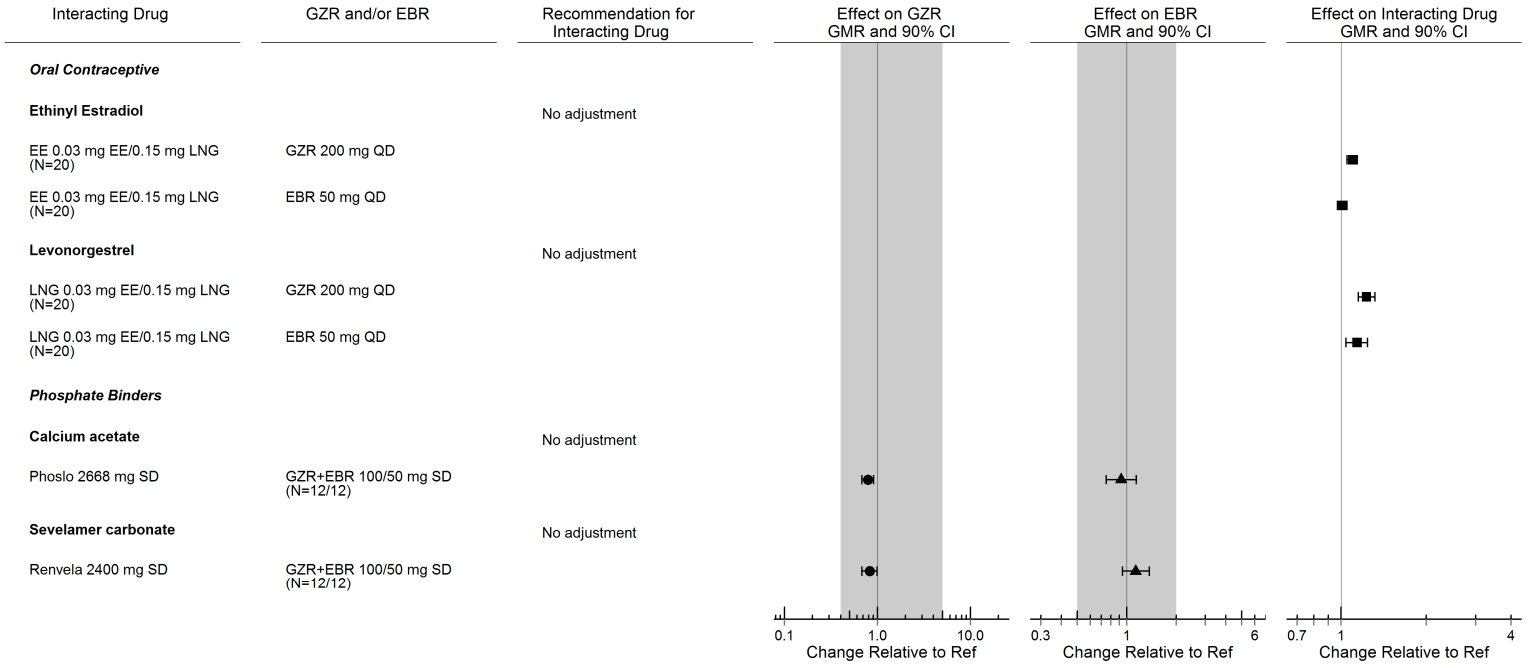


図 2.7.2-39　グラゾプレビル、エルバスビル及び経口避妊薬又はリン吸着薬の AUC に対する併用による影響、並びに併用時の経口避妊薬又はリン吸着薬の推奨投与方法

Confidential

2.7.2.3.4.2.7　　リン吸着薬

重度腎機能障害患者の多くは、高リン血症のための食事とともに、セベラマー塩酸塩及び酢酸カルシウムなどのリン吸着薬を服用している。そのため、代表的なリン吸着薬とグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与したときの薬物相互作用を臨床試験にて評価した。

セベラマー塩酸塩及び酢酸カルシウムなどのリン吸着薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与する際に用量調整は必要ない。グラゾプレビル+エルバスビルとセベラマー塩酸塩又は酢酸カルシウムを同時併用で単回投与するか、又はリン吸着薬の単回投与の1時間後にグラゾプレビル+エルバスビルを単回投与したとき、いずれにおいてもグラゾプレビル+エルバスビルに対して臨床的に意味のある影響はなかった[図 2.7.2-39] [2.7.2.2.4.3.3 項]。グラゾプレビル+エルバスビルとリン吸着薬を時間差で併用投与した際はグラゾプレビルの曝露量が減少し、同時併用投与した際はエルバスビルの曝露量が減少したが、いずれもグラゾプレビル及びエルバスビルの変動許容区間の下限値（それぞれ0.4及び0.5）を上回っていた。重度慢性腎臓病を有する非日本人 HCV 感染患者を対象とした MK-5172-052試験を開始したとき、グラゾプレビル+エルバスビル及びリン吸着薬の臨床薬物相互作用のデータは得られていなかった。そのため、これらの試験ではグラゾプレビル+エルバスビル及びリン吸着薬の併用に対しては時間差投与を設定した。しかし、臨床薬物相互作用試験で、同時併用投与及び時間差併用投与のいずれによっても臨床的に意味のある相互作用は示されなかったため、リン吸着薬とグラゾプレビル+エルバスビルは服薬のタイミングに関係なく慢性腎臓病の HCV 感染患者に併用投与することができる。

2.7.2.3.4.2.8　　胃酸抑制薬

胃酸抑制薬（H_2受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び制酸薬など）は一般的に使用される薬物であるため、代表的な胃酸抑制薬（ファモチジン、Pantoprazole など）とグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与したときの薬物相互作用を臨床試験にて評価した。その結果、グラゾプレビル／エルバスビル配合剤と胃酸抑制薬を併用投与しても、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられず、胃酸抑制薬とグラゾプレビル+エルバスビルの併用投与は可能であることが示された。よって、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験でグラゾプレビル及びエルバスビルと胃酸抑制薬は併用可能とした。本試験の詳細は[2.7.1.3.3.2 項]を参照のこと。

2.7.2.4　　特別な試験

特殊な試験は実施しなかった。

2.7.2.5　　考察及び結論

グラゾプレビル及びエルバスビルの臨床薬理学的特徴を詳細に評価した。主な結論を以下にまとめる。

- 日本人及び非日本人の後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた用量反応の関係、並びに日本人及び非日本人の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた有効性及び安全性の曝露－応答

Confidential

解析の結果は、臨床推奨用量として選択したグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg が日本人 HCV 感染患者において最大の有効性と許容可能な安全性を示す用量であることを強く支持するものであった。また、国内 MK-5172-058試験の第Ⅲ相パートでは臨床推奨用量が優れた有効性を示す確証的なデータと良好なリスク・ベネフィットプロファイルが得られた。

- HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg を投与したときと臨床的に同程度の有効性と許容可能な安全性を示す日本人 HCV 感染患者での AUC の相対的変化の範囲（変動許容区間）を確立した。その範囲はグラゾプレビルでは（0.4，5.0）、エルバスビルでは（0.5，2.0）である。この範囲内に入る内因性及び外因性要因は臨床的に重要ではないと判断でき、その場合には当該要因によって用法用量を変更する必要はないと考える。
- グラゾプレビルの薬物動態及び ADME の結論
  - 日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの曝露量は日本人健康被験者より高く、同様の傾向が非日本人の HCV 感染患者と健康被験者間でも認められた。これら集団間でグラゾプレビルの曝露量は異なっていたが、ADME の特性は集団間で基本的に類似しており、非日本人 HCV 非感染被験者における薬物動態データの解釈を日本人 HCV 感染患者に適用する妥当性が示された。
  - グラゾプレビルは T_{max} の中央値は約2時間であり、用量25～200 mg での経口バイオアベイラビリティは10%～40%と推定された。グラゾプレビルは CYP3A によって代謝され、未変化体及び酸化代謝物として主に糞中に排泄された。グラゾプレビルの終末相における見かけの消失半減期の平均値は約25～30時間であった。
  - グラゾプレビルは肝取込みトランスポーターOATP1B の基質で、主に肝臓に分布すると考えられる。ヒト血漿蛋白結合率は98.8%と高く、赤血球にはあまり移行しなかった。
  - グラゾプレビルの薬物動態は非線形で、用量及び時間に依存的であった。グラゾプレビルの曝露量は10～800 mg の範囲で用量比を上回って増加した。グラゾプレビル100 mg の1日1回投与では概して5日以内に定常状態に到達する。
- エルバスビルの薬物動態及び ADME の結論
  - 日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの曝露量は日本人健康被験者と同程度であり、非日本人 HCV 感染患者と非日本人健康被験者間でも同様であった。日本人被験者でのエルバスビルの曝露量は非日本人被験者よりも高かった。これら集団間でエルバスビルの曝露量は異なっていたが、ADME の特性は集団間で基本的に類似しており、非日本人 HCV 非感染被験者における薬物動態データの解釈を日本人 HCV 感染患者に適用する妥当性が示された。
  - エルバスビルの T_{max} 中央値は約4時間であり、エルバスビル50 mg 投与時の経口バイオアベイラビリティは約32%と推定された。エルバスビルは CYP3A によって代謝され、未変化体及び酸化代謝物として主に糞中に排泄された。HCV 感染患者において終末相での見かけの消失半減期の平均値は約24時間であった。

Confidential

- ➢ エルバスビルは in vitro で OATP1B の基質ではなく、肝臓を含め広範な組織に分布すると考えられる。ヒト血漿蛋白結合率は>99.9%と高く、赤血球にはあまり移行しなかった。
- ➢ エルバスビルの薬物動態は線形で非時間依存的であった。エルバスビルの曝露量は 100 mg までほぼ用量比例性を示した。エルバスビル50 mg の1日1回投与では概して4日以内に定常状態に到達する。

- 人種、年齢、性別、体重／BMI、腎機能障害及び軽度肝機能障害などほとんどの内因性要因に対し、グラゾプレビル+エルバスビルの用量調整の必要はない。また、透析実施中の患者に対しても、グラゾプレビル+エルバスビルの用量調整は必要ない。中等度及び重度肝機能障害の HCV 感染患者にはグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg の併用は禁忌である。
- Thorough QT/QTc 試験において、治療用量を超えるグラゾプレビル（1600 mg）及びエルバスビル（700 mg）を単回投与しても、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった。
- 外因性要因の結論
  - ➢ グラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも CYP3A 及び P-gp の基質であるが、両薬物の吸収における腸管での P-gp の関与はわずかであると考えられる。強力又は中程度の CYP3A 誘導薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用するとグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は減少し、治療効果を減弱させると考えられる。強力な CYP3A 誘導薬及びエファビレンツとグラゾプレビル+エルバスビルの併用は禁忌であり、中程度の CYP3A 誘導薬とグラゾプレビル+エルバスビルの併用は推奨されない。また、強力な CYP3A 阻害薬をグラゾプレビル+エルバスビルと併用投与するとグラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量は増加すると考えられる。ケトコナゾールのような特定の強力な CYP3A 阻害薬との併用は推奨されない。
  - ➢ グラゾプレビルは OATP1B の基質である。OATP1B 阻害薬（リファンピシン、シクロスポリン、HIV プロテアーゼ阻害薬など）をグラゾプレビル+エルバスビルと併用するとグラゾプレビルの曝露量は顕著に増加すると考えられるため、これらの併用は禁忌である。
  - ➢ グラゾプレビル及びエルバスビルは、臨床用量で CYP3A 以外の主な CYP 分子種、UGT1A1、CES1、CES2、CatA、OATP1B、OAT1、OAT3及び OCT2の阻害薬ではなく（エルバスビルは CYP3A の阻害薬でもない）、CYP3A4、CYP1A2及び CYP2B6の誘導薬でもない。これらの代謝酵素／トランスポーターの基質となる薬物は用量調整なしにグラゾプレビル+エルバスビルと併用することができる。
  - ➢ グラゾプレビルは弱い CYP3A 阻害薬で、グラゾプレビルとの併用によりタクロリムスの血漿中曝露量は増加した。
  - ➢ エルバスビルはヒト腸管内で P-gp をほとんど阻害せず、ジゴキシン（P-gp 基質）の曝露量に臨床的に意味のある増加を引き起こさなかったため、P-gp 基質を用量調整な

Confidential

しにグラゾプレビル+エルバスビルと併用することができる。

- グラゾプレビル及びエルバスビルは腸管内の濃度レベルでは BCRP を阻害し、スニチニブのような BCRP の基質となる薬物と併用すると、その曝露量を増加させる可能性がある。
- グラゾプレビル+エルバスビルは、ラミブジン、エムトリシタビン、アバカビル、エンテカビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラルテグラビル、ドルテグラビル及びリルピビリンなど抗 HIV 薬又は抗 HBV 薬と併用投与することが可能である。エファビレンツや HIV プロテアーゼ阻害薬とグラゾプレビル+エルバスビルの併用投与は禁忌である。また、グラゾプレビル+エルバスビルは、エトラビリン及びエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩又はテノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合剤との併用は推奨されない。
- メサドン及びブプレノルフィン／ナロキソンによるオピオイド代替治療薬は用量調整なしにグラゾプレビル+エルバスビルと併用可能である。
- HMA-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチン及びピタバスタチンは用量調整なしにグラゾプレビル+エルバスビルと併用可能である。アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン及びシンバスタチンはグラゾプレビル+エルバスビルと併用可能だが、これらのスタチン系薬物の曝露量が増加する可能性がある。
- 免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル及びプレドニゾンは、用量調整なしにグラゾプレビル+エルバスビルと併用可能である。グラゾプレビル+エルバスビルの併用によりタクロリムスの血漿中曝露量は増加した。グラゾプレビル+エルバスビルをタクロリムスとの併用開始後はタクロリムスの全血中濃度、腎機能変化、及びタクロリムスに関連した有害事象について頻繁にモニタリングすること。また、シクロスポリンとグラゾプレビル+エルバスビルの併用は禁忌である
- 胃酸抑制薬、経口避妊薬及びリン吸着薬は特に制限なくグラゾプレビル+エルバスビルと併用可能である。

Confidential

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
生物薬剤学的試験				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ試験報告書				
MK-5172-027	グラゾプレビルの薬物動態に対するファモチジン及び高脂肪食の影響	ファモチジン併用、非併用（空腹時、食後） グラゾプレビル100 mg	単回投与	10/10
MK-5172-040	グラゾプレビルの単回、反復、マイクロドーズの単回投与による絶対バイオアベイラビリティ	経口投与：グラゾプレビル25 mg, 200 mg 静脈内投与：[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズ（100 µg）	単回及び反復投与、マイクロドーズの単回投与	6/6
MK-5172-069	グラゾプレビル／エルバスビル配合剤の薬物動態に対する食事の影響	空腹時、食後 グラゾプレビル100 mg /エルバスビル50 mg FDC	各投与期に単回投与	26/25
MK-5172-072	グラゾプレビル／エルバスビル配合剤の薬物動態に対するファモチジン及びPantoprazole の影響	グラゾプレビル100 mg/エルバスビル50 mg 配合剤	単回投与	16/12
MK-5172-078	日本人健康被験者におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に対する食事の影響	空腹時、食後 グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg	単回投与	30/29
MK-8742-005	エルバスビルの薬物動態に対するファモチジンの影響	ファモチジン併用、非併用 エルバスビル100 mg	単回投与	10/10
MK-8742-018	エルバスビルの薬物動態に対する食事の影響	空腹時、食後 エルバスビル50mg	単回投与	14/12
MK-8742-020	エルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ試験	経口投与：エルバスビル50 mg 静脈内投与：[^{13}C, ^{15}N]エルバスビルのマイクロドーズ（100 µg）	各処置を単回投与	6/6

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
5.3.1.2 バイオアベイラビリティ比較／同等性試験				
MK-5172-002	グラゾプレビルの製剤のバイオアベイラビリティ比較	グラゾプレビル600 mg FFP 製剤、製剤002～004	単回投与	24/24
MK-5172-008	2種のグラゾプレビル錠剤のバイオアベイラビリティ比較	グラゾプレビル600 mg FFP 製剤、製剤005及び006	各投与期に単回投与	27/26
MK-5172-045	2種のエルバスビル錠剤及び1種のグラゾプレビル／エルバスビル配合剤のバイオアベイラビリティ比較	グループ1～3:グラゾプレビル100 mg（FFP 製剤） グループ1:ファモチジン併用、非併用 エルバスビル50 mg（PMF1製剤） グループ2:ファモチジン併用、非併用 エルバスビル50 mg（PMF2製剤） グループ3:グラゾプレビル100 mg /エルバスビル50 mg（FDC1製剤） 対照: グループ1～3: グラゾプレビル100 mg（FFP 製剤）及びエルバスビル50 mg（FFP 製剤）	各群3投与期にそれぞれ単回投与	グループ1: 13/12 グループ2: 12/12 グループ3: 25/25
MK-5172-055	グラゾプレビル／エルバスビル配合剤のバイオアベイラビリティ比較	グラゾプレビル100 mg /エルバスビル50 mg（FDC 製剤） グラゾプレビル100 mg（FFP 製剤） エルバスビル50 mg（PMF2製剤）	各投与期に単回投与	25/25
MK-5172-080	グラゾプレビルのバイオアベイラビリティ比較	50 mg MK-5172 標準製剤（PMF1製剤） 50 mg MK-5172 高溶出率製剤（PMF1製剤） 50 mg MK-5172 低溶出率製剤（PMF1製剤）	各処置を単回投与	24/24

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
5.3.3.1 健康被験者における薬物動態及び初期の忍容性試験報告書				
MK-5172-001	グラゾプレビルの単回及び反復投与試験	パート1:グラゾプレビル2～1600 mg パート2:グラゾプレビル100～1000 mg パート3:ケトコナゾール併用、非併用グラゾプレビル100 mg	パート1: 単回投与 パート2: 10日間 パート3: 単回投与	パート1: 25/24 パート2: 41/40 パート3: 10/10
MK-5172-007	[^{14}C]グラゾプレビルの吸収、代謝及び排泄	実投与量: 186～188 mg [195～197 μCi]	単回投与	6/6
MK-5172-009	日本人健康被験者におけるグラゾプレビルの薬物動態試験	グラゾプレビル100, 400, 800, 1200 mg	単回投与：100, 400, 800, 1200 mg 反復投与 : 400, 800 mg 10日間	17/16
MK-7009-050	日本人健康被験者におけるエルバスビルの薬物動態	パート1:エルバスビル10, 50, 100 mg パート2:エルバスビル50 mg（一部でバニプレビルを投与）	パート1: 単回投与 パート2: 10日間	パート1: 8/7 パート2: 8/8
MK-8742-001	エルバスビルの単回及び反復投与試験	パート1:エルバスビル5～400 mg パート2:エルバスビル10～200 mg	パート1: 単回投与 パート2: 10日間	パート1: 16/16 パート2: 32/32
MK-8742-006	エルバスビルの投与期間延長試験	エルバスビル50 mg	28日間	25/24
MK-8742-014	[^{14}C]エルバスビルの吸収、代謝及び排泄	実投与量: 50.3～51.4 mg [202～206 μCi]	単回投与	6/6
5.3.3.2 患者における薬物動態及び初期の忍容性試験報告書				
MK-5172-004	HCV 感染患者におけるグラゾプレビルの反復投与	グラゾプレビル10～800 mg	7日間	91/89
MK-8742-002	男性 HCV 感染患者におけるエルバスビルの反復投与 パート1: GT1 (GT1a 又は GT1b) HCV パート2: GT3 HCV パート3: GT1a HCV	パート1:エルバスビル5～50 mg パート2:エルバスビル10～100 mg パート3:エルバスビル10～50 mg	パート1:5日間 パート2: 5日間 パート3: 5日間	パート1:18/18 パート2:18/18 パート3:12/12

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
5.3.3.3 内因性要因による薬物動態試験報告書				
MK-5172-013	肝機能障害のある被験者におけるグラゾプレビルの薬物動態 パート1:軽度（Child-Pugh 5-6） パート2:中等度（Child-Pugh 7-9） パート3:重度（Child-Pugh 10-15） パート1～3:健康	パート1:グラゾプレビル200 mg パート2:グラゾプレビル100 mg パート3:グラゾプレビル50 mg	10日間	パート1: 8/8（軽度） パート2: 9/8（中等度） パート3: 8/7（重度） パート1～3: 25/25（健康）
MK-5172-014	健康高齢男性及び女性におけるグラゾプレビルの薬物動態	グラゾプレビル400 mg	7日間	16/16
MK-5172-042	中国人におけるグラゾプレビルの薬物動態	グラゾプレビル100 mg 又は グラゾプレビル200 mg	10日間 10日間	8/8 9/8
MK-5172-050	腎機能障害のある被験者におけるグラゾプレビルの薬物動態	グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg	10日間	ESRD:8/8 重度:8/8 健康:8/8
MK-8742-004	健康高齢男性及び女性におけるエルバスビルの薬物動態	エルバスビル100 mg	単回投与	36/35
MK-8742-009	肝機能障害のある被験者におけるエルバスビルの薬物動態 パート1:軽度（Child-Pugh 5-6） パート2:中等度（Child-Pugh 7-9） パート3:重度（Child-Pugh 10-15） パート4:健康	エルバスビル50 mg	単回投与	パート1: 8/8 パート2: 11/10 パート3: 7/7 パート4: 8/8

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
5.3.3.4 外因性要因による薬物動態試験報告書				
MK-5172-006	グラゾプレビルとリトナビルの薬物相互作用	リトナビル併用、非併用 グラゾプレビル200 mg	単回投与	10/10
MK-5172-023†	グラゾプレビルと GS-5885の薬物相互作用	GS-5885併用、非併用 グラゾプレビル400 mg	7日間	20/17
MK-5172-026	グラゾプレビルとラルテグラビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の薬物相互作用	各併用薬併用、非併用 パート1: グラゾプレビル200 mg パート2: グラゾプレビル200 mg	パート1: 7～10日間 パート2: 7日間	パート1: 12 パート2: 11
MK-5172-029	グラゾプレビルとロピナビル／リトナビル、アタザナビル／リトナビル、ダルナビル／リトナビルの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	1期及び2期:7日間	パート1:13/11 パート2:13/13 パート3:13/11
MK-5172-030	グラゾプレビルとメサドン、ブプレノルフィン／ナロキソンの薬物相互作用	パネル A: グラゾプレビル200 mg パネル B: グラゾプレビル200 mg	パネル A: 10日間 パネル B: 10日間	パネル A: 12/12 パネル B: 12/12
MK-5172-031	グラゾプレビルとリファンピシン、エファビレンツの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	リファンピシン、エファビレンツの併用、非併用により単回又は最長14日間反復投与	パート1: 12/11 パート2: 12/11
MK-5172-032	グラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン、プラバスタチンの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	パート1: 7日間 パート2: 8日間 パート3: 9日間	パート1: 11/10 パート2: 9/9 パート3: 9/9
MK-5172-036†	グラゾプレビルと BMS-790052の薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	単剤7日間、 BMS-790052との併用8日間	14/11
MK-5172-046	グラゾプレビルと経口避妊薬の薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	10日間	20/20

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
MK-5172-053	グラゾプレビル及びエルバスビルとリルピビリンの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル50 mg	8～9日間	20/18
MK-5172-054	グラゾプレビル及びエルバスビルとロスバスタチン、プラバスタチンの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル50 mg	パート1: 9～11日間 パート2: 9日間	パート1: 12/11 パート2: 12/12
MK-5172-056	グラゾプレビル及びエルバスビルとリン吸着薬の薬物相互作用	グラゾプレビル100 mg エルバスビル50 mg	単回投与	パート1: 12/11 パート2: 12/11
MK-5172-057	グラゾプレビル及びエルバスビルとドルテグラビルの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル50 mg	11日間	12/12
MK-5172-063	グラゾプレビル及びエルバスビルとソホスブビルの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル50 mg	15日間	16/16
MK-5172-070	グラゾプレビルとモンテルカストの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	10日間	23/22
MK-5172-073	グラゾプレビル及びエルバスビルとシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾンの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル50 mg	パート1: 13日間 パート2: 16日間 パート3: 14日間 パート4: 11日間	パート1: 14/13 パート2: 16/16 パート3: 14/14 パート4: 14/14
MK-5172-076	グラゾプレビル及びエルバスビルとアトルバスタチンの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル50 mg	13日間	16/16

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
MK-5172-081	グラゾプレビル、エルバスビル及びテノホビル又はエルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビルの薬物相互作用	グラゾプレビル100 mg エルバスビル50 mg	パート1: 12日間 パート2: 10日間	パート1: 14/13 パート2: 22/21
MK-8742-003	エルバスビルとケトコナゾールの薬物相互作用	エルバスビル50 mg	単回投与	10/8
MK-8742-008	エルバスビルとグラゾプレビルの薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg エルバスビル20 mg	7～8日間	10/10
MK-8742-010	エルバスビルとメサドンの薬物相互作用	エルバスビル50 mg	10日間	10/10
MK-8742-011	エルバスビルとリファンピシンの薬物相互作用	エルバスビル50 mg	単回投与	14/13
MK-8742-013	エルバスビルと経口避妊薬の薬物相互作用	エルバスビル50 mg	13日間	20/20
MK-8742-016	エルバスビルとテノホビル、エファビレンツ、ラルテグラビルの薬物相互作用	パート1～3:エルバスビル50 mg	パート1: 7～8日間 パート2:単回投与 パート3: 8日間	パート1:10/10 パート2:10/10 パート3:10/7
MK-8742-017	エルバスビルとアタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル、ダルナビル／リトナビルの薬物相互作用	エルバスビル50 mg	7日間	パート1:10/7 パート2: 10/9 パート3: 10/7
MK-8742-021	エルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンの薬物相互作用	エルバスビル50 mg	単回投与	16/13
MK-8742-023	エルバスビルとジゴキシンの薬物相互作用	エルバスビル50 mg	14日間	18/18
MK-2748-004†	エルバスビルと MK-2748の薬物相互作用	エルバスビル50 mg	単剤及び MK-2748併用7日間	12/12

Confidential

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験番号	試験内容	検討したグラゾプレビル／エルバスビルの用法用量	投与期間	被験者数（登録／完了）
MK-3682-007†	グラゾプレビル、エルバスビル及びIDX21437の薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg	IDX21437併用、非併用10日間	18/16
MK-3682-008†	グラゾプレビル、MK-8408及び IDX21437の薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	IDX21437及びMK-8408併用、非併用7日間	18/17
MK-8325-015†	グラゾプレビルと MK-8325の薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	7日間（第2期で試験中止）	10/0
MK-8408-004†	グラゾプレビルと MK-8408の薬物相互作用	グラゾプレビル200 mg	1期単剤7日間及びMK-8408と併用10日間	16/16
5.3.4.1 健康被験者における薬力学的及び薬物動態／薬力学的試験報告書				
MK-5172-049	グラゾプレビルの Thorough QT/QTc 試験	グラゾプレビル1600 mg	単回投与	41/39
MK-8742-015	エルバスビルの Thorough QT/QTc 試験	パート1: エルバスビル200, 400, 800 mg パート2: エルバスビル700 mg（パート1で決定）	単回投与	パート1: 11/8 パート2: 42/36
† 申請には含まれていない7試験である。				

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-001	To evaluate GZR plasma PK in healthy subjects in the fasted state and following a standard high-fat breakfast. To assess the effect of ketoconazole on the PK profile of GZR	Double-blind, randomized, partial fixed-sequence	25 mg GZR	GZR	1	6	0.00284 (0.00152, 0.00532)	2.53 (2.00, 6.00)	-	-	-	-	-	-	-
			50 mg GZR, fasted	GZR	1	6	0.0101 (0.00556, 0.0184)	2.00 (1.00, 4.00)	0.278 (0.161, 0.479)	inf	36.39 (21.56)	-	-	-	-
			50 mg GZR, fed	GZR	1	6	0.0120 (0.00662, 0.0219)	3.00 (1.00, 32.00)	0.293 (0.145, 0.594)	inf	42.91 (30.24)[a]	1.19 (0.69, 2.04)	1.06 (0.58, 1.93)	inf	Fed/Fasted
			100 mg GZR	GZR	1	6	0.0270 (0.0143, 0.0507)	3.50 (2.00, 6.00)	0.607 (0.334, 1.10)	inf	28.08 (26.75)	-	-	-	-
			200 mg GZR	GZR	1	6	0.0712 (0.0393, 0.129)	4.00 (2.00, 6.00)	1.28 (0.740, 2.20)	inf	26.57 (23.41)	-	-	-	-
			400 mg GZR	GZR	1	6	0.410 (0.219, 0.769)	4.00 (2.00, 5.95)	2.64 (1.47, 4.76)	inf	20.81 (19.09)	-	-	-	-
			800 mg GZR	GZR	1	6	4.10 (2.18, 7.70)	4.00 (2.00, 6.00)	15.8 (8.69, 28.6)	inf	19.45 (26.73)	-	-	-	-
			1200 mg GZR	GZR	1	12	5.45 (3.48, 8.52)	4.00 (2.00, 6.00)	26.3 (17.3, 39.9)	inf	17.00 (16.40)	-	-	-	-
			1600 mg GZR	GZR	1	6	9.93 (5.40, 18.3)	4.00 (2.00, 6.00)	52.0 (29.8, 90.9)	inf	16.59 (31.85)	-	-	-	-
			100 mg GZR QD	GZR	1	6	0.0244 (0.0126, 0.0474)	3.00 (2.00, 4.00)	0.238 (0.136, 0.417)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	6	0.0739 (0.0381, 0.143)	4.00 (3.00, 6.00)	0.713 (0.407, 1.25)	24	24.65 (12.75)	3.02 (1.77, 5.14)	3.00 (1.87, 4.80)	24	Day 10/Day 1

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-001	To evaluate GZR plasma PK in healthy subjects in the fasted state and following a standard high-fat breakfast. To assess the effect of ketoconazole on the PK profile of GZR	Double-blind, randomized, partial fixed-sequence	200 mg GZR QD	GZR	1	6	0.0910 (0.0469, 0.176)	4.00 (2.00, 6.00)	0.646 (0.369, 1.13)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	6	0.470 (0.243, 0.911)	4.00 (2.00, 4.00)	2.12 (1.21, 3.72)	24	20.86 (20.17)	5.17 (3.03, 8.80)	3.28 (2.05, 5.26)	24	Day 10/Day 1
			400 mg GZR QD	GZR	1	6	0.410 (0.212, 0.795)	3.50 (3.00, 6.00)	1.86 (1.06, 3.26)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	6	1.83 (0.946, 3.56)	3.00 (2.00, 4.00)	6.49 (3.71, 11.4)	24	21.08 (14.87)	4.47 (2.63, 7.61)	3.49 (2.18, 5.59)	24	Day 10/Day 1
			700 mg GZR QD	GZR	1	6	3.81 (1.97, 7.39)	3.00 (2.00, 4.00)	15.3 (8.74, 26.8)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	6	5.68 (2.93, 11.0)	2.00 (2.00, 4.00)	23.1 (13.2, 40.5)	24	18.06 (35.60)	1.49 (0.87, 2.54)	1.51 (0.94, 2.42)	24	Day 10/Day 1
			1000 mg GZR QD	GZR	1	6	5.79 (2.99, 11.2)	4.00 (2.00, 6.00)	19.7 (11.2, 34.4)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	6	8.14 (4.20, 15.8)	3.00 (2.00, 4.00)	33.6 (19.2, 58.8)	24	16.88 (17.15)	1.41 (0.83, 2.40)	1.71 (1.06, 2.73)	24	Day 10/Day 1
			100 mg GZR	GZR	1	8	0.0170 (0.0112, 0.0257)	3.00 (1.00, 6.00)	0.511 (0.381, 0.686) [b]	inf	38.84 (14.51) [b]	-	-	-	-
			100 mg GZR SD + 400 mg KCZ QD	GZR	2	8	0.0192 (0.0127, 0.0291)	2.00 (1.00, 48.00)	1.54 (1.16, 2.05)	inf	67.90 (26.34)	1.13 (0.77, 1.67)	3.02 (2.42, 3.76)	inf	GZR + KCZ /GZR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-004	To evaluate GZR plasma PK in HCV-infected patients	Double-blind, randomized	10 mg GZR QD	GZR	1	5	0.00136 (0.000672, 0.00274)	4.00 (2.02, 6.00)	0.0159 (0.00804, 0.0313)	24	-	-	-	-	-
			10 mg GZR QD	GZR	7	5	0.00377 (0.00186, 0.00761)	2.00 (2.00, 12.00)	0.0628 (0.0318, 0.124)	24	46.19 (36.50)	2.77 (1.56, 4.93)	3.96 (2.50, 6.25)	24	Day 7/Day 1
			30 mg GZR QD	GZR	1	5	0.0161 (0.00796, 0.0325)	2.00 (1.00, 3.00)	0.0770 (0.0390, 0.152)	24	-	-	-	-	-
			30 mg GZR QD	GZR	7	5	0.0235 (0.0116, 0.0474)	2.00 (0.50, 3.00)	0.260 (0.132, 0.513)	24	45.31 (26.35)	1.46 (0.82, 2.59)	3.37 (2.14, 5.33)	24	Day 7/Day 1
			50 mg GZR QD	GZR	1	6	0.0134 (0.00704, 0.0254)	2.00 (1.00, 2.00)	0.134 (0.0679, 0.265)	24	-	-	-	-	-
			50 mg GZR QD	GZR	7	5	0.043 (0.0216, 0.0855)	2.00 (0.50, 3.00)	0.419 (0.212, 0.827)	24	37.62 (38.09)	3.22 (1.83, 5.65)	3.12 (1.98, 4.93)	24	Day 7/Day 1
			100 mg GZR QD	GZR	1	10	0.0842 (0.0512, 0.138)	2.50 (1.00, 4.00)	0.492 (0.304, 0.796)	24	-	-	-	-	-
			100 mg GZR QD	GZR	7	10	0.141 (0.0859, 0.232)	2.50 (1.00, 4.03)	1.16 (0.716, 1.87)	24	31.37 (33.71)	1.68 (1.12, 2.52)	2.36 (1.70, 3.25)	24	Day 7/Day 1
			200 mg GZR QD	GZR	1	10	0.161 (0.0978, 0.264)	2.50 (1.00, 4.00)	0.965 (0.596, 1.56)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR QD	GZR	7	10	0.684 (0.416, 1.12)	2.50 (1.00, 4.00)	3.21 (1.98, 5.19)	24	30.12 (30.91)	4.25 (2.83, 6.38)	3.33 (2.41, 4.60)	24	Day 7/Day 1
			400 mg GZR QD	GZR	1	10	1.68 (1.02, 2.76)	3.00 (2.00, 6.00)	8.04 (4.97, 13.0)	24	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-004	To evaluate GZR plasma PK in HCV-infected patients	Double-blind, randomized	400 mg GZR QD	GZR	7	10	3.38 (2.06, 5.56)	3.00 (2.00, 8.00)	18.2 (11.2, 29.4)	24	31.42 (24.60)	2.02 (1.34, 3.03)	2.26 (1.64, 3.13)	24	Day 7/Day 1
			600 mg GZR QD	GZR	1	10	3.18 (1.93, 5.23)	3.00 (1.00, 4.00)	17.2 (10.6, 27.8)	24	-	-	-	-	-
			600 mg GZR QD	GZR	7	10	7.69 (4.68, 12.6)	3.00 (2.00, 4.00)	41.9 (25.9, 67.7)	24	26.71 (36.34)	2.42 (1.61, 3.63)	2.44 (1.76, 3.37)	24	Day 7/Day 1
			800 mg GZR QD	GZR	1	20	5.85 (4.11, 8.31)	4.00 (3.00, 8.00)	31.7 (22.6, 44.6)	24	-	-	-	-	-
			800 mg GZR QD	GZR	7	18	11.3 (7.81, 16.2)	4.00 (2.00, 6.00)	72.5 (51.1, 103)	24	30.56 (25.01)	1.92 (1.43, 2.60)	2.29 (1.80, 2.90)	24	Day 7/Day 1
MK-5172-006	To assess the effect of RTV on GZR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR SD	GZR	1	10	0.202 (0.115, 0.355)	4.00 (1.00, 6.00)	1.50 (1.03 2.19)	inf	29.78 (24.53)	-	-	-	-
			200 mg GZR SD + 100 mg RTV BID	GZR	15	10	0.232 (0.132, 0.407)	4.00 (1.50, 6.00)	3.05 (2.09, 4.44)	inf	42.02 (21.24)	1.15 (0.60, 2.18)	2.03 (1.60, 2.56)	inf	GZR + RTV/ GZR
MK-5172-007	To assess human ADME of GZR	Open-label, single dose	200 mg SD [^{14}C]-GZR (~200 μCi)	GZR	1	6	0.135 (0.0652, 0.278)	2.59 (2.01, 5.01)	1.01 (0.71, 1.44)	inf	23.75 (74.14)	-	-	-	-
				GZR	1	5	0.166 (0.0806, 0.344) §	3.01 (2.01, 5.01) §	0.655 (0.379, 1.13) §	8	-	0.81 (0.69, 0.96) ‖	0.71 (0.59, 0.87) ‖	8	GZR/Total Radioactivity

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-009	To assess GZR plasma PK in healthy Japanese subjects	Double-blind, randomized	100 mg GZR SD	GZR	1	6	0.0323 (0.0212, 0.0491)	3.00 (2.00, 6.00)	0.819 (0.558, 1.20)	inf	36.5 (30.1)	-	-	-	-
			400 mg GZR SD	GZR	1	6	1.98 (1.29, 3.02)	5.00 (4.00, 6.00)	9.82 (6.68, 14.4)	inf	37.6 (28.9)	-	-	-	-
			800 mg GZR SD	GZR	1	6	11.4 (7.50, 17.4)	3.00 (1.00, 4.00)	47.9 (32.6, 70.2)	inf	31.9 (39.8)	-	-	-	-
			1200 mg GZR SD	GZR	1	5	8.56 (5.50, 13.3)	4.00 (2.00, 6.00)	46.6 (31.4, 69.2)	inf	20.0 (20.5)	-	-	-	-
			400 mg GZR QD	GZR	1	6	2.18 (1.39, 3.42)	3.50 (2.00, 6.00)	9.95 (5.92, 16.7)	24	-	-	-	-	-
			400 mg GZR QD	GZR	10	6	4.30 (2.74, 6.73)	3.00 (2.00, 6.00)	19.0 (11.3, 31.9)	24	26.4 (15.1)	1.97 (1.19, 3.26)	1.91 (1.18, 3.09)	24	Day 10/Day 1
			800 mg GZR QD	GZR	1	6	6.30 (4.03, 9.87)	3.50 (3.00, 4.00)	28.9 (17.2, 48.5)	24	-	-	-	-	-
			800 mg GZR QD	GZR	10	6	12.6 (8.07, 19.8)	4.00 (1.00, 4.00)	79.6 (47.4, 134)	24	20.7 (17.6)	2.01 (1.21, 3.32)	2.76 (1.70, 4.47)	24	Day 10/Day 1
			100 mg GZR SD	GZR	1	-	-	-	-	-	-	1.21 (0.73, 2.03)	1.38 (0.86, 2.22)	inf	Japanese/ Non-Japanese (5172-P001)
			400 mg GZR SD	GZR	1	-	-	-	-	-	-	2.28 (1.66, 3.12)	2.07 (1.47, 2.90)	inf	Japanese/ Non-Japanese (5172-P001)
			800 mg GZR SD	GZR	1	-	-	-	-	-	-	3.12 (2.15, 4.52)	2.53 (1.75, 3.66)	inf	Japanese/ Non-Japanese (5172-P001)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-009	To assess GZR plasma PK in healthy Japanese subjects	Double-blind, randomized	1200 mg GZR SD	GZR	1	-	-	-	-	-	-	3.74 (2.40, 5.85)	2.84 (1.87, 4.32)	inf	Japanese/ Non-Japanese (5172-P001)
			GZR QD	GZR	-	-	-	-	-	-	-	2.31 (1.57, 3.39)	2.88 (2.01, 4.12)	24	Japanese/ Non-Japanese (5172-P001)
MK-5172-013	To assess GZR plasma PK in non-HCV subjects with hepatic impairment	Open-label	200 mg GZR QD, mild	GZR	10	8	1.40 (0.903, 2.17)	3.00 (2.00, 4.00)	6.20 (4.19, 9.18)	24	54.24 (22.32)	1.37 (0.83, 2.27)	1.66 (1.05, 2.61)	24	Mild/ Healthy
			200 mg GZR QD, healthy matched to mild	GZR	10	8	1.02 (0.658, 1.58)	3.01 (1.50, 4.00)	3.74 (2.53, 5.54)	24	35.85 (47.15)	-	-	-	-
			100 mg GZR QD, moderate	GZR	10	8	0.631 (0.334, 1.19)	3.00 (1.50, 8.00)	4.21 (2.48, 7.14)	24	39.59 (23.76)	5.98 (2.84, 12.57)	4.82 (2.60, 8.93)	24	Moderate/ Healthy
			100 mg GZR QD, healthy matched to moderate	GZR	10	8	0.106 (0.0559, 0.199)	2.00 (1.00, 6.00)	0.874 (0.515, 1.48)	24	39.80 (17.34)	-	-	-	-
			50 mg GZR QD, severe	GZR	10	8	0.396 (0.203, 0.774)	1.75 (0.50, 4.00)	3.00 (1.71, 5.26)	24	42.00 (26.55)	13.01 (6.00, 28.21)	11.68 (6.10, 22.35)	24	Severe/ Healthy
			50 mg GZR QD-healthy matched to severe hepatic	GZR	10	8	0.0304 (0.0156, 0.0595)	1.00 (0.50, 3.00)	0.257 (0.146, 0.451)	24	31.02 (41.99)	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-014	To assess GZR plasma in healthy elderly male and female subjects and compare GZR plasma PK in healthy elderly females relative to males; to compare GZR plasma PK in healthy elderly subjects relative to healthy young subjects (5172-P001 historical control)	Double-blind, randomized	400 mg GZR QD - Elderly Male	GZR	7	6	3.09 (1.51, 6.33)	3.00 (2.00, 6.01)	14.15 (7.33, 27.31)	24	38.6 (24.7)	1.90 (0.82, 4.41)	1.76 (0.82, 3.81)	24	Female/ale
			400 mg GZR QD - Elderly Female	GZR	7	6	5.88 (2.87, 12.06)	3.00 (2.00, 4.00)	24.95 (12.92, 48.16)	24	35.6 (12.0)	-	-	-	-
			400 mg GZR QD - Elderly Male	GZR	1	6	1.14 (0.55, 2.33)	3.00 (3.00, 4.00)	5.48 (2.84, 10.58)	24	-	2.48 (1.07, 5.75)	1.80 (0.83, 3.89)	24	Day 1: Female/ Male
			400 mg GZR QD - Elderly Female	GZR	1	6	2.82 (1.38, 5.78)	3.51 (3.00, 4.00)	9.87 (5.11, 19.05)	24	-	-	-	-	-
			400 mg GZR QD - Elderly Male	GZR	-	-	-	-	-	-	-	2.72 (1.59, 4.63)	2.58 (1.60, 4.16)	24	Male: Day 7/Day 1
			400 mg GZR QD - Elderly Female	GZR	-	-	-	-	-	-	-	2.09 (1.22, 3.55)	2.53 (1.57, 4.07)	24	Female: Day 7/Day 1
			-	GZR	-	-	-	-	-	-	-	1.68 (0.73, 3.90)	2.18 (1.01, 4.71)	24	Elderly Male/ Young Male (5172-P001)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-026	To assess the effect of TDF or RAL on GZR PK; to assess the effect GZR on TDF or RAL PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD	GZR	7	12	0.447 (0.267, 0.747)	3.00 (2.00, 6.00)	2.07 (1.45, 2.96)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 300 mg TDF QD	GZR	10	12	0.348 (0.202, 0.599)	3.51 (2.00, 6.00)	1.77 (1.26, 2.49)	24	26.85 (33.80)	0.78 (0.51, 1.18)	0.86 (0.65, 1.12)	24	GZR+TDF/GZR
			300 mg TDF QD	TFV	7	12	0.257 (0.223, 0.296) ¶	0.77 (0.50, 1.50)	2.02 (1.75, 2.33) ¶	24	-	-	-	-	-
			300 mg TDF+200 mg GZR QD	TFV	10	12	0.293 (0.246, 0.348) ¶	1.01 (0.52, 2.01)	2.38 (2.00, 2.84) ¶	24	-	1.14 (1.04, 1.25)	1.18 (1.09, 1.28)	24	TDF+GZR/TDF
			200 mg GZR QD	GZR	7	11	0.653 (0.334, 1.28)	3.00 (1.51, 4.02)	2.78 (1.71, 4.52)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR QD + 400 mg RAL BID	GZR	7	11	0.555 (0.313, 0.984)	3.01 (2.00, 6.00)	2.46 (1.55, 3.92)	24	18.94 (10.69)	0.85 (0.62, 1.16)	0.89 (0.72, 1.09)	24	GZR+RAL/GZR
			400 mg RAL BID	RAL	4	11	1.84 (0.809, 4.18) ¶	1.00 (0.50, 4.00)	6.07 (3.18, 11.6) ¶	12	-	-	-	-	-
			400 mg RAL BID+200 mg GZR QD	RAL	7	11	2.69 (1.30, 5.54) ¶	1.50 (0.00, 4.01)	8.67 (4.86, 15.5) ¶	12	-	1.46 (0.78, 2.73)	1.43 (0.89, 2.30)	12	RAL+GZR/RAL

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-029	To assess the effect of ritonavir-boosted HIV protease inhibitors (ATV, LPV and DRV) on GZR PK; to assess the effect of GZR on ATV, LPV and DRV PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD	GZR	7	12	0.952 (0.573, 1.58)	2.50 (2.00, 5.00)	3.38 (2.26, 5.05)	24	27.67 (27.4)	-	-	-	-
			200 mg GZR + 300 mg/100 mg ATV/r QD	GZR	7	11	5.94 (4.48, 7.87)	3.00 (2.00, 4.00)	35.7 (26.1, 49.0)	24	25.94 (29.3)	6.24 (4.42, 8.81)	10.58 (7.78, 14.39)	24	(ATV/r+GZR)/GZR
			300/100 mg ATV/r QD	ATV	14	11	4.56 (3.65, 5.68)¶	4.00 (2.00, 5.00)	42.4 (32.3, 55.6)¶	24	-	-	-	-	-
			300/100 mg ATV/r+200 mg GZR QD	ATV	7	11	5.10 (4.33, 6.00)¶	3.00 (3.00, 4.02)	60.6 (45.8, 80.3)¶	24	-	1.12 (1.01, 1.24)	1.43 (1.30, 1.57)	24	(ATV/r+GZR)/(ATV/r)
			400/100 mg LPV/r BID	LPV	14	13	12.6 (10.5, 15.1)¶	4.00 (2.00, 5.05)	103 (81.6, 131)¶	12	-	-	-	-	-
			400/100 mg LPV/r BID+200 mg GZR QD	LPV	7	13	12.3 (11.2, 13.4)¶	4.01 (2.00, 10.03)	107 (93.8, 121)¶	12	-	0.97 (0.88, 1.08)	1.03 (0.92, 1.16)	12	(LPV/r+GZR)/(LPV/r)
			200 mg GZR QD	GZR	7	13	0.954 (0.568, 1.60)	3.00 (1.00, 6.03)	3.63 (2.37, 5.56)	24	35.03 (26.4)	-	-	-	-
			200 mg GZR QD + 400 mg/100 mg LPV/r BID	GZR	7	13	6.97 (5.30, 9.16)	3.02 (2.00, 6.01)	46.7 (30.1, 72.5)	24	24.63 (19.9)	7.31 (5.65, 9.45)	12.86 (10.25, 16.13)	24	(LPV/r+GZR)/GZR
			200 mg GZR QD	GZR	7	13	0.824 (0.502, 1.35)	3.02 (1.00, 5.03)	3.31 (2.25, 4.86)	24	29.33 (30.4)	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-029	To assess the effect of ritonavir-boosted HIV protease inhibitors (ATV, LPV and DRV) on GZR PK; to assess the effect of GZR on ATV, LPV and DRV PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD + 600 mg/100 mg DRV/r BID	GZR	7	11	4.34 (3.27, 5.75)	4.00 (2.00, 5.03)	24.8 (18.7, 32.9)	24	25.61 (22.1)	5.27 (4.04, 6.86)	7.50 (5.92, 9.51)	24	(DRV/r+GZR)/GZR
			600/100 mg DRV/r BID	DRV	14	12	8.66 (7.79, 9.61)¶	4.02 (2.02, 5.00)	68.9 (59.7, 79.5)¶	12	-	-	-	-	-
			600/100 mg DRV/r BID+200 mg GZR QD	DRV	7	11	9.48 (8.43, 10.7)¶	3.01 (1.99, 6.00)	76.4 (67.7, 86.3)¶	12	-	1.10 (0.96, 1.25)	1.11 (0.99, 1.24)	12	(DRV/r+GZR)/(DRV/r)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-030	To evaluate the effect of GZR on MTD and BUP; to evaluate the effect of MTD or BUP/NAL on GZR PK (relative to 5172-P001 historical control)	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR + 20 - 150 mg MTD QD	GZR	10	12	0.454 (0.248, 0.831)	3.50 (1.00, 6.00)	2.23 (1.50, 3.63)	24	23.76 (21.99)	0.88 (0.36, 2.14)	1.03 (0.53, 1.97)	24	MTD+GZR/GZR
			200 mg GZR + 8-24/2-6 mg BUP/NAL QD	GZR	11	12	0.414 (0.267, 0.641)	4.00 (2.00, 6.00)	1.92 (1.44, 2.56)	24	21.74 (15.74)	0.76 (0.40, 1.44)	0.80 (0.53, 1.22)	24	(BUP/NAL+GZR)/GZR
			20-150 mg MTD QD [#]	R-MTD	1	12	5.79 (5.10, 6.58) [††, ‡‡]	2.50 (1.00, 4.02)	89.9 (78.5, 103) [††, ‡‡]	24	-	-	-	-	-
			20-150 mg MTD QD+200 mg GZR QD	R-MTD	10	12	5.98 (5.13, 6.97) [††, ‡‡]	2.00 (1.50, 4.00)	98.2 (84.9, 114) [††, ‡‡]	24	-	1.03 (0.96, 1.11)	1.09 (1.02, 1.17)	24	MTD+GZR/MTD
			20-150 mg MTD QD [#]	S-MTD	1	12	6.67 (5.37, 8.29) [††, ‡‡]	2.50 (1.00, 15.93)	88.5 (68.7, 114) [††, ‡‡]	24	-	-	-	-	-
			20-150 mg MTD QD+200 mg GZR QD	S-MTD	10	12	7.69 (6.12, 9.67) [††, ‡‡]	1.75 (1.00, 3.00)	109 (86.0, 138) [††, ‡‡]	24	-	1.15 (1.07, 1.25)	1.23 (1.12, 1.35)	24	MTD+GZR/MTD
			8/2-24/6 mg BUP/NAL QD [#]	BUP	1	12	802 (628, 1020) [††, §§]	1.99 (1.00, 3.00)	4650 (3640, 5950) [††, §§]	24	-	-	-	-	-
			8/2-24/6 mg BUP/ NAL QD+200 mg GZR QD	BUP	10	12	722 (509, 1020) [††, §§]	2.01 (1.00, 4.00)	4570 (3350, 6230) [††, §§]	24	-	0.90 (0.76, 1.07)	0.98 (0.81, 1.19)	24	(BUP/NAL+GZR)/(BUP/NAL)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-030	To evaluate the effect of GZR on MTD and BUP; to evaluate the effect of MTD or BUP/NAL on GZR PK (relative to 5172-P001 historical control)	Open-label, fixed-sequence	8/2-24/6 mg BUP/ NAL QD [#]	Nor BUP	1	12	223 (153, 324) [††, §§]	3.00 (1.00, 12.00)	3530 (2550, 4900) [††, §§]	24	-	-	-	-	-
			8/2-24/6 mg BUP/ NAL QD+200 mg GZR QD	Nor BUP	10	12	246 (167, 360) [††, §§]	3.00 (1.50, 6.00)	3990 (2760, 5760) [††, §§]	24	-	1.10 (0.97, 1.25)	1.13 (0.97, 1.32)	24	(BUP/NAL+ GZR)/ (BUP/NAL)
			8/2-24/6 mg BUP/ NAL QD [#]	NAL	1	12	149 (113, 196) [††, §§]	0.75 (0.50, 3.00)	352 (257, 482) [††, §§]	24	-	-	-	-	-
			8/2-24/6 mg BUP/ NAL QD+200 mg GZR QD	NAL	10	12	149 (110, 204) [††, §§]	1.24 (0.50, 2.02)	387 (256, 584) [††, §§]	24	-	1.00 (0.80, 1.27)	1.10 (0.82, 1.47)	24	(BUP/NAL+ GZR)/ (BUP/NAL)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-031	To assess the effect of IV and oral RIF on GZR PK; to assess the effect of EFV on GZR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR SD	GZR	1	12	0.157 (0.0932, 0.266)	3.00 (2.00, 5.04)	0.973 (0.700, 1.35)	inf	16.87 (22.9)	-	-	-	-
			200 mg GZR + 600 mg RIF (IV) SD	GZR	1	12	1.72 (1.11, 2.67)	3.50 (2.98, 5.00)	9.94 (6.86, 14.4)	inf	5.00 (49.8)	10.94 (8.92, 13.43)	10.21 (8.68, 12.00)	inf	GZR+IV RIF/ GZR
			200 mg GZR QD	GZR	9	12	0.575 (0.332, 0.995)	3.00 (1.00, 4.00)	2.27 (1.53, 3.37)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 600 mg RIF (PO)　QD	GZR	14	12	0.669 (0.422, 1.06)	2.00 (1.00, 4.00)	2.12 (1.40, 3.22)	24	-	1.16 (0.82, 1.65)	0.93 (0.75, 1.17)	24	GZR+RIF/ GZR
			200 mg GZR QD + 600 mg RIF (PO) SD	GZR	1	12	3.75 (2.64, 5.32)	2.00 (2.00, 5.00)	19.0 (13.8, 26.1)	24	-	6.52 (5.16, 8.24)	8.35 (7.38, 9.45)	24	GZR+RIF (SD)/ GZR
			200 mg GZR QD	GZR	7	12	0.776 (0.529, 1.14)	3.00 (2.00, 4.01)	3.34 (2.25, 4.95)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 600 mg EFV	GZR	7	11	0.0992 (0.0605, 0.163)	2.00 (1.00, 5.05)	0.582 (0.412, 0.821)	24	-	0.13 (0.09, 0.19)	0.17 (0.13, 0.24)	24	GZR+EFV/ GZR
			600 mg EFV QD	EFV	14	11	3.59 (3.00, 4.30) ¶	3.01 (2.00, 5.02)	50.6 (42.3, 60.6) ¶	24	-	-	-	-	-
			600 mg EFV+200 mg GZR QD	EFV	7	11	3.70 (3.12, 4.39) ¶	3.01 (2.00, 5.01)	50.8 (41.4, 62.3) ¶	24	-	1.03 (0.99, 1.08)	1.00 (0.96, 1.05)	24	EFV+GZR/ EFV

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-032	To assess the effect of GZR on MDZ, ATR or PTV PK; to assess the effect of ATR or PTV on GZR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD	GZR	5	9	0.729 (0.389, 1.37)	3.00 (2.00, 6.00)	2.59 (1.59, 4.23)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR QD + 20 mg ATR SD	GZR	6	9	0.916 (0.542, 1.55)	3.00 (2.00, 6.00)	3.27 (2.22, 4.83)	24	-	1.26 (0.83, 1.90)	1.26 (0.97, 1.64)	24	GZR+ATR/GZR
			20 mg ATR SD	ATR	1	9	7.27 (5.30, 9.97) [‡‡]	0.50 (0.50, 6.00)	31.9 (24.1, 42.1) [‡‡]	inf	-	-	-	-	-
			20 mg ATR SD+200 mg GZR QD	ATR	6	9	41.2 (22.7, 74.6) [‡‡]	1.50 (1.50, 3.00)	95.7 (58.8, 156) [‡‡]	inf	-	5.66 (3.39, 9.45)	3.00 (2.42, 3.72)	inf	ATR+GZR/ATR
			20 mg ATR SD	o-hydroxy-ATR	1	9	4.43 (3.16, 6.21) [‡‡]	1.00 (0.50, 2.50)	44.4 (36.2, 54.5) [‡‡]	inf	-	-	-	-	-
			20 mg ATR SD+200 mg GZR QD	o-hydroxy-ATR	6	9	30.7 (17.7, 53.3) [‡‡]	2.01 (1.50, 3.00)	102 (68.3, 152) [‡‡]	inf	-	6.93 (4.44, 10.82)	2.30 (1.90, 2.77)	inf	ATR+GZR/ATR
			20 mg ATR SD	p-hydroxy-ATR	1	9	0.113 (0.0778, 0.163) [‡‡]	5.00 (0.50, 12.00)	0.772 (0.518, 1.15) [‡‡, b]	12	-	-	-	-	-
			20 mg ATR SD+200 mg GZR QD	p-hydroxy-ATR	6	9	4.98 (2.67, 9.31) [‡‡]	2.50 (2.00, 5.00)	14.9 (8.76, 25.2) [‡‡]	12	-	44.24 (30.48, 64.22)	19.24 (16.69, 22.17)	12	ATR+GZR/ATR
			200 mg GZR QD	GZR	6	9	0.827 (0.388, 1.76)	2.00 (2.00, 4.00)	3.40 (1.86, 6.21)	24	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-032	To assess the effect of GZR on MDZ, ATR or PTV PK; to assess the effect of ATR or PTV on GZR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD + 1 mg PTV	GZR	7	9	0.599 (0.307, 1.17)	4.00 (2.00, 4.00)	2.76 (1.53, 4.99)	24	-	0.72 (0.57, 0.92)	0.81 (0.70, 0.95)	24	GZR+PTV/GZR
			1 mg PTV SD	PTV	1	9	19.2 (13.5, 27.4) ‡‡	1.00 (0.50, 1.50)	39.2 (26.2, 58.6) ‡‡		-	-	-	-	-
			1 mg PTV SD+200 mg GZR QD	PTV	7	9	24.4 (17.0, 35.1) ‡‡	0.50 (0.50, 2.00)	43.4 (32.0, 58.9) ‡‡	inf	-	1.27 (1.07, 1.52)	1.11 (0.91, 1.34)	inf	PTV+GZR/PTV
			200 mg GZR QD + 2 mg MDZ	GZR	7	10	0.792 (80.4)‡	4.00 (2.00, 4.00)	3.20 (53.9)‡	24	-	-	-	-	-
			2 mg MDZ SD	MDZ	1	11	13.7 (11.0, 17.1) ‡‡	0.50 (0.50, 1.01)	36.6 (31.1, 43.0) ‡‡	inf	-	-	-	-	-
			2 mg MDZ SD+200 mg GZR QD	MDZ	7	10	15.7 (12.6, 19.6)	0.50 (0.50, 1.01)	49.0 (42.5, 56.5)	inf	-	1.15 (1.01, 1.31)	1.34 (1.29, 1.39)	inf	MDZ+GZR/MDZ

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-042	To assess GZR plasma PK in healthy Chinese subjects; to compare GZR PK in Chinese relative to historical control (5172-P001) and to Japanese (5172-P009)	Open-label	100 mg GZR QD	GZR	1	8	0.0488 (0.0318, 0.0748)	3.00 (1.50, 6.00)	0.372 (0.268, 0.514)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	8	0.209 (0.143, 0.304)	3.50 (2.00, 4.02)	1.29 (0.929, 1.78)	24	30.28 (26.5)	4.28 (2.81, 6.52)	3.46 (2.59, 4.64)	24	Day 10/Day 1
				GZR	-	-	-	-	-	-	-	2.83 (1.66, 4.82)	1.80 (1.20, 2.71)	24	Chinese/ Non-Asian (5172-P001)
				GZR	-	-	-	-	-	-	-	1.42 (0.97, 2.09)	0.98 (0.73, 1.32)	24	Chinese/ Japanese (5172-P009)
			200 mg GZR QD	GZR	1	9	0.151 (0.101, 0.226)	3.00 (1.50, 6.00)	0.917 (0.675, 1.25)	24	-	-	-	-	-
				GZR	10	8	0.995 (0.682, 1.45)	1.75 (1.48, 4.00)	3.18 (2.30, 4.40)	24	28.09 (16.22)	6.59 (4.37, 9.93)	3.47 (2.60, 4.62)	24	Day 10/Day 1
				GZR	-	-	-	-	-	-	-	2.06 (0.96, 4.41)	1.43 (0.84, 2.42)	24	Chinese/ Non-Asian (5172-P001)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-046	To assess the effect of GZR on PK of OC components, EE and LNG	Open-label, fixed-sequence	0.03/0.15 mg EE/LNG SD	LNG	1	20	7.58 (6.28, 9.16) [‖]	1.51 (1.00, 2.99)	114 (95.5, 136) [‖]	inf	-	-	-	-	-
			0.03/0.15 mg EE/LNG SD+200 mg GZR QD	LNG	7	20	7.05 (6.14, 8.10) [‖]	2.00 (0.51, 4.01)	140 (112, 175) [‖]	inf	-	0.93 (0.84, 1.03)	1.23 (1.15, 1.32)	inf	(EE/LNG+GZR)/(EE/LNG)
			0.03/0.15 mg EE/LNG SD	EE	1	20	0.244 (0.218, 0.274) [‖]	1.50 (0.99, 2.04)	2.88 (2.49, 3.33) [‖]	inf	-	-	-	-	-
			0.03/0.15 mg EE/LNG SD+200 mg GZR QD	EE	7	20	0.256 (0.230, 0.286) [‖]	1.00 (0.99, 2.01)	3.16 (2.76, 3.63) [‖]	inf	-	1.05 (0.98, 1.12)	1.10 (1.05, 1.14)	inf	(EE/LNG+GZR)/(EE/LNG)
MK-5172-049	To evaluate effects of supratherapeutic oral GZR dose on QTc	Double-blind, randomized, crossover	1600 mg GZR	GZR	1	40	14.1 (52.6) [‡]	4.08 (2.08, 12.00)	77.0 (78.1) [‡]	24	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-050	To assess GZR and EBR plasma PK in non-HCV subjects with end-stage renal disease (ESRD) or with severe renal impairment; to assess effect of hemodianalysis (HD) on GZR and EBR PK	Open-label	100 mg GZR+50 mg EBR QD, healthy matched	GZR	10	8	0.154 (0.106, 0.224)	2.50 (1.00, 6.00)	1.14 (0.843, 1.54)	24	35.18 (19.64)	-	-	-	-
			100 mg GZR+50 mg EBR QD, ESRD, non-HD	GZR	9	8	0.141 (0.092, 0.215)	2.00 (1.00, 6.00)	0.969 (0.689, 1.36)	24	-	0.92 (0.57, 1.48)	0.85 (0.58, 1.25)	24	ESRD non-HD/ Healthy
			100 mg GZR+50 mg EBR QD, ESRD, HD	GZR	10	8	0.135 (0.0882, 0.206)	2.50 (0.50, 7.00)	0.944 (0.671, 1.33)	24	28.38 (20.88)	0.88 (0.54, 1.42)	0.83 (0.56, 1.22)	24	ESRD: HD/Healthy
			100 mg GZR+50 mg EBR QD, severe	GZR	10	8	0.255 (0.152, 0.429)	3.00 (0.50, 6.00)	1.88 (1.23, 2.86)	24	36.30 (30.53)	1.66 (0.99, 2.77)	1.65 (1.09, 2.49)	24	Severe/ Healthy
			-	GZR	-	-	-	-	-	-	-	0.96 (0.75, 1.22)	0.97 (0.87, 1.09)	24	ESRD: HD/non-HD
			100 mg GZR+50 mg EBR QD, healthy matched	EBR	10	8	0.163 (0.129, 0.206)	4.00 (2.00, 4.00)	2.19 (1.76, 2.72)	24	25.02 (19.08) [b]	-	-	-	-
			100 mg GZR+50 mg EBR QD, ESRD, non-HD	EBR	9	8	0.137 (0.105, 0.178)	4.00 (3.00, 4.00)	1.89 (1.48, 2.42)	24	-	0.84 (0.62, 1.13)	0.86 (0.65, 1.14)	24	ESRD non-HD/ Healthy

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-050	To assess GZR and EBR plasma PK in non-HCV subjects with end-stage renal disease (ESRD) or with severe renal impairment; to assess effect of hemodianalysis (HD) on GZR and EBR PK	Open-label	100 mg GZR+50 mg EBR QD, ESRD, HD	EBR	10	8	0.154 (0.118, 0.200)	5.00 (3.00, 5.00)	2.16 (1.69, 2.77)	24	23.04 (6.34)	0.94 (0.70, 1.27)	0.99 (0.75, 1.30)	24	ESRD: HD/Healthy
			100 mg GZR+50 mg EBR QD, severe	EBR	10	8	0.271 (0.196, 0.373)	4.00 (4.00, 6.00)	4.07 (3.01, 5.52)	24	28.97 (18.26)	1.66 (1.21, 2.28)	1.86 (1.38, 2.51)	24	Severe/ Healthy
			-	EBR	-	-	-	-	-	-	-	1.12 (1.00, 1.26)	1.14 (1.08, 1.21)	24	ESRD: HD/non-HD

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-053	To assess the effect of RPV on GZR and EBR PK; to assess the effect of GZR and EBR on RPV PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	8	19	1.04 (0.749, 1.44)	3.00 (1.50, 5.01)	3.61 (2.67, 4.87)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR + 25 mg　RPV QD	GZR	9	19	1.01 (0.689, 1.49)	3.00 (1.50, 8.01)	3.53 (2.58, 4.83)	24	-	0.97 (0.83, 1.14)	0.98 (0.89, 1.07)	24	GZR+EBR+RPV/ GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	8	19	0.186 (0.156, 0.221)	5.02 (4.00, 8.01)	2.86 (2.44, 3.36)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR + 25 mg　RPV QD	EBR	9	19	0.200 (0.170, 0.234)	5.00 (4.00, 6.02)	3.07 (2.62, 3.61)	24	-	1.07 (0.99, 1.16)	1.07 (1.00, 1.15)	24	GZR+EBR+RPV/ GZR+EBR
			25 mg RPV QD	RPV	11	19	0.199 (0.176, 0.226) ¶	4.00 (4.00, 16.00)	3.16 (2.79, 3.58) ¶	24	-	-	-	-	-
			25 mg RPV+200 mg GZR+50 mg EBR QD	RPV	9	19	0.212 (0.184, 0.245) ¶	5.00 (4.00, 16.04)	3.58 (3.09, 4.15) ¶	24	-	1.07 (0.97, 1.17)	1.13 (1.07, 1.20)	24	RPV+GZR+EBR/RPV

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-054	To assess the effect of GZR and (GZR+EBR) on rosuvastatin or pravastatin PK; to assess the effect of rosuvastatin or pravastatin on GZR and EBR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD	GZR	6	11	0.592 (0.367, 0.953)	3.00 (2.00, 5.00)	2.40 (1.68, 3.41)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR QD + 10 mg RSV SD	GZR	7	11	0.668 (0.386, 1.16)	3.01 (2.00, 5.01)	2.79 (1.92, 4.05)	24	-	1.13 (0.77, 1.65)	1.16 (0.94, 1.44)	24	GZR+RSV/ GZR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	8	11	0.534 (0.271, 1.05)	3.00 (2.00, 5.00)	2.37 (1.54, 3.66)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 10 mg RSV SD	GZR	9	11	0.518 (0.340, 0.790)	3.01 (1.00, 4.01)	2.39 (1.72, 3.31)	24	-	0.97 (0.63, 1.50)	1.01 (0.79, 1.28)	24	GZR+EBR+ RSV/ GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	8	11	0.164 (0.114, 0.237)	4.00 (3.00, 5.00)	2.14 (1.46, 3.13)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 10 mg RSV SD	EBR	9	11	0.183 (0.144, 0.233)	4.00 (3.01, 5.01)	2.33 (1.78, 3.06)	24	-	1.11 (0.99, 1.26)	1.09 (0.98, 1.21)	24	GZR+EBR+ RSV/ GZR+EBR
			10 mg RSV SD	RSV	1	12	4.92 (3.51, 6.91) [‡‡]	5.00 (3.00, 6.00)	60.5 (44.8, 81.6) [‡‡,c]	inf	-	-	-	-	-
			10 mg RSV SD+200 mg GZR QD	RSV	7	11	20.9 (14.8, 29.7) [‡‡]	2.00 (2.00, 3.00)	96.1 (78.5, 118) [‡‡,c]	inf	-	4.25 (3.25, 5.56)	1.59 (1.33, 1.89)	inf	RSV+GZR/ RSV
			10 mg RSV SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	RSV	9	11	27.1 (20.4, 35.9) [‡‡]	2.00 (1.00, 3.00)	136 (107, 174) [‡‡,c]	inf	-	5.49 (4.29, 7.04)	2.26 (1.89, 2.69)	inf	RSV+GZR+ EBR/ RSV

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}[†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$[‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-054	To assess the effect of GZR and (GZR+EBR) on rosuvastatin or pravastatin PK; to assess the effect of rosuvastatin or pravastatin on GZR and EBR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	8	12	0.406 (0.244, 0.735)	3.50 (2.00, 5.00)	2.39 (1.49, 3.81)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 40 mg PRV SD	GZR	9	12	0.578 (0.323, 1.03)	3.04 (2.00, 5.00)	2.96 (1.83, 4.80)	24	-	1.42 (1.00, 2.03)	1.24 (1.00, 1.53)	24	GZR+EBR+PRV/ GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	8	12	0.202 (0.174, 0.234)	3.50 (2.99, 4.00)	2.75 (2.32, 3.26)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 40 mg PRV SD	EBR	9	12	0.195 (0.160, 0.239)	4.00 (3.01, 5.00)	2.68 (2.23, 3.22)	24	-	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.02)	24	GZR+EBR+PRV/ GZR+EBR
			40 mg PRV SD	PRV	1	12	86.8 (57.9, 130)[‡‡]	1.00 (1.00, 1.50)	191 (131, 278)[‡‡, d]	inf	-	-	-	-	-
			40 mg PRV SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	PRV	9	12	111 (79.3, 155)[‡‡]	1.27 (0.51, 2.50)	254 (199, 325)[‡‡, e]	inf	-	1.28 (1.05, 1.55)	1.33 (1.09, 1.64)	inf	PRV+GZR+EBR/ PRV

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-056	To assess the effect of phosphate binders calcium acetate (PHOSPLO, PHO) and sevelamer carbonate (RENVELA, REN) on GZR and EBR PK	Open-label, fixed-sequence	100 mg GZR + 50 mg EBR SD	GZR	1	12	0.0766 (0.0516, 0.114)	1.50 (1.00, 3.02)	0.688 (0.515, 0.919)	inf	31.15 (30.78)	-	-	-	-
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2668 mg PHO (staggered)	GZR	1	11	0.0547 (0.0369, 0.0811)	1.00 (1.00, 2.00)	0.597 (0.414, 0.861) [d]	inf	34.91 (17.52) [d]	0.71 (0.52. 0.99)	0.87 (0.73, 1.03)	inf	GZR+EBR+PHO/ GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2668 mg PHO (co-admin)	GZR	1	11	0.0439 (0.0269, 0.0717)	2.00 (0.50, 12.00)	0.543 (0.409, 0.720) [f]	inf	39.68 (30.59)	0.57 (0.40, 0.83)	0.79 (0.68, 0.91)	inf	GZR+EBR+PHO/ GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR SD	EBR	1	12	0.124 (0.0917, 0.167)	4.00 (3.00, 6.02)	2.21 (1.70, 2.88)	inf	17.42 (14.51)	-	-	-	-
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2668 mg PHO (staggered)	EBR	1	11	0.0832 (0.064, 0.108)	3.00 (2.00, 4.00)	1.47 (1.08, 1.99)	inf	16.88 (12.72)	0.67 (0.55, 0.82)	0.66 (0.54, 0.82)	inf	GZR+EBR+PHO/ GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2668 mg PHO (co-admin)	EBR	1	11	0.106 (0.0835, 0.135)	3.07 (2.00, 6.00)	2.04 (1.49, 2.78)	inf	17.92 (15.85)	0.86 (0.71, 1.04)	0.92 (0.75, 1.14)	inf	GZR+EBR+PHO/ GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR SD	GZR	1	12	0.066 (0.0452, 0.0965)	2.00 (1.00, 3.01)	0.585 (0.476, 0.720)	inf	28.77 (38.07)	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-056	To assess the effect of phosphate binders calcium acetate (PHOSPLO, PHO) and sevelamer carbonate (RENVELA, REN) on GZR and EBR PK	Open-label, fixed-sequence	100 mg GZR + 50 mg EBR + 2400 mg REN (staggered)	GZR	1	11	0.0529 (0.0414, 0.0676)	1.01 (1.00, 2.01)	0.471 (0.377, 0.587)	inf	32.67 (28.12)	0.80 (0.58, 1.11)	0.80 (0.63, 1.02)	inf	GZR+EBR+REN/GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2400 mg REN (co-admin)	GZR	1	12	0.0348 (0.0246, 0.0491)	2.00 (1.00, 4.00)	0.479 (0.425, 0.540) [d]	inf	35.22 (40.05)	0.53 (0.37, 0.76)	0.82 (0.68, 0.99)	inf	GZR+EBR+REN/GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR SD	EBR	1	12	0.153 (0.125, 0.187)	3.01 (2.00, 4.00)	2.81 (2.25, 3.52)	inf	18.49 (15.32)	-	-	-	-
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2400 mg REN (staggered)	EBR	1	11	0.0927 (0.0693, 0.124)	3.00 (2.00, 4.00)	1.94 (1.57, 2.39)	inf	18.61 (12.71)	0.61 (0.49, 0.75)	0.69 (0.59, 0.81)	inf	GZR+EBR+REN/GZR+EBR
			100 mg GZR + 50 mg EBR + 2400 mg REN (co-admin)	EBR	1	12	0.163 (0.129, 0.207)	4.00 (3.00, 8.00)	3.19 (2.41, 4.23) [e]	inf	17.76 (14.39) [e]	1.07 (0.88, 1.29)	1.13 (0.94, 1.37)	inf	GZR+EBR+REN/GZR+EBR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-057	To assess the effect of GZR+EBR on DLV PK; to assess the effect of DLV on GZR and EBR PK	Open label, fixed-sequence	200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	8	12	0.441 (0.326, 0.597)	3.00 (2.00, 5.00)	1.97 (1.48, 2.62)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 50 mg DLV SD	GZR	9	12	0.284 (0.155, 0.519)	4.00 (1.00, 5.00)	1.59 (1.03, 2.45)	24	-	0.64 (0.44, 0.93)	0.81 (0.67, 0.97)	24	GZR+EBR+DLV/ GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	8	12	0.187 (0.164, 0.214)	4.00 (3.00, 4.00)	2.37 (2.01, 2.79)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 50 mg DLV SD	EBR	9	12	0.181 (0.155, 0.212)	4.00 (2.00, 5.00)	2.33 (1.98, 2.75)	24	-	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.04)	24	GZR+EBR+DLV/ GZR+EBR
			50 mg DLV SD	DLV	1	12	2.67 (2.21, 3.23) ¶	2.00 (0.50, 5.00)	57.6 (47.8, 69.4) ¶	inf	-	-	-	-	-
			50 mg DLV SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	DLV	9	12	3.25 (2.80, 3.78) ¶	2.01 (1.01, 5.01)	66.7 (56.7, 78.5) ¶	inf	-	1.22 (1.05, 1.40)	1.16 (1.00, 1.34)	inf	DLV+GZR+EBR/ DLV

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}[†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$[‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-063	To assess the effect of GZR and EBR on sofosbuvir and GS-331007 PK	Open label, fixed-sequence	400 mg SOF SD	SOF	1	16	490 (338, 711)[‡‡]	0.75 (0.25, 3.50)	583 (465, 733)[‡‡, g]	inf	-	-	-	-	-
			400 mg SOF SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	SOF	11	16	1110 (903, 1370)[‡‡]	0.75 (0.25, 3.00)	1420 (1270, 1580)[‡‡, h]	inf	-	2.27 (1.72, 2.99)	2.43 (2.12, 2.79)	inf	SOF+GZR+EBR/SOF
			400 mg SOF SD	GS-331007	1	16	1.44 (1.27, 1.63)[¶]	3.01 (1.51, 5.01)	13.3 (12.3, 14.5)[¶]	inf	-	-	-	-	-
			400 mg SOF SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	GS-331007	11	16	1.25 (1.10, 1.41)[¶]	3.00 (1.99, 5.00)	15.0 (13.7, 16.5)[¶]	inf	-	0.87 (0.78, 0.96)	1.13 (1.05, 1.21)	inf	SOF+GZR+EBR/SOF
MK-5172-070	To assess the effect of GZR on montelukast PK	Open label, fixed-sequence	10 mg MLK SD	MLK	1	23	431 (364, 510)[‡‡]	2.02 (1.03, 6.00)	2880 (2440, 3400)[‡‡]	inf	-	-	-	-	-
			10 mg MLK SD+200 mg GZR QD	MLK	9	22	398 (321, 494)[‡‡]	3.50 (0.93, 6.00)	3200 (2710, 3770)[‡‡]	inf	-	0.92 (0.81, 1.06)	1.11 (1.02, 1.20)	inf	MLK+GZR/MLK
			10 mg MLK SD	MLK-M6	1	23	28.7 (23.2, 35.7)[‡‡]	3.55 (2.00, 6.00)	212 (162, 279)[‡‡]	inf	-	-	-	-	-
			10 mg MLK SD+200 mg GZR QD	MLK-M6	9	22	35.5 (26.4, 47.7)[‡‡]	4.01 (2.00, 6.01)	273 (210, 353)[‡‡]	inf	-	1.23 (1.04, 1.47)	1.28 (1.14, 1.45)	inf	MLK+GZR/MLK

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-073	To assess the effect of (GZR+EBR) on PK of immune-suppresants cyclosporine (CsA), tacrolimus (Tac), mycophenolic acid (MPA), prednisone (PDN) and prednisolone (PDL); to assess the effect of immune-suppressants on GZR and EBR PK	Open label, fixed-sequence	200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	10	14	0.306 (0.214, 0.439)	3.00 (2.00, 5.03)	1.60 (1.26, 2.05)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 400 mg CsA SD	GZR	11	13	5.21 (4.44, 6.10)	3.01 (2.00, 5.04)	24.4 (19.6, 30.3)	24	-	17.00 (12.94, 22.34)	15.21 (12.83, 18.04)	24	GZR+EBR+CsA/ GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	10	14	0.171 (0.139, 0.211)	4.00 (3.00, 5.01)	2.42 (1.94, 3.02)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 400 mg CsA SD	EBR	11	13	0.334 (0.283, 0.394)	5.00 (4.00, 6.00)	4.80 (4.07, 5.67)	24	-	1.95 (1.84, 2.07)	1.98 (1.84, 2.13)	24	GZR+EBR+CsA/ GZR+EBR
			400 mg CsA SD	CsA	1	14	1.35 (1.22, 1.50) ¶	1.50 (1.00, 5.00)	9.14 (7.95, 10.5) ¶	inf	-	-	-	-	-
			400 mg CsA SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	CsA	11	13	1.22 (1.08, 1.39) ¶	1.50 (1.00, 1.50)	8.77 (7.49, 10.3) ¶	inf	-	0.90 (0.85, 0.97)	0.96 (0.90, 1.02)	inf	CsA+GZR+EBR/ CsA
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	10	16	0.440 (0.288, 0.675)	3.50 (2.00, 5.00)	1.90 (1.35, 2.68)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 2 mg Tac SD	GZR	11	16	0.469 (0.332, 0.662)	3.00 (2.00, 5.00)	2.14 (1.57, 2.90)	24	-	1.07 (0.83, 1.37)	1.12 (0.97, 1.30)	24	GZR+EBR+Tac/ GZR+EBR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-073	To assess the effect of (GZR+EBR) on PK of immune-suppresants cyclosporine (CsA), tacrolimus (Tac), mycophenolic acid (MPA), prednisone (PDN) and prednisolone (PDL); to assess the effect of immune-suppressants on GZR and EBR PK	Open label, fixed-sequence	200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	10	16	0.162 (0.134, 0.196)	4.02 (2.00, 6.01)	2.17 (1.78, 2.65)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 2 mg Tac SD	EBR	11	16	0.160 (0.123, 0.207)	4.01 (2.03, 4.03)	2.12 (1.68, 2.66)	24	-	0.99 (0.88, 1.10)	0.97 (0.90, 1.06)	24	GZR+EBR+Tac/GZR+EBR
			2 mg Tac SD	Tac	1	16	10.3 (8.71, 12.2)‡‡	1.50 (1.00, 2.01)	108 (90.0, 129)‡‡	inf	-	-	-	-	-
			2 mg Tac SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	Tac	11	16	6.18 (5.37, 7.10)‡‡	3.00 (1.01, 6.00)	153 (134, 176)‡‡	inf	-	0.6 (0.52, 0.69)	1.43 (1.24, 1.64)	inf	Tac+GZR+EBR/Tac
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	10	14	0.360 (0.236, 0.547)	4.00 (3.00, 5.00)	1.97 (1.35, 2.87)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 1000 mg MMF SD	GZR	11	14	0.210 (0.104, 0.424)	4.01 (2.01, 6.01)	1.46 (0.855, 2.48)	24	-	0.58 (0.42, 0.82)	0.74 (0.60, 0.92)	24	GZR+EBR+MMF/GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	10	14	0.172 (0.137, 0.215)	4.00 (3.01, 6.02)	2.25 (1.86, 2.72)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 1000 mg MMF SD	EBR	11	14	0.183 (0.154, 0.219)	4.01 (2.01, 5.01)	2.40 (2.06, 2.81)	24	-	1.07 (0.98, 1.16)	1.07 (1.00, 1.14)	24	GZR+EBR+MMF/GZR+EBR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-073	To assess the effect of (GZR+EBR) on PK of immune-suppresants cyclosporine (CsA), tacrolimus (Tac), mycophenolic acid (MPA), prednisone (PDN) and prednisolone (PDL); to assess the effect of immune-suppressants on GZR and EBR PK	Open label, fixed-sequence	1000 mg MMF SD	MPA	1	14	19.3 (14.0, 26.7) ¶	0.64 (0.50, 3.01)	62.1 (52.9, 72.7) ¶	inf	-	-	-	-	-
			1000 mg MMF SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	MPA	11	14	16.4 (11.8, 22.8) ¶	0.51 (0.50, 2.00)	58.8 (50.4, 68.7) ¶	inf	-	0.85 (0.67, 1.07)	0.95 (0.87, 1.03)	inf	MMF+GZR+EBR/ MMF
			1000 mg MMF SD	MPAG	1	14	37.4 (30.5, 46.0) ¶	1.50 (1.00, 5.00)	528 (462, 604) ¶	inf	-	-	-	-	-
			1000 mg MMF SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	MPAG	11	14	35.8 (28.8, 44.4) ¶	1.50 (1.00, 3.00)	487 (421, 563) ¶	inf	-	0.96 (0.80, 1.14)	0.92 (0.88, 0.97)	inf	MMF+GZR+EBR/ MMF
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	GZR	10	14	0.657 (0.407, 1.06)	3.00 (2.00, 6.00)	3.21 (2.26, 4.55)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 40 mg PDN	GZR	11	14	0.878 (0.597, 1.29)	3.01 (2.00, 5.00)	3.50 (2.64, 4.66)	24	-	1.34 (1.10, 1.62)	1.09 (0.95, 1.25)	24	GZR+EBR+PDN/ GZR+EBR
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD	EBR	10	14	0.194 (0.158, 0.238)	4.00 (2.00, 5.01)	2.58 (2.14, 3.11)	24	-	-	-	-	-
			200 mg GZR + 50 mg EBR QD + 40 mg PDN	EBR	11	14	0.243 (0.205, 0.288)	4.00 (3.00, 5.00)	3.02 (2.53, 3.62)	24	-	1.25 (1.16, 1.35)	1.17 (1.11, 1.24)	24	GZR+EBR+PDN/ GZR+EBR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}[†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$[‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-073	To assess the effect of (GZR+EBR) on PK of immune-suppresants cyclosporine (CsA), tacrolimus (Tac), mycophenolic acid (MPA), prednisone (PDN) and prednisolone (PDL); to assess the effect of immune-suppressants on GZR and EBR PK	Open label, fixed-sequence	40 mg PDN SD	PDN	1	14	41.8 (37.8, 46.1)[‡‡]	2.50 (2.00, 6.00)	358 (326, 392)[‡‡, i]	inf	-	-	-	-	-
			40 mg PDN SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	PDN	11	14	43.9 (40.7, 47.3)[‡‡]	2.50 (1.50, 4.00)	387 (356, 421)[‡‡]	inf	-	1.05 (1.00, 1.10)	1.08 (1.00, 1.17)	inf	PDN+GZR+EBR/PDN
			40 mg PDN SD	PDL	1	14	409 (378, 443)[‡‡]	1.75 (1.00, 6.00)	2370 (2150, 2630)[‡‡, i]	inf	-	-	-	-	-
			40 mg PDN SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	PDL	11	14	424 (392, 458)[‡‡]	2.00 (1.00, 4.00)	2570 (2350, 2810)[‡‡]	inf	-	1.04 (0.99, 1.09)	1.08 (1.01, 1.16)	inf	PDN+GZR+EBR/PDN

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-076	To determine the effect of steady-state co-administered grazoprevir and elbasvir on the PK of single-dose atorvastatin	Open-label, fixed-sequence	10 mg ATR SD	ATR	1	16	2.38 (1.74, 3.25) [‡‡]	0.52 (0.50, 3.00)	16.4 (12.0, 22.4) [‡‡]	inf	-	-	-	-	-
			10 mg ATR SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	ATR	11	16	10.3 (5.89, 18.1) [‡‡]	2.00 (0.50, 6.00)	32.0 (20.1, 50.9) [‡‡, j]	inf	-	4.34 (3.10, 6.07)	1.94 (1.63, 2.33)	inf	ATR+GZR+EBR/ATR
			10 mg ATR SD	o-hydroxy-ATR	1	16	1.11 (0.835, 1.48) [‡‡]	2.50 (0.50, 6.00)	17.7 (13.6, 23.2) [‡‡]	inf	-	-	-	-	-
			10 mg ATR SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	o-hydroxy-ATR	11	16	8.16 (5.07, 13.1) [‡‡]	2.00 (0.50, 6.00)	33.9 (23.3, 49.3) [‡‡, j]	inf	-	7.34 (5.74, 9.38)	1.91 (1.66, 2.20)	inf	ATR+GZR+EBR/ATR
			10 mg ATR SD	p-hydroxy-ATR	1	13	0.0451 (0.00, 0.156) [†, ‡‡]	12 (2.00, 24.00) [c]	1.08 (0.00, 6.88) [†, ‡‡]	tlast	-	-	-	-	-
			10 mg ATR SD+200 mg GZR+50 mg EBR QD	p-hydroxy-ATR	11	16	1.05 (0.168, 15.5) [†, ‡‡]	2.52 (1.50, 6.00)	4.73 (1.13, 51.5) [†, ‡‡]	tlast	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-081	Part 1) To determine the effect of steady-state GZR/EBR on the PK of multiple-dose TDF Part 2) To assess the effect of GZR/EBR on PK of the fixed-dose combination of elvitegravir (EVG)/ cobicistat (COB)/ emtricitabine (FTC)/ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and to assess the effect of the FDC of fixed-dose combination of EVG/COB/ FTC/TDF on GZR/EBR	Open-label, fixed-sequence	300 mg TDF QD	TDF (Part 1)	7	13	261 (230, 297) [§]	1.0 (0.48, 1.50)	2.0 (1.82, 2.20) [§]	24	-	-	-	-	-
			300 mg TDF QD + 100 mg GZR/50 mg EBR QD	TDF (Part 1)	12	13	297 (250, 352) [§]	1.02 (0.50, 1.99)	2.54 (2.30, 2.80) [§, g]	24	-	1.14 (0.95, 1.36)	1.27 (1.20, 1.35)	24	MK-5172A + TDF/ TDF
			100 mg GZR/50 mg EBR QD	GZR (Part 2)	10	21	0.307 (0.238, 0.395)	2.00 (1.50, 5.00)	1.29 (1.08, 1.55)	24	-	-	-	-	-
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD + 100 mg GZR/50 mg EBR QD	GZR (Part 2)	10	21	1.41 (1.13, 1.76)	3.01 (1.51, 5.01)	6.95 (5.75, 8.39) [1]	24	-	4.59 (3.70, 5.69)	5.36 (4.48, 6.43)	24	MK-5172A + (EVG/COB/ FTC/TDF) / (EVG/COB/ FTC/TDF)
			100 mg GZR/50 mg EBR QD	EBR (Part 2)	10	21	0.186 (0.168, 0.205)	3.00 (1.50, 5.00)	2.44 (2.20, 2.70)	24	-	-	-	-	-
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD + 100 mg GZR/50 mg EBR QD	EBR (Part 2)	10	21	0.354 (0.313, 0.401)	4.01 (1.51, 6.01)	5.31 (4.61, 6.12) [1]	24	-	1.91 (1.77, 2.05)	2.18 (2.02, 2.35)	24	MK-5172A + (EVG/COB/ FTC/TDF) / (EVG/COB/ FTC/TDF)
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD	EVG (Part 2)	7	22	2.02 (1.86, 2.20) [¶]	4.01 (1.51, 6.01)	23.9 (22.0, 26.0) [¶]	24	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-5172-081	Part 1) To determine the effect of steady-state GZR/EBR on the PK of multiple-dose TDF Part 2) To assess the effect of GZR/EBR on PK of the fixed-dose combination of elvitegravir (EVG)/ cobicistat (COB)/ emtricitabine (FTC)/ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and to assess the effect of the FDC of fixed-dose combination of EVG/COB/ FTC/TDF on GZR/EBR	Open-label, fixed-sequence	EVG/COB /FTC/TDF tablet QD + 100 mg GZR / 50 mg EBR QD	EVG (Part 2)	10	21	2.06 (1.82, 2.32) ¶	4.01 (1.01, 10.01)	26.3 (23.4, 29.5) ¶	24	-	1.02 (0.93, 1.11)	1.10 (1.00, 1.21)	24	MK-5172A + (EVG/COB/ FTC/TDF) / (EVG/COB/ FTC/TDF)
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD	FTC (Part 2)	7	22	2.09 (1.90, 2.30) ¶	1.76 (1.50, 4.02)	11.6 (10.8, 12.6) ¶	24	-	-	-	-	-
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD + 100 mg GZR / 50 mg EBR QD	FTC (Part 2)	10	21	2.01 (1.84, 2.20) ¶	2.00 (1.00, 5.00)	12.4 (11.5, 13.4) ¶	24	-	0.96 (0.90, 1.02)	1.07 (1.03, 1.10)	24	MK-5172A + (EVG/COB/ FTC/TDF) / (EVG/COB/ FTC/TDF)
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD	TDF (Part 2)	7	22	372 (323, 429) §	1.75 (1.01, 4.03)	3.27 (2.88, 3.71) §	24	-	-	-	-	-
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD + 100 mg GZR / 50 mg EBR QD	TDF (Part 2)	10	21	465 (420, 515) §	1.51 (0.96, 5.00)	3.87 (3.50, 4.28) §	24	-	1.25 (1.14, 1.37)	1.18 (1.13, 1.24)	24	MK-5172A + (EVG/COB/ FTC/TDF) / (EVG/COB/ FTC/TDF)
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD	COB (Part 2)	7	22	1.29 (1.16, 1.42) ¶	2.49 (1.50, 5.00)	8.41 (7.58, 9.33) ¶	24	-	-	-	-	-
			EVG/COB /FTC/TDF tablet QD + 100 mg GZR / 50 mg EBR QD	COB (Part 2)	10	21	1.79 (1.63, 1.97) ¶	2.98 (1.00, 5.00)	12.6 (11.5, 13.8) ¶	24	-	1.39 (1.29, 1.50)	1.49 (1.42, 1.57)	24	MK-5172A + (EVG/COB/ FTC/TDF) / (EVG/COB/ FTC/TDF)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-001	To evaluate EBR plasma PK in healthy subjects in the fasted state and following a standard high-fat breakfast	Double-blind, randomized	5 mg EBR SD	EBR	1	6	0.00652 (0.00414, 0.0103)	3.50 (2.00, 4.00)	0.128 (0.0851, 0.194)	inf	14.53 (20.39)	-	-	-	-
			10 mg EBR SD	EBR	1	6	0.0225 (0.0143, 0.0354)	4.00 (2.00, 4.00)	0.364 (0.241, 0.548)	inf	15.09 (10.84)	-	-	-	-
			25 mg EBR SD	EBR	1	6	0.0531 (0.0337, 0.0837)	4.00 (3.00, 4.00)	1.08 (0.716, 1.63)	inf	19.01 (17.78)	-	-	-	-
			50 mg EBR SD, fasted	EBR	1	6	0.106 (0.0674, 0.168)	4.00 (3.00, 6.00)	1.76 (1.17, 2.66)	inf	15.27 (10.48)	-	-	-	-
			50 mg EBR SD, fed	EBR	1	6	0.0596 (0.0378, 0.0939)	4.00 (4.00, 4.00)	1.18 (0.782, 1.79)	inf	16.40 (11.75)	0.56 (0.35, 0.89)	0.67 (0.44, 1.02)	inf	Fed/Fasted
			100 mg EBR SD	EBR	1	6	0.174 (0.110, 0.274)	4.00 (3.00, 4.00)	3.08 (2.04, 4.65)	inf	18.87 (20.76)	-	-	-	-
			200 mg EBR (10 x 10 mg + 1 x 100 mg) SD	EBR	1	6	0.339 (0.215, 0.535)	3.50 (3.00, 4.00)	5.38 (3.56, 8.12)	inf	16.75 (6.94)	-	-	-	-
			200 mg EBR (2 x 100 mg) SD	EBR	1	6	0.0941 (0.0597, 0.148)	4.00 (3.00, 6.00)	1.71 (1.13, 2.58)	inf	18.04 (8.80)	-	-	-	-
			300 mg EBR SD	EBR	1	6	0.173 (0.110, 0.272)	4.00 (3.00, 4.00)	3.42 (2.27, 5.16)	inf	19.70 (19.70)	-	-	-	-
			400 mg EBR SD	EBR	1	6	0.244 (0.155, 0.386)	4.00 (3.00, 4.00)	4.49 (2.97, 6.79)	inf	19.87 (16.65)	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}† (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-001	To evaluate EBR plasma PK in healthy subjects in the fasted state and following a standard high-fat breakfast	Double-blind, randomized	10 mg EBR QD	EBR	1	6	0.0142 (0.00865, 0.0232)	3.00 (2.00, 8.00)	0.18 (0.113, 0.286)	24	-	-	-	-	-
			10 mg EBR QD	EBR	10	6	0.0324 (0.0198, 0.0532)	2.51 (2.00, 4.00)	0.369 (0.232, 0.586)	24	-	2.29 (1.59, 3.30)	2.05 (1.46, 2.88)	24	Day 10/Day 1
			50 mg EBR QD	EBR	1	6	0.0965 (0.0589, 0.158)	3.50 (3.00, 6.00)	1.21 (0.764, 1.93)	24	-	-	-	-	-
			50 mg EBR QD	EBR	10	6	0.108 (0.0657, 0.176)	4.00 (3.00, 4.00)	1.51 (0.948, 2.40)	24	-	1.12 (0.78, 1.61)	1.24 (0.89, 1.74)	24	Day 10/Day 1
			100 mg EBR QD	EBR	1	6	0.220 (0.134, 0.361)	3.00 (2.00, 4.03)	2.45 (1.54, 3.90)	24	-	-	-	-	-
			100 mg EBR QD	EBR	10	6	0.190 (0.116, 0.311)	4.00 (300, 6.00)	2.40 (1.51, 3.82)	24	-	0.86 (0.60, 1.24)	0.98 (0.70, 1.38)	24	Day 10/Day 1
			200 mg EBR QD	EBR	1	6	0.297 (0.181, 0.487)	4.00 (3.00, 4.00)	3.24 (2.04, 5.14)	24	-	-	-	-	-
			200 mg EBR QD	EBR	10	6	0.281 (0.171, 0.460)	4.00 (2.00, 4.00)	3.54 (2.23, 5.63)	24	-	0.95 (0.66, 1.36)	1.09 (0.78, 1.53)	24	Day 10/Day 1

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-002	To evaluate EBR PK in HCV-infected patients	Double-blind, randomized	5 mg EBR	EBR	1	5	0.00962 (0.00542, 0.0171)	2.00 (2.00, 5.00)	0.101 (0.0596, 0.172)	24	-	-	-	-	-
			5 mg EBR QD	EBR	5	5	0.0126 (0.00711, 0.0224)	3.00 (2.00, 5.00)	0.155 (0.0909, 0.263)	24	20.49 (11.47)	1.31 (0.75, 2.30)	1.53 (0.94, 2.47)	24	Day 5/Day 1
			10 mg EBR	EBR	1	15	0.00608 (0.00436, 0.00847)	3.00 (2.00, 6.00)	0.0770 (0.0567, 0.105)	24	-	-	-	-	-
			10 mg EBR QD	EBR	5	15	0.0109 (0.00779, 0.0151)	2.13 (2.00, 6.00)	0.149 (0.110, 0.203)	24	20.05 (12.81)	1.79 (1.29, 2.47)	1.94 (1.47, 2.56)	24	Day 5/Day 1
			50 mg EBR	EBR	1	15	0.0635 (0.0456, 0.0884)	4.00 (2.00, 8.00)	0.719 (0.529, 0.977)	24	-	-	-	-	-
			50 mg EBR QD	EBR	5	15	0.106 (0.0758, 0.147)	3.00 (2.00, 5.00)	1.36 (1.00, 1.85)	24	23.69 (24.71)	1.66 (1.20, 2.30)	1.89 (1.43, 2.50)	24	Day 5/Day 1
			100 mg EBR	EBR	1	5	0.133 (0.0749, 0.236)	4.00 (2.00, 5.00)	1.41 (0.831, 2.40)	24	-	-	-	-	-
			100 mg EBR QD	EBR	5	5	0.170 (0.0958, 0.302)	3.00 (2.00, 4.00)	2.08 (1.22, 3.53)	24	23.99 (12.60)	1.28 (0.73, 2.24)	1.47 (0.91, 2.38)	24	Day 5/Day 1

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-003	To assess the effect of ketoconazole on EBR PK	Double-blind, randomized, fixed-sequence	50 mg EBR SD	EBR	1	7	0.127 (0.0789, 0.204)	3.50 (3.00, 4.00)	2.20 (1.39, 3.48)	inf	18.39 (12.73)	-	-	-	-
			50 mg EBR + 400 mg KCZ QD	EBR	2	6	0.164 (0.108, 0.247)	3.75 (3.50, 4.00)	3.95 (2.55, 6.13)	inf	22.64 (13.93)	1.29 (1.00, 1.66)	1.80 (1.41, 2.29)	inf	EBR+KCZ/EBR
MK-8742-004	To assess EBR PK in healthy elderly female and male subjects; to compare EBR PK in healthy elderly females relative to healthy elderly males; to compare EBR PK in healthy elderly relative to healthy young subjects	Double-blind, randomized	100 mg EBR SD, elderly Male	EBR	1	12	0.180 (0.126, 0.257)	3.02 (2.00, 4.01)	3.60 (2.57, 5.05)	inf	21.20 (20.84)	-	-	-	-
			100 mg EBR SD, elderly Female	EBR	1	12	0.316 (0.211, 0.450)	3.50 (2.99, 4.00)	6.00 (4.28, 8.42)	inf	22.05 (9.95)	1.75 (1.16, 2.66)	1.67 (1.12, 2.48)	inf	Female/Male
			100 mg EBR SD, young Male	EBR	1	12¶¶	0.199 (0.139, 0.283)	3.50 (3.00, 4.00)	3.51 (2.50, 4.93)	inf	18.58 (15.95)	0.91 (0.60, 1.38)	1.02 (0.69, 1.53)	inf	Elderly Male/ Young Male
MK-8742-006	To evaluate the safety and tolerability of 50 mg EBR for 28 days	Double-blind, randomized	50 mg EBR QD	EBR	1	18	0.102 (0.0739, 0.142)	4.00 (2.00, 4.00)	1.12 (0.833, 1.50)	24	-	-	-	-	-
				EBR	28	18	0.123 (0.0905, 0.167)	4.00 (3.00, 4.00)	1.50 (1.19, 2.02)	24	-	1.20 (0.96, 1.50)	1.39 (1.13, 1.72)	24	Day 28/Day 1

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-008	To assess the effect of EBR on GZR PK; to assess effect of GZR on EBR PK	Open-label, fixed-sequence	200 mg GZR QD	GZR	7	10	0.462 (0.225, 0.946)	3.00 (2.00, 6.00)	2.28 (1.23, 4.22)	24	-	-	-	-	-
			20 mg EBR + 200 mg GZR QD	GZR	8	10	0.404 (0.253, 0.646)	3.52 (2.00, 6.02)	2.05 (1.45, 2.90)	24	31.73 (31.97)	0.87 (0.50, 1.52)	0.90 (0.63, 1.28)	24	EBR+GZR/GZR
			20 mg EBR QD	EBR	7	10	0.0686 (0.0404, 0.116)	3.00 (2.00, 4.00)	0.893 (0.518, 1.54)	24	-	-	-	-	-
			20 mg EBR + 200 mg GZR QD	EBR	8	10	0.0635 (0.0422, 0.0956)	4.01 (3.01, 6.02)	0.905 (0.608, 1.35)	24	20.47 (12.52)	0.93 (0.76, 1.13)	1.01 (0.83, 1.24)	24	EBR+GZR/EBR
MK-8742-009	To assess EBR PK in non-HCV subjects with hepatic impairment	Open-label	50 mg EBR SD, Healthy	EBR	1	8	0.121 (0.0731, 0.200)	3.50 (2.00, 4.00)	2.58 (1.58, 4.24)	inf	20.74 (12.64)	-	-	-	-
			50 mg EBR SD, Mild	EBR	1	8	0.0701 (0.0423, 0.116)	3.50 (2.00, 6.00)	1.56 (0.95, 2.57)	inf	24.80 (21.65)	0.58 (0.32, 1.05)	0.61 (0.34, 1.08)	inf	Mild/Healthy
			50 mg EBR SD, Moderate	EBR	1	8	0.083 (0.0501, 0.137)	3.50 (2.00, 4.00)	1.86 (1.10, 3.16) [b]	inf	25.39 (34.24) [b]	0.69 (0.38, 1.24)	0.72 (0.40, 1.31)	inf	Moderate/Healthy
			50 mg EBR SD, Severe	EBR	1	7	0.0707 (0.0413, 0.121)	4.00 (3.00, 4.00)	2.28 (1.34, 3.87)	inf	33.72 (20.82)	0.58 (0.32, 1.08)	0.88 (0.48, 1.61)	inf	Severe/Healthy

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max}[†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$[‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-010	To assess the effect of EBR on MTD PK; to assess the effect of MTD on EBR PK (comparison with 8742-P001 historical control)	Open-label, fixed-sequence	50 mg EBR QD + 20 - 120 mg methadone QD	EBR	11	10	0.208 (0.155, 0.279)	3.99 (2.00, 6.00)	2.58 (1.93, 3.44)	24	19.98 (15.35)	1.93 (1.30, 2.86)	1.71 (1.16, 2.51)	24	MTD+EBR/ EBR (8742-P001)
			20 - 120 mg MTD QD[§§§]	R-MTD	1	10	6.73 (5.44, 8.33)[††, ‡‡]	3.00 (1.50, 6.00)	113 (92.7, 138)[††, ‡‡]	24	-	-	-	-	-
			20 - 120 mg MTD+50 mg EBR QD	R-MTD	10	10	7.19 (6.35, 8.14)[††, ‡‡]	3.00 (2.00, 6.00)	116 (104, 130)[††, ‡‡]	24	-	1.07 (0.95, 1.20)	1.03 (0.92, 1.15)	24	MTD+EBR/ MTD
			20 - 120 mg MTD QD[§§§]	S-MTD	1	10	8.61 (6.39, 11.6)[††, ‡‡]	2.51 (1.50, 4.00)	122 (89.4, 167)[††, ‡‡]	24	-	-	-	-	-
			20 - 120 mg MTD+50 mg EBR QD	S-MTD	10	10	9.42 (7.59, 11.7)[††, ‡‡]	2.00 (1.50, 4.00)	133 (105, 168)[††, ‡‡]	24	-	1.09 (0.95, 1.25)	1.09 (0.94, 1.26)	24	MTD+EBR/ MTD
MK-8742-011	To assess the effect of IV and oral RIF on EBR PK	Open-label, fixed-sequence	50 mg EBR SD	EBR	1	14	0.107 (0.0852, 0.133)	3.00 (2.00, 4.00)	2.19 (1.66, 2.90)	inf	20.2 (20.9)	-	-	-	-
			50 mg EBR SD + 600 mg RIF IV	EBR	1	13	0.150 (0.115, 0.196)	4.00 (3.00, 4.12)	2.67 (1.98, 3.61)	inf	16.5 (11.2)	1.41 (1.18, 1.68)	1.22 (1.06, 1.40)	inf	EBR+RIF IV/ EBR
			50 mg EBR SD + 600 mg RIF PO	EBR	1	13	0.138 (0.0961, 0.198)	3.50 (1.50, 6.02)	2.56 (1.86, 3.53)	inf	16.8 (11.0)	1.29 (1.06, 1.58)	1.17 (0.98, 1.39)	inf	EBR+RIF PO/ EBR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-013	To assess the effect of EBR on OC components, ethinyl estradiol (EE) and levonorgestrel (LNG) PK	Open label, fixed-sequence, 2-period	0.03 mg EE/0.15 mg LNG SD	LNG	1	20	8.46 (6.88, 10.4) [‖‖]	1.03 (1.01, 2.01)	141 (112, 179) [‖‖]	inf	-	-	-	-	-
			0.03 mg EE/0.15 mg LNG SD+50 mg EBR QD	LNG	10	20	8.59 (7.01, 10.5) [‖‖]	1.03 (1.00, 3.00)	161 (127, 203) [‖‖, k]	inf	-	1.02 (0.95, 1.08)	1.14 (1.04, 1.24)	inf	(EE/LNG+GZR)/(EE/LNG)
			0.03 mg EE/0.15 mg LNG SD	EE	1	20	0.231 (0.200, 0.268) [‖‖]	1.06 (1.00, 2.01)	3.07 (2.62, 3.61) [‖‖]	inf	-	-	-	-	-
			0.03 mg EE/0.15 mg LNG SD+50 mg EBR QD	EE	10	20	0.255 (0.222, 0.294) [‖‖]	1.50 (1.00, 2.00)	3.10 (2.63, 3.66) [‖‖, k]	inf	-	1.10 (1.05, 1.16)	1.01 (0.97, 1.05)	inf	(EE/LNG+GZR)/(EE/LNG)
MK-8742-014	To assess human ADME of EBR	Open-label	50 mg [^{14}C]-EBR (~200 μCi)	EBR	1	6	0.107 (0.0734, 0.156)	3.07 (2.01, 4.01)	1.95 (1.57, 2.43)	inf	17.30 (17.72) [##]	-	-	-	-
				EBR	1	6	0.124 (0.0854, 0.181) [##]	3.06 (2.00, 4.01) [##]	1.13 (0.84, 1.52) [##]	16	-	0.86 (0.79, 0.94) [‖]	0.89 (0.88, 0.91) [‖]	16	EBR / Total Radioactivity

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-015	To assess the effect of supratherapeutic EBR dose on QTc	Part 1: double-blind, randomized, fixed-sequence; Part 2: double blind, randomized, crossover	200 mg EBR SD	EBR	1	6	0.265 (0.210, 0.334) †††	4.00 (2.00, 4.00)	3.12 (2.53, 3.85) †††	24	-	-	-	-	-
			400 mg EBR SD	EBR	1	6	0.423 (0.336, 0.532) †††	4.00 (3.00, 4.05)	5.30 (4.30, 6.53) †††	24	-	-	-	-	-
			800 mg EBR SD	EBR	1	6	0.654 (0.519, 0.824) †††	4.01 (3.00, 6.00)	8.13 (6.60, 10.0) †††	24	-	-	-	-	-
			700 mg EBR SD	EBR	1	39	0.567 (38.5)‡	4.05 (3.02, 8.02)	6.20 (40.1)‡	24	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-016	To assess the effect of EBR on TDF, RAL and EFV PK; to assess the effect of TDF, RAL, or EFV on EBR PK	Open-label fixed-sequence	50 mg EBR QD	EBR	8	10	0.199 (0.169, 0.234)	4.00 (2.00, 5.00)	2.45 (2.05, 2.94)	24	-	-	-	-	-
			50 mg EBR + 300 mg TDF QD	EBR	7	10	0.174 (0.143, 0.212)	4.00 (3.00, 4.00)	2.28 (1.84, 2.81)	24	-	0.88 (0.77, 1.00)	0.93 (0.82, 1.05)	24	TDF+EBR/EBR
			300 mg TDF QD	TFV	7	10	0.302 (0.247, 0.368)¶	1.00 (0.50, 1.00)	2.36 (2.01, 2.77)¶	24	-	-	-	-	-
			300 mg TDF+50 mg EBR QD	TFV	7	10	0.442 (0.359, 0.545)¶	1.01 (0.51, 1.51)	3.17 (2.71, 3.71)¶	24	-	1.47 (1.32, 1.63)	1.34 (1.23, 1.47)	24	TDF+EBR/TDF
			50 mg EBR SD	EBR	1	10	0.123 (0.092, 0.164)	4.00 (3.00, 4.00)	2.19 (1.69, 2.83)	inf	16.05 (8.96)	-	-	-	-
			50 mg EBR + 400 mg RAL SD	EBR	1	10	0.109 (0.0681, 0.173)	4.01 (1.51, 4.02)	1.78 (1.14, 2.77)	inf	15.74 (9.70)	0.89 (0.61, 1.29)	0.81 (0.57, 1.17)	inf	RAL+EBR/EBR
			400 mg RAL SD	RAL	1	10	1.53 (0.806, 2.90)¶	2.50 (0.50, 5.00)	5.35 (3.05, 9.40)¶	inf	8.56 (101.36)	-	-	-	-
			400 mg RAL SD+50 mg EBR SD	RAL	1	10	1.67 (0.839, 3.34)¶	1.76 (0.51, 5.00)	5.45 (3.18, 9.35)¶	inf	9.23 (53.66)	1.09 (0.83, 1.44)	1.02 (0.81, 1.27)	inf	RAL+EBR/RAL
			50 mg EBR QD	EBR	8	10	0.173 (0.139, 0.215)	3.50 (2.00, 5.02)	2.21 (1.76, 2.77)	24	-	-	-	-	-
			50 mg EBR + 600 mg efavirenz QD	EBR	8	7	0.0945 (0.0597, 0.150)	4.00 (3.00, 5.00)	1.01 (0.665, 1.54)	24	-	0.55 (0.41, 0.73)	0.46 (0.36, 0.59)	24	EFV+EBR/EBR

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-016	To assess the effect of EBR on TDF, RAL and EFV PK; to assess the effect of TDF, RAL, or EFV on EBR PK	Open-label fixed-sequence	600 mg EFV QD	EFV	14	7	4.46 (3.85, 5.15)¶	3.10 (2.00, 5.00)	64.9 (56.1, 75.0)¶	24	-	-	-	-	-
			600 mg EFV+50 mg EBR QD	EFV	8	7	3.30 (3.04, 3.58)¶	4.00 (2.00, 5.00)	53.0 (46.7, 60.2)¶	24	-	0.74 (0.67, 0.82)	0.82 (0.78, 0.86)	24	EFV+EBR/EFV
MK-8742-017	To assess the effect of ritonavir-boosted HIV protease inhibitors (ATV, LPV and DRV) on EBR PK; to assess the effect of EBR on ATV, LPV and DRV PK	Open-label, fixed-sequence	50 mg EBR QD	EBR	7	10	0.0975 (0.0698, 0.138)	4.09 (3.00, 6.04)	1.42 (1.04, 1.96)	24	18.48 (14.08)	-	-	-	-
			50 mg EBR + 300 mg/100 mg ATV/r	EBR	7	8	0.405 (0.317, 0.516)	4.01 (3.01, 8.01)	6.77 (5.18, 8.85)	24	16.56 (11.50)	4.15 (3.46, 4.97)	4.76 (4.07, 5.56)	24	(ATV/r+EBR)/EBR
			300/100 mg ATV/r QD	ATV	14	8	5.74 (4.72, 6.97)¶	3.00 (2.00, 5.00)	57.8 (46.0, 72.5)¶	24	-	-	-	-	-
			300/100 mg ATV/r+50 mg EBR QD	ATV	7	8	5.84 (4.79, 7.11)¶	3.50 (2.00, 5.00)	61.7 (47.5, 80.0)¶	24	-	1.02 (0.96, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)	24	(ATV/r+EBR)/(ATV/r)
			50 mg EBR QD	EBR	7	10	0.109 (0.0867, 0.137)	5.00 (4.00, 8.00)	1.43 (1.11, 1.83)	24	18.73 (10.63)	-	-	-	-
			50 mg EBR QD + 400 mg/100 mg LPV/r BID	EBR	7	9	0.313 (0.225, 0.434)	5.00 (4.00, 6.00)	5.29 (3.86, 7.26)	24	16.51 (15.24)	2.87 (2.29, 3.58)	3.71 (3.05, 4.53)	24	(LPV/r+EBR)/EBR
			400/100 mg LPV/r BID	LPV	14	9	11.6 (9.88, 13.6)¶	4.00 (3.00, 6.00)	101 (83.3, 121)¶	12	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-017	To assess the effect of ritonavir-boosted HIV protease inhibitors (ATV, LPV and DRV) on EBR PK; to assess the effect of EBR on ATV, LPV and DRV PK	Open-label, fixed-sequence	400/100 mg LPV/r BID+50 mg EBR QD	LPV	7	9	11.8 (10.2, 13.8)¶	4.01 (3.00, 8.00)	103 (84.0, 126)¶	12	-	1.02 (0.92, 1.13)	1.02 (0.93, 1.13)	12	(LPV/r+EBR)/(LPV/r)
			50 mg EBR QD	EBR	7	10	0.0964 (0.0655, 0.142)	4.50 (2.00, 6.00)	1.40 (0.972, 2.00)	24	18.61 (18.90)	-	-	-	-
			50 mg EBR QD + 600 mg/100 mg DRV/r BID	EBR	7	8	0.161 (0.114, 0.228)	4.00 (2.01, 5.00)	2.32 (1.71, 3.15)	24	18.47 (16.41)	1.67 (1.36, 2.05)	1.66 (1.35, 2.05)	24	(DRV/r+EBR)/EBR
			600/100 mg DRV/r BID	DRV	14	8	7.19 (6.55, 7.90)¶	3.00 (2.00, 5.00)	54.0 (48.7, 60.0)¶	12	-	-	-	-	-
			600/100 mg DRV/r BID+50 mg EBR QD	DRV	7	8	6.80 (5.72, 8.09)¶	3.50 (2.00, 5.00)	51.4 (42.8, 61.9)¶	12	-	0.95 (0.85, 1.05)	0.95 (0.86, 1.06)	12	(DRV/r+EBR)/(DRV/r)

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} † (hr)	AUC_{0-t} (μM・hr)	t	$t_{½}$ ‡ (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-8742-021	To assess the effect of EBR on BUP and NAL PK; to assess the effect of BUP/NAL on EBR PK	Open-label, fixed-sequence	50 mg EBR SD	EBR	1	15	0.103 (0.0760, 0.139)	4.00 (2.00, 6.00)	2.08 (1.54, 2.83)	inf	18.46 (17.34)	-	-	-	-
			50 mg EBR + 8 /2 mg BUP/NAL SD	EBR	1	13	0.116 (0.0908, 0.149)	3.01 (2.00, 6.05)	2.55 (1.94, 3.35)	inf	18.60 (18.92)	1.13 (0.87, 1.46)	1.22 (0.98, 1.52)	inf	(BUP/NAL+EBR)/EBR
			8/2 mg BUP/NAL SD	BUP	1	15	3.79 (3.05, 4.72) ‡‡	1.51 (0.75, 3.00)	38.4 (30.5, 48.4) ‡‡, h	inf	-	-	-	-	-
			8/2 mg BUP/NAL SD+50 mg EBR SD	BUP	1	13	3.57 (2.85, 4.48) ‡‡	1.49 (0.73, 2.99)	37.6 (31.4, 45.2) ‡‡	inf	-	0.94 (0.82, 1.08)	0.98 (0.89, 1.08)	inf	(BUP/NAL+EBR)/(BUP/NAL)
			8/2 mg BUP/NAL SD	Nor Bup	1	15	0.992 (0.751, 1.31) ‡‡	1.51 (0.50, 12.01)	49.4 (38.9, 62.6) ‡‡, h	inf	-	-	-	-	-
			8/2 mg BUP/NAL SD+50 mg EBR SD	Nor Bup	1	13	1.09 (0.823, 1.44) ‡‡	1.01 (0.49, 11.98)	47.7 (37.1, 61.4) ‡‡	inf	-	1.10 (0.98, 1.23)	0.97 (0.86, 1.09)	inf	(BUP/NAL+EBR)/(BUP/NAL)
			8/2 mg BUP/NAL SD	NAL	1	15	0.165 (0.133, 0.203) ‡‡	0.75 (0.50, 1.51)	0.470 (0.370, 0.598) ‡‡, h	inf	-	-	-	-	-
			8/2 mg BUP/NAL SD+50 mg EBR SD	NAL	1	13	0.139 (0.103, 0.188) ‡‡	0.98 (0.49, 1.01)	0.416 (0.316, 0.549) ‡‡	inf	-	0.85 (0.66, 1.09)	0.88 (0.78, 1.00)	inf	(BUP/NAL+EBR)/(BUP/NAL)
MK-8742-023	To determine the effect of EBR on DIG PK	Open label, fixed-sequence	0.25 mg DIG SD	DIG	1	18	1.17 (0.968, 1.41) ‡‡	1.00 (1.00, 2.00)	19.4 (16.5, 22.8) ‡‡	inf	45.10 (21.70)	-	-	-	-
			0.25 mg DIG SD+50 mg EBR QD	DIG	10	18	1.72 (1.51, 1.95) ‡‡	0.99 (0.49, 1.49)	21.6 (19.6, 23.8) ‡‡	inf	41.96 (18.73)	1.47 (1.25, 1.73)	1.11 (1.02, 1.22)	inf	DIG+EBR/DIG

Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	目的	試験デザイン	用法用量	分析物	投与日	N	GM 95% CI					GMR (90% CI)			
							C_{max} (μM)	T_{max} [†] (hr)	AUC_{0-t} (μM･hr)	t	$t_{½}$ [‡] (hr)	C_{max}	AUC_{0-t}	t	試験条件/対照条件
MK-7009-050	To assess EBR PK in healthy Japanese subjects; to assess effect of EBR on vaniprevir PK; to assess effect of vaniprevir on EBR PK; to compare EBR PK in Japanese relative to white in 8742-P001 historical control [‡‡‡]	Double-blind, randomized, partial fixed-sequence.	10 mg EBR SD	EBR	1	6	0.0364 (0.0283, 0.0468)	2.51 (2.00, 4.00)	0.618 (0.468, 0.817)	inf	16.99 (4.73)	-	-	-	-
			50 mg EBR SD	EBR	1	5	0.190 (0.144, 0.249)	4.00 (2.00, 4.00)	3.21 (2.40, 4.31)	inf	18.07 (7.94)	-	-	-	-
			100 mg EBR SD	EBR	1	5	0.287 (0.218, 0.377)	4.00 (4.00, 4.00)	4.87 (3.63, 6.54)	inf	18.27 (9.85)	-	-	-	-
			50 mg EBR QD	EBR	10	6	0.180 (0.123, 0.265)	3.50 (2.00, 4.00)	2.17 (1.51, 3.10)	24	18.52 (6.97)	-	-	-	-
			EBR SD	EBR	-	-	-	-	-	-	-	1.77 (1.38, 2.28)	1.69 (1.30, 2.21)	inf	Japanese/ Non-Japanese (8742-P001)
			50 mg EBR QD	EBR	10	6	-	-	-	-	-	1.67 (1.05, 2.67)	1.44 (0.96, 2.15)	24	Japanese/ Non-Japanese (8742-P001)

Abbreviation:
IV, intravenous; PO, oral; SD, single-dose administration; QD, once daily administration; M, males; F, females; ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; ADME, (absorption, distribution, metabolism and elimination); inf, infinity
GZR, grazoprevir; EBR, elbasvir; ATR, atorvastatin; ATV, atazanavir; BUP, buprenorphine; COB, cobicistat; CsA, cyclosporine; DIG, digoxin; DLV, dolutegravir; DRV, darunavir; EE, ethinyl estradiol; EFV, efavirenz; EVG, elvitegravir; FTC, emtricitabine; LNG, levonorgestrel; LPV, lopinavir; KCZ, ketoconazole; MDZ, midazolam; MLK, montelukast; MMF, mycophenolate mofetil; MPA, mycophenolic acid; MPAG, mycophenolic acid glucuronide; MTD, methadone; NAL, naloxone; NorBUP, norbuprenorphine; PDL, prednisolone; PDN, prednisone; PHO, PHOSLO or calcium acetate; PRV, pravastatin; PTV, pitavastatin; RAL, raltegravir; REN, RENVELA or sevelamer carobonate; RIF, rifampin; RPV, rilpivirine; RSV, rosuvastatin; RTV or r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; Tac, tacrolimus; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; TFV, tenofovir

[a] N=3, [b] N=7, [c] N=8, [d] N=10, [e] N=11, [f] N=9, [g] N=12, [h] N=14, [i] N=13, [j] N=15, [k] N=19, [l] N=20
[†] Median (Minimum, Maximum), [‡] GM (GCV), [§] Unit for C_{max}, ng/mL; unit for AUC, μg·hr/mL, [‖] 95% CI, [¶] Unit for C_{max}, μg/mL; unit for AUC, μg·hr/mL[#] Stable methadone or buprenorphine/naloxone therapy,
[††] Dose normalized PK, [‡‡] Unit for C_{max}, ng/mL; unit for AUC, ng·hr/mL, [§§] Unit for C_{max}, pg/mL; unit for AUC, pg·hr/mL,
[‖‖] Unit for C_{max}, nM; unit for AUC, nM·hr, [¶¶] Include historical data from 6 young male subjects in 8742-P001, [##] Total Radioactivity Data (μM equivalents･hr and μM equivalents),
[†††] 90% CI, [‡‡‡] Drug interaction results between EBR and vaniprevir in Japanese subjects not included in the table; details are provided in the clinical study report MK-7009-050

Confidential

付録 2.7.2-3　併用薬存在下でのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N‡	グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態の幾何平均比[90% CI] 併用薬の併用／非併用時(影響なし=1.00)			
				化合物	AUC†	C_{max}	$C_{24\ hr}$
Antifungal							
Ketoconazole	400 mg QD	GZR 100 mg SD	8/8	GZR	3.02 (2.42, 3.76)	1.13 (0.77, 1.67)	-
	400 mg QD	EBR 50 mg SD	7/7	EBR	1.80 (1.41, 2.29)	1.29 (1.00, 1.66)	1.89 (1.37, 2.60)
Antimycobacterial							
Rifampin	600 mg PO QD	GZR 200 mg QD	12/12	GZR	0.93 (0.75, 1.17)	1.16 (0.82, 1.65)	0.10 (0.07, 0.13)
	600 mg IV SD	GZR 200 mg SD	12/12	GZR	10.21 (8.68, 12.00)	10.94 (8.92, 13.43)	1.77 (1.40, 2.24)
	600 mg PO SD	GZR 200 mg QD	12/12	GZR	8.35 (7.38, 9.45)	6.52 (5.16, 8.24)	1.62 (1.32, 1.98)
	600 mg SD IV	EBR 50 mg SD	13/14	EBR	1.22 (1.06, 1.40)	1.41 (1.18, 1.68)	1.31 (1.12, 1.53)
	600 mg SD PO	EBR 50 mg SD	13/14	EBR	1.17 (0.98, 1.39)	1.29 (1.06, 1.58)	1.21 (1.03, 1.43)
HCV Antiviral							
EBR	20 mg QD	GZR 200 mg QD	10/10	GZR	0.90 (0.63, 1.28)	0.87 (0.50, 1.52)	0.94 (0.77, 1.15)
GZR	200 mg QD	EBR 20 mg QD	10/10	EBR	1.01 (0.83, 1.24)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)
HIV Protease Inhibitor							
Atazanavir/r	300 mg/100 mg QD	GZR 200 mg QD	11/12	GZR	10.58 (7.78, 14.39)	6.24 (4.42, 8.81)	11.64 (7.96, 17.02)
	300 mg/100 mg QD	EBR 50 mg QD	8/10	EBR	4.76 (4.07, 5.56)	4.15 (3.46, 4.97)	6.45 (5.51, 7.54)
Darunavir/r	600 mg/100 mg BID	GZR 200 mg QD	11/13	GZR	7.50 (5.92, 9.51)	5.27 (4.04, 6.86)	8.05 (6.33, 10.24)
	600 mg/100 mg BID	EBR 50 mg QD	8/10	EBR	1.66 (1.35, 2.05)	1.67 (1.36, 2.05)	1.82 (1.39, 2.39)
Lopinavir/r	400 mg/100 mg BID	GZR 200 mg QD	13/13	GZR	12.86 (10.25, 16.13)	7.31 (5.65, 9.45)	21.70 (12.99, 36.25)
	400 mg/100 mg BID	EBR 50 mg QD	9/10	EBR	3.71 (3.05, 4.53)	2.87 (2.29, 3.58)	4.58 (3.72, 5.64)
Ritonavir#	100 mg BID	GZR 200 mg SD	10/10	GZR	2.03 (1.60, 2.56)	1.15 (0.60, 2.18)	1.88 (1.65, 2.14)
HIV Integrase Strand Transfer Inhibitor							
Dolutegravir	50 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	12/12	GZR	0.81 (0.67, 0.97)	0.64 (0.44, 0.93)	0.86 (0.79, 0.93)
	50 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	12/12	EBR	0.98 (0.93, 1.04)	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.03)
Raltegravir	400 mg BID	GZR 200 mg QD	11/11	GZR	0.89 (0.72, 1.09)	0.85 (0.62, 1.16)	0.90 (0.82, 0.99)
	400 mg SD	EBR 50 mg SD	10/10	EBR	0.81 (0.57, 1.17)	0.89 (0.61, 1.29)	0.80 (0.55, 1.16)
HIV Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor							
Efavirenz	600 mg QD	GZR 200 mg QD	11/12	GZR	0.17 (0.13, 0.24)	0.13 (0.09, 0.19)	0.31 (0.25, 0.38)
	600 mg QD	EBR 50 mg QD	7/10	EBR	0.46 (0.36, 0.59)	0.55 (0.41, 0.73)	0.41 (0.28, 0.59)
Rilpivirine	25 mg QD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	19/19	GZR	0.98 (0.89, 1.07)	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.93, 1.07)
	25 mg QD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	19/19	EBR	1.07 (1.00, 1.15)	1.07 (0.99, 1.16)	1.04 (0.98, 1.11)

Confidential

付録 2.7.2-3　併用薬存在下でのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態パラメータの変化（続き）

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N‡	グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態の幾何平均比[90% CI] 併用薬の併用／非併用時(影響なし=1.00)			
				化合物	AUC†	C_{max}	$C_{24\ hr}$
HIV Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor							
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg QD	GZR 200 mg QD	12/12	GZR	0.86 (0.65, 1.12)	0.78 (0.51, 1.18)	0.89 (0.78, 1.01)
	300 mg QD	EBR 50 mg QD	10/10	EBR	0.93 (0.82, 1.05)	0.88 (0.77, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)
HIV Combination Therapy							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ TDF	150 mg elvitegravir/ 150 mg cobicistat/ 200 mg emtricitabine/ 300 mg TDF QD	GZR 100 mg/ EBR 50 mg QD	21/21	GZR	5.36 (4.48, 6.43)¶	4.59 (3.70, 5.69)	2.78 (2.48, 3.11)
		GZR 100 mg/ EBR 50 mg QD	21/21	EBR	2.18 (2.02, 2.35)¶	1.91 (1.77, 2.05)	2.38 (2.19, 2.60)
Immunosuppresant							
Cyclosporine	400 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	13/14	GZR	15.21 (12.83, 18.04)	17.00 (12.94, 22.34)	3.39 (2.82, 4.09)
	400 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	13/14	EBR	1.98 (1.84, 2.13)	1.95 (1.84, 2.07)	2.21 (1.98, 2.47)
Mycophenolate mofetil	1000 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	14/14	GZR	0.74 (0.60, 0.92)	0.58 (0.42, 0.82)	0.97 (0.89, 1.06)
	1000 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	14/14	EBR	1.07 (1.00, 1.14)	1.07 (0.98, 1.16)	1.05 (0.97, 1.14)
Prednisone	40 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	14/14	GZR	1.09 (0.95, 1.25)	1.34 (1.10, 1.62)	0.93 (0.87, 1.00)
	40 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	14/14	EBR	1.17 (1.11, 1.24)	1.25 (1.16, 1.35)	1.04 (0.97, 1.12)
Tacrolimus	2 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	16/16	GZR	1.12 (0.97, 1.30)	1.07 (0.83, 1.37)	0.94 (0.87, 1.02)
	2 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	16/16	EBR	0.97 (0.90, 1.06)	0.99 (0.88, 1.10)	0.92 (0.83, 1.02)
Opioid-Substitution Therapy							
Buprenorphine/ naloxone	8-24 mg/2-6 mg QD	GZR 200 mg QD	12/12	GZR	0.80 (0.53, 1.22)	0.76 (0.40, 1.44)	0.69 (0.54, 0.88)
	8 mg/2 mg SD	EBR 50 mg SD	13/15	EBR	1.22 (0.98, 1.52)	1.13 (0.87, 1.46)	1.22 (0.99, 1.51)
Methadone	20-150 mg QD	GZR 200 mg QD	12/12	GZR	1.03 (0.53, 1.97)	0.88 (0.36, 2.14)	0.77 (0.56, 1.04)
	20-120 mg QD	EBR 50 mg QD	10/10	EBR	1.71 (1.16, 2.51)	1.93 (1.30, 2.86)	1.86 (1.22, 2.83)
Acid-Reducing Agent							
Famotidine	20 mg SD	GZR 100 mg/EBR 50 mg SD	14/16	GZR	1.10 (0.95, 1.28)	0.89 (0.71, 1.11)	1.12 (0.97, 1.30)
	20 mg SD	GZR 100 mg/EBR 50 mg SD	14/16	EBR	1.05 (0.92, 1.18)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.91, 1.17)
Pantoprazole	40 mg QD	GZR 100 mg/EBR 50 mg SD	12/16	GZR	1.12 (0.96, 1.30)	1.10 (0.89, 1.37)	1.17 (1.02, 1.34)
	40 mg QD	GZR 100 mg/EBR 50 mg SD	12/16	EBR	1.05 (0.93, 1.18)	1.02 (0.92, 1.14)	1.03 (0.92, 1.17)

Confidential

付録 2.7.2-3　併用薬存在下でのグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態パラメータの変化（続き）

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N‡	グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態の幾何平均比[90% CI] 併用薬の併用／非併用時(影響なし=1.00)			
				化合物	AUC†	C_{max}	$C_{24\ hr}$
Phosphate Binder							
Calcium acetate	2668 mg SD	GZR 100 mg+EBR 50 mg SD	11/12	GZR	0.79 (0.68, 0.91)	0.57 (0.40, 0.83)	0.77 (0.61, 0.99)
	2668 mg SD	GZR 100 mg+EBR 50 mg SD	11/12	EBR	0.92 (0.75, 1.14)	0.86 (0.71, 1.04)	0.87 (0.70, 1.09)
Sevelamer carbonate	2400 mg SD	GZR 100 mg+EBR 50 mg SD	12/12	GZR	0.82 (0.68, 0.99) §	0.53 (0.37, 0.76)	0.84 (0.71, 0.99)
	2400 mg SD	GZR 100 mg+EBR 50 mg SD	12/12	EBR	1.13 (0.94, 1.37)‖	1.07 (0.88, 1.29)	1.22 (1.02, 1.45)
Statin							
Atorvastatin	20 mg SD	GZR 200 mg QD	9/9	GZR	1.26 (0.97, 1.64)	1.26 (0.83, 1.90)	1.11 (1.00, 1.23)
Pitavastatin	1 mg SD	GZR 200 mg QD	9/9	GZR	0.81 (0.70, 0.95)	0.72 (0.57, 0.92)	0.91 (0.82, 1.01)
Pravastatin	40 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	12/12	GZR	1.24 (1.00, 1.53)	1.42 (1.00, 2.03)	1.07 (0.99, 1.16)
	40 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	12/12	EBR	0.98 (0.93, 1.02)	0.97 (0.89, 1.05)	0.97 (0.92, 1.02)
Rosuvastatin	10 mg SD	GZR 200 mg QD	11/11	GZR	1.16 (0.94, 1.44)	1.13 (0.77, 1.65)	0.93 (0.84, 1.03)
	10 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	11/11	GZR	1.01 (0.79, 1.28)	0.97 (0.63, 1.50)	0.95 (0.87, 1.04)
	10 mg SD	GZR 200 mg+EBR 50 mg QD	11/11	EBR	1.09 (0.98, 1.21)	1.11 (0.99, 1.26)	0.96 (0.86, 1.08)

Abbreviations:
GZR, grazoprevir; EBR, elbasvir; IV, intravenous; PO, oral; SD, single-dose administration; QD, once daily administration;
GZR+EBR, administration of GZR and EBR as separate pills; GZR/EBR, administration of GZR and EBR as a single fixed-dose combination tablet
† $AUC_{0-\infty}$ for SD; $AUC_{0-24\ hr}$ for QD, ‡ Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug,
§ N=10/12 (Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug),
‖ N=11/12 (Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug),
¶ N=20/21 (Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug),
# Higher doses of ritonavir have been tested in a drug interaction study with GZR.

Confidential

付録 2.7.2-4　薬物相互作用：グラゾプレビル、エルバスビル、又はグラゾプレビル+エルバスビル存在下での併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビル	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N[§]	併用薬の薬物動態の幾何平均比[90% CI] グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの併用／非併用時 (影響なし=1.00)		
					AUC[†]	C_{max}	C_{trough}[‡]
P-gp Substrate							
Digoxin	Digoxin 0.25 mg SD	EBR	50 mg QD	18/18	1.11 (1.02, 1.22)	1.47 (1.25, 1.73)	-
CYP3A Substrate							
Midazolam	Midazolam 2 mg SD	GZR	200 mg QD	10/11	1.34 (1.29, 1.39)	1.15 (1.01, 1.31)	-
CYP2C8 Substrate							
Montelukast	Montelukast 10 mg SD	GZR	200 mg QD	22/23	1.11 (1.02, 1.20)	0.92 (0.81, 1.06)	1.39 (1.25, 1.56)
HCV Antiviral							
GS-331007	Sofosbuvir 400 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	16/16	1.13 (1.05, 1.21)	0.87 (0.78, 0.96)	1.53 (1.43, 1.63)
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	16/16	2.43 (2.12, 2.79)[¶]	2.27 (1.72, 2.99)	-
HIV Protease Inhibitor							
Atazanavir/r	Atazanavir 300 mg/r 100 mg QD	GZR	200 mg QD	11/12	1.43 (1.30, 1.57)	1.12 (1.01, 1.24)	1.23 (1.13, 1.34)
	Atazanavir 300 mg/r 100 mg QD	EBR	50 mg QD	8/10	1.07 (0.98, 1.17)	1.02 (0.96, 1.08)	1.15 (1.02, 1.29)
Darunavir/r	Darunavir 600 mg/r 100 mg BID	GZR	200 mg QD	11/13	1.11 (0.99, 1.24)	1.10 (0.96, 1.25)	1.00 (0.85, 1.18)
	Darunavir 600 mg/r 100 mg BID	EBR	50 mg QD	8/10	0.95 (0.86, 1.06)	0.95 (0.85, 1.05)	0.94 (0.85, 1.05)
Lopinavir/r	Lopinavir 400 mg/r 100 mg BID	GZR	200 mg QD	13/13	1.03 (0.96, 1.16)	0.97 (0.88, 1.08)	0.97 (0.81, 1.15)
	Lopinavir 400 mg/r 100 mg BID	EBR	50 mg QD	9/10	1.02 (0.93, 1.13)	1.02 (0.92, 1.13)	1.07 (0.97, 1.18)
HIV Integrase Strand Transfer Inhibitor							
Dolutegravir	Dolutegravir 50 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	12/12	1.16 (1.00, 1.34)	1.22 (1.05, 1.40)	1.14 (0.95, 1.36)
Raltegravir	Raltegravir 400 mg BID	GZR	200 mg QD	11/11	1.43 (0.89, 2.30)	1.46 (0.78, 2.73)	1.47 (1.09, 2.00)
	Raltegravir 400 mg SD	EBR	50 mg SD	10/10	1.02 (0.81, 1.27)	1.09 (0.83, 1.44)	0.99 (0.80, 1.22)[‖]

Confidential

付録 2.7.2-4　薬物相互作用：グラゾプレビル、エルバスビル、又はグラゾプレビル+エルバスビル存在下での併用薬の薬物動態パラメータの変化（続き）

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビル	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N[§]	併用薬の薬物動態の幾何平均比[90% CI] グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの併用／非併用時 (影響なし=1.00)		
					AUC[†]	C_{max}	C_{trough}[‡]
HIV Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor							
Efavirenz	Efavirenz 600 mg QD	GZR	200 mg QD	11/12	1.00 (0.96, 1.05)	1.03 (0.99, 1.08)	0.93 (0.88, 0.98)
	Efavirenz 600 mg QD	EBR	50 mg QD	7/10	0.82 (0.78, 0.86)	0.74 (0.67, 0.82)	0.91 (0.87, 0.96)
Rilpivirine	Rilpivirine 25 mg QD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	19/19	1.13 (1.07, 1.20)	1.07 (0.97, 1.17)	1.16 (1.09, 1.23)
HIV Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor							
Tenofovir disoproxil fumarate	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg QD	GZR	200 mg QD	12/12	1.18 (1.09, 1.28)	1.14 (1.04, 1.25)	1.24 (1.10, 1.39)
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg QD	EBR	50 mg QD	10/10	1.34 (1.23, 1.47)	1.47 (1.32, 1.63)	1.29 (1.18, 1.41)
	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg QD	GZR/EBR	100 mg/50 mg QD	13/13	1.27 (1.20, 1.35)[‖]	1.14 (0.95, 1.36)	1.23 (1.09, 1.40)
HIV Combination Therapy							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/TDF	Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg QD	GZR/EBR	100 mg/50 mg QD	21/22	1.18 (1.13, 1.24)	1.25 (1.14, 1.37)	1.20 (1.15, 1.26)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/TDF	Elvitegravir 150 mg QD	GZR/EBR	100 mg/50 mg QD	21/22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/TDF	Emtricitabine 200 mg QD	GZR/EBR	100 mg/50 mg QD	21/22	1.07 (1.03, 1.10)	0.96 (0.90, 1.02)	1.19 (1.13, 1.25)
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ TDF	Cobicistat 150 mg QD	GZR/EBR	100 mg/50 mg QD	21/22	1.49 (1.42, 1.57)	1.39 (1.29, 1.50)	-

Confidential

付録 2.7.2-4　薬物相互作用：グラゾプレビル、エルバスビル、又はグラゾプレビル+エルバスビル存在下での併用薬の薬物動態パラメータの変化（続き）

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビル	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N[§]	併用薬の薬物動態の幾何平均比[90% CI] グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの併用／非併用時 (影響なし=1.00)		
					AUC[†]	C_{max}	C_{trough}[‡]
Immunosuppresant							
Cyclosporine	Cyclosporine 400 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	13/14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 (0.92, 1.08)[‖]
Mycophenolic acid	Mycophenolate mofetil 1000 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	14/14	0.95 (0.87, 1.03)	0.85 (0.67, 1.07)	-
Prednisolone	Prednisone 40 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	14/14	1.08 (1.01, 1.16)	1.04 (0.99, 1.09)	-
Prednisone	Prednisone 40 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	14/14	1.08 (1.00, 1.17)	1.05 (1.00, 1.10)	-
Tacrolimus	Tacrolimus 2 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	16/16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 (1.49, 1.94)[‖]
Oral Contraceptive							
Ethinyl estradiol (EE)	0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG SD	GZR	200 mg QD	20/20	1.10 (1.05, 1.14)	1.05 (0.98, 1.12)	-
		EBR	50 mg QD	20/20	1.01 (0.97, 1.05)	1.10 (1.05, 1.16)	-
Levonorgestrel (LNG)		GZR	200 mg QD	20/20	1.23 (1.15, 1.32)	0.93 (0.84, 1.03)	-
		EBR	50 mg QD	20/20	1.14 (1.04, 1.24)	1.02 (0.95, 1.08)	-
Opioid Substitution Therapy							
Buprenorphine	Buprenorphine 8 - 24 mg/Naloxone 2 - 6 mg QD	GZR	200 mg QD	12/12	0.98 (0.81, 1.19)	0.90 (0.76, 1.07)	-
	Buprenorphine 8 mg/Naloxone 2 mg SD	EBR	50 mg SD	13/15	0.98 (0.89, 1.08)[#]	0.94 (0.82, 1.08)	0.98 (0.88, 1.09)
R-Methadone	Methadone 20-150 mg QD	GZR	200 mg QD	12/12	1.09 (1.02, 1.17)	1.03 (0.96, 1.11)	-
		EBR	50 mg QD	10/10	1.03 (0.92, 1.15)	1.07 (0.95, 1.20)	1.10 (0.96, 1.26)
S-Methadone		GZR	200 mg QD	12/12	1.23 (1.12, 1.35)	1.15 (1.07, 1.25)	-
		EBR	50 mg QD	10/10	1.09 (0.94, 1.26)	1.09 (0.95, 1.25)	1.20 (0.98, 1.47)

Confidential

付録 2.7.2-4　薬物相互作用：グラゾプレビル、エルバスビル、又はグラゾプレビル+エルバスビル存在下での併用薬の薬物動態パラメータの変化（続き）

併用薬	併用薬の用法用量	グラゾプレビル及び／又はエルバスビル	グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの用法用量	N[§]	併用薬の薬物動態の幾何平均比[90% CI] グラゾプレビル及び／又はエルバスビルの併用／非併用時 (影響なし=1.00)		
					AUC[†]	C_{max}	C_{trough}[‡]
Statin							
Atorvastatin	Atorvastatin 20 mg SD	GZR	200 mg QD	9/9	3.00 (2.42, 3.72)	5.66 (3.39, 9.45)	-
	Atorvastatin 10 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	16/16	1.94 (1.63, 2.33)[††]	4.34 (3.10, 6.07)	0.21 (0.17, 0.26)
Pitavastatin	Pitavastatin 1 mg SD	GZR	200 mg QD	9/9	1.11 (0.91, 1.34)	1.27 (1.07, 1.52)	-
Pravastatin	Pravastatin 40 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	12/12	1.33 (1.09, 1.64)[‡‡]	1.28 (1.05, 1.55)	-
Rosuvastatin	Rosuvastatin 10 mg SD	GZR+EBR	200 mg+50 mg QD	11/12	2.26 (1.89, 2.69)[§§]	5.49 (4.29, 7.04)	0.98 (0.84, 1.13)
		GZR	200 mg QD	11/12	1.59 (1.33, 1.89)[§§]	4.25 (3.25, 5.56)	0.80 (0.70, 0.91)

Abbreviations:
GZR, grazoprevir; EBR, elbasvir; IV, intravenous; PO, oral; SD, single-dose administration; QD, once daily administration; GZR+EBR, administration of GZR and EBR as separate pills
[†] $AUC_{0-\infty}$ for SD; $AUC_{0-24\ hr}$ for QD; $AUC_{0-12\ hr}$ for BID, [‡] $C_{24\ hr}$ for QD; $C_{12\ hr}$ for BID,
[§] Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug, [‖] $C_{12\ hr}$,
[¶] N=14/12 (Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug) ,
[#] N=14 (Number of subjects without coaministered drug), [††] N=15 (Number of subjects with coaministered drug) ,
[‡‡] N=10 (Number of subjects without coaministered drug), [§§] N=8/8 (Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug),
[‖‖] N=12/13 (Number of subjects with coaministered drug/ Number of subjects without coaministered drug)

Confidential

付録 2.7.2-5　グラゾプレビルの主な母集団薬物動態パラメータ及び共変量の影響

薬物動態パラメータ及びベースラインの共変量		ベースラインの共変量の値	推定値	変化量(%)	個体間変動(%)
Typical CL/F, L/hr (100 mg dose, Trt Naïve, White Non-Hispanic Male, HCV GT1a, 50 years old, Weight = 75 kg, eGFR=95 mL/min/1.73 m^2)			**83**	**-**	**40.2**
Hepatic Function	Non-cirrhotic, Metavir F3		68	-18	-
	Compensated Cirrhosis (CP-A)		51	-39	-
HCV GT	GT1b		84	1.2	-
	GT3		84	0.3	-
	GT4		83	-0.8	-
	GT6		104	25	-
Age	5th Percentile	31 years	120	44	-
	95th Percentile	70 years	65	-23	-
Weight	5th Percentile	51 kg	72	-14	-
	95th Percentile	106 kg	96	15	-
Sex	Female		65	-22	-
Race	Black		97	16	-
	Non-Japanese Asian		54	-35	-
	Japanese		45	-46	-
	Other		108	29	-
Typical V/F, L (100 mg dose fasted, Trt Naïve, White Non-Hispanic Male, HCV GT1a, 50 years old, Weight = 75 kg, eGFR=95 mL/min/1.73 m^2)			**297**	**--**	**67.7**
Food	Fed		277	-7	-
Hepatic Function	Non-cirrhotic, Metavir F3		238	-20	-
	Compensated Cirrhosis (CP-A)		179	-40	-
HCV GT	GT6		316	7	-
Age	5th Percentile	31 years	409	38	-
	95th Percentile	70 years	237	-20	-
Weight	5th Percentile	51 kg	224	-25	-
	95th Percentile	106 kg	382	29	-
Sex	Female		189	-36	-
Race	Black		382	29	-
	Asian		161	-46	-
	Other		421	42	-
HIV Co-Infection			343	16	-
Prior Treatment with DAA			254	-14	-
Typical k_a, 1/hr (HCV-infected, fasted)			**1.39**	**-**	**-**
Food	Fed		1.56	12	-
Healthy volunteer, fasted			0.699	-50	-
Healthy volunteer, fed			2.44	76	-
Typical ka2, 1/hr (≤100 mg dose)			**0.278**	**--**	
Dose	>100 mg		0.801	188	-

Confidential

付録 2.7.2-5　グラゾプレビルの主な母集団薬物動態パラメータ及び共変量の影響（続き）

薬物動態パラメータ及びベースラインの共変量		ベースラインの共変量の値	推定値	変化量(%)	個体間変動(%)
Typical F (bioavailability)			**1 (fixed)**	**-**	**-**
Fraction of dose absorbed via pathway 1 (ka); remainder is absorbed via pathway 2 (ka2)			**0.643**	**-**	**-**
Typical k23, 1/hr (100 mg dose with MK-8742, HCV-infected, White Non-Hispanic, 50 years old, Weight = 75 kg,)			**0.153**	**-**	**-**
Age	5th Percentile	31 years	0.173	13	-
	95th Percentile	70 years	0.141	-8	-
Weight	5th Percentile	51 kg	0.126	-18	-
	95th Percentile	106 kg	0.184	20	-
Race	Asian		0.133	-13	-
Ethnicity	Hispanic		0.110	-28	-
Prior Treatment with DAA			0.192	25	-
Without MK-8742			0.181	18	-
Dialysis			0.212	38	-
Healthy volunteer			0.314	105	-
Typical k32, 1/hr (100 mg dose)			**0.048**	**-**	**-**
Residual Variability			**0.497**	-	-

CL/F=Apparent oral MK-5172 clearance, Trt=Treatment, HCV=Hepatitis C Virus, GT1a=HCV genotype 1a, eGFR=Estimated glomerular filtration rate using the Modification of Diet in Renal Disease formula, CP=Child-Pugh, GT=genotype, V/F=Apparent MK-5172 distribution volume, HIV= Human immunodeficiency virus, DAA= Direct acting antiviral drugs, ka=Primary absorption rate constant, ka2=Secondary absorption rate constant, F=Oral bioavailability, k23=First order rate constant for drug transfer from central to pheripheral compartments, k32= First order rate constant for drug transfer from pheripheral to central compartments

Confidential

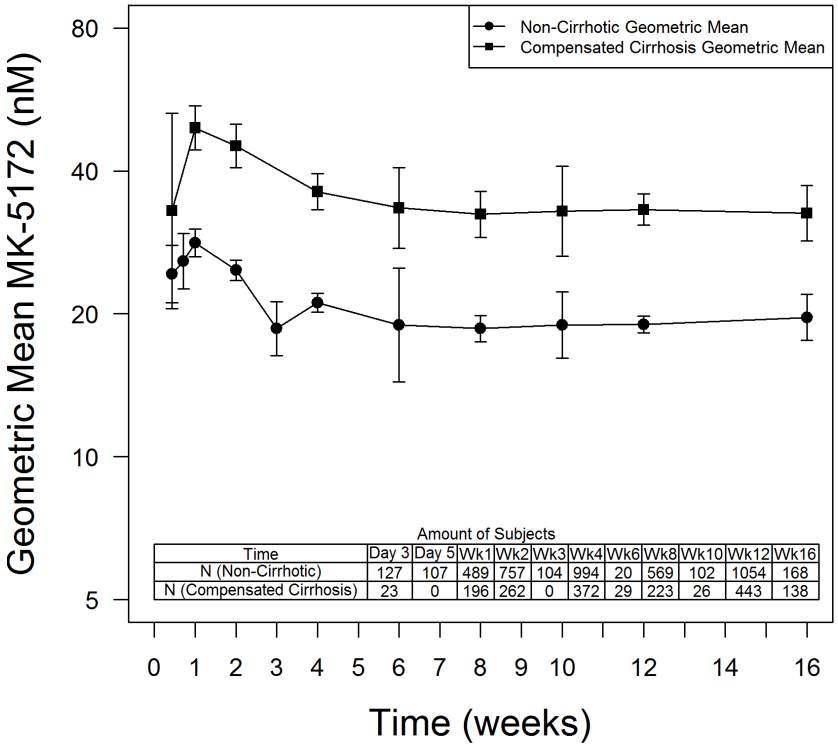
付録 2.7.2-6　エルバスビルの主な母集団薬物動態パラメータ及び共変量の影響

薬物動態パラメータ及びベースラインの共変量		ベースラインの共変量の値	推定値	変化量(%)	個体間変動(%)
Typical CL/F, L/hr (Treatment Naïve, White Non-Hispanic Male, 54 year-old, eGFR=95 mL/min/1.73 m^2)			**29.8**	**-**	**14.2**
Age	5th Percentile	31 years	32.7	9.8	-
	95th Percentile	72 years	28.3	-4.7	-
eGFR	Severe RI	17 mL/min/1.73 m^2	25.4	-14.9	-
	Moderate RI	45 mL/min/1.73 m^2	27.8	-6.8	-
	Mild RI	75 mL/min/1.73 m^2	29.1	-2.2	-
Sex	Female		20.7	-30.4	-
Race	Black		27.4	-8.1	-
	Asian		26.4	-11.4	-
Use of RBV			32.6	9.5	-
Use of Moderate CYP/Pgp Inhibitors			24.9	-16.3	-
Use of Methadone			22.8	-23.4	-
Typical V2/F, L (Male HCV-infected Patient, Weight = 77 kg)			**518**	-	**26.4**
Weight	5th Percentile	50 kg	430	-17	-
	95th Percentile	105 kg	592	14.3	-
Sex	Female		370	-28.5	-
Healthy Volunteer			403	-22.1	-
Typical ka, 1/hr (54 years old)			**0.692**	-	**66.1**
Age	5th Percentile	31 years	0.548	-20.8	-
	95th Percentile	72 years	0.781	12.8	-
Typical F1 (50 mg or FDC and tablets/capsules other than the 100 mg potency)			**1 (fixed)**	**-**	**35.5**
100 mg potency capsule			0.301	-69.9	-
Typical lag time, hr			**0.449**	-	-
Typical V3/F, L			**265**	-	-
Typical Q/F, L/hr			**22.2**	-	**30.1**
Residual Variability			**0.340**	-	-

CL/F= Apparent oral drug clearance; eGFR= Estimated glomerular filtration rate based on the modified diet renal disease formula; RI= Renal impairment; RBV=Ribavirin coadministration; CYP= Cytochrome P450 enzyme system 3A4; Pgp= P-glycoprotein; V3/F= Apparent distribution volume of tissue compartment; Q/F= Apparent intercompartmental clearance

Confidential

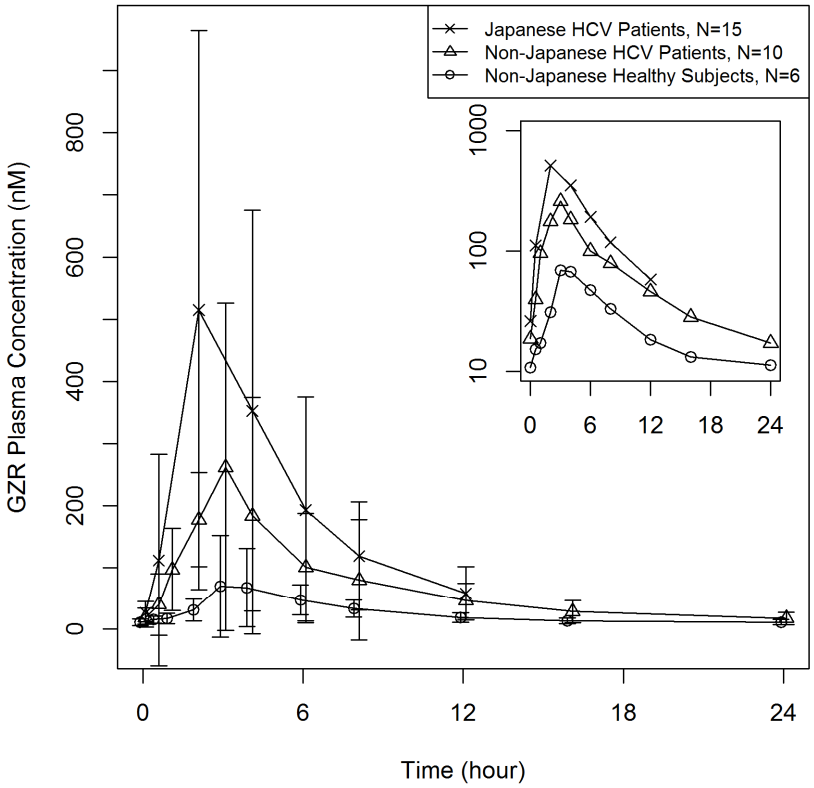
付録 2.7.2-7　グラゾプレビル 100 mg を 1 日 1 回反復投与した際の非日本人 HCV 感染患者における幾何平均 C_{trough}（95%信頼区間）の推移



Time	Day 3	Day 5	Wk1	Wk2	Wk3	Wk4	Wk6	Wk8	Wk10	Wk12	Wk16
N (Non-Cirrhotic)	127	107	489	757	104	994	20	569	102	1054	168
N (Compensated Cirrhosis)	23	0	196	262	0	372	29	223	26	443	138

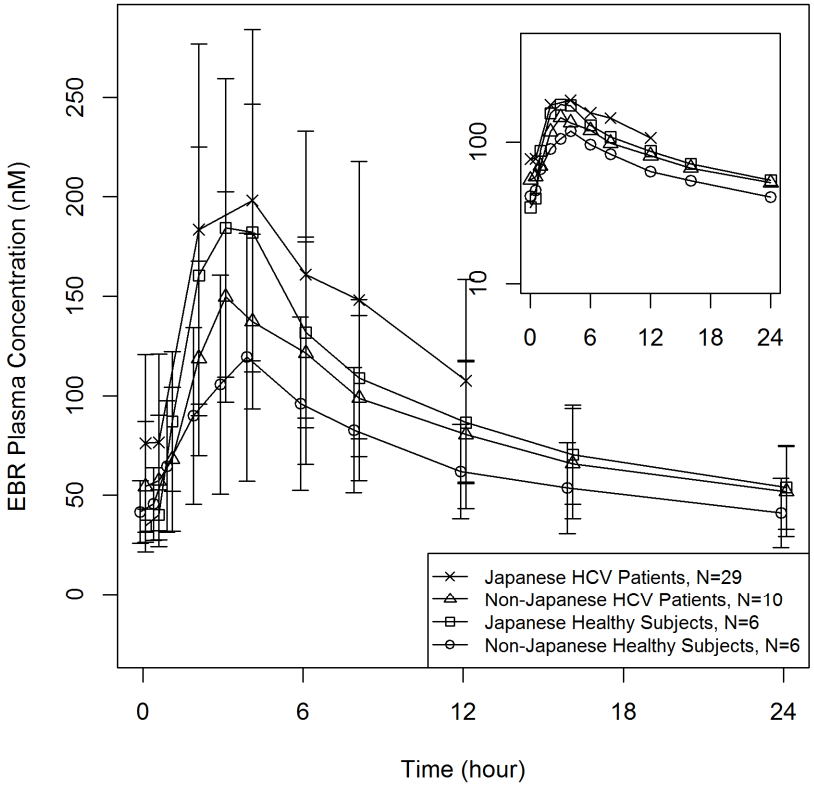
Confidential

付録 2.7.2-8　健康被験者（非日本人：MK-5172-001 試験）にグラゾプレビル 100 mg 1 日 1 回投与した際及び非肝硬変の HCV 感染患者（日本人：MK-5172-058 試験、非日本人：MK-5172-059 試験）にグラゾプレビル 100 mg+エルバスビル 50 mg 1 日 1 回投与した際のグラゾプレビルの血漿中濃度推移（挿入図は片対数プロット）



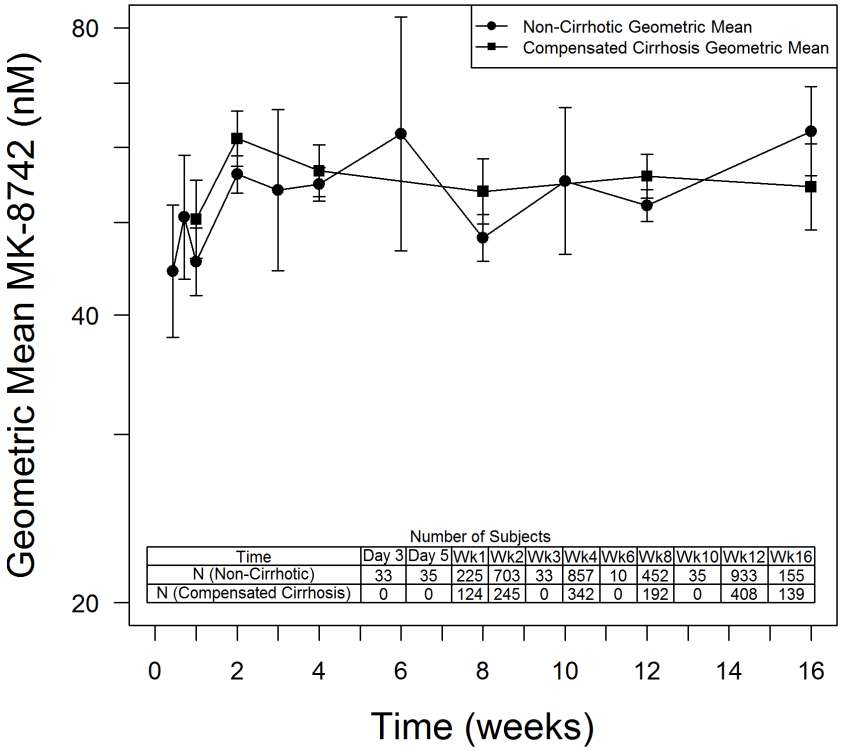
Confidential

付録 2.7.2-9　健康成人にエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回投与した際（日本人：MK-7009-050 試験、非日本人：MK-8742-001 試験）及び肝硬変を有していない HCV 感染患者にグラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回併用投与した際（日本人：MK-5172-058 試験、非日本人：MK-5172-059 試験）のエルバスビル濃度推移：平均±標準偏差
（挿入図は片対数プロット）



Confidential

付録 2.7.2-10 エルバスビル 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg を 1 日 1 回反復併用投与した際の非日本人 HCV 感染患者におけるエルバスビルの幾何平均 C_{trough}（95%信頼区間）の推移



Time	Day 3	Day 5	Wk1	Wk2	Wk3	Wk4	Wk6	Wk8	Wk10	Wk12	Wk16
N (Non-Cirrhotic)	33	35	225	703	33	857	10	452	35	933	155
N (Compensated Cirrhosis)	0	0	124	245	0	342	0	192	0	408	139

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 6
付録一覧 7
略号及び用語の定義 10
2.7.3　臨床的有効性 11
2.7.3.1　背景及び概観 11
2.7.3.1.1　背景 11
2.7.3.1.2　有効性を評価した臨床試験の概要 11
2.7.3.1.3　有効性を評価した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）のデザイン 19
2.7.3.1.4　有効性を評価する患者集団の選択 21
2.7.3.1.4.1　C 型慢性肝炎患者集団 21
2.7.3.1.4.2　C 型代償性肝硬変患者集団 22
2.7.3.1.5　特別な患者集団 22
2.7.3.1.5.1　HIV/HCV 重複感染患者［参考資料］ 22
2.7.3.1.5.2　慢性腎臓病患者［評価資料］ 23
2.7.3.1.5.3　PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者［参考資料］ 24
2.7.3.1.6　有効性の評価項目（058試験パート1及びパート2） 25
2.7.3.1.7　統計手法 27
2.7.3.1.7.1　有効性解析集対象集団（058試験パート1及びパート2） 27
2.7.3.1.7.2　欠測値の取扱い（058試験パート1及びパート2） 27
2.7.3.1.7.3　主要評価項目（058試験パート2） 28
2.7.3.1.7.4　SVR_{12}と SVR_{24}の一致（058試験パート1） 28
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1　国内試験（058試験） 28
2.7.3.2.1.1　058試験パート1（第Ⅱ相）［評価資料］ 28
2.7.3.2.1.2　058試験パート2（第Ⅲ相）［評価資料］ 29
2.7.3.2.2　海外試験 30
2.7.3.2.2.1　未治療の HIV/HCV 重複感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（061試験）［参考資料］ 30
2.7.3.2.2.2　重度慢性腎臓病合併患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（052試験）［評価資料］ 30
2.7.3.2.2.3　PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者を対象とした第Ⅱ相試験（048試験）［参考資料］ 30

Confidential

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.3.3.1　試験対象集団 31
2.7.3.3.2　患者の内訳 31
2.7.3.3.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 33
2.7.3.3.4　全有効性試験の結果の比較検討 47
2.7.3.3.4.1　SVR_{12} 47
2.7.3.3.4.2　その他の評価項目 51
2.7.3.3.5　部分集団における結果の比較 57
2.7.3.3.5.1　性別 59
2.7.3.3.5.2　年齢 59
2.7.3.3.5.3　肝硬変の有無 59
2.7.3.3.5.4　前治療の有無及び反応性 60
2.7.3.3.5.5　IL28B（major SNP、minor SNP） 60
2.7.3.3.5.6　HCV genotype 60
2.7.3.3.5.7　食事の有無 67
2.7.3.3.5.8　特別な患者集団 67
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.4.1　臨床試験結果に基づく分析 68
2.7.3.4.1.1　グラゾプレビルの用量設定根拠 69
2.7.3.4.1.2　エルバスビルの用量設定根拠 72
2.7.3.4.1.3　投与期間及びリバビリンを併用しないグラゾプレビルとエルバスビルの2剤併用療法の設定根拠 73
2.7.3.4.1.4　臨床推奨用法・用量を投与された患者集団での有効性 74
2.7.3.4.2　用法・用量のまとめ 74
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 75
2.7.3.5.1　SVR の持続性 75
2.7.3.5.2　耐性変異（RAVs）の解析 75
2.7.3.5.2.1　国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）［評価資料］ 76
2.7.3.5.2.2　海外併合解析［参考資料］ 90
2.7.3.6　結論 93
2.7.3.7　付録1：図表 95
2.7.3.8　付録2：薬剤耐性　海外併合解析の詳細［参考資料］ 114
2.7.3.8.1　耐性解析対象集団（海外併合解析） 114
2.7.3.8.2　耐性変異（RAVs）の解析法（海外併合解析） 116
2.7.3.8.3　未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP） 117
2.7.3.8.3.1　未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）における NS3領域のベースライン耐性変異 117

Confidential

2.7.3.8.3.2　NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響 119
2.7.3.8.3.3　未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）における NS5A 領域のベースライン耐性変異 122
2.7.3.8.3.4　NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性への影響 124
2.7.3.8.3.5　治療後に検出された耐性変異の解析（TE-PEP） 128
2.7.3.8.4　既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP） 134
2.7.3.8.4.1　既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）における NS3領域のベースライン耐性変異 134
2.7.3.8.4.2　NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響 137
2.7.3.8.4.3　既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）における NS5A 領域のベースライン耐性変異 142
2.7.3.8.4.4　NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性への影響 145
2.7.3.8.4.5　治療後に検出された耐性変異の解析（TE-PEP） 149
2.7.3.8.5　耐性変異の持続性 155

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧［評価資料］ 12
表 2.7.3-2　特別な患者集団に対する有効性評価に使用した海外臨床試験の一覧［評価資料及び参考資料］ 13
表 2.7.3-3　有効性評価に使用した海外臨床試験の一覧［参考資料］ 14
表 2.7.3-4　未治療例の海外有効性併合解析対象集団（TN-PEP）に含まれる海外試験の一覧 17
表 2.7.3-5　既治療例の海外有効性併合解析対象集団（TE-PEP）に含まれる海外試験の一覧 18
表 2.7.3-6　HCV RNA 量の定義［評価資料］ 26
表 2.7.3-7　有効性評価項目の定義［評価資料］ 26
表 2.7.3-8　治療非奏効の定義［評価資料］ 27
表 2.7.3-9　主な組入れ基準［評価資料］ 31
表 2.7.3-10　058試験パート1　患者の内訳［評価資料］ 32
表 2.7.3-11　058試験パート2（非肝硬変患者）　患者の内訳［評価資料］ 33
表 2.7.3-12　058試験パート2（肝硬変群）　患者の内訳［評価資料］ 33
表 2.7.3-13　058試験パート1　患者背景［評価資料］ 35
表 2.7.3-14　058試験パート2（非肝硬変患者）　患者背景［評価資料］ 39
表 2.7.3-15　058試験パート2（肝硬変群）　患者背景［評価資料］ 43
表 2.7.3-16　058試験パート1　TND で定義した SVR_{12}率［評価資料］ 47
表 2.7.3-17　058試験パート2（非肝硬変患者、実薬群）　TND で定義した SVR_{12}率　［評価資料］ 48
表 2.7.3-18　058試験パート2（非肝硬変患者、実薬群）　TND で定義した投与終了後12週時点の治療反応性の要約［評価資料］ 49
表 2.7.3-19　058試験パート2（非肝硬変患者、実薬群未治療例）　TND で定義した SVR_{12}率［評価資料］ 50
表 2.7.3-20　058試験パート2（非肝硬変患者、実薬群既治療例）　TND で定義した SVR_{12}率［評価資料］ 50
表 2.7.3-21　058試験パート2（肝硬変群）　TND で定義した SVR_{12}率［評価資料］ 51
表 2.7.3-22　058試験パート1　時点ごとの HCV RNA 陰性化率［評価資料］ 52
表 2.7.3-23　058試験パート2（非肝硬変患者、実薬群）　時点ごとの HCV RNA 陰性化率［評価資料］ 53
表 2.7.3-24　058試験パート2（肝硬変群）　時点ごとの HCV RNA 陰性化率［評価資料］ 54
表 2.7.3-25　058試験パート2実薬群の部分集団における TND で定義した SVR_{12}率［評価

Confidential

資料］ 58
表 2.7.3-26　海外併合解析：未治療例における GT 別の SVR_{12}率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合） 62
表 2.7.3-27　海外併合解析：既治療例における GT 別の SVR_{12}率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合） 64
表 2.7.3-28　058試験（パート1及びパート2）　NS3領域ベースライン耐性変異及びその種類［評価資料］ 79
表 2.7.3-29　058試験（パート1及びパート2）　NS3領域のベースライン耐性変異の有効性（SVR_{12}）への影響［評価資料］ 81
表 2.7.3-30　058試験（パート1及びパート2）　NS5A 領域のベースライン耐性変異［評価資料］ 83
表 2.7.3-31　058試験（パート1及びパート2）　NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性（SVR_{12}）への影響［評価資料］ 86
表 2.7.3-32　058試験（パート1及びパート2）　治療非奏効例における治療後に検出された NS3領域の耐性変異［評価資料］ 88
表 2.7.3-33　058試験（パート1及びパート2）　治療非奏効例における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異［評価資料］ 89

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　058試験パート1　試験デザインの概略 19
図 2.7.3-2　058試験パート2　試験デザインの概略 21
図 2.7.3-3　058試験パート1　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移［評価資料］ 55
図 2.7.3-4　058試験パート2（非肝硬変患者）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移［評価資料］ 56
図 2.7.3-5　058試験パート2（肝硬変群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移［評価資料］ 57
図 2.7.3-6　耐性解析集団（RAP）に含まれる患者の詳細［評価資料］ 76

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　未治療例の海外併合解析集団（TN-PEP）の患者背景 96
付録 2.7.3-2　既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）の患者背景 99
付録 2.7.3-3　未治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別） 104
付録 2.7.3-4　既治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別） 107
付録 2.7.3-5　058試験パート1　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移 110
付録 2.7.3-6　058試験パート2　非肝硬変患者（実薬群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移 111
付録 2.7.3-7　058試験パート2（肝硬変群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移 113
付録 2.7.3.8-1　耐性解析対象集団（RAP）の内訳（TN-PEP） 115
付録 2.7.3.8-2　耐性解析対象集団（RAP）の内訳（TE-PEP） 116
付録 2.7.3.8-3　未治療例の有効性併合解析集団における NS3領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者） 118
付録 2.7.3.8-4　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS3領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者） 120
付録 2.7.3.8-5　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の Q80K 変異、肝硬変及び NS3領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者） 121
付録 2.7.3.8-6　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS3領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者） 121
付録 2.7.3.8-7　未治療例の有効性併合解析集団における NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者） 123
付録 2.7.3.8-8　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者） 126
付録 2.7.3.8-9　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析

Confidential

対象集団（GT1a 患者）.....127
付録 2.7.3.8-10　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者）.....127
付録 2.7.3.8-11　未治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS3領域の耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....129
付録 2.7.3.8-12　未治療例の有効性併合解析集団における GZR 又は EBR への感受性低下が5倍を超えるベースライン時及び治療後に検出された耐性変異の要約－耐性解析対象集団（GT1a 患者）.....131
付録 2.7.3.8-13　未治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....132
付録 2.7.3.8-14　既治療例の有効性併合解析集団における NS3領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....135
付録 2.7.3.8-15　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS3領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....139
付録 2.7.3.8-16　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の Q80K 変異、肝硬変及び NS3領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者）.....141
付録 2.7.3.8-17　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS3領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者）.....141
付録 2.7.3.8-18　既治療例の有効性併合解析集団における NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....143
付録 2.7.3.8-19　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....147
付録 2.7.3.8-20　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者）.....148
付録 2.7.3.8-21　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後12週時点の HCV RNA

Confidential

持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及びNS5Aのベースライン RAVsの有無別の解析－NS5A領域の耐性解析対象集団（GT1b患者）.....149
付録 2.7.3.8-22　既治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出されたNS3領域の耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....150
付録 2.7.3.8-23　既治療例の有効性併合解析集団におけるベースライン時及び治療後に検出されたグラゾプレビル又はエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異の要約－耐性解析対象集団（GT1a患者）.....152
付録 2.7.3.8-24　既治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出されたNS5A領域の耐性変異の検出率及び種類－NS5A領域の耐性解析対象集団（GT1患者）.....153

Confidential

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the concentration-time curve (0 to 24 hours)	投与後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve (0 to infinity)	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BOC	Boceprevir	ボセプレビル
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
EBR	Elbasvir	エルバスビル（MK-8742）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EOT	End of treatment	投与終了時点
ESRD	End stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GT	Genotype	遺伝子型
GZR	Grazoprevir	グラゾプレビル（MK-5172）
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HCV RNA	Hepatitis C virus ribonucleic acid	C 型肝炎ウイルスリボ核酸
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
INR	International normalized ratio	国際標準比
IU	International units	国際単位
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LLOD	Lower Limit of detection	検出下限
MK-5172A	100 mg grazoprevir/50 mg elbasvir	グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤
NS	Nonstructural protein	非構造蛋白質
PEG	Polyethyleneglycol	ポリエチレングリコール
PEG-IFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	Peginterferon alfa-2b + ribavirin	ペグインターフェロン α-2b／リバビリン
q.d.	Once-daily dosing	1日1回投与
RAP	Resistance analysis population	耐性解析集団
RAVs	Resistance associated variants	耐性変異
RBV	Ribavirin	リバビリン
RGT	Response-guided therapy	レスポンスガイドセラピー
RVR	Rapid viral response	治療期4週時点の HCV RNA 陰性化
SD	Standard deviation	標準偏差
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	Sustained viral response	持続的ウイルス陰性化
SVR_4	Sustained viral response 4	投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化
SVR_{12}	Sustained viral response 12	投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化
SVR_{24}	Sustained viral response 24	投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化
TD(q)	Target detected, quantifiable	検出かつ定量下限以上
TD(u)	Target detected but unquantifiable	検出かつ定量下限未満
TND	Target not detected	検出せず
Very early RVR	Very early rapid viral response	治療期2週時点の HCV RNA 陰性化

Confidential

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

グラゾプレビル水和物（以下、グラゾプレビル）及びエルバスビルは、共に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.（以下、米国本社）が C 型肝炎ウイルス（以下、HCV）感染患者を対象に開発を進めている直接作用型の経口抗ウイルス薬（Direct Acting Antiviral Agent：DAA）である。グラゾプレビルは、HCV の非構造蛋白質（以下、NS）3/4A プロテアーゼに対して、また、エルバスビルは、HCV の NS5A に対して阻害作用を示し、いずれも非臨床試験で広範な遺伝子型（genotype1～6、以下、GT1～6）への抗ウイルス活性を有することが確認されている。

グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法は、2つの DAA を組み合わせたインターフェロン（以下、IFN）フリーの抗ウイルス療法を目指して開発され、海外の臨床試験において、GT1の C 型慢性肝炎に対する本併用療法の高い治療効果が示された。本項では、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有効性について、本承認申請の評価資料とした国内試験成績を中心に要約した。

2.7.3.1.2　有効性を評価した臨床試験の概要

有効性を評価した国内外の臨床試験の一覧として、評価資料を[表 2.7.3-1]に、特別な患者集団に対象とした海外臨床試験の一覧（評価資料及び参考資料）を[表 2.7.3-2]に、また参考資料を[表 2.7.3-3]に示す。GT1の C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有効性は、国内で実施した第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験［MK-5172-058試験（評価資料、以下、058試験）パート1及びパート2］の成績に基づき評価した。

海外で実施した第Ⅱ相試験［MK-5172-048試験：プロテアーゼ阻害剤（PI）とペグインターフェロン（PEG-IFN）及びリバビリン3剤併用療法による前治療に非奏効又は不耐容の GT1の C 型慢性肝炎］第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-052試験：慢性腎疾患を有する GT1の C 型慢性肝炎）及び第Ⅲ相試験（MK-5172-061試験：HIV に重複感染した GT1、4、6の C 型慢性肝炎）を、特別な患者集団に対するグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有用性を補足するために引用した[表 2.7.3-2]。さらに、肝硬変例及び GT1a 患者に関する有効性データを補足するため、海外試験の、未治療例の有効性併合解析対象集団（Treatment-Naïve Pooled Efficacy Population：TN-PEP）及び既治療例の有効性併合解析対象集団（Treatment-Experienced Pooled Efficacy Population：TE-PEP）の各併合解析のデータを参考とした。TN-PEP、TE-PEP に含まれる試験を[表 2.7.3-4][表 2.7.3-5]に示す。

Confidential

表 2.7.3-1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧［評価資料］

相	試験番号	試験デザイン及び対照の種類	対象		用法・用量	症例数（例）
Ⅱ	MK-5172-058 パート1	ランダム化、多施設共同、二重盲検	日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5IU/mL 以上）、非肝硬変、GT1の C 型慢性肝炎	未治療又は既治療*	グラゾプレビル50 mg 群（グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群）：グラゾプレビル50 mg とエルバスビル 50 mg を1日1回12週間併用投与	31
					グラゾプレビル100 mg 群（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群）：グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与	32
Ⅲ	MK-5172-058 パート2	プラセボ対照、ランダム化、多施設共同、二重盲検	日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5IU/mL 以上）、非肝硬変、GT1の C 型慢性肝炎	未治療又は既治療*	実薬群：グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与	227
					プラセボ先行群：グラゾプレビル プラセボ、エルバスビル プラセボを1日1回12週間併用投与 その後、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与	74
		プラセボ対照、ランダム化、多施設共同、非盲検	日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5IU/mL 以上）、GT1の C 型代償性肝硬変	未治療又は既治療*	肝硬変群：グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与	35

* インターフェロン（IFN）を含む治療に不耐容、再燃又は無効。IFN を含む治療とは、IFN を含み DAA を併用しない治療と定義した。

Confidential

表 2.7.3-2　特別な患者集団に対する有効性評価に使用した海外臨床試験の一覧［評価資料及び参考資料］

相	試験番号	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	症例数（例）
Ⅲ	MK-5172-061	MK-5172及びMK-8742併用投与のHIV重複感染患者に対する有効性及び安全性	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL以上）、未治療、HIV重複感染、肝硬変／非肝硬変、GT1、4又は6のC型慢性肝炎	非盲検、単群、多施設共同	MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg 経口 q.d. 12週間投与	218
Ⅱ/Ⅲ	MK-5172-052	MK-5172及びMK-8742の併用投与の慢性腎臓病に対する有効性及び安全性	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL以上）、慢性腎臓病を有する、肝硬変／非肝硬変、GT1のC型慢性肝炎	ランダム化、二重盲検（一部非盲検）、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	1．盲検 Arm1（実薬群）: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 経口 q.d. 12週間投与 Arm2（プラセボ先行群）: プラセボ（MK-5172用）+プラセボ（MK-8742用）12週間経口 q.d. 12週間投与後、4週間の経過観察、その後 MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg 経口 q.d. 12週間投与 2．非盲検 インテンシブ PK 群： MK-5172 100 mg + MK-8742　50 mg 経口 q.d. 12週間投与	Arm1：112 Arm2：114 Intensive PK：11
Ⅱ	MK-5172-048	MK-5172及びMK-8742＋リバビリン併用投与の、DAA、Peg-IFN及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容の患者での有効性及び安全性	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL以上）、DAA（BOC、テラプレビル、シメプレビル又はSOF）、Peg-IFN及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容、肝硬変／非肝硬変、GT1のC型慢性肝炎	非盲検、単群、多施設共同	MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン経口 q.d. 12週間投与	79

MK-5172＝グラゾプレビル、MK-8742＝エルバスビル
q.d. : 1日1回、PEG-IFN : peginterferon、MK-5172 + MK-8742 : 単剤投与、MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg : 配合剤投与、DAA : 直接作用型抗ウイルス薬、BOC : boceprevir、SOF：ソホスブビル

Confidential

表 2.7.3-3　有効性評価に使用した海外臨床試験の一覧［参考資料］

相	試験番号	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	症例数（例）
II	MK-5172-003	MK-5172の用量設定	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、肝硬変／非肝硬変、GT1の C 型慢性肝炎	二重盲検、ランダム化、実薬対照、用量範囲設定、RGT	1. 盲検（非肝硬変）Arm Arm1: MK-5172 100 mg + PR + プラセボ（BOC 用）経口 q.d. 12週間投与 Arm2: MK-5172 200 mg + PR + プラセボ（BOC 用）経口 q.d. 12週間投与 Arm3: MK-5172 400 mg + PR + プラセボ（BOC 用）経口 q.d. 12週間投与 Arm4: MK-5172 800 mg + PR + プラセボ（BOC 用）経口 q.d. 12週間投与 いずれの Arm も単剤12週間投与後、RGT に基づき PR 12週間又36週間投与 Arm 5 : PR　4週投与後、RGT に基づき BOC 800 mg　+ プラセボ（MK-5172用）+ PR 24週間又は32週投与。その後、経過観察又は PR 12週間投与	Arm1: 66 Arm2: 68 Arm3: 67 Arm4: 65 Arm5: 66
					2. 非盲検（肝硬変）Arm MK-5172 100 mg 単剤投与 + PR 経口 q.d.12週間投与後、RGT に基づき、 PR 12週又は36週間投与	非盲検 Arm:36
II	MK-5172-035 パート A	MK-8742の用量設定並びに MK-5172 及び MK-8742のレジメン設定	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変の C 型慢性肝炎 ArmA1: GT1a,b ArmA2: GT1a,b ArmA3: GT1b	ランダム化、MK-8742の用量設定、並行群間、多施設共同、二重盲検	ArmA1: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + リバビリン 経口 q.d.12週間投与 ArmA2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン 経口 q.d.12週間投与 ArmA3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d.12 週間投与	ArmA1: 25 ArmA2: 27 ArmA3: 13

Confidential

表 2.7.3-3　有効性評価に使用した海外臨床試験の一覧［参考資料］（続き）

	MK-5172-035 パート B	MK-5172及び MK-8742 +/-リバビリンを併用投与した際の有効性及び安全性 （各患者集団の有効性、安全性及び忍容性）	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）の C 型慢性肝炎 ArmB1: GT1a、 未治療、非肝硬変 ArmB2: GT1a, non(a) 、未治療、非肝硬変 ArmB3: GT1a、未治療、非肝硬変 ArmB4: GT1a, non(a) 、未治療、肝硬変 ArmB5: GT1a, non(a)、未治療、肝硬変 ArmB6: GT1a, non(a)、未治療、肝硬変 ArmB7: GT1a, non(a)、未治療、肝硬変 ArmB8: GT1a, non(a)、前治療無反応、肝硬変/非肝硬変 ArmB9: GT1a, non(a)、前治療無反応、肝硬変/非肝硬変 ArmB10: GT1a, non(a)、前治療無反応、肝硬変/非肝硬変 ArmB11: GT1a, non(a)、前治療無反応、肝硬変/非肝硬変 ArmB12: GT1a, non(a)、未治療、HIV、非肝硬変 ArmB13: GT1a, non(a)、未治療、HIV、非肝硬変	ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検	1. 未治療の非肝硬変 ArmB1: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン 経口 q.d. 8週間投与 ArmB2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン 経口 q.d. 12週間投与 ArmB3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 12 週間投与 2. 未治療の肝硬変 ArmB4: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン 経口 q.d. 12週間投与 ArmB5: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 12 週間投与 ArmB6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン 経口 q.d. 18週間投与 ArmB7: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 18 週間投与 3. 前治療無反応の肝硬変又は非肝硬変 ArmB8: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン 経口 q.d. 12週間投与 ArmB9: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 12 週間投与 ArmB10: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン　経口 q.d. 18週間投与 ArmB11: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 18 週間投与 4. 未治療の HIV 重複感染・非肝硬変 ArmB12: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン　経口 q.d. 12週間投与 ArmB13: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 12 週間投与	ArmB1: 30 ArmB2: 33 ArmB3: 31 ArmB4: 31 ArmB5: 29 ArmB6: 32 ArmB7: 31 ArmB8: 32 ArmB9: 33 ArmB10: 33 ArmB11: 32 ArmB12: 29 ArmB13: 30

Confidential

表 2.7.3-3　有効性評価に使用した海外臨床試験の一覧［参考資料］（続き）

Ⅱ	MK-5172-038	MK-5172の複数用量での安全性、忍容性及び有効性	18歳以上、非肝硬変、未治療、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、GT1 の C 型慢性肝炎	ランダム化、用量設定、並行群間、RGT、多施設共同、二重盲検（MK-5172投与量を実施施設及び患者に対して盲検化）	Arm1: MK-5172 25 mg + PR 又は MK-5172 25 mg + PR 投与後、RGT に基づき PR を12週間投与 Arm2: MK-5172 50 mg + PR 又は MK-5172 50 mg + PR 投与後、RGT に基づき PR を12週間投与 Arm3: MK-5172 100 mg + PR 又は MK-5172 100 mg + PR 投与後、RGT に基づき PR を12週間投与	Arm1: 29 Arm2: 28 Arm3: 30
Ⅱ	MK-5172-039	MK-5172のリバビリン併用時の有効性及び安全性	18歳以上、未治療、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、非肝硬変、遺伝子型 IL28B CC、GT1の C 型慢性肝炎	ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検、 Proof of Concept	Arm1: MK-5172 100 mg +リバビリン12週間経口投与又は MK-5172 100 mg +リバビリン12週間経口投与後、RGT に基づき、12週間継続投与 Arm2: MK-5172 100 mg + リバビリン24週間経口投与	Arm1: 9, 継続投与4 Arm2: 13
Ⅱ	MK-5172-047 パート B	MK-5172及び MK-8742 +/-リバビリンを併用投与した際の有効性及び安全性	18歳以上、未治療、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、非肝硬変の C 型慢性肝炎 ArmB1: GT2 ArmB2: GT4、5、6 ArmB3: GT4、5、6	多施設共同、非盲検、並行群間	ArmB1: MK-5172 100 mg +リバビリン　経口 q.d. 12週間投与 ArmB2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン経口 q.d. 12週間投与 ArmB3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg　経口 q.d. 12週間投与	ArmB1: 30 ArmB2: 20 ArmB3: 20
Ⅲ	MK-5172-060	MK-5172及び MK-8742併用投与の有効性及び安全性	18歳以上、未治療、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、肝硬変/非肝硬変、GT 1、4及び6の C 型慢性肝炎	ランダム化、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、固定用量、配合剤レジメン	1. 実薬： MK- 5172 100 mg／MK-8742 50 mg 経口 q.d. 12週間投与 2. プラセボ先行： プラセボ（配合剤用）経口 q.d.12週間投与後、4週間の経過観察、その後、非盲検下で MK- 5172 100 mg／MK-8742 50 mg 経口 q.d. 12週間投与	実薬群: 316 プラセボ先行群: 105
Ⅲ	MK-5172-068	MK-5172及び MK-8742 +/-リバビリン併用投与の、Peg-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効の患者での有効性及び安全性	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、Peg-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効、肝硬変／非肝硬変、GT1、4又は6の C 型慢性肝炎（HIV 重複感染を含む)	ランダム化、非盲検、並行群間、多施設共同	Arm1：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg　経口 q.d. 12週間投与 Arm2：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg +リバビリン経口 q.d. 12週間投与 Arm3：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg　経口 q.d. 16週間投与 Arm4：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg +リバビリン経口 q.d. 16週間投与	Arm1：105 Arm2：104 Arm3：105 Arm4：106

MK-5172＝グラゾプレビル、MK-8742＝エルバスビル
RGT：Response-Guided Therapy、q.d.：1日1回、BOC： boceprevir、PR：peginterferon alfa-2b + ribavirin、PEG-IFN：peginterferon、MK-5172 + MK-8742：単剤投与、MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg：配合剤投与、DAA：直接作用型抗ウイルス薬

Confidential

表 2.7.3-4　　未治療例の海外有効性併合解析対象集団（TN-PEP）に含まれる海外試験の一覧

試験番号	用量	対象患者	HCV GT	症例数（例）	詳細
第Ⅱ相					
MK-5172-035A	GZR 100 mg + EBR 50 mg	TN NC	1	13	
MK-5172-035A	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV	TN NC	1	27	
MK-5172-035B	GZR 100 mg + EBR 50 mg	TN NC, TN C, HIV Co-infected	1	90	12 week arms only
MK-5172-035B	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV	TN NC, TN C, HIV Co-infected	1	93	12 week arms only
MK-5172-047B	GZR 100 mg + EBR 50 mg	TN NC	4, 6	14	GT4 and GT6 infected subjects only
MK-5172-047B	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV	TN NC	4, 6	14	
第Ⅲ相					
MK-5172-052	GZR 100 mg + EBR 50 mg	TN (NC and C) with CKD	1	101	Immediate and Intensive PK arms, treatment-naïve subjects only
MK-5172-060	GZR/EBR	TN (NC and C)	1, 4, 6	316	Immediate treatment arm only
MK-5172-061	GZR/EBR	HIV Co-infected, TN (NC and C)	1, 4, 6	218	
GZR/EBR：固定用量配合剤、TN：未治療、NR：非奏効例、NC：非肝硬変、C：肝硬変、CKD：慢性腎臓病					

Confidential

表 2.7.3-5　既治療例の海外有効性併合解析対象集団（TE-PEP）に含まれる海外試験の一覧

試験番号	用量	対象患者	HCV GT	症例数（例）	詳細
第Ⅱ相					
MK-5172-035B	GZR 100 mg + EBR 50 mg	NR NC, NR C	1	65	
MK-5172-035B	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV	NR NC, NR C	1	65	
MK-5172-048	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV	Prior DAA failure (NC and C)	1	79	
第Ⅲ相					
MK-5172-052	GZR 100 mg + EBR 50 mg	TN/TE (NC and C) with CKD	1, 4, 6	21	Treatment experienced subjects only
MK-5172-068	GZR/EBR for 12 or 16 weeks	Prior PR failures (NC and C)	1, 4, 6	210	
MK-5172-068	GZR/EBR + RBV for 12 or 16 weeks	Prior PR failures (NC and C)	1, 4, 6	210	
GZR/EBR：固定用量配合剤、TN：未治療、NR：非奏効例、NC：非肝硬変、C：肝硬変、CKD：慢性腎臓病					

Confidential

2.7.3.1.3　有効性を評価した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）のデザイン

058試験パート1

本パートは、2用量（50 mg 又は100 mg）のグラゾプレビルと50 mg のエルバスビルを併用投与する無作為化、多施設共同、二重盲検試験であり、日本人の C 型慢性肝炎患者に対する臨床推奨用量設定パートとして、国内19施設で実施した。60例の患者を約1:1の比で以下の2群に割り付け、いずれの投与群も、12週間の投与期間に続き24週間の経過観察を行うこととした。パート1の有効性評価は、経過観察期24週時点までのすべてのデータを使用した。

- グラゾプレビル50 mg 群（グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群）：盲検下のグラゾプレビル50 mg 及びプラセボ並びに非盲検下のエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与
- グラゾプレビル100 mg 群（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群）：盲検下のグラゾプレビル100 mg 及び非盲検下のエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与

すべての患者が経過観察期4週時点に達したタイミングで盲検を解除し、安全性及び忍容性の結果に基づき、また有効性（SVR_4率）及び薬物動態の結果を参考に第Ⅲ相パート（058試験パート2）で用いるグラゾプレビルの用量を決定した。

パート1のデザインを[図 2.7.3-1]に示す。

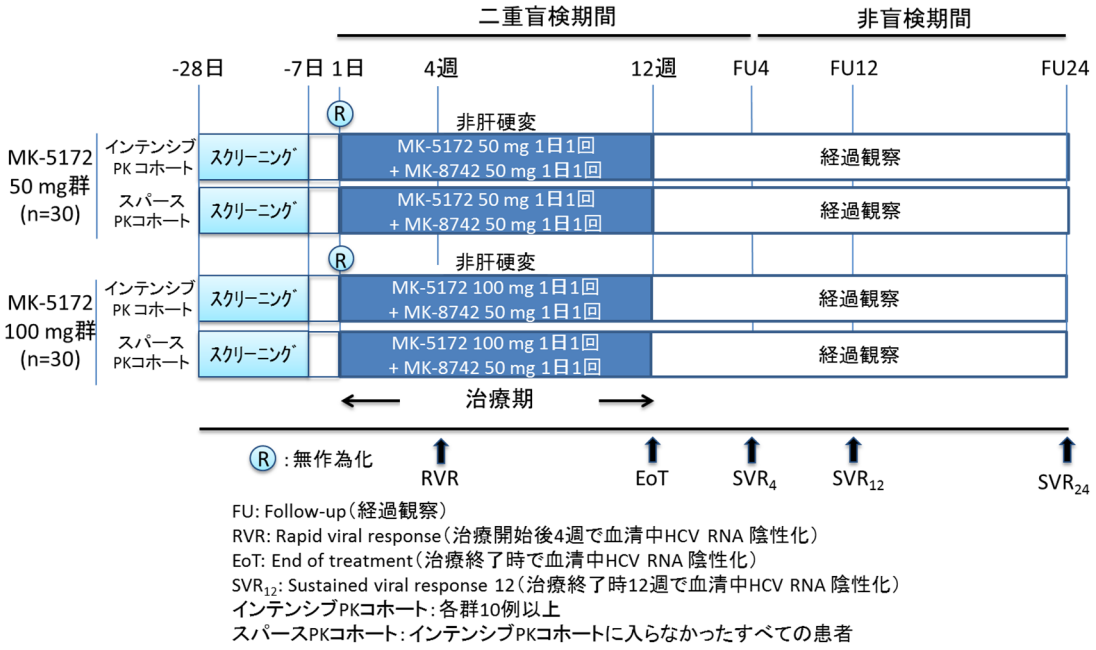


図 2.7.3-1　058 試験パート 1　試験デザインの概略

Confidential

058試験パート2

本パートは、パート1の結果から選択した用量（100 mg）のグラゾプレビルと50 mg のエルバスビルを併用投与するプラセボ対照、無作為化、多施設共同、二重盲検試験であり、日本人の C 型慢性肝炎患者に対する本用法用量の安全性及び有効性を評価するパートとして国内50施設で実施した。パート2には非肝硬変患者に加え代償性肝硬変患者も含め、GT1の C 型代償性肝硬変に対する安全性及び有効性も評価した。240例の非肝硬変患者を約3：1の比で以下の2群に割り付けることとした。

- 実薬群：盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与
- プラセボ先行群：盲検下でグラゾプレビルプラセボとエルバスビルプラセボを1日1回12週間投与、次いで非盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与

盲検下の12週間の投与期間後、経過観察4週時点に達したタイミングで患者ごとに盲検を解除し、実薬群の患者では経過観察を投与後24週時点まで継続することとした。プラセボ先行群の患者は移行基準に抵触しないことを確認の上実薬投与期へ移行し、非盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与後、24週間の経過観察を行うこととした。なお、パート2の有効性評価はデータカットオフ時点（2015年11月10日）までに得られた情報を対象とし、経過観察期12週時点までのデータを含めた。したがって、実薬群の経過観察期24週時点のデータ及びプラセボ先行群の実薬投与期のデータは含まれていない[図 2.7.3-2]。

代償性肝硬変の患者35例は、非盲検下で1つの群（肝硬変群：非盲検下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与）に割り付け、12週間投与の後に24週間の経過観察を行うこととした。肝硬変群の有効性評価についても、経過観察期12週時点までのデータを使用した。

本パートのデザインを[図 2.7.3-2]に示す。

Confidential

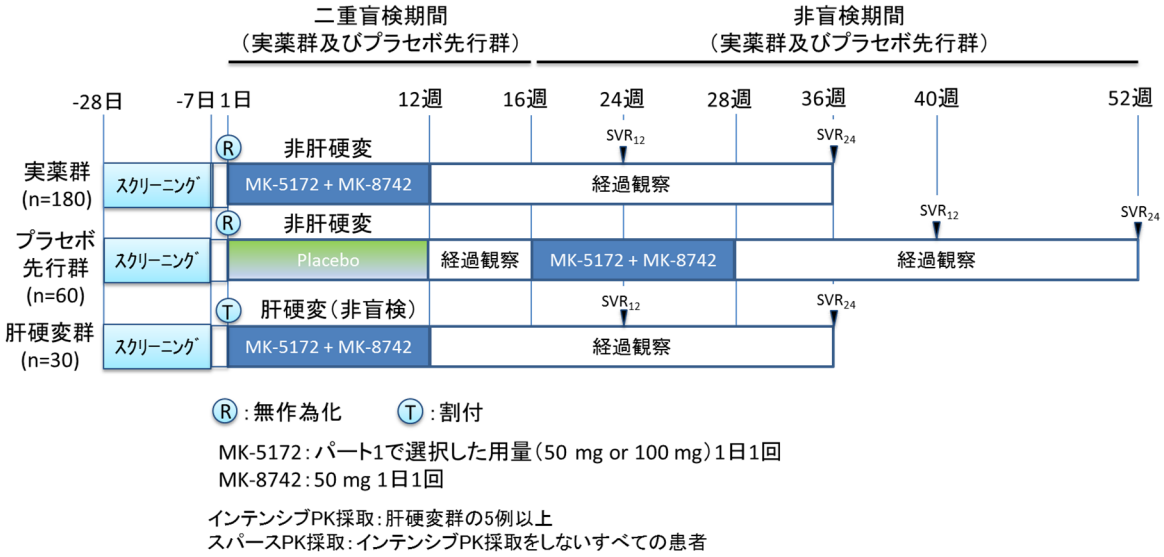


図 2.7.3-2　　058 試験パート 2　試験デザインの概略

2.7.3.1.4　有効性を評価する患者集団の選択

2.7.3.1.4.1　C 型慢性肝炎患者集団

058試験の C 型慢性肝炎患者集団での本剤の有効性は、本邦で最も罹患率が高い（約70%）GT1 の C 型慢性肝炎患者を対象に評価した。いずれのパートも未治療患者及び既治療患者を含んでおり、定義は以下のとおりとした。

- 未治療：抗 HCV 治療［IFN を含み DAA を併用しない治療（以下、IFN を含む治療）、DAA のみ又は DAA を含む治療］を未経験の患者（注：IFN を含む治療に不適格な患者を含む）
- IFN を含む治療に不耐容：IFN を含む治療に不耐容［IFN を含む治療で治療期12週までの投与中止（IFN、PEG-IFN 又はリバビリンのいずれかに起因した有害事象による投与中止）］であった患者
- IFN を含む治療に再燃：IFN を含む治療に忍容であったが、以下の定義における治療非奏効であった患者

  再燃：直近の IFN を含む治療において、投与終了時の HCV RNA 量は検出下限未満であったが、経過観察期に検出

  ブレークスルー：直近の IFN を含む治療において、HCV RNA 量が一旦検出下限未満になった後、治療期中に検出
- IFN を含む治療に無効：IFN を含む治療に忍容であったが、以下の定義における治療非奏効であった患者

  部分反応例：直近の IFN を含む治療において、HCV RNA 量が一度も検出下限未満にならず、治療期12週までに HCV RNA が2 Log IU/mL 以上の減少を認めた患者

Confidential

無反応例：直近の IFN を含む治療において、HCV RNA 量が一度も検出下限未満にならず、治療期12週までに HCV RNA 量が2 Log IU/mL 未満の減少を認めた患者

2.7.3.1.4.2　C 型代償性肝硬変患者集団

C 型代償性肝硬変患者集団での本剤の有効性は、058試験パート2の代償性肝硬変患者（35例）を対象に評価した。代償性肝硬変の定義は以下のとおりとした。

肝硬変患者：以下のいずれかにより肝硬変と診断された患者

- 治験薬投与開始以前に実施された肝生検の結果が F4（肝線維化のステージ4）
- スクリーニング検査において以下の「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の計算結果が正（> 0）である
- 判別式：γ-グロブリン*（%）×0.124+ヒアルロン酸*（ng/mL）×0.001＋性別（男性=1、女性=2）×（-0.413）＋血小板*（10,000/mm^3）×（-0.075）-2.005
- Day 1の前12ヵ月以内に実施されたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超える

代償性肝硬変患者：上記のいずれかにより肝硬変と診断された患者のうち、以下のいずれにも当てはまらない患者

- 腹水、出血性食道静脈瘤、出血性胃静脈瘤、肝性脳症など、非代償性肝障害を示す徴候又は症状の既往を持つあるいは合併している患者
- Child-Pugh 分類で B 又は C である患者若しくは Pugh-Turcotte（CPT）スコアが6を超える患者
- 肝細胞癌（HCC）あるいは HCC を疑わせる所見のある患者

なお、肝生検及び「慢性肝炎と肝硬変の判別式」の結果はフィブロスキャンの結果よりも優先されることとした。

2.7.3.1.5　特別な患者集団

特別な患者集団である、HIV/HCV 重複感染患者、慢性腎臓病患者、並びにプロテアーゼ阻害剤（PI）、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法で治療非奏効あるいは不耐容であった患者に対する有効性については、国内臨床試験ではこれらの患者を対象患者に含めていないことから、海外臨床試験の結果を示すこととした。特別な患者集団を対象とした海外臨床試験のデザインを疾患の背景情報も含め以下に示す。

2.7.3.1.5.1　HIV/HCV 重複感染患者［参考資料］

海外では HCV 患者でのヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus；以下、HIV）と

Confidential

の重複感染が多く認められている[資料5.4: 46][資料5.4: 47][資料5.4: 49][資料5.4: 48]。HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者と比較して、ベースラインの HCV のウイルス量が高値であり、肝疾患の増悪が急速に進み[資料5.4: 50]、肝硬変や肝細胞癌への進展のリスクも高いことが知られている[資料5.4: 51]。更に、HIV/HCV 重複感染患者では HIV 患者で一般的に認められる貧血を発症しやすく、後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome；以下、AIDS）の罹患や AIDS 関連死への進展も早いことが知られている。また、米国や欧州の報告[資料5.4: 52] [資料5.4: 53]より、「少なくとも抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapies：ART）が普遍的に享受可能な先進国においては HIV 感染例の死因の変化が起こり、HCV 感染症が死因の多くを占めるようになってきたことが分かり、本邦でも同様」であるとされている[資料5.4: 54]。このため、HIV/HCV 重複感染患者層は HCV 患者の中で重要視すべき患者集団であると考えられる。

米国本社では、HIV/HCV 重複感染を対象とした海外第Ⅱ相試験立案に先立ち、HIV 患者で一般的な治療レジメンである ART に使用される薬剤とグラゾプレビル又はエルバスビルとの薬物相互作用（drug-drug interaction；以下、DDI）試験が健康成人を対象として実施された。これらの試験結果及びグラゾプレビル、エルバスビルの代謝経路から予想される影響を考慮し、海外第Ⅱ、Ⅲ相試験には、HIV 治療薬としてテノホビル、アバカビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ラルテグラビル、ドルテグラビル又はリルピビリンを投与している HIV/HCV 重複感染患者も組入れ対象とし、HIV/HCV 重複感染患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価した[2.7.2.3.4.2 項]。

海外035試験パート B（ArmB12及び ArmB13）では、肝硬変を伴わない未治療の GT1の C 型慢性肝炎患者のうち HIV/HCV 重複感染例を対象とし、海外第Ⅲ相試験（MK-5172-061試験：061試験）では、未治療の GT1、4、又は6の C 型慢性肝炎患者（代償性肝硬変を有する患者も含む）のうち HIV/HCV 重複感染例を対象として評価した。また、PEG-IFN 及びリバビリンによる前治療で効果がみられなかった患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MK-5172-068試験：068試験）では、HIV/HCV 重複感染患者を除外していないため、当該患者集団が一部組み入れられた。HIV/HCV 重複感染患者に対する有効性は、当該患者集団のみの有効性評価を目的とした海外第Ⅲ相試験である061試験を参考資料として示す。

HIV に対する治療法について本邦と米国の状況を比較すると、使用できる薬剤や適応症に多少の差異はあるものの、ART 導入後の治療法については両国間に大差はないと言える[資料5.4: 55]。なお、本邦では、HIV/HCV 重複感染患者数が非常に限られていることから、本患者集団に対する国内試験は実施していない。

2.7.3.1.5.2　慢性腎臓病患者［評価資料］

米国では、末期腎不全患者で HCV の罹患率が高く、米国透析ネットワークで透析を受けている末期腎不全患者のうち、7.8%（5.5%～9.8%）が HCV に感染しているとの報告もある[資料5.4: 56]。長期透析患者では、HCV 感染が死亡率の上昇に関連していること[資料5.4: 57]、また HCV 感染により慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者の腎機能悪化が促進されていることも知られている[資料5.4: 58][資料5.4: 60][資料5.4: 59]。さらに、重度慢性腎臓病を有する HCV 感染患者に

Confidential

対する治療の選択肢は限られており、最適なものはない。現在、慢性腎臓病を有する C 型慢性肝炎患者に対する治療法は、2008年に KDIGO（Kidney Disease：Improving Global Outcome）より発表された「慢性腎臓病患者における C 型肝炎治療ガイドライン」[資料5.4: 11]に示されており、腎障害の程度に準じた用量調整が規定されている。近年、IFN を含まない DAA 治療が国内外で承認されたものの、重度慢性腎臓病の患者に対しては禁忌や慎重投与となっているか、慢性腎臓病を有する患者集団に対する十分な臨床試験データが示されていない状況である[資料5.4: 61]。

グラゾプレビル及びエルバスビルはいずれも肝臓で代謝され胆汁排泄され、ほとんど腎排泄されないため（投与量の1%未満）、腎機能低下による薬物動態への影響を受けにくい。HCV 非感染患者を対象とした海外第 I 相試験（MK-5172-050試験：050試験）の結果、腎機能が正常な被験者と比べ、重度腎機能障害［推定糸球体濾過量（eGFR）≤30 mL/min/1.73 m^2、透析なし］及び透析を要する末期腎不全（ESRD）患者のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は認められず、これらの患者集団に対する用量調整は必要なく、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回併用投与が適していると判断された[2.7.2.3.3.6 項] 。この結果を踏まえ、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-052試験：052試験）で、重度慢性腎臓病を併発した GT1の C 型慢性肝炎患者（代償性肝硬変を有する患者も含む）に対する、リバビリンを含まないグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与の有効性及び安全性を評価した[2.7.6.3.3 項]。

本邦では、日本透析医学会より、2011年に「透析患者の C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン」[資料5.4: 10]が発表され、その内容は KDIGO のガイドラインに沿って作成されていることから、透析患者を含む慢性腎臓病を有する C 型慢性肝炎患者に対する治療環境は、本邦と米国で大差はないと考えられる。なお、本邦における重度慢性腎臓病を有する C 型慢性肝炎患者数が限られていることから、本患者集団を対象とした国内試験は実施していない。

2.7.3.1.5.3　PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者［参考資料］

海外で実施された第Ⅱ相試験（MK-5172-048試験；以下、048試験）では、前治療として PI［boceprevir（本邦未承認）、テラプレビル又はシメプレビル］、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法（PI と PR の併用療法：PI + PR）を受けた患者が組み入れられ、この併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者に対する本剤の有効性が評価された。なお、本試験には NS3領域の耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の有無に関わらず PI + PR による直近の治療が少なくとも4週間以上行われた患者を組み入れたが、約80%の患者が以下に示す治療非奏効の定義に合致していた。その他の患者は前治療不耐容や有害事象による中止のため効果が得られなかった。PI + PR による直近の治療に対する治療非奏効の定義を以下に示す。

- PI + PR に無効（DAA+PR NONRESPONDER）：PI + PR による直近の治療において、治療期間中に HCV RNA が未検出とならず、かつ治療終了時点に HCV RNA が検出された場合（た

Confidential

だし、以下に定義するブレークスルーに合致した場合を除く）

- PI + PR 投与期間中のブレークスルー（DAA+PR BREAKTHROUGH）：PI + PR による直近の治療において、HCV RNA 量が一旦定量下限未満になった後、DAA と PR の併用投与期間中に、定量下限以上に増加した
- PI + PR 後の PR による治療中のブレークスルー（PR TAIL BREAKTHROUGH）：PI + PR による直近の治療において、HCV RNA 量が一旦定量下限未満になった後、PI + PR 投与期間後の PR 投与期（tail dosing period）に定量下限以上に増加した
- PI + PR に再燃（DAA+PR RELAPSER）：PI + PR による直近の治療において、投与終了時には HCV RNA が検出されなかったが、経過観察期に定量下限以上となった

048試験では、前治療として PI + PR の3剤併用レジメンを受けた患者に対し、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg をリバビリンとともに12週間併用投与した。その結果、ベースライン時点の NS3領域の耐性変異の有無にかかわらず、本レジメンの有効性が示された。さらに、耐性変異の海外併合解析も実施し[2.7.3.5.2.2 項]、ベースライン時点で検出される NS3領域の耐性変異の有無は、リバビリンを併用しないグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与の有効性に影響しないことが示されている。前治療として PI + PR の3剤併用レジメンを受けた患者ではベースライン時点の NS3領域の耐性変異を有することが予想されるが、NS3領域のベースライン耐性変異の有無によって SVR 率に大きな差がなかったことから、このような患者集団に対しても、リバビリンを併用しないグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の12週間併用投与により十分な有効性が期待できると考えられる。

なお、本邦で実施された058試験には、PI + PR の3剤併用レジメンを前治療として使用した患者は組入れ対象外としたため、日本人の本患者集団に対する有効性データはない。

2.7.3.1.6　有効性の評価項目（058試験パート1及びパート2）

058試験では、有効性の主要評価項目は、投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（Sustained Viral Response 12［SVR_{12}］）率とした。HCV RNA 量の長期間の抑制効果は、通常 SVR として示される。SVR は、C 型慢性肝炎患者の肝障害が生化学的、組織学的に寛解することに基づく治療成績の向上と相関している。HCV RNA 量の長期間の抑制による転帰を示す結果は限られているものの、その多くは、抗ウイルス治療後の SVR により、肝硬変への進行のリスクが軽減され、重度の肝臓の合併症の発症防止、生存期間延長の可能性が示されている[資料5.4: 62]。近年、抗 HCV 薬を評価する臨床試験では、主要評価項目として主に SVR_{12}率が用いられており、SVR_{12}率と従来標準的な評価項目であった SVR_{24}率の高度な一致がみられている[資料5.4: 9]。そのため、058試験においても SVR_{12}率を主要評価項目として設定することは妥当であると考えた。SVR_{24}率は重要な副次評価項目とした。

HCV RNA 量は、定量 RT-PCR アッセイ法（Roche 社 COBAS TaqMan HCV アッセイ2.0版）を用

Confidential

いて評価した。定量下限（lower limit of quantification；LLOQ）は1.2 Log IU/mL（15 IU/mL）であり、検出下限は1.2 Log IU/mL より低いが具体的な数値はない。有効性の評価に用いた HCV RNA 量の定義を[表 2.7.3-6]に示す。

表 2.7.3-6　HCV RNA 量の定義［評価資料］

略語	定義	HCV RNA 量
TND	Target not detected （HCV RNA 検出せず）	HCV RNA not detected
TD(u)	Target detected but unquantifiable （HCV RNA 検出かつ定量下限未満）	HCV RNA <LLOQ (15 IU/mL)
TD(q)	Target detected, quantifiable （HCV RNA 検出かつ定量下限以上）	HCV RNA ≥LLOQ (15 IU/mL)

GT1の C 型慢性肝炎患者に対するグラゾプレビルとエルバスビルの併用投与の有効性を評価するために用いた項目及び定義を[表 2.7.3-7]に示す。主要な有効性評価項目における SVR_{12}率は TD(u)を含まず TND のみを指標とした HCV RNA 持続陰性化率として提示する（なお、参考として引用する海外試験では、米国及び EU 規制当局の定めるガイドラインに従い、SVR_{12}率を「投与終了後12週時点で TND 又は TD(u)に達した患者の割合」と定義している）。さらに、副次評価項目として投与終了後12週時点の TND 又は TD(u)に達した患者の割合について述べる。その他の時点についても TND で定義した HCV RNA 陰性化率及び TND 又は TD(u)に達した患者の割合について各々提示する。

表 2.7.3-7　有効性評価項目の定義［評価資料］

主要／副次	評価項目	定義
主要	SVR_{12}	投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（TND）率
副次	Very early RVR	治療期2週時点の HCV RNA 陰性化（TND）率及び HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合
	RVR	治療期4週時点の HCV RNA 陰性化（TND）率及び HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合
	End of Treatment	投与終了時点の HCV RNA 陰性化（TND）率及び HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合
	SVR_4	投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（TND）率及び HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合
	SVR_{12}	投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（TND）率（主要評価項目の場合を除く）及び HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合
	SVR_{24}	投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（TND）率及び HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合

Confidential

また、058試験で用いた時点ごとの治療非奏効の定義を[表 2.7.3-8]に示す。

表 2.7.3-8　　治療非奏効の定義［評価資料］

項目	定義
無効	治療期間中に HCV RNA 量が定量下限1.2 Log IU/mL（15 IU/mL）未満にならず、かつ治験薬投与終了時点に HCV RNA が検出された場合（注：ブレークスルーは治療期間中に検出下限未満が確認される）
リバウンド	治療期間中の HCV RNA 量の最低値と比較して、HCV RNA 量が1 Log IU/mL以上増加し、更に2週間以内（治療期間）の再検査においても確認された場合
ブレークスルー	治療期間中に、HCV RNA 量が検出下限未満（TND）となった後に1.2 Log IU/mL（15 IU/mL）以上の HCV RNA が検出され、2週間以内（治療期間中）の再検査においても確認された場合
再燃	治験薬投与終了時に HCV RNA 量が検出下限未満（TND）であり、その後の経過観察期において1.2 Log IU/mL（15 IU/mL）以上の HCV RNA が検出され、2週間以内（経過観察期間）の再検査においても確認された場合

2.7.3.1.7　　統計手法

2.7.3.1.7.1　　有効性解析集対象集団（058試験パート1及びパート2）

058試験パート1及びパート2における主要な有効性解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set；以下、FAS）とした。FAS は、治験薬を1回以上投与され、投与後の有効性評価のあるすべての患者からなる集団とした。

2.7.3.1.7.2　　欠測値の取扱い（058試験パート1及びパート2）

ある時点の SVR が欠測していて、それ以降の時点で SVR が得られている場合（例えば、SVR_4が欠測値で、SVR_{12}が得られている）には、前の時点の欠測値を、以降の時点の値で補完することとした。最終評価時点の HCV RNA 評価（SVR_{24}）が欠測であるが、投与終了後12週時点の HCV RNA 評価がある患者については、SVR_{12}でSVR_{24}を補完することとした。

FAS 解析における陰性化率の算出については、以下の方法で取り扱った。

- Missing=Failure (M=F): 治療期間中のある時点の HCV RNA 評価が欠測の患者については、その評価日については無効として取り扱う。ただし、欠測時点の直前及び直後のどちらも検出下限未満であった場合には、検出下限未満として扱う。また、定量下限以下についても同様に取り扱う。直前及び直後の時点が検出下限未満と定量下限未満であった場合には、定量下限未満として補完する。

Confidential

2.7.3.1.7.3　主要評価項目（058試験パート2）

有効性の主要評価項目は、TND で定義した SVR_{12}率とした。また、主要仮説は、実薬群の未治療患者での SVR_{12}率が75%を超えることとした[資料5.3.5.1.1: 5172P058]（9.8.7.1 項）。実薬群の未治療患者のみを主要な仮説の検証に用い、SVR_{12}率の Clopper-Pearson 法による正確な95%信頼区間の下限を75%と比較することで検証した。解析対象集団は FAS とし、欠測値の取り扱いについては M=F を用いた。

さらに実薬群の既治療の各コホートでの SVR_{12}率を推定するため、コホート別に HCV RNA 陰性化率とその95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

2.7.3.1.7.4　SVR_{12}と SVR_{24}の一致（058試験パート1）

グラゾプレビル及びエルバスビルの12週間併用投与における SVR_{12}と SVR_{24}の一致性について、すべての症例で両時点の結果が得られているパート1の結果に基づき検討した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

評価資料である058試験パート1（第Ⅱ相パート）及びパート2（第Ⅲ相パート）の有効性の結果の概要を以下に示す。058試験の有効性の結果詳細は[2.7.6.3.1 項]に示す。なお、海外で実施した061試験、052試験及び048試験は、各々HIV/HCV 重複感染患者、重度慢性腎臓病を有する患者及び DAA、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者に対する本剤の有効性の評価結果として示す（[2.7.6.3.11 項]、[2.7.6.3.3 項]及び[2.7.6.3.9 項]）。

2.7.3.2.1　国内試験（058試験）

2.7.3.2.1.1　058試験パート1（第Ⅱ相）［評価資料］

重要な副次評価項目である、TND で定義した SVR_{12}率及び投与終了後12週時点の治療反応性を[表 2.7.3-16]に示す。パート1に組み入れられた患者はすべて GT1b 患者であった。SVR_{12}率はグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群で100%（31/31例）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で96.8%（30/31例）であり、いずれも高い有効性が確認された。SVR_{12}を達成しなかったグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群の1例は、投与終了後12週時点で再燃が認められた。

副次評価項目として設定した時点ごとの HCV RNA 陰性化率（very early RVR 率、RVR 率、EOT での HCV RNA 陰性化率及び SVR_{24}率）を[表 2.7.3-22]に示す。投与期間中の HCV RNA 陰性化率はいずれの投与群でも高く、治療早期から速やかな HCV RNA 量の減少が認められ、特にグラゾプレビル100 mg の投与を受けた群でより速やかに減少した。グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群の各々で、TND で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR）では22.6%及び35.5%、4週時点（RVR）で77.4%及び83.9%であり、EOT 時点ではすべての患者で HCV RNA が陰性化し投与終了後4週時点まで持続した。HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した時点ごとの HCV

Confidential

RNA 陰性化率は、グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群の順にそれぞれ Very early RVR が61.3%及び71.0%、RVR はいずれの群も100%となり、グラゾプレビル100 mg が投与された群では治療開始からわずか2週間で7割の患者の HCV RNA 量が定量下限未満となることが示された。

また、TND で定義した SVR_{24}率はグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群で96.8%（30/31例）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で96.8%（30/31例）であった。グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群では、全例で投与終了後12週時に TND が確認されたが、その後投与終了後24週時に、1例のみ「HCV RNA 検出かつ定量下限未満：TD(u)」となり、TND で定義した SVR_{24}率が96.8%となった。ただし、本症例は投与終了後24週時点から約4週後に再度 HCV RNA 量を測定し、TND が確認されている。

本パートでは、2用量（50 mg 又は100 mg）のグラゾプレビルを50 mg のエルバスビルと併用投与し、投与終了後4週時点でデータ固定後に盲検を解除した。当該時点までの安全性、忍容性及び有効性を検討した結果に基づき、パート2で用いるグラゾプレビルの用量として100 mg が選択された[2.7.3.4.1.1 項]。

2.7.3.2.1.2　058試験パート2（第Ⅲ相）［評価資料］

<u>非肝硬変患者</u>

実薬群227例の TND で定義した SVR_{12}率を[表 2.7.3-17]に、投与終了後12週時点の治療反応性を[表 2.7.3-18]に示す。SVR_{12}率は96.5%（219/227例、95%CI：93.2～98.5）であり、高い有効性が示された。実薬群で SVR_{12}を達成しなかった8例のうち2例は重篤な有害事象のため早期に治療を中止した患者、1例は投与終了後12週時の来院前に死亡し投与終了後12週時の HCV RNA 値が欠測となった患者、2例は12週間の投与終了後4週時点、3例は投与終了後12週時点で再燃が認められた患者であった。治験薬投与期間中に非奏効（ブレークスルー、リバウンド）が認められた患者はいなかった。

主要仮説として設定した、実薬群の未治療例149例（FAS 解析集団）の TND で定義した SVR_{12}率は96.6%（144/149例、95%信頼区間：92.3～98.9）であり[表 2.7.3-19]、事前に設定した75%を有意に上回る高値を示した。実薬群の既治療例全体及び各コホートの TND で定義した SVR_{12}率を[表 2.7.3-20]に示す。既治療例全体の SVR_{12}率は96.2%（75/78例、95%CI：89.2～99.2）と高い有効性が示された。既治療の各コホートでの SVR_{12}率もいずれも高く、TND 又は TD(u)で定義した SVR_{12}率も同様に高値を示した。

副次評価項目として設定した時点ごとの HCV RNA 陰性化率（very early RVR 率、RVR 率、EOT での HCV RNA 陰性化率）を[表 2.7.3-23]に示す。パート2実薬群の HCV RNA 量は速やかに減少し、TND で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR）では25.1%、4週時点（RVR）で70.5%であり、EOT 時点では98.7%となった。HCV RNA 持続陰性化率は、投与終了後4週時は98.2%、12週時は96.5%であり、いずれの時点においても、TND で定義した値と

Confidential

TND 又は TD(u)で定義した値が一致していた。

代償性肝硬変患者

TND で定義した SVR_{12}率は、肝硬変群でも97.1%（34/35例、95%CI：85.1～99.9）と高く[表 2.7.3-21]、非肝硬変患者の結果と同程度であった。SVR_{12}を達成しなかった1例は、治療期終了後4週時点で再燃が認められた患者であった。時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、非肝硬変患者での結果と比較して HCV RNA 量の減少は多少緩やかであったが速やかに変化し、TND で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR）では11.4%、4週時点（RVR）で65.7%であり、EOT 時点ではすべての患者が陰性化した。投与終了後の HCV RNA 持続陰性化率は、投与終了後4週時、12週時のいずれの時点においても97.1%であり、TND で定義した値と TND 又は TD(u)で定義した値も一致していた。[表 2.7.3-24]。

2.7.3.2.2　海外試験

2.7.3.2.2.1　未治療の HIV/HCV 重複感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（061試験）［参考資料］

海外061試験では、HIV に重複感染した未治療 GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者218例を対象にグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）を1日1回12週間投与した。組み入れられた患者全体の TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率は95.0%（207/218例）であり、GT1a 患者では94.4%（136/144例）、GT1b 患者では95.5%（42/44例）であった。本結果より、HIV/HCV 重複感染患者に対する MK-5172A の1日1回12週間投与は高い有効性を示すことが確認された[2.7.6.3.11 項]。

2.7.3.2.2.2　重度慢性腎臓病合併患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（052試験）［評価資料］

海外052試験では、重度慢性腎臓病（CKD ステージ4又は5）を有する GT1の C 型慢性肝炎患者235例を対象に、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した。プラセボ先行群を除く116例において、TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率は99.1%（115/116例）であった。本結果より、重度慢性腎臓病を有する GT1の C 型慢性肝炎患者に対するグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与は高い有効性を示すことが確認された[2.7.6.3.3 項]。

2.7.3.2.2.3　PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者を対象とした第Ⅱ相試験（048試験）［参考資料］

海外048試験では、PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の GT1の C 型慢性肝炎患者79例を対象に、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg をリバビリン併用下で1日1回12週間併用投与した。前治療として使用された PI はテラプレビルが54.4%、boceprevir（本邦非承認）が35.4%、シメプレビルが10.1%であった。TND 又は TD(u)に達した患者

Confidential

の割合で定義した SVR_{12}率は96.2%（76/79例）であり、前治療として使用された PI の種類やベースライン時の NS3領域の耐性変異の有無、前治療反応性の違いによる SVR_{12}率の差はなかった。本結果より、PI + PR に対して治療非奏効あるいは不耐容の GT1の C 型慢性肝炎患者に対する、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg のリバビリン併用下での1日1回12週間併用投与が有効であることが確認された[2.7.6.3.9 項]。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料とした国内058試験パート1及びパート2の結果を提示する。特に、臨床推奨用法用量（グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与）の投与を受けた患者集団に注目し、有効性を比較した結果を述べる。また、参考として海外試験の併合解析結果を示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

有効性を評価した国内058試験（パート1及びパート2）の主な組入れ基準を[表 2.7.3-9]に示す。

表 2.7.3-9　主な組入れ基準［評価資料］

058試験	パート1（第Ⅱ相）	パート2（第Ⅲ相）
対象疾患	GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者（HCV RNA 量が5.0 Log IU/mL 以上）	
肝障害の程度	非肝硬変患者	非肝硬変患者（実薬群及びプラセボ先行群）、代償性肝硬変患者（肝硬変群）
年齢	20歳以上80歳以下	
前治療	未治療、又は IFN を含む治療に不耐容、再燃、無効	

2.7.3.3.2　患者の内訳

有効性評価対象患者の内訳をパート1、パート2非肝硬変患者、パート2肝硬変患者（肝硬変群）の順に[表 2.7.3-10]、[表 2.7.3-11]及び[表 2.7.3-12]に示す。パート1では、63例の患者が組み入れられ、割付け後に判明した有害事象のため治験薬を一度も投与されずに中止した100 mg 群の1例を除く62例が治験薬の投与を受けた[表 2.7.3-10]。パート2では、非肝硬変患者301例のうち227例が実薬群、74例がプラセボ先行群に割り付けられ[表 2.7.3-11]、代償性肝硬変を有する患者35例が肝硬変群に割り付けられた[表 2.7.3-12]。

パート1、パート2ともに治験薬投与中止率が低く、ほとんどの患者が治験薬の投与を完遂した。パート2で治験薬の投与を中止した患者は5例であり、有害事象による中止が4例（実薬群3例、プラセボ先行群1例）であった。残る1例は治療期4週時点に盲検下で治療非奏効基準（リバウンド）に合致したため治験薬の投与を中止したが、群情報開示の結果プラセボ先行群であったことが判明したため、規定どおり実薬投与期へ移行した。パート1及びパート2肝硬変群には投与中止例は

Confidential

なく、すべての患者が12週間の治験薬投与を満了した。

データカットオフ時点（2015年11月10日）で、治験薬投与終了後の経過観察期間中に治験を中止した患者もまれであった。パート1では投与を受けた62例全例が規定の経過観察期間（24週）を完了した。パート2はほとんどの患者が投与終了後24週までの経過観察期間継続中であるが、実薬群で投与終了後12週以前の死亡が1例、プラセボ先行群で有害事象による試験中止が1例（治験薬投与中止例と同一）、肝硬変群で投与終了後12週以降の有害事象による試験中止が1例報告された。

表 2.7.3-10　058 試験パート 1　患者の内訳［評価資料］

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					6	
Subjects in population	31		32		63	
Trial Disposition						
Completed	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
Discontinued	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
Subject Study Medication Disposition						
Completed	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
Unknown	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)

最新の記録に基づき、各患者について「Trial Disposition」に1回及び「Subject Study Medication Disposition」に1回ずつカウントした。
Unknown：報告時に情報なし（投与開始前に中止したため）

Confidential

表 2.7.3-11　058 試験パート 2（非肝硬変患者）　患者の内訳［評価資料］

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					22	
Subjects in population	227		74		301	
Trial Disposition						
Completed	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Discontinued	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Death	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Unknown	225	(99.1)	73	(98.6)	298	(99.0)
Subject Study Medication Disposition for Initial Treatment Period						
Completed	224	(98.7)	72	(97.3)	296	(98.3)
Discontinued	3	(1.3)	2	(2.7)	5	(1.7)
Adverse Event	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
Treatment Failure	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)

最新の記録に基づき、各患者について「Trial Disposition」に1回及び「Subject Study Medication Disposition」に1回ずつカウントした。
Unknown：報告時に情報なし

表 2.7.3-12　058 試験パート 2（肝硬変群）　患者の内訳［評価資料］

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)
Not Enrolled			5	
Subjects in population	35		35	
Trial Disposition				
Discontinued	1	(2.9)	1	(2.9)
Adverse Event	1	(2.9)	1	(2.9)
Unknown	34	(97.1)	34	(97.1)
Subject Study Medication Disposition for Initial Treatment Period				
Completed	35	(100.0)	35	(100.0)

最新の記録に基づき、各患者について「Trial Disposition」に1回及び「Subject Study Medication Disposition」に1回ずつカウントした。
Unknown：報告時に情報なし

2.7.3.3.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性評価対象患者の人口統計学的データを、パート1、パート2非肝硬変患者、パート2肝硬変患者の順に[表 2.7.3-13]、[表 2.7.3-14]及び[表 2.7.3-15] に示す。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性はすべての投与群で概して同様であった。

Confidential

年齢について、各群の中央値は58.5～65歳であり、いずれの投与群においても高齢の患者が多く組み入れられた。特に、パート2の肝硬変群では中央値が65歳（範囲：43～79歳）であり、75歳以上の後期高齢者の割合が14.3%と高く、慢性肝炎から経時的に肝硬変へ移行する HCV 感染の自然史に基づく本邦での HCV 感染患者の年齢分布を反映していると考えられた。

性別は、パート2肝硬変群を除き女性の割合が高かった。

前治療反応性は、いずれの投与群も未治療例が45.2～66.2%と半数を占め、既治療例ではほとんどの群で前治療再燃（ブレークスルーを含まない）が多く組み入れられた（11.4～22.6%）。

HCV GT について、パート1のすべての症例及びパート2のほとんどの症例が GT1b であり、GT1a は少なかった（パート2の非肝硬変群の5例及び肝硬変群の1例のみ）。これは、本邦の HCV 感染者の分布として GT1b が多く、GT1a が少ない[資料5.4: 8]ことを反映していると考えられた。

IL28B は、rs12979860及び rs8099917のいずれも Major が57.7～62.9%、59.9～68.6%と優位であり、すべての投与群で同様であった。

食事の有無は、治験薬服用の5時間前から1時間後の間に食事を摂取した場合を「食事あり」とし、治験薬服用期間中一定の条件下で服用することとした。ほとんどの患者が「食事あり」を選択し、すべての投与群で同様であった。

なお、参考とした海外併合解析集団（TN-PEP 及び TE-PEP）の背景情報を[付録 2.7.3-1]及び[付録 2.7.3-2]に示す。国内058試験に組み入れられた患者集団と海外併合解析集団の患者背景は幾分異なっていた。未治療例が含まれる TN-PEP（886例）では男性（67.0%）、白人（67.2%）が多く、年齢の中央値は53歳（範囲：20～82歳）であった。リバビリンを含まない、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を受けた752例のうち、90.5%（681/752例）が GT1患者であり、GT1a 患者は56.6%、GT1b 患者は33.5%であった。既治療例が含まれる TE-PEP（650例）でも男性（62.9%）、白人（76%）が多く、年齢の中央値は56歳（範囲：18～77歳）であり、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を受けた159例のうち94.3%（150/159例）を GT1患者が占め、GT1a 患者は58.5%、GT1b 患者は35.2%であった。

また海外併合解析に含まれる患者の、肝硬変の有無別の患者背景を[付録 2.7.3-3]及び[付録 2.7.3-4]に示す。未治療例が含まれる TN-PEP（886例）では、肝硬変の有無が特定されなかった1例を除く885例のうち、肝硬変患者は19%（169/885例）であり、80.9%（716/885例）が非肝硬変患者であった。肝硬変患者では高齢者が多く含まれ、年齢の中央値は肝硬変患者で56歳、非肝硬変患者で52歳であり、国内058試験（年齢の中央値：肝硬変患者65歳、非肝硬変患者63歳）と同様であった。また、GT1b 患者の占める割合は肝硬変患者で37.9%であり、非肝硬変患者（31.8%）と比較して高かったが、GT1a 患者が56.8%（96/169例）と最も多く組み入れられ、非肝硬変患者でも56.8%（407/716例）と同様であった。既治療例が含まれる TE-PEP では35.8%（233/650例）が肝硬変患者であり、非肝硬変患者は64.2%（417/650例）であった。年齢の中央値は肝硬変患者で57歳、非肝硬変患者では56歳であり、GT1a 患者は肝硬変患者のうち52.8%（123/223例）、非肝硬変患者でも52.8%（220/417例）と最も多く、GT1b 患者は肝硬変患者で37.8%（88/223例）、非肝硬変患者では41.5%（173/417例）であった。

Confidential

表 2.7.3-13　058 試験パート 1　患者背景［評価資料］

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		32		63	
Gender						
Male	12	(38.7)	15	(46.9)	27	(42.9)
Female	19	(61.3)	17	(53.1)	36	(57.1)
Age (Years)						
< 20	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20 to 29	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
30 to 39	1	(3.2)	4	(12.5)	5	(7.9)
40 to 49	1	(3.2)	4	(12.5)	5	(7.9)
50 to 59	9	(29.0)	8	(25.0)	17	(27.0)
60 to 64	8	(25.8)	4	(12.5)	12	(19.0)
65 to 69	7	(22.6)	4	(12.5)	11	(17.5)
70 to 74	2	(6.5)	7	(21.9)	9	(14.3)
Over 74	3	(9.7)	1	(3.1)	4	(6.3)
Mean	61.1		58.0		59.5	
SD	9.7		12.5		11.2	
Median	62.0		58.5		61.0	
Range	35 to 78		30 to 76		30 to 78	
Race						
Asian	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
Japanese or not						
Japanese	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
HCV Genotype						
1b	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
IL28B (rs12979860)						
Major (CC)	19	(61.3)	20	(62.5)	39	(61.9)
Minor (TC)	12	(38.7)	10	(31.3)	22	(34.9)
Minor (TT)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
Unknown	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
IL28B (rs8099917)						
Major (TT)	19	(61.3)	21	(65.6)	40	(63.5)
Minor (TG)	12	(38.7)	10	(31.3)	22	(34.9)
Unknown	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
HCV RNA in Log10 (IU/mL) at Baseline						

Confidential

表 2.7.3-13　058 試験パート 1　患者背景［評価資料］（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HCV RNA in Log10 (IU/mL) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	6.2		6.2		6.2	
SD	0.5		0.5		0.5	
Median	6.2		6.3		6.3	
Range	5.3 to 7.0		4.8 to 7.1		4.8 to 7.1	
Height (cm) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	160.2		162.0		161.1	
SD	8.6		8.3		8.5	
Median	159.2		159.2		159.2	
Range	146.8 to 178.0		149.4 to 177.6		146.8 to 178.0	
Weight (kg) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	58.3		60.7		59.5	
SD	9.8		11.1		10.5	
Median	55.8		60.0		58.7	
Range	46.6 to 94.6		42.0 to 83.5		42.0 to 94.6	
BMI (kg/m[2])						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	22.8		23.0		22.9	
SD	3.9		3.4		3.6	
Median	22.3		22.6		22.4	
Range	18.4 to 37.3		17.1 to 31.6		17.1 to 37.3	
Haemoglobin (gm/dL) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	13.6		13.8		13.7	
SD	1.2		1.3		1.3	
Median	13.5		13.7		13.6	
Range	11.4 to 16.3		11.7 to 17.3		11.4 to 17.3	
Neutrophil count (/microL) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	2520.3		2814.1		2669.5	
SD	922.7		838.0		886.0	
Median	2240.0		2960.0		2580.0	
Range	1500.0 to 4800.0		800.0 to 4520.0		800.0 to 4800.0	
Platelet count (10[4]/microL) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	19.7		21.2		20.4	

Confidential

表 2.7.3-13　058 試験パート 1　患者背景［評価資料］（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Platelet count (10[4]/microL) at Baseline						
SD	6.8		6.5		6.6	
Median	18.7		21.8		19.7	
Range	8.6 to 37.3		12.1 to 36.6		8.6 to 37.3	
ALT (IU/L) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	49.0		33.8		41.3	
SD	30.5		12.3		24.2	
Median	41.0		32.0		33.0	
Range	9.0 to 131.0		15.0 to 64.0		9.0 to 131.0	
AST (IU/L) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	43.6		32.7		38.0	
SD	20.9		12.5		17.9	
Median	39.0		29.0		31.0	
Range	20.0 to 96.0		16.0 to 65.0		16.0 to 96.0	
Alkaline phosphatase (IU/L) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	250.1		237.2		243.5	
SD	101.2		71.9		87.0	
Median	228.0		233.0		229.0	
Range	137.0 to 641.0		113.0 to 415.0		113.0 to 641.0	
Bilirubin (mg/dL) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	0.7		0.5		0.6	
SD	0.3		0.2		0.3	
Median	0.7		0.5		0.6	
Range	0.3 to 1.8		0.2 to 0.9		0.2 to 1.8	
Creatinine Clearance (mL/min) at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	85.0		96.2		90.7	
SD	18.6		29.2		25.0	
Median	82.2		89.2		86.6	
Range	58.4 to 160.3		57.7 to 165.7		57.7 to 165.7	
INR at Baseline						
Subjects with data	31		32		63	
Mean	1.1		1.1		1.1	
SD	0.1		0.3		0.2	
Median	1.1		1.1		1.1	

Confidential

表 2.7.3-13　058 試験パート 1　患者背景［評価資料］（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
INR at Baseline						
Range	1.0 to 1.2		1.0 to 2.7		1.0 to 2.7	
Response to Prior Treatment						
Naive	14	(45.2)	19	(59.4)	33	(52.4)
Intolerant	4	(12.9)	2	(6.3)	6	(9.5)
Relapse	7	(22.6)	6	(18.8)	13	(20.6)
Breakthrough	1	(3.2)	1	(3.1)	2	(3.2)
Partial responder	3	(9.7)	2	(6.3)	5	(7.9)
Null responder	2	(6.5)	2	(6.3)	4	(6.3)
Cirrhosis						
No	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
Missing	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
Meal Condition						
Without meal	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
With meal	31	(100.0)	30	(93.8)	61	(96.8)
Missing	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)

Confidential

表 2.7.3-14　058 試験パート 2（非肝硬変患者）　患者背景［評価資料］

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	227		74		301	
Gender						
Male	87	(38.3)	21	(28.4)	108	(35.9)
Female	140	(61.7)	53	(71.6)	193	(64.1)
Age (Years)						
< 20	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20 to 29	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
30 to 39	11	(4.8)	4	(5.4)	15	(5.0)
40 to 49	32	(14.1)	10	(13.5)	42	(14.0)
50 to 59	48	(21.1)	15	(20.3)	63	(20.9)
60 to 64	30	(13.2)	11	(14.9)	41	(13.6)
65 to 69	35	(15.4)	17	(23.0)	52	(17.3)
70 to 74	40	(17.6)	11	(14.9)	51	(16.9)
Over 74	29	(12.8)	6	(8.1)	35	(11.6)
Mean	61.0		60.9		61.0	
SD	12.5		10.8		12.0	
Median	63.0		63.0		63.0	
Range	21 to 80		34 to 80		21 to 80	
Race						
Asian	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
Japanese or not						
Japanese	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
HCV Genotype						
1a	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
1b	223	(98.2)	73	(98.6)	296	(98.3)
IL28B (rs12979860)						
Major (CC)	131	(57.7)	44	(59.5)	175	(58.1)
Minor (TC)	86	(37.9)	29	(39.2)	115	(38.2)
Minor (TT)	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
IL28B (rs8099917)						
Major (TT)	136	(59.9)	46	(62.2)	182	(60.5)
Minor (TG)	81	(35.7)	27	(36.5)	108	(35.9)
Minor (GG)	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)

Confidential

表 2.7.3-14　058 試験パート 2（非肝硬変患者）　患者背景［評価資料］（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline HCV RNA (log10 IU/mL)						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	6.2		6.3		6.2	
SD	0.5		0.5		0.5	
Median	6.3		6.3		6.3	
Range	4.7 to 7.2		4.8 to 7.3		4.7 to 7.3	
Height (cm) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	159.1		158.2		158.9	
SD	9.0		8.7		8.9	
Median	158.0		156.5		158.0	
Range	138.4 to 186.5		142.9 to 182.0		138.4 to 186.5	
Weight (kg) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	57.8		55.9		57.3	
SD	10.4		10.6		10.4	
Median	56.5		54.2		55.8	
Range	36.5 to 88.5		39.5 to 95.7		36.5 to 95.7	
Body Mass Index (kg/m[2]) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	22.7		22.3		22.6	
SD	3.0		3.5		3.1	
Median	22.4		22.0		22.2	
Range	15.5 to 32.5		17.2 to 37.4		15.5 to 37.4	
Haemoglobin (gm/dL) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	14.0		13.7		14.0	
SD	1.5		1.4		1.5	
Median	13.8		13.7		13.8	
Range	9.9 to 18.0		9.9 to 17.9		9.9 to 18.0	
Neutrophil Count (/microL) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	2740.3		2598.0		2705.3	
SD	996.0		1104.5		1023.7	
Median	2590.0		2395.0		2560.0	
Range	930.0 to 6960.0		810.0 to 7810.0		810.0 to 7810.0	
Platelet Count (10[4]/microL) at Baseline						

Confidential

表 2.7.3-14　058 試験パート 2（非肝硬変患者）　患者背景［評価資料］（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Platelet Count (10[4]/microL) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	19.2		19.4		19.2	
SD	5.8		6.5		6.0	
Median	18.7		18.9		18.7	
Range	5.4 to 35.9		6.8 to 39.1		5.4 to 39.1	
Alanine Aminotransferase (IU/L) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	45.6		41.2		44.6	
SD	36.5		29.4		34.9	
Median	35.0		34.0		34.0	
Range	12.0 to 306.0		13.0 to 185.0		12.0 to 306.0	
Aspartate Aminotransferase (IU/L) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	43.8		43.5		43.8	
SD	25.7		30.7		27.0	
Median	37.0		35.0		36.0	
Range	10.0 to 217.0		17.0 to 241.0		10.0 to 241.0	
Alkaline Phosphatase (IU/L) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	277.3		274.4		276.6	
SD	104.4		108.6		105.2	
Median	259.0		262.0		260.0	
Range	85.0 to 819.0		104.0 to 678.0		85.0 to 819.0	
Bilirubin (mg/dL) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	0.7		0.6		0.6	
SD	0.3		0.2		0.3	
Median	0.6		0.5		0.6	
Range	0.2 to 1.8		0.3 to 1.3		0.2 to 1.8	
Creatinine Clearance (mL/min) at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	91.2		90.2		90.9	
SD	27.8		22.7		26.6	
Median	85.2		88.0		86.1	
Range	43.5 to 192.4		50.4 to 151.5		43.5 to 192.4	
Prothrombin Intl. Normalized Ratio at Baseline						

Confidential

表 2.7.3-14　058 試験パート 2（非肝硬変患者）　患者背景［評価資料］（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio at Baseline						
Subjects with data	227		74		301	
Mean	1.0		1.0		1.0	
SD	0.1		0.1		0.1	
Median	1.0		1.0		1.0	
Range	0.9 to 1.6		0.9 to 1.2		0.9 to 1.6	
Response to Prior Treatment						
Naive	149	(65.6)	49	(66.2)	198	(65.8)
Intolerant	11	(4.8)	3	(4.1)	14	(4.7)
Relapse	33	(14.5)	12	(16.2)	45	(15.0)
Breakthrough	7	(3.1)	1	(1.4)	8	(2.7)
Partial responder	10	(4.4)	3	(4.1)	13	(4.3)
Null responder	17	(7.5)	6	(8.1)	23	(7.6)
Cirrhosis						
No	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
Meal Condition						
Without meal	7	(3.1)	3	(4.1)	10	(3.3)
With meal	220	(96.9)	71	(95.9)	291	(96.7)

Confidential

表 2.7.3-15　058 試験パート 2（肝硬変群）　患者背景［評価資料］

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
Subjects in population	35	
Gender		
Male	18	(51.4)
Female	17	(48.6)
Age (Years)		
< 20	0	(0.0)
20 to 29	0	(0.0)
30 to 39	0	(0.0)
40 to 49	3	(8.6)
50 to 59	5	(14.3)
60 to 64	8	(22.9)
65 to 69	6	(17.1)
70 to 74	8	(22.9)
Over 74	5	(14.3)
Mean	64.8	
SD	9.2	
Median	65.0	
Range	43 to 79	
Race		
Asian	35	(100.0)
Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	35	(100.0)
Japanese or not		
Japanese	35	(100.0)
HCV Genotype		
1a	1	(2.9)
1b	34	(97.1)
IL28B (rs12979860)		
Major (CC)	22	(62.9)
Minor (TC)	13	(37.1)
IL28B (rs8099917)		
Major (TT)	24	(68.6)
Minor (TG)	11	(31.4)
Baseline HCV RNA (log10 IU/mL)		
Subjects with data	35	
Mean	6.2	

Confidential

表 2.7.3-15　058 試験パート 2（肝硬変群）　患者背景［評価資料］（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n　(%)
Baseline HCV RNA (log10 IU/mL)	
SD	0.5
Median	6.4
Range	5.1 to 7.1
Height (cm) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	160.3
SD	9.3
Median	161.0
Range	136.7 to 179.5
Weight (kg) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	61.4
SD	11.6
Median	59.0
Range	40.7 to 91.5
Body Mass Index (kg/m[2]) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	23.8
SD	3.0
Median	23.1
Range	18.8 to 30.2
Haemoglobin (gm/dL) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	13.6
SD	1.6
Median	13.8
Range	9.7 to 16.8
Neutrophil Count (/microL) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	2084.3
SD	761.6
Median	1990.0
Range	600.0 to 4330.0
Platelet Count (10[4]/microL) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	10.6
SD	3.9
Median	10.0

Confidential

表 2.7.3-15　058 試験パート 2（肝硬変群）　患者背景［評価資料］（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n (%)
Platelet Count (10[4]/microL) at Baseline	
Range	3.8 to 18.4
Alanine Aminotransferase (IU/L) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	52.6
SD	24.6
Median	49.0
Range	22.0 to 141.0
Aspartate Aminotransferase (IU/L) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	59.2
SD	21.7
Median	55.0
Range	27.0 to 126.0
Alkaline Phosphatase (IU/L) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	390.3
SD	170.1
Median	380.0
Range	120.0 to 906.0
Bilirubin (mg/dL) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	0.8
SD	0.3
Median	0.7
Range	0.4 to 1.9
Creatinine Clearance (mL/min) at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	94.6
SD	28.0
Median	88.7
Range	51.8 to 180.9
Prothrombin Intl. Normalized Ratio at Baseline	
Subjects with data	35
Mean	1.1
SD	0.1
Median	1.1
Range	1.0 to 1.3

Confidential

表 2.7.3-15　058 試験パート 2（肝硬変群）　患者背景［評価資料］（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
Response to Prior Treatment		
Naive	20	(57.1)
Intolerant	3	(8.6)
Relapse	4	(11.4)
Breakthrough	2	(5.7)
Partial responder	2	(5.7)
Null responder	4	(11.4)
Cirrhosis		
Yes	35	(100.0)
Meal Condition		
Without meal	3	(8.6)
With meal	32	(91.4)

Confidential

2.7.3.3.4　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.4.1　SVR_{12}

パート1

TND で定義した SVR_{12}率を[表 2.7.3-16]に示す。SVR_{12}率はグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群で100%（31/31例、95%CI：88.8～100.0）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で96.8%（30/31例、95%CI：83.3～99.9）であり、いずれも良好な有効性が確認された。SVR_{12}を達成しなかったグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群の1例は、投与終了後12週時点で再燃が認められた患者であった。

表 2.7.3-16　058 試験パート 1　TND で定義した SVR_{12} 率［評価資料］

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	30 (96.8)	(83.3, 99.9)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=評価時点に HCV RNA が検出せず（TND）の患者数とその割合[(n/N)×100として算出]
欠測値の取扱い：Missing = Failure

パート2　非肝硬変患者（実薬群）

実薬群227例の TND で定義した SVR_{12}率を[表 2.7.3-17]に、投与終了後12週時点の治療反応性を[表 2.7.3-18]に示す。SVR_{12}率は96.5%（219/227例、95%CI：93.2～98.5）であり、高い有効性が示された。実薬群で SVR_{12}を達成しなかった8例のうち3例が治療非奏効以外の理由で SVR_{12}が得られなかった。このうち2例は重篤な有害事象（投与開始後6日目に発現した心サルコイドーシス1例、投与開始後12日目に発現した脳梗塞1例）のため早期（いずれも治療期間は2週間程度）に治療を中止した。また、残る1例は投与終了後12週時の来院前の原因不明の死亡により来院しなかった。これらの3例を除く5例が治療非奏効であり、2例は12週間の投与終了後4週時点、3例は投与終了後12週時点で再燃が認められた。治験薬投与期間中の非奏効（ブレークスルー、リバウンド）はなかった。

主要仮説について、実薬群の未治療例149例（FAS 解析集団）の TND で定義した SVR_{12}率は96.6%（144/149例、95%CI：92.3～98.9）であり[表 2.7.3-19]、事前に設定した75%を有意に上回る高値を示した。実薬群未治療例で、SVR_{12}を達成しなかった患者は5例であった。5例中3例が上述のとおり治療非奏効以外の理由で SVR_{12}に至らなかった（重篤な有害事象による早期治療中止2例、死亡による投与終了後12週時点の HCV RNA 欠測1例）。以上の3例を除いた解析、すなわち、規定どおり投与を完遂し、投与終了後12週時点の HCV RNA 値が得られた患者146例では、98.6%（144/146例）が SVR_{12}を達成した。治療非奏効は1.4%（2/146例）であり、いずれも投与終了後12週時に再燃が確認された。

Confidential

実薬群の既治療例全体及び各コホートについて、TND で定義した SVR_{12}率を[表 2.7.3-20]に示す。組み入れられた患者数は限られているものの、既治療の各コホートでの SVR_{12}率はいずれも高く、既治療例全体の SVR_{12}率は96.2%（75/78例、95%CI : 89.2～99.2）と高い有効性が示された。

表 2.7.3-17　058 試験パート 2（非肝硬変患者、実薬群）　TND で定義した SVR_{12} 率
［評価資料］

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	219 (96.5)	(93.2, 98.5)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=評価時点に HCV RNA が検出せず（TND）の患者数とその割合[(n/N)×100として算出]
欠測値の取扱い：Missing = Failure

Confidential

表 2.7.3-18　058 試験パート 2（非肝硬変患者、実薬群）　TND で定義した投与終了後 12 週時点の治療反応性の要約［評価資料］

Response Category	Prior Treatment Response	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n	(%)
Subjects in Population	Treatment naïve	149	
	IFN-based treatment intolerant	11	
	IFN-based treatment relapser	40	
	IFN-based treatment non-responder	27	
	Total	227	
SVR_{12} Achieved	Treatment naïve	144	(96.6)
	IFN-based treatment intolerant	10	(90.9)
	IFN-based treatment relapser	40	(100.0)
	IFN-based treatment non-responder	25	(92.6)
	Total	219	(96.5)
SVR_{12} Not Achieved	Treatment naïve	5	(3.4)
	IFN-based treatment intolerant	1	(9.1)
	IFN-based treatment relapser	0	(0.0)
	IFN-based treatment non-responder	2	(7.4)
	Total	8	(3.5)
Relapse	Treatment naïve	2	(1.3)
	IFN-based treatment intolerant	1	(9.1)
	IFN-based treatment relapser	0	(0.0)
	IFN-based treatment non-responder	2	(7.4)
	Total	5	(2.2)
Discontinuation due to Adverse Event	Treatment naïve	2	(1.3)
	IFN-based treatment intolerant	0	(0.0)
	IFN-based treatment relapser	0	(0.0)
	IFN-based treatment non-responder	0	(0.0)
	Total	2	(0.9)
Discontinuation due to Administrative Reason	Treatment naïve	1	(0.7)
	IFN-based treatment intolerant	0	(0.0)
	IFN-based treatment relapser	0	(0.0)
	IFN-based treatment non-responder	0	(0.0)
	Total	1	(0.4)

(%): Subjects in Population として記載した前治療反応性ごとの患者数を分母として算出。n は該当した患者数

Confidential

表 2.7.3-19　058 試験パート 2（非肝硬変患者、実薬群未治療例）　TND で定義した SVR_{12} 率
［評価資料］

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	149	144 (96.6)	(92.3, 98.9)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=評価時点に HCV RNA が検出せず（TND）の患者数とその割合[(n/N)×100として算出]
欠測値の取扱い：Missing = Failure

表 2.7.3-20　058 試験パート 2（非肝硬変患者、実薬群既治療例）　TND で定義した SVR_{12} 率
［評価資料］

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Treatment experienced subjects total	**78**	**75 (96.2)**	**(89.2, 99.2)**
IFN-based treatment intolerant	11	10 (90.9)	(58.7, 99.8)
IFN-based treatment relapser	40	40 (100.0)	(91.2, 100.0)
IFN-based treatment non-responder	27	25 (92.6)	(75.7, 99.1)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=評価時点に HCV RNA が検出せず（TND）の患者数とその割合[(n/N)×100として算出]
欠測値の取扱い：Missing = Failure

以上、GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とし、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した際の SVR_{12}率は、パート1の100 mg 群で96.8%（30/31例）、パート2の実薬群で96.5%（219/227例）であり、高い有効性が示された。なお、本結果は海外併合解析集団（TN-PEP、TE-PEP）での結果と同様であり、未治療患者（TN-PEP）全体のうちグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回12週間併用投与を受けた患者の SVR_{12}率は94.5% (711/752例、95% CI：92.7～96.1)であり、既治療患者（TE-PEP）では91.8% (146/159例、95% CI：86.4～95.6%)であった［海外試験では SVR_{12}率は TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義されている］。

<u>パート2　代償性肝硬変患者（肝硬変群）</u>

TND で定義した SVR_{12}率は97.1%（34/35例、95%CI：85.1～99.9）と高く[表 2.7.3-21]、非肝硬変患者を対象とした際の結果と同程度であった。SVR_{12}を達成しなかった1例は、治療期終了後4週時点で再燃が認められた。

Confidential

表 2.7.3-21　058 試験パート 2（肝硬変群）　TND で定義した SVR_{12} 率［評価資料］

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	34 (97.1)	(85.1, 99.9)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=評価時点に HCV RNA が検出せず（TND）の患者数とその割合[(n/N)×100として算出]
欠測値の取扱い：Missing = Failure

これらの結果より、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与は、肝硬変の有無に関わらずGT1の日本人C型慢性肝炎患者に対し高い有効性を示すことが確認された。

2.7.3.3.4.2　その他の評価項目

2.7.3.3.4.2.1　時点ごとの HCV RNA 陰性化率

パート1

副次評価項目として設定した時点ごとの HCV RNA 陰性化率を[表 2.7.3-22]に示す。

投与期間中の HCV RNA 陰性化率はいずれの投与群も高く、治療早期から速やかな HCV RNA 量の減少が認められ、特にグラゾプレビル100 mg の投与を受けた群でより速やかに減少した。グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群の各々で、TND で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR）では22.6%及び35.5%、4週時点（RVR）で77.4%及び83.9%であり、EOT 時点ではすべての患者で HCV RNA が陰性化し投与終了後4週時点まで持続した。HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群の順にそれぞれ Very early RVR が61.3%及び71.0%、RVR はいずれの群も100%となり、グラゾプレビル100 mg が投与された群では治療開始からわずか2週間で7割の患者の HCV RNA 量が定量下限未満となることが示された。

また、TND で定義した SVR_{24}率はグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群で96.8%（30/31例）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で96.8%（30/31例）であった。グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群では、全例で投与終了後12週時に TND が確認されたが、その後投与終了後24週時に、1例のみ「HCV RNA 検出かつ定量下限未満：TD(u)」となった。ただし、本症例は投与終了後24週時点から約4週後に再度 HCV RNA 量を測定し、TND が確認されている。

Confidential

表 2.7.3-22　058 試験パート 1　時点ごとの HCV RNA 陰性化率［評価資料］

Treatment	N	HCV RNA Undetectable (TND)		HCV RNA < 1.2 Log IU/mL (TND or TD(u))	
		n (%)	95% Confidence Interval†	n (%)	95% Confidence Interval†
Week 2					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	7 (22.6)	(9.6, 41.1)	19 (61.3)	(42.2, 78.2)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	11 (35.5)	(19.2, 54.6)	22 (71.0)	(52.0, 85.8)
Week 4					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	24 (77.4)	(58.9, 90.4)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	26 (83.9)	(66.3, 94.5)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
Week 12					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
EOT					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
Follow-up Week 4					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
Follow-up Week 12					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	30 (96.8)	(83.3, 99.9)	30 (96.8)	(83.3, 99.9)
Follow-up Week 24					
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	30 (96.8)	(83.3, 99.9)	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	30 (96.8)	(83.3, 99.9)	30 (96.8)	(83.3, 99.9)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=該当する各 HCV RNA の評価時点に達した患者数とその割合[(n/N) *100として算出]
EOT：投与終了時点（End of Treatment）。つまり、EOT は治療期12週時点又は投与中止時点である。予定日の±14日に測定された値を EOT の測定値として用いた。
TND=検出せず、TD(u)=検出かつ定量下限未満
欠測値の取扱い：Missing = Failure

パート2　非肝硬変患者（実薬群）

副次評価項目として設定した時点ごとの HCV RNA 陰性化率を[表 2.7.3-23]に示す。[2.7.3.3.4.1 項]にて叙述したとおり、SVR_{12}率は未治療、既治療各コホートで差異がなかったことから、前治療の有無及び反応性別ではなく、実薬群に組み入れられたすべての患者の時点ごとの HCV RNA 陰性化率を評価した。

実薬群の HCV RNA 量は速やかに減少し、TND で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR）では25.1%、4週時点（RVR）で70.5%であり、EOT 時点では98.7%

Confidential

となった。HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、Very early RVR が60.8%、RVR は96.0%であった。

投与終了後の HCV RNA 持続陰性化率は、投与終了後4週時は98.2%、12週時は96.5%であり、いずれの時点においても、TND で定義した値と TND 又は TD(u)で定義した値が一致していた。

表 2.7.3-23　058 試験パート 2（非肝硬変患者、実薬群）　時点ごとの HCV RNA 陰性化率［評価資料］

Treatment	N	HCV RNA Undetectable (TND)		HCV RNA < 1.2 Log IU/mL (TND or TD(u))	
		n (%)	95% Confidence Interval†	n (%)	95% Confidence Interval†
Week 2					
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	57 (25.1)	(19.6, 31.3)	138 (60.8)	(54.1, 67.2)
Week 4					
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	160 (70.5)	(64.1, 76.3)	218 (96.0)	(92.6, 98.2)
Week 12					
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	222 (97.8)	(94.9, 99.3)	224 (98.7)	(96.2, 99.7)
EOT					
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	224 (98.7)	(96.2, 99.7)	226 (99.6)	(97.6, 100.0)
Follow-up Week 4					
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	223 (98.2)	(95.5, 99.5)	223 (98.2)	(95.5, 99.5)
Follow-up Week 12					
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	219 (96.5)	(93.2, 98.5)	219 (96.5)	(93.2, 98.5)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=該当する各 HCV RNA の評価時点に達した患者数とその割合[(n/N) *100として算出]
EOT：投与終了時点（End of Treatment）。つまり、EOT は治療期12週時点又は投与中止時点である。予定日の±14日に測定された値を EOT の測定値として用いた。
TND=検出せず、TD(u)=検出かつ定量下限未満
欠測値の取扱い：Missing = Failure

以上の結果より、GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とし、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した際の時点ごとの HCV RNA は、治療開始早期から速やかに陰性化し、投与終了後も高い陰性化率が維持されることが示された。

Confidential

パート2　代償性肝硬変患者（肝硬変群）

時点ごとの HCV RNA 陰性化率を[表 2.7.3-24]に示す。代償性肝硬変患者では、非肝硬変患者での結果と比較して、HCV RNA 量は多少緩やかではあるものの速やかに減少し、TND で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR）では11.4%、4週時点（RVR）で65.7%であり、EOT 時点ではすべての患者が陰性化した。HCV RNA が TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した時点ごとの HCV RNA 陰性化率は、Very early RVR が60.0%、RVR は94.3%と非肝硬変患者と同様であった。投与終了後の HCV RNA 持続陰性化率は、投与終了後4週時、12週時のいずれの時点においても97.1%であり、TND で定義した値と TND 又は TD(u)で定義した値も一致していた。

表 2.7.3-24　058 試験パート 2（肝硬変群）　時点ごとの HCV RNA 陰性化率［評価資料］

Treatment	N	HCV RNA Undetectable (TND)		HCV RNA < 1.2 Log IU/mL (TND or TD(u))	
		n (%)	95% Confidence Interval†	n (%)	95% Confidence Interval†
Week 2					
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	4 (11.4)	(3.2, 26.7)	21 (60.0)	(42.1, 76.1)
Week 4					
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	23 (65.7)	(47.8, 80.9)	33 (94.3)	(80.8, 99.3)
Week 12					
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	35 (100.0)	(90.0, 100.0)	35 (100.0)	(90.0, 100.0)
EOT					
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	35 (100.0)	(90.0, 100.0)	35 (100.0)	(90.0, 100.0)
Follow-up Week 4					
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	34 (97.1)	(85.1, 99.9)	34 (97.1)	(85.1, 99.9)
Follow-up Week 12					
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	34 (97.1)	(85.1, 99.9)	34 (97.1)	(85.1, 99.9)

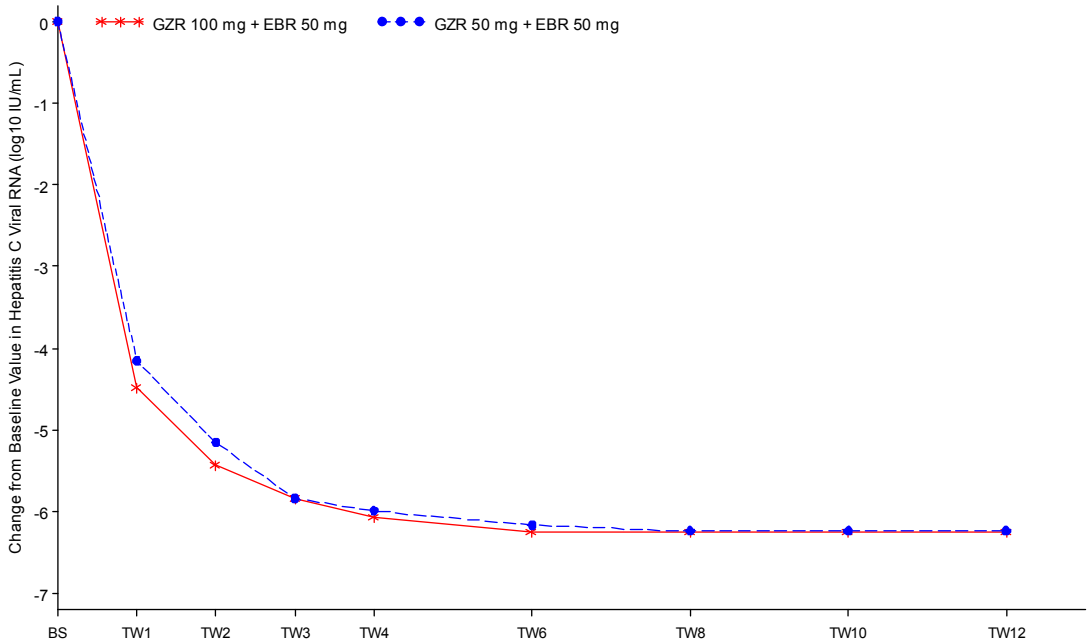
†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=該当する各 HCV RNA の評価時点に達した患者数とその割合[(n/N) *100として算出]
EOT：投与終了時点（End of Treatment）。つまり、EOT は治療期12週時点又は投与中止時点である。予定日の±14日に測定された値を EOT の測定値として用いた。
TND=検出せず、TD(u)=検出かつ定量下限未満
欠測値の取扱い：Missing = Failure

Confidential

2.7.3.3.4.2.2　HCV RNA 変化量の推移

パート1

ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移を[図 2.7.3-3]及び[付録 2.7.3-5]に示す。ベースラインの HCV RNA 量（平均±標準偏差）は、パート1のグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群でそれぞれ、6.24 ± 0.46 Log IU/mL、6.25 ± 0.47 Log IU/mL であった。治療期1週時から HCV RNA 量は速やかに低下し、特に臨床推奨用量である100 mg 群では治療期1週時、治療期2週時のベースラインからの HCV RNA 変化量（平均±標準偏差）は-4.48 ± 0.57 Log IU/mL、-5.42 ± 0.64 Log IU/mL であり、治療期6週時にはすべての患者の HCV RNA 量が定量下限未満となった。50 mg 群では100 mg 群と比較してその減少は多少緩やかであり、治療期1週時、治療期2週時のベースラインからの HCV RNA 変化量（平均±標準偏差）は-4.15 ± 0.56 Log IU/mL、-5.15 ± 0.67 Log IU/mL、治療期8週時にはすべての患者で定量下限未満となり、いずれの群も投与終了時点まで持続した。



Number of subjects	BS	TW1	TW2	TW3	TW4	TW6	TW8	TW10	TW12
GZR 50 mg q.d.	31	31	31	31	31	31	31	31	31
GZR 100mg q.d.	31	31	31	31	31	31	31	31	31

BS: Baseline, TW: Treatment Week, FW: Follow-up Week.

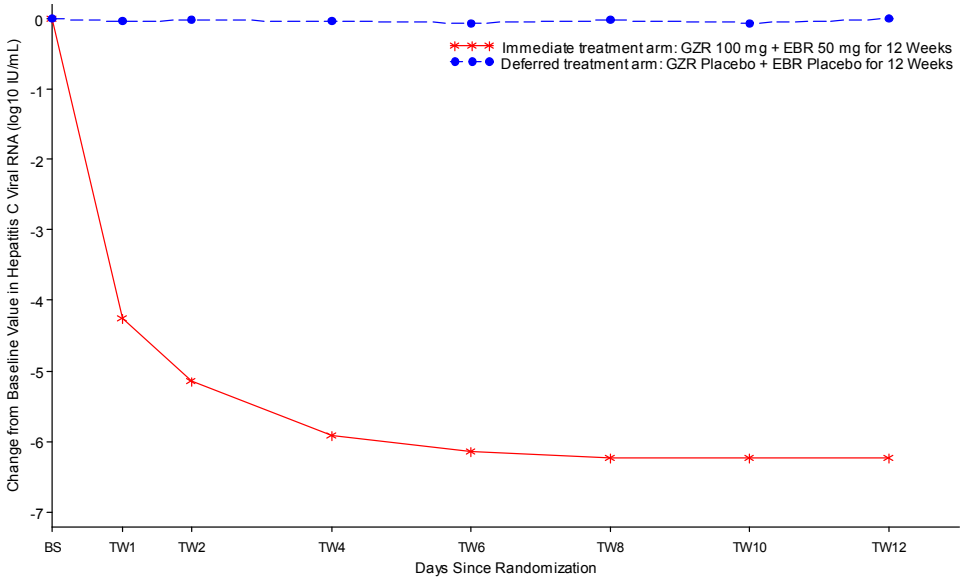
図 2.7.3-3　058 試験パート 1　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移［評価資料］

パート2　非肝硬変患者（実薬群）

ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移を[図 2.7.3-4]及び[付録 2.7.3-6]に示す。ベースラ

Confidential

インの HCV RNA 量（平均±標準偏差）は実薬群で6.24 ± 0.49 Log IU/mL、プラセボ先行群で6.27 ± 0.50 Log IU/mL と同程度であった。実薬群では、治療期1週時から HCV RNA 量は速やかに低下した。治療期1週時、治療期2週時のベースラインからの HCV RNA 変化量（平均±標準偏差）は-4.25 ± 0.55 Log IU/mL、-5.15 ± 0.68 Log IU/mL であり、治療期8週時点ではほとんどの患者で HCV RNA 量が定量下限未満となり、投与終了時点まで持続した。プラセボ先行群の HCV RNA 量は治療期間を通じてベースライン時点から変化しなかった。



Number of subjects	BS	TW1	TW2	TW4	TW6	TW8	TW10	TW12
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	227	226	225	217	221	222	224
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	74	74	73	69	72	72	72

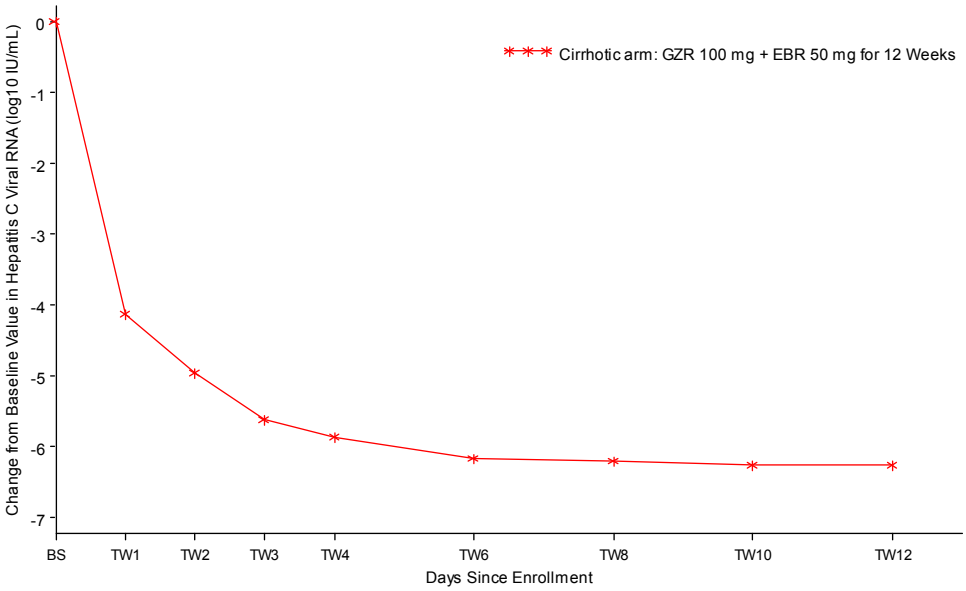
BS: Baseline, TW: Treatment Week, FW: Follow-up Week.

図 2.7.3-4　058 試験パート 2（非肝硬変患者）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移［評価資料］

パート2　代償性肝硬変患者（肝硬変群）

ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移を[図 2.7.3-5]および[付録 2.7.3-7]に示す。ベースライン時点に6.25 ± 0.55 Log IU/mL あった HCV RNA 量は治療期1週時から速やかに低下し、治療期1週時、治療期2週時のベースラインからの変化量（平均±標準偏差）は、-4.13 ± 0.41　Log IU/mL、-4.95 ± 0.67 Log IU/mL であり、非肝硬変患者での結果と比較して多少緩やかであったが、治療期10週時点ではすべての患者で HCV RNA 量が定量下限未満となり、投与終了時点まで持続した。

Confidential



Number of subjects									
Cirrhotic arm:									
GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	35	35	35	35	35	34	35	35

BS: Baseline, TW: Treatment Week, FW: Follow-up Week.

図 2.7.3-5　058 試験パート 2（肝硬変群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移［評価資料］

2.7.3.3.5　部分集団における結果の比較

本項では、058試験パート2の非肝硬変患者のうち実薬群に組み入れられた患者での部分集団解析結果を要約する。患者背景［性（男性／女性）、IL28B（rs12979860及び rs8099917、Major SNP／Minor SNP）、年齢（65歳未満／65～74歳／75歳以上）、HCV GT（1a/1b）、前治療歴（未治療／不耐容／既治療再燃／ブレークスルー／部分反応／無反応）、食事の有無、ベースライン時の ALT 値及び HCV RNA 量］別の各部分集団について、実薬群の TND で定義した SVR_{12}率を解析した結果を[表 2.7.3-25]に示す。[2.7.3.3.4.1 項]にて叙述したとおり、SVR_{12}率は未治療、既治療各コホートで差異がなかったことから、部分集団解析では実薬群に組み入れられたすべての患者を併せて解析し、主な結果について記述した。また、肝硬変の有無別の有効性の比較の対照としてパート2の肝硬変患者（肝硬変群）の結果を示す。さらに、国内058試験で組み入れ患者数の少なかった代償性肝硬変患者及び GT1a 患者での有効性については海外併合解析の結果を参考として示す。

Confidential

表 2.7.3-25　058試験パート2実薬群の部分集団におけるTNDで定義したSVR$_{12}$率［評価資料］

Subgroup	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Gender			
Male	87	85 (97.7)	(91.9, 99.7)
Female	140	134 (95.7)	(90.9, 98.4)
Age			
< 65	123	122 (99.2)	(95.6, 100.0)
65 to 74	75	70 (93.3)	(85.1, 97.8)
>=75	29	27 (93.1)	(77.2, 99.2)
IL28B Genotype (rs12979860)			
Major	131	126 (96.2)	(91.3, 98.7)
Minor	96	93 (96.9)	(91.1, 99.4)
IL28B Genotype (rs8099917)			
Major	136	130 (95.6)	(90.6, 98.4)
Minor	91	89 (97.8)	(92.3, 99.7)
Prior Treatment Response			
Naive	149	144 (96.6)	(92.3, 98.9)
Intolerant	11	10 (90.9)	(58.7, 99.8)
Relapse	33	33 (100.0)	(89.4, 100.0)
Breakthrough	7	7 (100.0)	(59.0, 100.0)
Partial responder	10	9 (90.0)	(55.5, 99.7)
Null responder	17	16 (94.1)	(71.3, 99.9)
HCV Genotype			
1a	4	4 (100.0)	(39.8, 100.0)
1b	223	215 (96.4)	(93.1, 98.4)
Meal Condition			
Without meal	7	7 (100.0)	(59.0, 100.0)
With meal	220	212 (96.4)	(93.0, 98.4)
Baseline ALT			
>80	24	22 (91.7)	(73.0, 99.0)
<=80	203	197 (97.0)	(93.7, 98.9)
Baseline HCV RNA			
<=800,000 IU/mL (5.9 log10 IU/mL)	50	49 (98.0)	(89.4, 99.9)
>800,000 IU/mL (5.9 log10 IU/mL)	177	170 (96.0)	(92.0, 98.4)
<=2,000,000 IU/mL (6.3 log10 IU/mL)	130	126 (96.9)	(92.3, 99.2)
>2,000,000 IU/mL (6.3 log10 IU/mL)	97	93 (95.9)	(89.8, 98.9)

Confidential

表 2.7.3-25　058 試験パート 2 実薬群の部分集団における TND で定義した SVR12 率（続き）

Subgroup	N	n (%)	95% Confidence Interval†
<=10,000,000 IU/mL (7.0 log10 IU/mL)	223	215 (96.4)	(93.1, 98.4)
>10,000,000 IU/mL (7.0 log10 IU/mL)	4	4 (100.0)	(39.8, 100.0)

N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で投与終了後12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）の患者数とその割合[(n/N)×100 として算出]

2.7.3.3.5.1　性別

SVR_{12}率は男性、女性でそれぞれ97.7%（85/87例）、95.7%（134/140例）であり、性差はなかった[表 2.7.3-25]。

2.7.3.3.5.2　年齢

年齢層ごとの SVR_{12}率は65歳未満で99.2%（122/123例）、65歳以上74歳で93.3%（70/75例）、75歳以上で93.1%（27/29例）であり、年齢層の違いによる差は認められなかった[表 2.7.3-25]。

2.7.3.3.5.3　肝硬変の有無

非肝硬変患者（実薬群）の SVR_{12}率は96.5%（219/227例）[表 2.7.3-17]、代償性肝硬変患者（肝硬変群）の SVR_{12}率は97.1%（34/35例）[表 2.7.3-21]であり、肝硬変の有無による SVR_{12}率の差はなかった。本試験で組み入れられた代償性肝硬変患者は例数（35例）が少ないため、参考として海外併合解析（TN-PEP 及び TE-PEP）での結果のうち、肝硬変の有無別の SVR_{12}率を以下に叙述する。

なお、参考として引用する海外試験では、投与終了後12週時点で TND 又は TD(u)に達した患者の割合を SVR_{12}と規定しているため、058試験での SVR の扱い（TND で定義）とは異なっている。また、本項では海外併合試験の結果のうち、058試験パート2と同じレジメンであるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を受けた患者の結果について述べる。

未治療例の海外併合解析の結果、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の12週間併用投与を受けた GT1a の代償性肝硬変患者では、96.1%（73/76例）が SVR_{12}を達成し、SVR_{12}を達成しなかった3例のうち2例が治療非奏効であった。一方、GT1a の非肝硬変患者では93.7%（326/350例）が SVR_{12}を達成した。GT1b 及び GT1-other（GT1a 又は GT1b を除く GT1）の代償性肝硬変患者では、100%（56/56例）が SVR_{12}を達成し、GT1b 及び GT1-other の非肝硬変患者では95.4%（190/199例）が SVR_{12}を達成した。

既治療例の海外併合解析の結果、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の12週間併用投与を受けた GT1a の代償性肝硬変患者では、88.6%（31/35例）が SVR_{12}を達成し、SVR_{12}を達成しなかった4例のうち3例が治療非奏効であった。一方、GT1a の非肝硬変患者では91.4%（53/58例）が SVR_{12}を達成した。GT1b 及び GT1-other の代償性肝硬変患者では、100%（13/13例）が SVR_{12}を達成し、GT1b 及び GT1-other の非肝硬変患者では95.5%（42/44例）が SVR_{12}を達成した。

Confidential

以上、058試験及び海外併合解析の結果より、代償性肝硬変を有することによる SVR_{12}率への影響はないことが示された。

2.7.3.3.5.4　前治療の有無及び反応性

実薬群の前治療の有無及び反応性別の SVR_{12}率は、未治療例96.6%（144/149例）、不耐容例90.9%（10/11例）、前治療再燃例100%（33/33例）、ブレークスルー例100%（7/7例）、部分反応例90.0%（9/10例）、無反応例94.1%（16/17例）であった[表 2.7.3-25]。

未治療例で、SVR_{12}を達成しなかった患者は5例であった。5例中3例は、治療非奏効以外の理由で SVR_{12}が得られなかった。このうち2例は重篤な有害事象（投与開始後6日目に発現した心サルコイドーシス1例、投与開始後12日目に発現した脳梗塞1例）のため早期（いずれも治療期間は2週間程度）に治療を中止した。また、残る1例は投与終了後12週時の来院前の原因不明の死亡により、投与終了後12週時点の HCV RNA 値が欠測となった。以上の3例を除いた解析、すなわち、規定どおり投与を完遂し、投与終了後12週時点の HCV RNA 値が得られた患者146例では、98.6%（144/146例）の有効性が示された。治療非奏効は1.4%（2/146例）であり、いずれも投与終了後12週時に再燃が確認された。

既治療例のうち、前治療無効例の2例（部分反応例、無反応例それぞれ1例ずつ）、不耐容例の1例で再燃が確認された[表 2.7.3-25]。2例が投与終了後4週時の再燃（前治療無反応例及び不耐容例各1例）、残る前治療部分反応例1例は投与終了後12週時の再燃であった。既治療例については、本邦の実臨床での患者の治療反応性の分布を反映した割合で患者が組み入れられた。それらの患者数では、有効性に及ぼす前治療反応性の影響について、十分に比較検討することが困難であったものの、いずれの部分集団でも SVR_{12}率は90%を超えていたこと、また既治療例全体では96.2%（75/78例）であった[表 2.7.3-20]ことから、前治療の有無による SVR_{12}率への影響はないと考えられた。

2.7.3.3.5.5　IL28B（major SNP、minor SNP）

実薬群の IL28B rs12979860について、major SNP を有していた集団の SVR_{12}率は96.2%（126/131例）、minor SNP を有していた集団の SVR_{12}率は96.9%（93/96例）であった。また、IL28B rs8099917の解析では、major SNP で95.6%（130/136例）、minor SNP で97.8%（89/91例）であり、いずれの解析でも major SNP と minor SNP の違いによる SVR_{12}率への影響はみられなかった。[表 2.7.3-25]。

2.7.3.3.5.6　HCV genotype

実薬群で、GT1a 患者集団の SVR_{12}率は100%（4/4例）、GT1b では96.4%（215/223例）であった。SVR_{12}が得られなかった8例（うち2例は重篤な有害事象による早期治療中止、1例は投与終了後12週時点の HCV RNA 値が欠測）は、いずれも GT1b であり、4例のみ組み入れられた GT1a はすべての症例が SVR_{12}を達成した。

本邦における GT1a の患者に対する投与経験が少ないことから、参考として海外035試験、047

Confidential

試験、052試験、060試験及び061試験の未治療例の併合解析結果（TN-PEP）、及び035試験、048試験、052試験及び068試験の既治療例の併合解析結果（TE-PEP）のうち、GT 別の SVR_{12}率を[表 2.7.3-26]（未治療例）及び[表 2.7.3-27]（既治療例）に示す。なお先述のとおり、海外試験では投与終了後12週時点で TND 又は TD(u)に達した患者の割合を SVR_{12}と規定している。また、058試験パート2と同じレジメンであるグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル 50 mg の12週間併用投与を受けた患者の結果について述べる。

未治療例の併合解析の結果、GT1a 患者では、93.7%（399/426例）が SVR_{12}を達成した。治療非奏効が認められた割合は4.5%（19/426例）であり、ほとんどが再燃であった。GT1b 及び GT1-other（GT1a 又は GT1b を除く GT1）の患者では、96.5%（246/255例）が SVR_{12}を達成し、治療非奏効が認められた割合は0.8%（2/255例）であり、2例いずれも再燃であった。これらの結果より、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の12週間併用投与は未治療の GT1a、GT1b 及び GT1-other（GT1a 又は GT1b を除く GT1）の患者に対し高い有効性を示すことが確認された。

既治療例の併合解析の結果、GT1a 患者では、90.3%（84/93例）が SVR_{12}を達成した。治療非奏効が認められた割合は7.5%（7/93例）であり、すべて再燃であった。GT1b 及び GT1-other（GT1a 又は GT1b を除く GT1）の患者では、96.5%（55/57例）が SVR_{12}を達成し、治療非奏効が認められた割合は3.5%（2/57例）であり、2例いずれも再燃であった。

以上の結果より、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の12週間併用投与は前治療の有無にかかわらずすべての GT1患者の間で有効性に大きな差異はみられず、高い有効性を示すことが確認された。

Confidential

表 2.7.3-26　海外併合解析：未治療例における GT 別の SVR_{12} 率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合）

Response Category	HCV Genotype	GZR 100 mg with EBR 50 mg n	(%)	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV n	(%)	Total n	(%)
Subjects in Population	1a	426		77		503	
	1b	252		40		292	
	1-Other	3		3		6	
	4a	23		6		29	
	4d	29		3		32	
	4-Other	4		1		5	
	6a	6		1		7	
	6-Other	9		3		12	
	Total	752		134		886	
SVR_{12} Achieved	1a	399	(93.7)	71	(92.2)	470	(93.4)
	1b	243	(96.4)	37	(92.5)	280	(95.9)
	1-Other	3	(100.0)	2	(66.7)	5	(83.3)
	4a	22	(95.7)	6	(100.0)	28	(96.6)
	4d	28	(96.6)	3	(100.0)	31	(96.9)
	4-Other	4	(100.0)	1	(100.0)	5	(100.0)
	6a	5	(83.3)	1	(100.0)	6	(85.7)
	6-Other	7	(77.8)	2	(66.7)	9	(75.0)
	Total	711	(94.5)	123	(91.8)	834	(94.1)
SVR_{12} Not Achieved	1a	27	(6.3)	6	(7.8)	33	(6.6)
	1b	9	(3.6)	3	(7.5)	12	(4.1)
	1-Other	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)
	4a	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(3.4)
	4d	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.1)
	6a	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(14.3)
	6-Other	2	(22.2)	1	(33.3)	3	(25.0)
	Total	41	(5.5)	11	(8.2)	52	(5.9)
Virologic Breakthrough	1a	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.6)
	1b	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(0.3)
	1-Other	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)
	6-Other	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(8.3)
	Total	4	(0.5)	2	(1.5)	6	(0.7)
Relapse	1a	16	(3.8)	4	(5.2)	20	(4.0)
	1b	2	(0.8)	1	(2.5)	3	(1.0)
	4d	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.1)
	6a	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(14.3)
	6-Other	1	(11.1)	1	(33.3)	2	(16.7)
	Total	21	(2.8)	6	(4.5)	27	(3.0)
Discontinuation due to Adverse Event	1a	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

表 2.7.3-26　海外併合解析：未治療例における GT 別の SVR12 率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合）（続き）

Response Category	HCV Genotype	GZR 100 mg with EBR 50 mg n	(%)	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV n	(%)	Total n	(%)
Discontinuation due to Adverse Event	Total	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Discontinuation due to Administrative Reason	1a	4	(0.9)	2	(2.6)	6	(1.2)
	1b	7	(2.8)	1	(2.5)	8	(2.7)
	4a	1	(4.3)	0	(0.0)	1	(3.4)
	Total	12	(1.6)	3	(2.2)	15	(1.7)
Other†	1a	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.6)
	Total	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.3)

†投与終了後12週時点で HCV RNA 値が欠測となった患者の評価は実施できなかった。
割合は対応する HCV GT 及び投与群の「解析対象集団の患者」数を分母として算出する。

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

表 2.7.3-27　海外併合解析：既治療例における GT 別の SVR_{12} 率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合）

Response Category	HCV Genotype	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in Population	1a	93		108		65		77		343	
	1b	56		92		63		50		261	
	1-Other	1		0		0		2		3	
	4a	4		7		3		4		18	
	4d	4		5		2		4		15	
	4-Other	1		3		0		0		4	
	6a	0		0		3		2		5	
	6-Other	0		0		1		0		1	
	Total	159		215		137		139		650	
SVR_{12} Achieved	1a	84	(90.3)	100	(92.6)	61	(93.8)	74	(96.1)	319	(93.0)
	1b	54	(96.4)	90	(97.8)	61	(96.8)	50	(100.0)	255	(97.7)
	1-Other	1	(100.0)	0		0		2	(100.0)	3	(100.0)
	4a	4	(100.0)	7	(100.0)	1	(33.3)	4	(100.0)	16	(88.9)
	4d	2	(50.0)	4	(80.0)	2	(100.0)	4	(100.0)	12	(80.0)
	4-Other	1	(100.0)	3	(100.0)	0		0		4	(100.0)
	6a	0		0		2	(66.7)	2	(100.0)	4	(80.0)
	6-Other	0		0		1	(100.0)	0		1	(100.0)
	Total	146	(91.8)	204	(94.9)	128	(93.4)	136	(97.8)	614	(94.5)
SVR_{12} Not Achieved	1a	9	(9.7)	8	(7.4)	4	(6.2)	3	(3.9)	24	(7.0)
	1b	2	(3.6)	2	(2.2)	2	(3.2)	0	(0.0)	6	(2.3)
	4a	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(11.1)
	4d	2	(50.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(20.0)
	6a	0		0		1	(33.3)	0	(0.0)	1	(20.0)

Confidential

表 2.7.3-27　海外併合解析：既治療例における GT 別の SVR12 率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合）（続き）

Response Category	HCV Genotype	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SVR_{12} Not Achieved	Total	13	(8.2)	11	(5.1)	9	(6.6)	3	(2.2)	36	(5.5)
Rebound	4a	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
	6a	0		0		1	(33.3)	0	(0.0)	1	(20.0)
	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Virologic Breakthrough	1a	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
	4a	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.6)
	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.3)
Relapse	1a	7	(7.5)	6	(5.6)	3	(4.6)	0	(0.0)	16	(4.7)
	1b	2	(3.6)	2	(2.2)	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.9)
	4d	1	(25.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(13.3)
	Total	10	(6.3)	9	(4.2)	4	(2.9)	0	(0.0)	23	(3.5)
Discontinuation due to Adverse Event	1a	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(0.6)
	4d	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	Total	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.5)
Discontinuation due to Administrative Reason	1a	2	(2.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.6)	5	(1.5)
	1b	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)

Confidential

表 2.7.3-27　海外併合解析：既治療例における GT 別の SVR12 率（TND 又は TD(u)に達した患者の割合）（続き）

Response Category	HCV Genotype	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Discontinuation due to Administrative Reason	Total	2	(1.3)	1	(0.5)	1	(0.7)	2	(1.4)	6	(0.9)
割合は対応する HCV GT 及び投与群の「解析対象集団の患者」数を分母として算出する。											

Data Source: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.6: 5172P048V01][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.3.3.5.7　食事の有無

実薬群では、食事ありの条件下での SVR_{12}率は96.4%（212/220例）、食事なしでは100%（7/7例）であった。食事の有無による有効性への影響はないことが示唆されたが、国内058試験では食事なしの患者が少なかったことから、本結果のみに基づき食事の有無が有効性に与える影響を判断することは困難である。薬物動態への食事の影響を確認した国内第 I 相試験（MK-5172-078：078試験）では、絶食下に比べ標準的和朝食摂取後でグラゾプレビルの曝露量が増加していた［$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（食事摂取後／絶食下）：グラゾプレビルで1.48（90% CI: 1.33 ~ 1.64）、エルバスビルで1.02（90% CI: 0.91 ~ 1.14）］が、臨床的に意味のある差ではなかったことから、食事の有無が有効性に与える明らかな影響はないと考えられた[2.7.6.2.5 項]、[2.7.1.3.3.1 項]。

2.7.3.3.5.8　特別な患者集団

2.7.3.3.5.8.1　HIV/HCV 重複感染患者

海外061試験では、HIV に重複感染した未治療 GT1、4、6の C 型慢性肝炎患者218例を対象にMK-5172A を1日1回12週間投与した。組み入れられた患者全体の TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率は95.0%（207/218例）であった。GT1a 患者での SVR_{12}率は94.4%（136/144例）であり、SVR_{12}に至らなかった8例中5例が治療非奏効（すべて再燃）であった。残りの3例中2例は追跡不能、1例は投与終了後12週時に規定来院期間前に来院したため評価対象外となったが、その時点の HCV RNA 量は TND であった。GT1b 患者では、SVR_{12}率は95.5%（42/44例）、SVR_{12}に至らなかった2例中1例のみが治療非奏効（再燃）であり、残る1例は併用禁止薬違反による中止例であった。本結果より、HIV/HCV 重複感染患者に対する MK-5172A の1日1回12週間投与は高い有効性を示すことが確認された[2.7.6.3.11 項]。

本邦における HIV/HCV 重複感染患者数は少ないことから、日本人を対象とした試験の実施の予定はないが、ART 導入以降、HIV に対する治療薬やその適応症が日本と海外で類似していることを考慮すると、非日本人での試験成績に基づき、日本人 HIV/HCV 重複感染患者においてもグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与が有効であることが期待される。

2.7.3.3.5.8.2　慢性腎臓病

海外052試験では、重度慢性腎臓病（CKD ステージ4又は5）を有する GT1の C 型慢性肝炎患者235例を対象に、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した。プラセボ先行群を除く116例における、TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率は99.1%（115/116例）であり、GT1a 患者では100%（61/61例）、GT1b 患者では98.2%（54/55例）であった。SVR_{12}に至らなかった1例は透析を受けている GT1b 患者であり、治療非奏効（再燃）であった。本結果より、重度慢性腎臓病を有する GT1の C 型慢性肝炎患者に対するグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与は高い有効性を示すことが確認された[2.7.6.3.3 項]。

本邦の透析患者を含む慢性腎臓病を有する C 型慢性肝炎患者に対する治療法は、日本透析医学

Confidential

会のガイドライン[資料5.4: 10]が海外のガイドライン（KDIGO guideline）に沿って作成されていることから、当該患者集団に対するC型肝炎の治療法は国内外で類似していると考えられる。海外試験で得られた良好な有効性の結果及び国内外での治療法の類似性を考慮すると、非日本人での試験成績に基づき、日本人C型慢性肝炎患者の重度慢性腎臓病併発例においてもグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgの1日1回12週間投与が有効であることが期待される。

2.7.3.3.5.8.3　PI、PEG-IFN及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の患者

海外048試験では、PI、PEG-IFN及びリバビリンの併用療法（PI + PR）に対して治療非奏効あるいは不耐容のGT1のC型慢性肝炎患者79例を対象に、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgをリバビリン併用下で1日1回12週間併用投与した。前治療として使用されたPIはテラプレビルが54.4%、boceprevir（本邦未承認）が35.4%、シメプレビルが10.1%であり、PI +PRによる前治療で治療非奏効（リバウンド、ブレークスルー又は再燃）であった患者が83.5%、残る16.5%は不耐容であった。TND又はTD(u)に達した患者の割合で定義したSVR_{12}率は96.2%（76/79例）であった。SVR_{12}に至らなかった3例は治療非奏効（再燃）であった。前治療として使用されたPI（boceprevir、テラプレビル又はシメプレビル）の違いによるSVR_{12}率の差はなく、またベースライン時にNS3領域の耐性変異が検出されなかった患者でのSVR_{12}率は100%（44/44例）、検出された患者では91.2%（31/34例）であり、治療非奏効となった3例中2例でNS3領域のみならずNS5A領域のベースライン耐性変異が検出された。すなわち、ベースライン時のNS3領域の耐性変異の有無や前治療反応性の違いによる差はないと考えられた。本結果より、PI + PRの併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容のGT1のC型慢性肝炎患者に対する、グラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgのリバビリン併用下での1日1回12週間併用投与が有効であることが確認された[2.7.6.3.9 項]。さらに、海外試験併合解析の結果からも、ベースライン時のNS3領域の耐性変異がグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgの1日1回12週間投与の有効性に影響を与えないことが示唆されていること、またリバビリン併用時に予想される副作用による患者への負担を考慮し、PI + PRの併用療法に対して治療非奏効となったC型慢性肝炎患者に対する用法用量として、リバビリンを併用せずグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの2剤を1日1回12週間併用投与するレジメンは十分に有用であると期待される。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　臨床試験結果に基づく分析

本邦でのGT1のC型慢性肝炎患者に対するグラゾプレビルとエルバスビル併用投与の臨床用法用量は、肝硬変の有無や前治療の有無にかかわらず、グラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgを、リバビリンを併用せず1日1回12週間投与するレジメンである。本レジメンの設定根拠を以下に記述する。

Confidential

2.7.3.4.1.1　グラゾプレビルの用量設定根拠

058試験パート1のグラゾプレビル検討用量（50 mg 及び100 mg）の設定根拠

海外第Ⅱ相試験（MK-5172-038試験：038試験）で、グラゾプレビル25、50及び100 mg を PEG-IFN 及びリバビリンと併用投与した結果、25 mg～100 mg の範囲で有効性に用量依存性が認められ、50 mg 以上の用量では高い有効性が示された。すなわち、SVR_{12}率は25 mg 群では48.3%（95%CI: 29.4～67.5%）と大幅に低く、50 mg 群で75.0%（95%CI: 55.1～89.3%）、100 mg 群では86.7%（95%CI: 69.3～96.2%）であった。さらに、日本人健康成人被験者を対象に安全性、忍容性及び薬物動態を評価した国内第Ⅰ相試験（MK-5172-009試験：009試験）及び非日本人 HCV 感染患者を対象に安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を評価した海外第Ⅰ相試験（MK-5172-004試験：004試験）結果より、グラゾプレビルの血漿中曝露量は非日本人より日本人で高く、また、健康被験者より HCV 感染患者で高いことが示唆された。このことから、非日本人 HCV 感染患者において高い有効性が期待されるグラゾプレビル100 mg を1日1回投与した際の AUC_{0-24}と、同程度の血漿中曝露量を日本人 HCV 感染患者で得るために必要なグラゾプレビルの用量は40～50 mg の1日1回投与であると予測された。以上より、グラゾプレビルの低用量の検討用量として50 mg を選択した（最終的な用量設定検討については[2.7.2.1.3 項]及び本項でも後述する）。

また、海外で実施された第Ⅱ相試験（MK-5172-003試験：003試験）でグラゾプレビル100、200、400及び800 mg を PEG-IFN 及びリバビリンと併用投与した結果、SVR_{12}率はすべての用量で高く（86～91%）、良好な有効性が示されたが、明らかな用量依存性は認められなかった。しかしながら、グラゾプレビルを200～800 mg 投与された群では、遅発性 ALT/AST 増加（治療期4週時以降の、基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 上昇）が認められた。これらの遅発性 ALT/AST 増加の発現率は、グラゾプレビル100 mg 投与群で0.0%（0/65例）、200 mg 投与群で1.5%（1/66例）、400 mg 投与群で6.3%（4/64例）、800 mg 投与群で9.5%（6/63例）とグラゾプレビルの用量に依存していることが示された[2.7.6.3.2 項] [2.7.4.1.1.1 項]。遅発性 ALT/AST 増加はグラゾプレビル100 mg 群では確認されず、かつ、200 mg 以上の投与群で用量依存的な SVR_{12}率の向上がなかったことから、グラゾプレビルの高用量の検討用量として100 mg を選択した。また、海外で実施された臨床試験では、200 mg 以下のグラゾプレビルを投与された患者のうち、遅発性 ALT/AST 増加の発現が認められた患者は1.0%程度又はそれ以下であった。薬物動態と肝機能に関係する安全性の関係をモデル解析にて検討した結果、日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際の血漿中曝露量は、遅発性 ALT/AST 増加の発現率が5%になると予測されるグラゾプレビルの血漿中曝露量と比較して十分に低いことが予測され、グラゾプレビル100 mg 投与は十分な安全域を有していると考えられた。なお、遅発性 ALT/AST 増加は発現時期が特定されているためモニタリング可能であること、投与中止の有無にかかわらず回復が確認されていること、治療非奏効と関連がないこと、また肝機能障害に関連する臨床検査値異常（総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、INR 及びアルブミン）を伴うことはまれであることから、5%以下の発現率は安全性の観点から許容可能な範囲であると考えられた[2.7.2.1.3 項][2.7.4.3.3.4 項]。以上のことからも、058試験パート1のグラゾプレビルの高用量の検討用量として100 mg が妥当であると考え

Confidential

られた。

058試験パート2のグラゾプレビル検証用量（100 mg）の設定根拠

パート1では、すべての患者が治験薬最終投与4週後に至った時点で盲検解除を行い、安全性、忍容性及び有効性を評価した。その結果、安全性及び忍容性は、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群及びグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群のいずれも特段の懸念は認められず、両群間に大きな差はなかった[2.7.4.2.1 項]。有効性は、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群及びグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群ともに SVR_4率が100%であった。[表 2.7.3-22]。しかしながら、ベースラインからの HCV RNA 変化量の比較では、100 mg 群と比較して50 mg 群では HCV RNA 量の減少は多少緩やかであり、100 mg 群では治療開始からわずか2週間で7割（50 mg 群では6割）の患者の HCV RNA 量が定量下限未満となることが示されたこと、また一般的に抗ウイルス剤による治療では薬剤耐性変異発現抑制の観点から最大耐量を設定することから、パート2のグラゾプレビルの用量として最大耐量である100 mg が適切であると考えられた。さらに、グラゾプレビル100 mg の安全性はパート1で確認されたグラゾプレビルの曝露量からも支持されている。すなわち、パート1で得られた曝露量はいずれの投与群においても遅発性 ALT/AST 増加の発現率に基づき予測された安全域を超えることはなく、薬物動態／安全性（PK/safety）の観点からグラゾプレビル100 mg の安全性が示唆されたと考えられた。

以上の結果より058試験パート2で用いるグラゾプレビルの用量として100 mg を選択した。

用量設定のための追加分析及び058試験結果に基づく、グラゾプレビル推奨用量の適切性の検討

058試験パート2では、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価した。その結果、非肝硬変患者（実薬群）の SVR_{12}率は96.5%（219/227例）、代償性肝硬変患者（肝硬変群）でも97.1%（34/35例）と非常に高い有効性が示された。一方、パート1において、グラゾプレビルを50 mg 投与した群でも SVR_{12}率が100%（31/31例）と100 mg 群と同様に高い有効性を示したことから、グラゾプレビルの臨床用量での有効性を更に詳しく検討するために、国内058試験及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（MK-5172-035、038、039、047、048、052、060、061及び068試験）の統合データを使用した追加分析（モデル解析）を実施し、グラゾプレビルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）と有効性［TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率］の関係について検討した[2.7.2.2.6.3.1 項]。その結果、日本人ではグラゾプレビル50 mg、100 mg のいずれの投与を受けた場合でも高い有効性が得られると予測された[2.7.2.1.3.2 項]。一方、同じ統合データを用いた追加解析で、特に奏効が難しいと予想される患者集団（NS5A 領域の耐性変異のうちエルバスビルに対する高い感受性低下を示す変異がベースライン時に検出され、かつベースライン時の HCV RNA 量が高値であった GT1a 患者）では、曝露量の最も低い患者層で SVR_{12}率が若干低かったことから、低用量の投与では有効性が不十分となる可能性が示唆された[2.7.2.1.3.2 項]。さらに、グラゾプレビルの低用量の有効性について評価するために、低用量のグラゾプレビルやリバビリン併用の海外第Ⅱ相試験（038、039試験）のデータを追加して副次的モデル解析を実施した[2.7.2.2.6.3.1 項]。この副次的解析結果より、グラゾプ

Confidential

レビル50 mg の投与を受けた日本人患者の曝露量は、100 mg 投与を受けた日本人患者の曝露量の約30%であり、日本人患者にグラゾプレビル100 mg を投与した場合に予測される曝露量の範囲でSVR_{12}率はほぼ一定であったのに対し、50 mg を投与した場合ではSVR_{12}率の低下が始まる曝露量に近接していた。また、実際に058試験でグラゾプレビル50 mg の投与を受けた日本人患者の例数は31例と限られていることから、058試験と同じ患者背景で2000例規模のシミュレーションを実施した。その結果、グラゾプレビル100 mg のときの予測SVR_{12}率（97.5%）に対し、50 mg では日本人 HCV 感染患者2000名のうち約37%の患者で SVR_{12}率が約2%低下することが予測された[2.7.2.1.3.2 項]。すなわち、幅広い患者集団に対しより確実に高い有効性を示し得るグラゾプレビルの用量として、100 mg を選択することが適切であると考えられた。

グラゾプレビル100 mg 投与の安全性も、058試験パート2の結果より確認されている。性別、年齢、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性並びに食事の有無などの背景因子の違いにかかわらず、プラセボと同程度の安全性及び良好な忍容性が示された[2.7.4.2.1 項]。肝機能に関する安全性を評価するために特定した遅発性 ALT/AST 増加[2.7.4.3.3.1 項]は、パート2の実薬群で4例、肝硬変群で2例確認され、パート1の両群及びパート2のプラセボ先行群のプラセボ投与期間ではみられなかった[2.7.4.3.3.4.1 項]。さらに、有効性と同様に、国内外の統合データを使用した追加分析を実施し、グラゾプレビルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）と安全性との関係について遅発性 ALT/AST 増加の発現率に注目して解析した。前述のとおりグラゾプレビルの血漿中曝露量は非日本人より日本人で約2倍高い[2.7.2.3.3.1 項]。構築したモデルを用いた実測値に基づく解析の結果、日本人で曝露量が高くなる内因性因子［女性、低体重（53 kg 以下）、高齢（65歳以上）、肝硬変］のうちいずれか一つ又は複数を有する患者では、対照集団として設定した患者層（肝硬変及び重度慢性腎臓病をいずれも有していない標準体重の日本人非高齢男性）と比較して曝露量が1.5～3.3倍高くなり、それぞれで予測される遅発性 ALT/AST 増加の発現率は1.2～2.4%であった[2.7.4.3.4.5 項]。さらに、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果から、曝露量が高くなる因子を総じて有する患者層（肝硬変を有する低体重の日本人高齢女性）では、対照集団と比較して曝露量が3.0倍高くなると推定され、グラゾプレビルの変動許容区間（日本人 HCV 感染患者において、グラゾプレビルの曝露量が変化しても、臨床上、高い有効性が維持され、かつ忍容可能な安全性が得られる曝露量の相対的な変動範囲[2.7.2.1.3.5 項]）の上限値5倍より低かった[2.7.2.3.3.7 項]。この推定曝露量より予測される遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下であり、臨床的に許容可能と考えられ、日本人へのグラゾプレビル100 mg 投与の安全性が示唆された[2.7.2.3.3.7 項]。なお、058試験及び海外試験で確認された遅発性 ALT/AST 増加は、肝機能に関連するその他の臨床検査値異常や臨床症状を伴うことはまれであり、発現時期も特定されていること、また、治験薬投与中止の有無にかかわらずすべての事象が回復していることから、本事象は管理可能であり、安全性の観点から許容可能であると考えられた[2.7.4.3.3 項]。

以上、058試験結果及び追加分析の結果より、本邦でのグラゾプレビルの臨床推奨用量を100 mg とすることが適切であると考えられた。

Confidential

2.7.3.4.1.2　エルバスビルの用量設定根拠

058試験（パート1及びパート2）のエルバスビル検証用量（50 mg）の設定根拠

海外035試験パート A で、グラゾプレビル100 mg と併用してエルバスビル20 mg 及び50 mg を1日1回投与した結果、いずれの投与群においても95%を超える SVR_{12}率が得られ、用量反応性は認められなかった。一方、非臨床試験の結果より、エルバスビル50 mg 投与に相当する曝露量は、10 mg 投与に相当する曝露量と比較して NS5A 領域の耐性変異に対する効果が高いことが示された。なお、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験［MK-7009-050試験：グラゾプレビルと同じプロテアーゼ阻害剤であるバニプレビル（MK-7009）との併用投与を含む］では、エルバスビルの最大50 mg までの10日間投与の安全性が確認された[2.7.6.2.17 項]。また、日本人健康成人にエルバスビル50 mg を反復投与（MK-7009-050試験）した際の平均曝露量に対し、非日本人健康成人を対象としたエルバスビルの反復投与試験（MK-8742-001試験）では約1.6倍、エルバスビル反復投与時に HIV プロテアーゼ阻害薬を併用した薬物相互作用試験（MK-8742-017試験）では約3.1倍の平均曝露量が認められたが、エルバスビルが高曝露量であっても臨床上問題となるような有害事象は認められなかった[2.7.6.2.17 項] [2.7.6.2.18 項] [2.7.6.2.51 項]。以上のように、海外試験ではエルバスビルの用量や曝露量の安全性への影響はみられなかった。海外で実施された臨床薬理試験（MK-8742-001試験及び MK-8742-002試験）の結果より、エルバスビルの薬物動態は健康被験者と HCV 感染患者間で類似していることが確認されていること、またエルバスビルを日本人健康成人に投与した MK-7009-050試験と非日本人健康成人に投与した MK-8742-001試験の比較において非日本人よりも日本人で34%～67%高い血漿中曝露量が認められたことを考慮しても、エルバスビル50 mg の日本人 HCV 感染患者への投与時の安全性マージンは十分確保できることが示唆された。

これらの結果に基づき、058試験パート1でのエルバスビルの用量は50 mg を選択した。

さらに、パート1の結果から、エルバスビル50 mg をグラゾプレビル50 mg 又は100 mg と併用して1日1回12週間投与した結果、いずれの投与群でも SVR_4率が100%と高い有効性が示され、忍容性も良好で、安全性も特段問題となる事象は認められなかったことから、058試験パート2で用いるエルバスビルの用量として50 mg を選択した。

用量設定のための追加分析及び058試験結果に基づく、エルバスビル推奨用量の適切性の検討

グラゾプレビルの用量検討にて記述したとおり、058試験パート2で、エルバスビル50 mg をグラゾプレビル100 mg と1日1回12週間併用投与した結果、非常に高い有効性、安全性及び良好な忍容性が示された。エルバスビルについても、臨床用量での有効性をさらに詳しく検討するために、国内外試験の統合データを使用した追加分析（モデル解析）を実施し、エルバスビルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）と有効性［TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率］の関係について検討した。その結果、エルバスビルを50 mg 投与された患者で得られた曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の範囲内では、高い有効性を得られることが予測された[2.7.2.1.3.2 項]。また、上述のとおり非臨床試験の結果よりエルバスビル50 mg 投与時に予想される曝露量では低用量投与時と比較して

Confidential

NS5A 領域の耐性変異株に対し効果が高いこと、さらに、エルバスビルの曝露量が変動許容区間（日本人 HCV 感染患者において、グラゾプレビルの曝露量が変化しても、臨床上、高い有効性が維持され、かつ忍容可能な安全性が得られる曝露量の相対的な変動範囲）の下限値0.5倍を下回る用量では、エルバスビルの有効性が不十分となる可能性が示唆されている[2.7.2.1.3.4 項]。

また安全性については、058試験のデータの部分集団解析の結果、エルバスビル50 mg をグラゾプレビル100 mg と1日1回12週間併用投与した患者では、エルバスビルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の四分位別に確認された有害事象、副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率に明確な違いはなく、エルバスビル50 mg の投与で得られる曝露量の範囲ではエルバスビルの曝露量にかかわらず安全であることが示された[2.7.4.5.4 項]。

以上、058試験結果及び追加分析の結果より、本邦でのエルバスビルの臨床推奨用量を50 mg とすることが適切であると考えられた。

2.7.3.4.1.3　投与期間及びリバビリンを併用しないグラゾプレビルとエルバスビルの2剤併用療法の設定根拠

058試験パート1の12週間の投与期間は、本試験の治験実施計画書の立案当時に得られていた海外035試験パート B（グラゾプレビルとエルバスビルの2剤、又はリバビリンと併用した3剤の8、12又は18週間投与）の予備的データより設定した。035試験パート B の予備的データから、グラゾプレビルとエルバスビルの2剤を12週間併用投与した際の GT1b 患者での投与終了時（EOT）の HCV RNA 陰性化率、SVR_4率、SVR_8率は、いずれも100%となり、GT1a 患者でも90%を超える有効性が示唆された。同じ海外035試験パート B の予備的データより、前治療の治療期間中に非奏効となった GT1a 患者を除き、リバビリン併用により有効性の向上がみられないことが示された。以上の海外試験成績に加え、海外に比べて高齢者層の多い日本人 HCV 感染患者では、ヘモグロビンの産生能力低下や腎機能低下などによりリバビリンの副作用発現リスクが高くなる可能性も考えられることから、リバビリン投与におけるリスク・ベネフィットを考慮すると、臨床試験でグラゾプレビルとエルバスビルに加えリバビリンを併用した3剤併用療法の有効性及び安全性を検討する意義は少ないと判断し、058試験ではグラゾプレビルとエルバスビルの2剤を12週間併用するレジメンを選択した。なお、海外併合解析の結果より、前治療の治療期間中に非奏効となった GT1a 患者では、リバビリンを併用した16週又は18週投与のレジメンで SVR_{12}率は95%となり、リバビリンを併用しない12週投与レジメンでの SVR_{12}率（89%）より高い有効性が確認されたものの、GT1b 患者及び前治療の治療期間中の非奏効を除く GT1a 患者では、治療期間の延長やリバビリンの併用による有効性の向上は確認されなかった。

パート1でグラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg の2剤を1日1回12週間投与した結果、いずれの投与群でも高い有効性と良好な忍容性及び安全性が示されたことから、本試験で設定した12週間の投与期間及びリバビリンを併用しないグラゾプレビルとエルバスビルの2剤併用療法の適切性が確認されたものと考えられた。

Confidential

2.7.3.4.1.4　臨床推奨用法・用量を投与された患者集団での有効性

設定された臨床推奨用法・用量であるグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を用いたパート2の部分集団解析の結果より、GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者に対する有効性に影響する背景因子は特定されず、代償性肝硬変や前治療の有無にかかわらずいずれの患者集団においても良好な有効性が示された。また、海外データではあるが、HIV/HCV 重複感染[2.7.3.3.5.8.1 項]及び重度慢性腎臓病患者[2.7.3.3.5.8.2 項]でも本用法用量の有効性が確認されている。さらに、PI + PR に対して治療非奏効あるいは不耐容の C 型慢性肝炎患者に対する048試験の結果[2.7.3.3.5.8.3 項]、及び海外試験併合解析で得られた知見としてベースライン時の NS3領域の耐性変異がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間投与の有効性に大きな影響を与えないこと[2.7.3.5.2.2.3.1 項]を考慮すると、PI + PR の3剤併用療法に対して治療非奏効あるいは不耐容の C 型慢性肝炎患者においても、048試験で用いられた用法用量（グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg 及びリバビリンの1日1回12週間投与）と比較して安全性の高い、リバビリンを含まない本用法用量による有効性が期待される。

本邦では GT1a の患者はまれであるものの、058試験では計6例（代償性肝硬変を有する患者1例を含む）の GT1a 患者が組み入れられ、プラセボ先行群に割り付けられた1例を除く5例がグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与を受けた。その結果、5例全例で SVR_{12} が確認された。また非日本人 GT1a 患者に対する海外試験併合解析の結果、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の12週間併用療法の SVR_{12}率は未治療例で93.7%、既治療例でも90.3%であったことから、GT1b と同様にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与の適切性が示されたと考えられた[2.7.3.3.5.6 項]。日本では GT1a 患者はまれであり、さらに前治療の治療期間中に非奏効となった既治療例は非常に少ないが、これらの患者集団に対しても、本邦で予定している推奨用法用量で有効性が期待できると考えられる。

以上に基づき、本邦の GT1の C 型慢性肝炎患者（代償性肝硬変を有する患者を含む）に対するグラゾプレビル及びエルバスビルの推奨臨床用法用量として、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与を設定した。

2.7.3.4.2　用法・用量のまとめ

本邦での GT1の C 型慢性肝炎患者に対するグラゾプレビルとエルバスビル併用投与の臨床用法用量は、代償性肝硬変の有無、前治療の有無や前治療反応性及び GT1のサブタイプにかかわらず、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与と設定した。本用法用量を検証した国内第Ⅲ相試験（058試験パート2）において、高い有効性と良好な忍容性、安全性が示された[2.7.4.2.1 項]。また、部分集団解析の結果からも本用法用量に影響する因子は特定されず、海外試験結果より特別な患者集団に対する用法用量調整の必要性も示唆されなかった。さらに、PK 及び有効性、安全性の結果を用いて実施した追加分析でも同様の結果が示されたことから、本邦で推奨する本剤の用法用量はグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週

Confidential

間併用投与とした。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　SVR の持続性

国内058試験では有効性の確認の最終時点を投与終了後24週時点としている。SVR_{24}率はパート1のみデータが得られており、50 mg 群で96.8%（30/31例）、100 mg 群で96.8%（30/31例）であった。50 mg 群では、投与終了後24週時点で、1例のみ「HCV RNA 検出かつ定量下限未満：TD(u)」となり、TND で定義した HCV RNA 陰性化率と TND 又は TD(u)に達した患者の割合が異なる結果となった。なお、本症例は投与終了後24週時点から約4週後に再度 HCV RNA 量を測定し、TND が確認されている。本症例を除き、すべての投与群のすべての投与終了後の時点において、TND で定義した HCV RNA 持続陰性化率と TND 又は TD(u)に達した患者の割合は一致していた。

海外で実施されたすべてのグラゾプレビル及びエルバスビルの第Ⅱ、Ⅲ相試験では、有効性の主要評価項目として、TND 又は TD(u)に達した患者の割合で定義した SVR_{12}率が設定された。国内058試験と同様、SVR_{24}率は有効性主要評価項目以外の評価項目として設定されている。米国での申請のためのデータカットオフ時点（2015年3月）で、投与終了後24週時点まで達していた試験は035試験及び047試験のみであった。GT、治療期間、リバビリンの有無は様々[2.7.6.3.5 項][2.7.6.3.8 項]であるが、SVR_{12}を達成した232例の未治療患者のうち、投与終了後24週時に HCV RNA が検出された患者は1例のみであった。ただし、当該症例で検出された HCV GT は GT4であり、ベースライン時点の HCV GT と異なる結果であったことから、同一症例における新規 HCV 感染が示唆された。既治療例では SVR_{12}を達成した患者での投与終了後24週時点の治療非奏効は確認されなかった。以上の結果より、グラゾプレビル及びエルバスビルによる有効性は投与終了後24週時点まで持続すると考えられた。また、海外ではグラゾプレビル及びエルバスビルの臨床試験に組み入れられ、投与を受けた患者を対象とした長期追跡調査（以下、017試験）を実施中である[資料5.4: 63]。現在、海外035試験及び047試験に組み入れられた388例（うち372例が SVR_{24}を達成し、16例が再燃）が017試験に移行して6ヵ月ごとに最大5年間の経過観察来院を実施し、有効性の持続及び非奏効例の耐性変異を長期間確認する予定である。データカットオフ時点までに得られた情報では、SVR_{24}を達成した372例のうち、0.27%（1/372例）のみ長期追跡調査期間中に再燃が確認されている。

2.7.3.5.2　耐性変異（RAVs）の解析

本項では評価資料の国内058試験で得られた薬剤耐性に関するデータを中心に、グラゾプレビル及びエルバスビルと耐性変異との関連について示す。058試験に組み入れられた GT1a 患者が少ないこと、及び本試験で治療非奏効に合致し耐性変異解析対象となった患者が少ないことを加味し、参考として耐性変異に関する海外併合解析の結果の概要を記載する。なお、海外試験の併合解析結果の詳細は付録2 [2.7.3.8 項]に示す。

Confidential

2.7.3.5.2.1　国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）［評価資料］

2.7.3.5.2.1.1　耐性解析集団

本項で記載する耐性解析は、058試験パート1の両群及びパート2の実薬群、肝硬変群に組み入れられた患者のうち SVR_{12}を達成した患者及び非奏効基準に合致した患者を含む耐性解析集団（Resistance Analysis Population、以下 RAP）を対象とした。RAP には治療非奏効以外の理由で薬剤の投与を中止した患者は含まれない。また、ベースライン時の RAVs 評価はベースライン時のシークエンス結果が得られたすべての患者を対象として実施した。治験薬投与開始以降の RAVs 解析対象は、ベースライン時及び非奏効時以降のシークエンス結果がともに得られている患者とした。

RAP に含まれる患者の詳細を[図 2.7.3-6]に示す。RAP から除かれた3例は治療非奏効以外の理由で SVR_{12}が得られなかった患者であり、このうち2例は重篤な有害事象（心サルコイドーシス1例、脳梗塞1例）のため早期（いずれも治療期間は2週間程度）に治療を中止した。残る1例は投与終了後12週時の来院前の原因不明の死亡により、投与終了後12週時点の HCV RNA 値が欠測となった。

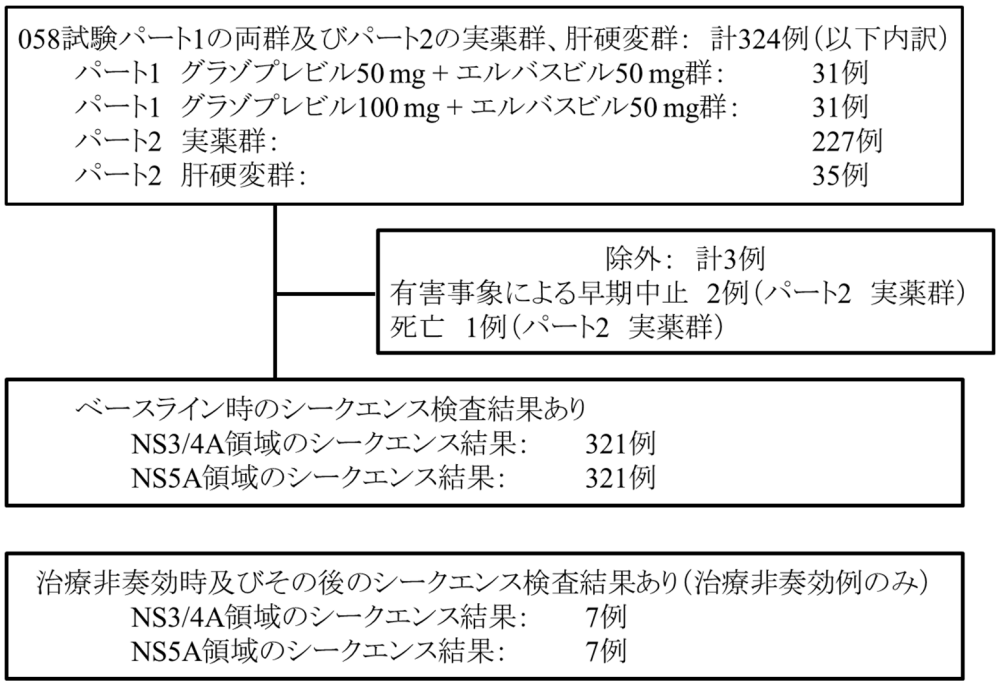


図 2.7.3-6　耐性解析集団（RAP）に含まれる患者の詳細［評価資料］

2.7.3.5.2.1.2　耐性変異（RAVs）の解析法（058試験）

ベースライン時のシークエンス情報を確認するため、058試験に組み入れられたすべての患者よ

Confidential

り治験薬投与前に血漿検体を採取した。さらに、治療非奏効の基準に合致した患者については、非奏効確認時及びその後の経過観察期の来院において血漿検体を追加採取した。海外試験においても同様に血漿検体を採取した。なお、耐性検査の手技上の観点から、HCV RNA 量が1000 IU/mL超の検体をシークエンス検査の実施対象とした。

採取した患者の血漿検体中の HCV NS3/4A 領域及び NS5A 領域の遺伝子を、RT-PCR で増幅した後にポピュレーションシークエンスを実施した。本測定ではウイルス変異のうち25%を超える表現型の変異株の検出が可能である。

ベースライン時に確認された NS3/4A 及び NS5A 領域の耐性変異が有効性に及ぼす影響について検討するため、HCV プロテアーゼ阻害剤又は NS5A 阻害剤に起因して耐性が生じやすいことが知られているアミノ酸変異を特定し、解析した。各遺伝子領域で特定したアミノ酸部位及び変異は、以下のとおりとした。

<u>NS3/4A 領域</u>

評価対象としたアミノ酸部位は、NS3/4A 領域のうち NS3領域の36、54、55、56、80、107、122、132、155、156、158、168、170及び175位における変異とし、特に V36A/G/L/M/I、T54A/C/G/S、V55A/I、Y56H、Q80K/R、V107I、122A/G/R、I132V、R155X*、A156S/T/V/F/G、V158I、D168X*、I/V170A/F/T/V、M175L に注目した。これらの部位の変異はプロテアーゼ阻害剤によって耐性を獲得することが知られているが、グラゾプレビルに対する影響は限定的であるものが多い。NS4A 領域のアミノ酸部位には評価対象とした耐性変異を含む部位はなかった。

注記（*）：　X は該当するアミノ酸部位で検出されたすべての変異（シークエンスの結果、野生型と異なるアミノ酸が検出された場合）を評価対象としたことを示す

<u>NS5A 領域</u>

評価対象としたアミノ酸部位は、NS5A 領域のアミノ酸部位のうち28、30、31、58及び93位における変異とし、特に GT1a 患者では M28T/V/A/G、Q30E/H/R/G/K/L/D、L31M/V/F、H58D 及び Y93C/H/N/S、GT1b 患者では L28T/V/A、R30E/H/G/K/L/D、L31M/V/F、P58D 及び Y93C/H/N/S に注目した。これらの部位の変異は多くの NS5A 阻害剤によって耐性を獲得することが知られている。

2.7.3.5.2.1.3　国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）の結果［評価資料］

2.7.3.5.2.1.3.1　058試験（パート1及びパート2）NS3領域のベースライン耐性変異

ベースライン時の耐性変異測定の結果、32.1%（103/321例）の患者で、評価対象のアミノ酸部位に1つ以上の変異が検出された。ベースライン時に検出された変異のうち、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域の耐性変異は D168E のみであった。この変異が検出された患者はまれ（5/321例）であり、D168E が2例、D168D/E が3例の GT1b 患者にみられ、GT1a 患者ではみられなかった。ベースライン時点で検出された NS3領域の耐性変異のうち、最も頻度の高か

Confidential

ったものはS122位の変異であったが、レプリコンアッセイの結果より、これらのグラゾプレビルへの感受性低下が5倍以下であることがわかっている。シメプレビルと PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法を受けた GT1a 患者において有効性の低下が知られている Q80K 変異について[資料5.4: 12][資料5.4: 13]は、GT1a 患者では40.0%（2/5例）、GT1b 患者では1%未満（2/316例、0.6%）で検出された。前治療反応性や肝硬変の有無によって、ベースライン耐性変異の検出率に大きな違いはなかった[表 2.7.3-28]。

Confidential

表 2.7.3-28　058 試験（パート 1 及びパート 2）　NS3 領域ベースライン耐性変異及びその種類［評価資料］

Population	Total No. of Subjects [N]	No. of Subjects with Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs		Baseline NS3 RAVs (No. Subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs Not Detected [n] (n/m %)	NS3 RAVs Detected [n] (n/m %)	
Overall	321	321	218 (67.9%)	103 (32.1%)	D168D/E (3), D168E (2), M175L (2), M175L/M (1), Q80K (4), S122G (57), S122S/G (13), S122T/A (1), S122T/S/A/G (1), T54S (12), T54S/T (1), V107I (1), V107I/V (1), V158I (1), V170I/M/V (2), V170I/T (1), V170I/V (8), V36L (1), V55A (1)
By Genotype and Subtype					
GT1a	5	5	3 (60.0%)	2 (40.0%)	Q80K (2)
GT1b	316	316	215 (68.0%)	101 (32.0%)	D168D/E (3), D168E (2), M175L (2), M175L/M (1), Q80K (2), S122G (57), S122S/G (13), S122T/A (1), S122T/S/A/G (1), T54S (12), T54S/T (1), V107I (1), V107I/V (1), V158I (1), V170I/M/V (2), V170I/T (1), V170I/V (8), V36L (1), V55A (1)
By Prior Treatment History					
Naive	198	198	128 (64.6%)	70 (35.4%)	D168D/E (2), D168E (2), M175L (1), M175L/M (1), Q80K (2), S122G (36), S122S/G (11), S122T/A (1), S122T/S/A/G (1), T54S (9), T54S/T (1), V107I (1), V158I (1), V170I/M/V (1), V170I/T (1), V170I/V (6), V36L (1), V55A (1)
Intolerant	20	20	15 (75.0%)	5 (25.0%)	S122G (3), T54S (2)
Relapse	50	50	35 (70.0%)	15 (30.0%)	D168D/E (1), Q80K (1), S122G (10), T54S (1), V107I/V (1), V170I/V (1)
Breakthrough	11	11	8 (72.7%)	3 (27.3%)	S122G (2), S122S/G (1), V170I/M/V (1)
Partial responder	17	17	13 (76.5%)	4 (23.5%)	S122G (4)
Null responder	25	25	19 (76.0%)	6 (24.0%)	M175L (1), Q80K (1), S122G (2), S122S/G (1), V170I/V (1)

Confidential

表 2.7.3-28　058 試験（パート 1 及びパート 2）　NS3 領域ベースライン耐性変異及びその種類（続き）

Population	Total No. of Subjects [N]	No. of Subjects with Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs		Baseline NS3 RAVs (No. Subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs Not Detected [n] (n/m %)	NS3 RAVs Detected [n] (n/m %)	
By Fibrosis Stage					
Non-cirrhotic	286	286	195 (68.2%)	91 (31.8%)	D168D/E (3), D168E (2), M175L (2), M175L/M (1), Q80K (4), S122G (51), S122S/G (11), S122T/S/A/G (1), T54S (11), T54S/T (1), V107I (1), V107I/V (1), V158I (1), V170I/M/V (2), V170I/T (1), V170I/V (6), V36L (1), V55A (1)
Cirrhotic	35	35	23 (65.7%)	12 (34.3%)	S122G (6), S122S/G (2), S122T/A (1), T54S (1), V170I/V (2)
By Dose of Grazoprevir					
50 mg	31	31	20 (64.5%)	11 (35.5%)	S122G (5), S122S/G (2), T54S (2), V107I/V (1), V170I/V (1)
100 mg	290	290	198 (68.3%)	92 (31.7%)	D168D/E (3), D168E (2), M175L (2), M175L/M (1), Q80K (4), S122G (52), S122S/G (11), S122T/A (1), S122T/S/A/G (1), T54S (10), T54S/T (1), V107I (1), V158I (1), V170I/M/V (2), V170I/T (1), V170I/V (7), V36L (1), V55A (1)

N = 耐性解析対象集団（RAP）の患者数
m = RAP のうちシークエンス結果が得られた患者数
n= ベースライン時に特定の耐性変異（RAVs）が検出された患者数
評価対象として特定した NS3領域の耐性変異：036A, 036G, 036L, 036M, 036I, 054A, 054C, 054G, 054S, 055A, 055I, 056H, 080K, 080R, 107I, 122A, 122G, 122R, I132V, 155*, 156S, 156T, 156V, 156F, 156G, 158I, 168*, 170A, 170F , 170T, 170V, 175L. アスタリスク（*）は該当するアミノ酸部位で検出されたすべての変異（シークエンスの結果、野生型と異なるアミノ酸が検出された場合）を評価対象としたことを示す

Confidential

2.7.3.5.2.1.3.2　058試験（パート1及びパート2）NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響

ベースライン時に確認された NS3領域の耐性変異による有効性への影響を RAP 及び主なサブグループごとに[表 2.7.3-29]に要約した。ベースライン時に、評価対象とした NS3領域の耐性変異が検出された103例、及び検出されなかった218例各々において、SVR_{12}を達成した患者は順に100%（103/103例）、96.8%（211/218例）であり、ベースライン時の NS3領域の耐性変異の有無は有効性に影響しなかった。サブグループ解析では、NS3領域のベースライン耐性変異の有無による、GT 別（1a 又は1b）、前治療反応性及び肝硬変の有無別の有効性への影響はみられなかった。また、グラゾプレビル50 mg、100 mg のいずれを投与された患者についても、ベースライン耐性変異の有無による有効性への影響はみられなかった。

表 2.7.3-29　058 試験（パート 1 及びパート 2）　NS3 領域のベースライン耐性変異の有効性（SVR_{12}）への影響［評価資料］

Population	SVR_{12} (%)		
	Overall Efficacy in Subjects with Sequence	NS3 RAVs Not Detected	NS3 RAVs Detected
Overall	314/321 (97.8%)	211/218 (96.8%)	103/103 (100.0%)
By Genotype and Subtype			
GT1a	5/5 (100.0%)	3/3 (100.0%)	2/2 (100.0%)
GT1b	309/316 (97.8%)	208/215 (96.7%)	101/101 (100.0%)
By Prior Treatment History			
Naive	196/198 (99.0%)	126/128 (98.4%)	70/70 (100.0%)
Intolerant	18/20 (90.0%)	13/15 (86.7%)	5/5 (100.0%)
Relapse	49/50 (98.0%)	34/35 (97.1%)	15/15 (100.0%)
Breakthrough	11/11 (100.0%)	8/8 (100.0%)	3/3 (100.0%)
Partial responder	16/17 (94.1%)	12/13 (92.3%)	4/4 (100.0%)
Null responder	24/25 (96.0%)	18/19 (94.7%)	6/6 (100.0%)
By Fibrosis Stage			
Non-cirrhotic	280/286 (97.9%)	189/195 (96.9%)	91/91 (100.0%)
Cirrhotic	34/35 (97.1%)	22/23 (95.7%)	12/12 (100.0%)
By Dose of Grazoprevir			
50 mg	31/31 (100.0%)	20/20 (100.0%)	11/11 (100.0%)
100 mg	283/290 (97.6%)	191/198 (96.5%)	92/92 (100.0%)

SVR_{12} (%)=SVR_{12}を達成した患者数／該当するすべての患者数
n/a = not applicable（該当なし）

Confidential

2.7.3.5.2.1.3.3　058試験（パート1及びパート2）NS5A 領域のベースライン耐性変異

ベースライン時の NS5A 領域の耐性変異測定の結果、18.1%（58/321例）の患者で評価対象のアミノ酸部位に1つ以上の変異が確認された。NS5A 領域で最も頻度が高かったベースライン耐性変異は Y93位の変異であり、13.7%（44/321例：44例中、Y93H が22例、Y93Y/H が20例、Y93Y/C が2例）で検出された。これらの変異はレプリコンアッセイの結果、エルバスビルへの5倍を超える感受性低下が示された耐性変異である。Y93位の変異が検出された44例中 GT1a 患者は1例のみであった。

前治療反応性や肝硬変の有無によって、ベースライン耐性変異の検出率に大きな違いはなかった[表 2.7.3-30]。

Confidential

表 2.7.3-30　058 試験（パート 1 及びパート 2）　NS5A 領域のベースライン耐性変異［評価資料］

Population	Total No. of Subjects [N]	No. of Subjects with Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs		Baseline NS5A RAVs (No. Subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs Not Detected [n] (n/m %)	NS5A RAVs Detected [n] (n/m %)	
Overall	321	321	263 (81.9%)	58 (18.1%)	L31L/I/M (1), L31L/M (1), L31M (10), L31V (1), M28M/V (1), R30H (1), R30Q/R (1), Y93H (22), Y93Y/C (2), Y93Y/H (20)
By Genotype and Subtype					
GT1a	5	5	3 (60.0%)	2 (40.0%)	M28M/V (1), Y93Y/C (1)
GT1b	316	316	260 (82.3%)	56 (17.7%)	L31L/I/M (1), L31L/M (1), L31M (10), L31V (1), R30H (1), R30Q/R (1), Y93H (22), Y93Y/C (1), Y93Y/H (20)
By Prior Treatment History					
Naive	198	198	166 (83.8%)	32 (16.2%)	L31L/M (1), L31M (4), M28M/V (1), R30Q/R (1), Y93H (12), Y93Y/C (2), Y93Y/H (12)
Intolerant	20	20	17 (85.0%)	3 (15.0%)	L31M (2), Y93H (1)
Relapse	50	50	40 (80.0%)	10 (20.0%)	L31M (1), R30H (1), Y93H (4), Y93Y/H (5)
Breakthrough	11	11	9 (81.8%)	2 (18.2%)	Y93H (2)
Partial responder	17	17	11 (64.7%)	6 (35.3%)	L31L/I/M (1), L31M (2), Y93H (1), Y93Y/H (2)
Null responder	25	25	20 (80.0%)	5 (20.0%)	L31M (1), L31V (1), Y93H (2), Y93Y/H (1)
By Fibrosis Stage					
Non-cirrhotic	286	286	238 (83.2%)	48 (16.8%)	L31L/I/M (1), L31L/M (1), L31M (7), L31V (1), M28M/V (1), R30H (1), R30Q/R (1), Y93H (18), Y93Y/C (1), Y93Y/H (18)
Cirrhotic	35	35	25 (71.4%)	10 (28.6%)	L31M (3), Y93H (4), Y93Y/C (1), Y93Y/H (2)

Confidential

表 2.7.3-30　058 試験（パート 1 及びパート 2）　NS5A 領域のベースライン耐性変異（続き）

Population	Total No. of Subjects [N]	No. of Subjects with Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs		Baseline NS5A RAVs (No. Subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs Not Detected [n] (n/m %)	NS5A RAVs Detected [n] (n/m %)	
By Dose of Grazoprevir					
50 mg	31	31	27 (87.1%)	4 (12.9%)	L31L/M (1), L31V (1), Y93H (1), Y93Y/H (1)
100 mg	290	290	236 (81.4%)	54 (18.6%)	L31L/I/M (1), L31M (10), M28M/V (1), R30H (1), R30Q/R (1), Y93H (21), Y93Y/C (2), Y93Y/H (19)

N = 耐性解析対象集団（RAP）の患者数
m = RAP のうちシークエンス結果が得られた患者数
n= ベースライン時に特定の耐性変異（RAVs）が検出された患者数
評価対象として特定した NS5A 領域の耐性変異：028T, 028V, 028A, 028G, 030E, 030H, 030R, 030G, 030K, 030L, 030D, 031M, 031V,031F, 058D, 093C, 093H, 093N, 093S.

Confidential

2.7.3.5.2.1.3.4　058試験（パート1及びパート2）NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性への影響

ベースライン時に確認されたNS5A領域の耐性変異による有効性への影響をRAP及び主なサブグループごとに[表 2.7.3-31]に要約した。ベースライン時に、評価対象とした NS5A 領域の耐性変異が検出された58例、及び検出されなかった263例各々において、SVR_{12}を達成した患者は順に93.1%（54/58例）、98.9%（260/263例）であった。GT1a 患者ではベースライン時に NS5A 領域の変異が検出された患者は100%（2/2例）、検出されなかった患者も100%（3/3例）、GT1b 患者では順に92.9%（52/56例）、98.8%（257/260例）であった。ベースライン時点に、頻度が最も高かったY93位の変異を有する患者44例のうち、SVR_{12}を達成した患者は93.2%（41/44例）であった。

サブグループ解析では、NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無による、GT 別（1a 又は1b）、前治療反応性及び肝硬変の有無別の有効性への臨床的に意味のある影響はみられなかった。また、グラゾプレビル50 mg を投与された患者についても、ベースライン耐性変異の有無による臨床的に意味のある有効性への影響はみられなかった。

なお、海外併合解析の結果、NS5A 領域のベースライン変異は、GT1a 患者では有効性への影響が示唆されるものの、GT1b 患者では影響がないことが示されている。特に、海外の未治療例（TN-PEP）の耐性解析対象集団に含まれる GT1b 患者では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者の SVR_{12}率は97.4%（38/39例）、検出されなかった患者では98.8%（239/242例）であった。既治療例（TE-PEP）の耐性解析対象集団に含まれる GT1b 患者では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者の SVR_{12}率は86.1%（31/36例）、検出されなかった患者では100%（223/223例）であった[2.7.3.5.2.2.3 項]。

一方、GT1a 患者では、ベースライン時に in vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異が有効性の低下に関連することが示唆されている。特に、エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異は、海外の未治療例（TN-PEP）の耐性解析対象集団では GT1a 患者の5.9%（29/491例）、既治療例（TE-PEP）の耐性解析対象集団では7.8%（26/334例）のみで検出されていたにもかかわらず、GT1a 患者における治療非奏効全体のうち、未治療例では56.5%（13/23例）、既治療例では76.5%（13/17例）を占め、有効性低下の要因と考えられた[2.7.3.5.2.2.3 項]。

Confidential

表 2.7.3-31　058 試験（パート 1 及びパート 2）　NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性（SVR_{12}）への影響［評価資料］

Population	SVR_{12} (%)		
	Overall Efficacy in Subjects with Sequence	NS5A RAVs Not Detected	NS5A RAVs Detected
Overall	314/321 (97.8%)	260/263 (98.9%)	54/58 (93.1%)
By Genotype and Subtype			
GT1a	5/5 (100.0%)	3/3 (100.0%)	2/2 (100.0%)
GT1b	309/316 (97.8%)	257/260 (98.8%)	52/56 (92.9%)
By Prior Treatment History			
Naive	196/198 (99.0%)	165/166 (99.4%)	31/32 (96.9%)
Intolerant	18/20 (90.0%)	16/17 (94.1%)	2/3 (66.7%)
Relapse	49/50 (98.0%)	40/40 (100.0%)	9/10 (90.0%)
Breakthrough	11/11 (100.0%)	9/9 (100.0%)	2/2 (100.0%)
Partial responder	16/17 (94.1%)	11/11 (100.0%)	5/6 (83.3%)
Null responder	24/25 (96.0%)	19/20 (95.0%)	5/5 (100.0%)
By Fibrosis Stage			
Non-cirrhotic	280/286 (97.9%)	236/238 (99.2%)	44/48 (91.7%)
Cirrhotic	34/35 (97.1%)	24/25 (96.0%)	10/10 (100.0%)
By Dose of Grazoprevir			
50 mg	31/31 (100.0%)	27/27 (100.0%)	4/4 (100.0%)
100 mg	283/290 (97.6%)	233/236 (98.7%)	50/54 (92.6%)

SVR_{12} (%)=SVR12を達成した患者数／該当するすべての患者数
n/a = not applicable（該当なし）

Confidential

2.7.3.5.2.1.3.5　058試験（パート1及びパート2）治療後に検出された耐性変異の解析

治療開始以降の耐性変異の解析は、ベースライン時に検出された変異と治療非奏効時に検出された変異を比較して実施した。治療後に新たに検出された耐性変異は、NS3又は NS5A 領域の特定したアミノ酸部位のうち、ベースライン時点には検出されなかったが治療非奏効時点又はその後のフォローアップ時点で検出された変異と定義した。

治療後に検出された耐性変異

RAP に含まれる日本人 GT1患者の321例中、治療非奏効となった患者は非常に少なく、7例のみであった。7例全例が再燃であり、ブレークスルーやリバウンド（治療中の非奏効）に合致した患者はいなかった。

治療後の変異の解析は、治療非奏効時点及びその後の経過観察期間中のいずれかの時点で NS3 及び NS5A 領域のシークエンス結果が得られている患者を対象とし、7例全例で実施された[表 2.7.3-32][表 2.7.3-33]。

評価対象とした耐性変異について、ポピュレーションシークエンスによる解析の結果、NS3領域の耐性変異が治療後に検出された患者は1例もいなかった一方、NS5A 領域の変異は7例すべての患者で検出された[表 2.7.3-32][表 2.7.3-33]。特に、NS5A 領域の Y93H は7例全例で検出され、そのうち4例で L31M の変異も検出された。L31M はレプリコンアッセイでエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えることが確認されている。治療後に新たな耐性変異が検出された患者は7例中6例であった。治療後に検出された新たな耐性変異のうち、最も多くみられた変異は Y93H であり、6例で検出された。ベースライン時点に Y93H がみとめられた患者3例と L31M がみとめられた患者1例は、治療後も当該変異が検出された。

耐性変異の持続性

パート1の62例全例が24週までの経過観察期間を完了したため、そのうち治療非奏効（再燃）となった1例については治療後に検出された耐性変異の持続性が確認されている。当該患者では、再燃が確認された投与終了後12週時点に検出された変異が投与終了後24週時点でも持続していた。

Confidential

表 2.7.3-32　058 試験（パート 1 及びパート 2）　治療非奏効例における治療後に検出された NS3 領域の耐性変異［評価資料］

Population	Virologic Failurers [X/Y]	No. of Subjects with Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs		Post-Baseline NS3 RAVs (No. Subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs Not Detected [n] (n/m %)	NS3 RAVs Detected [n] (n/m %)	
Overall	7/321 (2.2%)	7	7 (100.0%)	0 (0.0%)	
By Genotype and Subtype					
GT1a	0/5 (0.0%)	0	--	--	
GT1b	7/316 (2.2%)	7	7 (100.0%)	0 (0.0%)	
By Prior Treatment History					
Naive	2/198 (1.0%)	2	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Intolerant	2/20 (10.0%)	2	2 (100.0%)	0 (0.0%)	
Relapse	1/50 (2.0%)	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Breakthrough	0/11 (0.0%)	0	--	--	
Partial responder	1/17 (5.9%)	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
Null responder	1/25 (4.0%)	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
By Fibrosis Stage					
Non-cirrhotic	6/286 (2.1%)	6	6 (100.0%)	0 (0.0%)	
Cirrhotic	1/35 (2.9%)	1	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
By Dose of Grazoprevir					
50 mg	0/31 (0.0%)	0	--	--	
100 mg	7/290 (2.4%)	7	7 (100.0%)	0 (0.0%)	

X = 耐性解析集団（RAP）のうち治療非奏効となった患者数
Y = RAP に含まれる患者数
m = RAP のうちシークエンス結果が得られた患者数
n = 治療後に特定の耐性変異（RAVs）が検出された患者数
評価対象として特定した NS3領域の耐性変異：036A, 036G, 036L, 036M, 036I, 054A, 054C, 054G, 054S, 055A, 055I, 056H, 080K, 080R, 107I, 122A, 122G, 122R, I132V, 155*, 156S, 156T, 156V, 156F, 156G, 158I, 168*, 170A, 170F , 170T, 170V, 175L. アスタリスク（*）は該当するアミノ酸部位で検出されたすべての変異（シークエンスの結果、野生型と異なるアミノ酸が検出された場合）を評価対象としたことを示す

Confidential

表 2.7.3-33　058 試験（パート 1 及びパート 2）　治療非奏効例における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異［評価資料］

Population	Virologic Failurers [X/Y]	No. of Subjects with Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs		Post-Baseline NS5A RAVs (No. Subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs Not Detected [n] (n/m %)	NS5A RAVs Detected [n] (n/m %)	
Overall	7/321 (2.2%)	7	0 (0.0%)	7 (100.0%)	L31M (4), Y93H (7)
By Genotype and Subtype					
GT1a	0/5 (0.0%)	0	--	--	
GT1b	7/316 (2.2%)	7	0 (0.0%)	7 (100.0%)	L31M (4), Y93H (7)
By Prior Treatment History					
Naive	2/198 (1.0%)	2	0 (0.0%)	2 (100.0%)	L31M (1), Y93H (2)
Intolerant	2/20 (10.0%)	2	0 (0.0%)	2 (100.0%)	L31M (1), Y93H (2)
Relapse	1/50 (2.0%)	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	L31M (1), Y93H (1)
Breakthrough	0/11 (0.0%)	0	--	--	
Partial responder	1/17 (5.9%)	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	L31M (1), Y93H (1)
Null responder	1/25 (4.0%)	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	Y93H (1)
By Fibrosis Stage					
Non-cirrhotic	6/286 (2.1%)	6	0 (0.0%)	6 (100.0%)	L31M (4), Y93H (6)
Cirrhotic	1/35 (2.9%)	1	0 (0.0%)	1 (100.0%)	Y93H (1)
By Dose of Grazoprevir					
50 mg	0/31 (0.0%)	0	--	--	
100 mg	7/290 (2.4%)	7	0 (0.0%)	7 (100.0%)	L31M (4), Y93H (7)

X = 耐性解析集団（RAP）のうち治療非奏効となった患者数
Y = RAP に含まれる患者数
m = RAP のうちシークエンス結果が得られた患者数
n = 治療後に特定の耐性変異（RAVs）が検出された患者数
評価対象として特定した NS5A 領域の耐性変異：028T, 028V, 028A, 028G, 030E, 030H, 030R, 030G, 030K, 030L, 030D, 031M, 031V,031F, 058D, 093C, 093H, 093N, 093S.

Confidential

2.7.3.5.2.2　海外併合解析［参考資料］

海外第Ⅱ相試験3試験（035試験、047試験及び048試験）及び海外第Ⅲ相試験4試験（052試験、060試験、061試験及び068試験）で測定された薬剤耐性変異の結果を用いて、海外併合解析を実施した。本解析は、NS3領域及び NS5A 領域のベースライン耐性変異がグラゾプレビル及びエルバスビルの有効性に与える影響の確認、及び、非奏効となった患者で治療後に検出された RAVs の検出率、変異の種類及びその持続性の確認のために実施された。なお、海外試験の併合解析結果の詳細は付録2 [2.7.3.8 項]に示す。

2.7.3.5.2.2.1　耐性解析集団

本項に記載する海外試験における耐性解析対象集団（RAP）は、未治療例の有効性併合解析対象集団（Treatment-Naïve Pooled Efficacy Population；以下、TN-PEP）及び既治療例の有効性併合解析対象集団（Treatment-Experienced Pooled Efficacy Population；以下、TE-PEP）のうち、SVR_{12}に達した患者又は治療非奏効の基準に合致した患者を含む集団と定義した。国内試験結果と同様に、RAP には治療非奏効以外の理由により治験薬の投与を中止した患者は含まれない。TN-PEP 及び TE-PEP に含まれる海外試験及び RAP に関する詳細は[2.7.3.8.1 項]に示す。

2.7.3.5.2.2.2　RAVs の解析法（海外併合解析）

解析法の詳細は[2.7.3.8.2 項]に示す。ベースライン時のシークエンス情報を確認するため、すべての患者より治験薬投与前に血漿検体を採取した。さらに、治療非奏効の基準に合致した患者については、非奏効確認時及びその後の経過観察期の来院において血漿検体を追加採取した。なお、耐性検査の手技上の観点から、HCV RNA 量が1000 IU/mL 超の検体をシークエンス検査の実施対象とした。

採取した患者の血漿検体中の HCV NS3/4A 領域及び NS5A 領域の遺伝子を、RT-PCR で増幅した後にポピュレーションシークエンスを実施した。本測定ではウイルス変異のうち25%を超える表現型の変異株の検出が可能である。NS3阻害剤又は NS5A 阻害剤に対する耐性を示すことが知られている変異に注目し、解析した。

グラゾプレビルへの影響については、レプリコンアッセイの結果 GT1a の変異株でグラゾプレビルの有効性に対して野生株との比較で5倍を超える感受性低下を獲得し得る耐性変異（56H、155G、155T、155W、156G、156T、156V、156L、168A、168G、168T、168V、168L、168I、168F、168Y、168E、168H、168K 及び168R）に注目し、解析した結果を要約する。また、エルバスビルへの影響については、レプリコンアッセイの結果 GT1a の変異株でエルバスビルの有効性に対して野生株との比較で5倍を超える感受性低下を獲得し得る耐性変異（M/L28T/A、Q/R30E/H/R/G/K/L/D、L31M/V/F、H58D 及び Y93C/H）に注目し、解析した結果を要約する。

Confidential

2.7.3.5.2.2.3　海外併合解析結果［参考資料］

2.7.3.5.2.2.3.1　NS3領域のベースライン耐性変異及びその影響についての要約

未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）

未治療例の併合解析集団（TN-PEP）に含まれるGT1患者のうち、3分の1程度の患者でNS3領域のベースライン耐性変異が検出された。SVR_{12}率は、GT1a患者では、ベースライン時にNS3領域の耐性変異が検出された患者で96.4%（240/249例）、検出されなかった患者で94.1%（224/238例）であった。GT1b 患者では、検出された患者で97.3%（36/37例）、検出されなかった患者で98.8%（240/243例）であった。GT1患者のうち、GT1b患者と比較してGT1a患者でNS3領域のベースライン耐性変異が多く検出されたが、いずれもNS3領域のベースライン変異が有効性に与える影響はないことが示唆された。

シメプレビルとPEG-IFN及びリバビリンの併用療法を受けたGT1a患者における有効性の低下が知られているQ80K変異は、GT1a患者の35.5%（173/487例）で確認されたが、96.0%（166/173例）がSVR_{12}を達成し、有効性への影響はなかった。なお、Q80K変異やQ80R変異はin vitroでもグラゾプレビルへの感受性低下は確認されていない。詳細は[2.7.3.8.3.1 項]及び[2.7.3.8.3.2 項]に示す。

既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）

既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）では、NS3領域のベースライン耐性変異は高頻度で検出されたが、グラゾプレビルの感受性低下への影響が限られている、又はないことが確認されている変異が多く、有効性への影響はなかった。詳細は[2.7.3.8.4.1 項]及び[2.7.3.8.4.2 項]に示す。

2.7.3.5.2.2.3.2　NS5A領域のベースライン耐性変異及びその影響についての要約

未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）

NS3領域のベースライン耐性変異と比較してNS5A領域のベースライン耐性変異が検出されたGT1患者は少なく、11.7%（91/775例）で確認され、エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異が検出された患者は8.6%（67/775例）であった。GT1a患者では、NS5A領域のベースライン耐性変異（特にエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異）の有効性への影響が示唆された。GT1a患者において、ベースライン耐性変異がみられなかったGT1a患者のSVR_{12}率が98.4%であったのに対して、感受性低下が5倍以下のベースライン耐性変異がみられた患者のSVR_{12}率が87.0%、さらに感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた患者のSVR_{12}率は55.2%であったことから、in vitroでエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異は、有効性低下の要因と考えられた。感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた患者は、GT1a患者の5.9%（29/491例）にすぎなかったが、GT1a患者における治療非奏効例の56.5%（13/23例）を占めていた。この影響はベースライン時のHCV RNA量が800,000 IU/mL

Confidential

を超える GT1a 患者（TN-PEP に含まれる GT1a 患者の5.3%のみ）で顕著であった。また、GT1b 患者では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者の SVR_{12}率は97.4%（38/39例）、検出されなかった患者では98.8%（239/242例）であり、NS5A 領域のベースライン耐性変異による有効性への大きな影響はないと考えられた。詳細は[2.7.3.8.3.3 項]及び[2.7.3.8.3.4 項]に示す。

既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）

未治療例と同様、in vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えることが示されている NS5A 領域のベースライン耐性変異は、GT1a 患者では有効性への影響が示唆された。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出された患者の割合は GT1a 患者のうち7.8%（26/334例）のみであったにもかかわらず、TE-PEP の GT1a 患者の治療非奏効全体のうち76.5%（13/17例）を占めていた。一方 TE-PEP のうち GT1b 患者では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された患者の SVR_{12}率は86.1%（31/36例）であり、検出されなかった患者では100%（223/223例）であった。詳細は[2.7.3.8.4.3 項]及び[2.7.3.8.4.4 項]に示す。

2.7.3.5.2.2.3.3　治療後に検出された耐性変異の解析

治療後に新たに検出された耐性変異

海外併合解析の未治療例及び既治療例いずれも、HCV GT ごとに違いはあったものの、治療非奏効となった患者では、治療後、NS3領域及び NS5A 領域の新たな耐性変異が共通して検出された。特に、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域の耐性変異は、非奏効となった GT1b 患者［未治療例では検出されず（0/3例）、既治療例では20%（1/5例）で検出］に比べて非奏効となった GT1a 患者［未治療例の71.4%（15/21例）、既治療例の75.0%（12/16例）で検出］でより多く検出された。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域の耐性変異が治療後に検出された患者の割合は、非奏効となった GT1a 患者［未治療例の66.7%（14/21例）、既治療例の87.5%（14/16例）］と非奏効となった GT1b 患者［未治療例の66.7%（2/3例）、既治療例の80.0%（4/5例）］で同様であった。詳細は[2.7.3.8.3.5 項]及び[2.7.3.8.4.5 項]に示す。

耐性変異の持続性

治療後に新たに検出された NS3領域の耐性変異の持続性は低く、ほとんどの患者で時間の経過に従ってポピュレーションシークエンスでは検出されなくなった。GT1a 患者で経過観察期12週以降の解析結果が得られていた患者は限られていたが、新たに検出された NS3領域の156位の耐性変異は17日（中央値）程度で野生型に戻ることが確認された。56位、168位の変異も時間の経過とともに減弱することが確認された。すなわち、56位の変異が新たに検出された3例全例、168位の変異が新たに検出された6例中4例で、経過観察期24週時にはこれらの変異はポピュレーションシークエンスで検出されなくなった。GT1b の非奏効患者でも、同様の結果が示された。

グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与で治療非奏効となった患者で、治療後に新たに検出

Confidential

されたNS5A領域の耐性変異は、NS3領域の変異と異なり長期間持続した。GT1a患者のうち治療後に新たなNS5A領域（28、30、31、58又は93位）の耐性変異が1つ以上検出された患者で、経過観察期12週時点でこれらの耐性変異が検出されなかった患者は5%のみであり、GT1bの非奏効患者でも同様であった。詳細は[2.7.3.8.5 項]に示す。

2.7.3.6　結論

- GT1の日本人C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者に対するグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの1日1回12週間併用投与のSVR_{12}率は96%を超え、高い有効性が示された。治療非奏効となった患者はすべて再燃であり、治療期間中の非奏効はみられなかった。
- 性別、年齢、ベースライン時のHCV RNA量、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性、IL28B遺伝子多型、HCV GT1a又はGT1bなどの背景因子別で治療効果の差はみられず、食事の有無による臨床的に意味のある影響はないと考えられた。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）では、ベースライン時点のNS3領域の耐性変異の有無はSVR_{12}率に影響しなかった。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）では、ベースライン時点のNS5A領域の耐性変異が検出された患者でのSVR_{12}率は93.1%、検出されなかった患者では98.9%であり、最も検出頻度の高かったY93位の変異がみられた患者でも93.2%がSVR_{12}を達成した。GT1b患者のSVR_{12}率はNS5A領域の耐性変異が検出された患者で92.9%、検出されなかった患者で98.8%、GT1a患者では検出された2例及び検出されなかった3例いずれも100%がSVR_{12}を達成した。なお、058試験で組入れの少なかったGT1a患者については、海外併合解析の結果ではベースライン時点のNS5A領域の耐性変異が有効性に影響することが示唆されている。以上より、ベースライン時点のNS5A領域の耐性変異の有無はSVR_{12}率に大きな影響を及ぼさなかった。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（058試験）で治療非奏効となった患者では、治療後に新たなNS3領域の変異は検出されなかった。一方、NS5A領域では治療非奏効となった7例中6例で治療後に新たにY93H及びL31Mが検出されたことから、これらの変異がグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの併用投与の治療非奏効に関与している可能性が示唆された。
- 特別な患者集団に対する有用性を補足するために示した、HIV/HCV重複感染患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（061試験）、慢性腎臓病を有する患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（052試験）の、各々の患者集団でグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの1日1回12週間併用投与の有効性が示唆された。
- 海外第Ⅱ相試験（048試験）で、前治療のPI（boceprevir、テラプレビル又はシメプレビル）とPEG-IFN及びリバビリンの併用療法に非奏効又は不耐容であった患者に対して、グラゾプレビル100 mg、エルバスビル50 mg及びリバビリンの併用投与が有効であったこと、及び海外試験併合解析及び058試験で、ベースライン時点のNS3領域の耐性変異の有無がグ

Confidential

ラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与時の SVR_{12}率に影響しなかったことから、前治療の PI、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に無効又は不耐容の GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者に対し、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回12週間併用投与が高い有効性を示すことが期待できる。

Confidential

2.7.3.7　付録1：図表

Confidential

付録 2.7.3-1　未治療例の海外併合解析集団（TN-PEP）の患者背景

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	752		134		886	
Gender						
Male	504	(67.0)	77	(57.5)	581	(65.6)
Female	248	(33.0)	57	(42.5)	305	(34.4)
Age (Years)						
18 to 35	74	(9.8)	15	(11.2)	89	(10.0)
36 to 50	232	(30.9)	46	(34.3)	278	(31.4)
51 to 64	379	(50.4)	62	(46.3)	441	(49.8)
Over 64	67	(8.9)	11	(8.2)	78	(8.8)
Mean	51.6		49.9		51.3	
SD	10.6		11.0		10.7	
Median	53.0		52.0		52.0	
Range	20 to 82		20 to 75		20 to 82	
Race						
American Indian Or Alaska Native	8	(1.1)	0	(0.0)	8	(0.9)
Asian	70	(9.3)	4	(3.0)	74	(8.4)
Black Or African American	154	(20.5)	10	(7.5)	164	(18.5)
Multiple	13	(1.7)	0	(0.0)	13	(1.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
White	505	(67.2)	120	(89.6)	625	(70.5)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	62	(8.2)	11	(8.2)	73	(8.2)
Not Hispanic Or Latino	671	(89.2)	119	(88.8)	790	(89.2)
Not Reported	16	(2.1)	3	(2.2)	19	(2.1)
Unknown	3	(0.4)	1	(0.7)	4	(0.5)
IL28B Genotype						
CC	240	(31.9)	38	(28.4)	278	(31.4)
Non-CC	508	(67.6)	96	(71.6)	604	(68.2)
Unknown	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.5)
HCV Genotype						
1a	426	(56.6)	77	(57.5)	503	(56.8)
1b	252	(33.5)	40	(29.9)	292	(33.0)
1-Other	3	(0.4)	3	(2.2)	6	(0.7)
4a	23	(3.1)	6	(4.5)	29	(3.3)
4d	29	(3.9)	3	(2.2)	32	(3.6)
4-Other	4	(0.5)	1	(0.7)	5	(0.6)

Confidential

付録 2.7.3-1　未治療例の海外併合解析集団（TN-PEP）の患者背景（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HCV Genotype						
6a	6	(0.8)	1	(0.7)	7	(0.8)
6-Other	9	(1.2)	3	(2.2)	12	(1.4)
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
<=2,000,000 IU/mL	442	(58.8)	60	(44.8)	502	(56.7)
>2,000,000 IU/mL	310	(41.2)	74	(55.2)	384	(43.3)
Subjects with data	752		134		886	
Mean	2852411		5029500		3181678	
SD	4858442		5932392		5092003	
Baseline Platelets (10[3]/microL)						
<100 10[3]/microL	52	(6.9)	4	(3.0)	56	(6.3)
>=100 10[3]/microL	698	(92.8)	130	(97.0)	828	(93.5)
Unknown	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
Subjects with data	750		134		884	
Mean	194.0		200.8		195.0	
SD	65.0		65.0		65.0	
Baseline Alanine Aminotransferase ALT (IU/L)						
Subjects with data	752		134		886	
Mean	71.0		81.8		72.7	
SD	59.5		79.7		63.0	
Baseline Serum Albumin (gm/dL)						
<3.5 gm/dL	13	(1.7)	0	(0.0)	13	(1.5)
>=3.5 gm/dL	739	(98.3)	134	(100.0)	873	(98.5)
Subjects with data	752		134		886	
Mean	4.33		4.34		4.33	
SD	0.37		0.30		0.36	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2])						
<30 kg/m[2]	631	(83.9)	114	(85.1)	745	(84.1)
>=30 kg/m[2]	121	(16.1)	20	(14.9)	141	(15.9)
<30 kg/m[2] - Male	427	(56.8)	69	(51.5)	496	(56.0)
<30 kg/m[2] - Female	204	(27.1)	45	(33.6)	249	(28.1)
>=30 kg/m[2] - Male	77	(10.2)	8	(6.0)	85	(9.6)
>=30 kg/m[2] - Female	44	(5.9)	12	(9.0)	56	(6.3)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Male						

Confidential

付録 2.7.3-1　未治療例の海外併合解析集団（TN-PEP）の患者背景（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Male						
Subjects with data	504		77		581	
Mean	26.11		24.91		25.95	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Female						
Subjects with data	248		57		305	
Mean	25.47		26.01		25.57	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Overall						
Subjects with data	752		134		886	
Mean	25.90		25.38		25.82	
SD	4.88		5.62		5.00	
Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	613	(81.5)	103	(76.9)	716	(80.8)
Cirrhotic	138	(18.4)	31	(23.1)	169	(19.1)
Unknown	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Hepatic Fibrosis Stage						
Metavir F0 to F2	522	(69.4)	94	(70.1)	616	(69.5)
Metavir F3	79	(10.5)	9	(6.7)	88	(9.9)
Metavir F4	138	(18.4)	31	(23.1)	169	(19.1)
No evidence of cirrhosis by biomarker	12	(1.6)	0	(0.0)	12	(1.4)
Unknown	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-Infected	504	(67.0)	105	(78.4)	609	(68.7)
HCV/HIV Co-Infected	248	(33.0)	29	(21.6)	277	(31.3)

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.1.3: 5172P052] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3-2　既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）の患者背景

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	159		215		137		139		650	
Gender										
Male	104	(65.4)	138	(64.2)	87	(63.5)	80	(57.6)	409	(62.9)
Female	55	(34.6)	77	(35.8)	50	(36.5)	59	(42.4)	241	(37.1)
Age (Years)										
18 to 35	8	(5.0)	9	(4.2)	7	(5.1)	6	(4.3)	30	(4.6)
36 to 50	24	(15.1)	47	(21.9)	32	(23.4)	32	(23.0)	135	(20.8)
51 to 64	108	(67.9)	134	(62.3)	77	(56.2)	81	(58.3)	400	(61.5)
Over 64	19	(11.9)	25	(11.6)	21	(15.3)	20	(14.4)	85	(13.1)
Mean	55.6		54.6		54.8		55.3		55.0	
SD	9.4		8.9		10.4		9.9		9.5	
Median	57.0		55.0		56.0		57.0		56.0	
Range	25 to 76		23 to 75		18 to 77		19 to 77		18 to 77	
Race										
Asian	17	(10.7)	10	(4.7)	23	(16.8)	11	(7.9)	61	(9.4)
Black Or African American	33	(20.8)	27	(12.6)	11	(8.0)	17	(12.2)	88	(13.5)
Multiple	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(1.5)	3	(2.2)	7	(1.1)
White	108	(67.9)	177	(82.3)	101	(73.7)	108	(77.7)	494	(76.0)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	11	(6.9)	23	(10.7)	11	(8.0)	9	(6.5)	54	(8.3)
Not Hispanic Or Latino	146	(91.8)	185	(86.0)	126	(92.0)	128	(92.1)	585	(90.0)
Not Reported	1	(0.6)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	5	(0.8)

Confidential

付録 2.7.3-2　既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）の患者背景（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity										
Unknown	1	(0.6)	4	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.7)	6	(0.9)
IL28B Genotype										
CC	27	(17.0)	18	(8.4)	29	(21.2)	21	(15.1)	95	(14.6)
Non-CC	131	(82.4)	195	(90.7)	108	(78.8)	118	(84.9)	552	(84.9)
Unknown	1	(0.6)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
HCV Genotype										
1a	93	(58.5)	108	(50.2)	65	(47.4)	77	(55.4)	343	(52.8)
1b	56	(35.2)	92	(42.8)	63	(46.0)	50	(36.0)	261	(40.2)
1-Other	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(0.5)
4a	4	(2.5)	7	(3.3)	3	(2.2)	4	(2.9)	18	(2.8)
4d	4	(2.5)	5	(2.3)	2	(1.5)	4	(2.9)	15	(2.3)
4-Other	1	(0.6)	3	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)
6a	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	2	(1.4)	5	(0.8)
6-Other	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
Baseline HCV RNA (IU/mL)										
<=2,000,000 IU/mL	73	(45.9)	110	(51.2)	51	(37.2)	65	(46.8)	299	(46.0)
>2,000,000 IU/mL	86	(54.1)	105	(48.8)	86	(62.8)	74	(53.2)	351	(54.0)
Subjects with data	159		215		137		139		650	
Mean	4243977		3237201		4622641		4376516		4019120	
SD	5176504		4377934		5479953		5422402		5070251	

Confidential

付録 2.7.3-2　既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）の患者背景（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Platelets (10[3]/microL)										
<100 10[3]/microL	17	(10.7)	26	(12.1)	15	(10.9)	11	(7.9)	69	(10.6)
>=100 10[3]/microL	142	(89.3)	188	(87.4)	122	(89.1)	128	(92.1)	580	(89.2)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Subjects with data	159		214		137		139		649	
Mean	178.6		172.1		176.8		176.4		175.6	
SD	64.1		58.0		66.2		69.6		63.8	
Baseline Alanine Aminotransferase ALT (IU/L)										
Subjects with data	159		215		137		139		650	
Mean	66.4		78.3		82.2		73.1		75.1	
SD	46.3		56.7		60.2		41.9		52.4	
Baseline Serum Albumin (gm/dL)										
<3.5 gm/dL	2	(1.3)	6	(2.8)	1	(0.7)	8	(5.8)	17	(2.6)
>=3.5 gm/dL	157	(98.7)	209	(97.2)	136	(99.3)	131	(94.2)	633	(97.4)
Subjects with data	159		215		137		139		650	
Mean	4.28		4.32		4.32		4.20		4.28	
SD	0.35		0.33		0.31		0.40		0.35	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2])										
<30 kg/m[2]	122	(76.7)	146	(67.9)	110	(80.3)	110	(79.1)	488	(75.1)
>=30 kg/m[2]	37	(23.3)	69	(32.1)	26	(19.0)	29	(20.9)	161	(24.8)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

付録 2.7.3-2　既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）の患者背景（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2])										
<30 kg/m[2] - Male	81	(50.9)	94	(43.7)	71	(51.8)	67	(48.2)	313	(48.2)
<30 kg/m[2] - Female	41	(25.8)	52	(24.2)	39	(28.5)	43	(30.9)	175	(26.9)
>=30 kg/m[2] - Male	23	(14.5)	44	(20.5)	16	(11.7)	13	(9.4)	96	(14.8)
>=30 kg/m[2] - Female	14	(8.8)	25	(11.6)	10	(7.3)	16	(11.5)	65	(10.0)
Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Male										
Subjects with data	104		138		87		80		409	
Mean	27.39		27.87		26.49		27.27		27.34	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Female										
Subjects with data	55		77		49		59		240	
Mean	27.14		27.80		26.31		27.38		27.24	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Overall										
Subjects with data	159		215		136		139		649	
Mean	27.31		27.84		26.42		27.31		27.30	
SD	5.17		5.05		3.97		4.86		4.85	
Cirrhosis Status										
Non-Cirrhotic	105	(66.0)	134	(62.3)	88	(64.2)	90	(64.7)	417	(64.2)
Cirrhotic	54	(34.0)	81	(37.7)	49	(35.8)	49	(35.3)	233	(35.8)
Hepatic Fibrosis Stage										

Confidential

付録 2.7.3-2　既治療例の海外併合解析集団（TE-PEP）の患者背景（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatic Fibrosis Stage										
Metavir F0 to F2	78	(49.1)	110	(51.2)	71	(51.8)	69	(49.6)	328	(50.5)
Metavir F3	24	(15.1)	24	(11.2)	17	(12.4)	21	(15.1)	86	(13.2)
Metavir F4	54	(34.0)	81	(37.7)	49	(35.8)	49	(35.3)	233	(35.8)
No evidence of cirrhosis by biomarker	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)
Prior Treatment Response										
Null Responder	87	(54.7)	76	(35.3)	78	(56.9)	76	(54.7)	317	(48.8)
Nonresponder	0	(0.0)	16	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(2.5)
Partial Responder	23	(14.5)	22	(10.2)	21	(15.3)	23	(16.5)	89	(13.7)
Breakthrough	0	(0.0)	24	(11.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	24	(3.7)
Relapser	47	(29.6)	64	(29.8)	38	(27.7)	40	(28.8)	189	(29.1)
Other	2	(1.3)	13	(6.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(2.3)
HIV Co-Infection Status										
HCV Mono-Infected	153	(96.2)	210	(97.7)	131	(95.6)	135	(97.1)	629	(96.8)
HCV/HIV Co-Infected	6	(3.8)	5	(2.3)	6	(4.4)	4	(2.9)	21	(3.2)

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.3: 5172P052] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.3-3　未治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別）

	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	716		169		885	
Gender						
Male	467	(65.2)	113	(66.9)	580	(65.5)
Female	249	(34.8)	56	(33.1)	305	(34.5)
Age (Years)						
18 to 35	87	(12.2)	2	(1.2)	89	(10.1)
36 to 50	235	(32.8)	42	(24.9)	277	(31.3)
51 to 64	341	(47.6)	100	(59.2)	441	(49.8)
Over 64	53	(7.4)	25	(14.8)	78	(8.8)
Mean	50.2		55.8		51.3	
SD	11.0		8.1		10.7	
Median	52.0		56.0		52.0	
Range	20 to 80		32 to 82		20 to 82	
Race						
American Indian Or Alaska Native	5	(0.7)	3	(1.8)	8	(0.9)
Asian	56	(7.8)	17	(10.1)	73	(8.2)
Black Or African American	148	(20.7)	16	(9.5)	164	(18.5)
Multiple	11	(1.5)	2	(1.2)	13	(1.5)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
White	494	(69.0)	131	(77.5)	625	(70.6)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	62	(8.7)	11	(6.5)	73	(8.2)
Not Hispanic Or Latino	636	(88.8)	153	(90.5)	789	(89.2)
Not Reported	16	(2.2)	3	(1.8)	19	(2.1)
Unknown	2	(0.3)	2	(1.2)	4	(0.5)
IL28B Genotype						
CC	214	(29.9)	63	(37.3)	277	(31.3)
Non-CC	498	(69.6)	106	(62.7)	604	(68.2)
Unknown	4	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)
HCV Genotype						
1a	407	(56.8)	96	(56.8)	503	(56.8)
1b	228	(31.8)	64	(37.9)	292	(33.0)
1-Other	3	(0.4)	3	(1.8)	6	(0.7)
4a	27	(3.8)	2	(1.2)	29	(3.3)
4d	28	(3.9)	4	(2.4)	32	(3.6)
4-Other	5	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.6)
6a	6	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.7)

Confidential

付録 2.7.3-3　未治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別）（続き）

	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HCV Genotype						
6-Other	12	(1.7)	0	(0.0)	12	(1.4)
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
<=2,000,000 IU/mL	416	(58.1)	86	(50.9)	502	(56.7)
>2,000,000 IU/mL	300	(41.9)	83	(49.1)	383	(43.3)
Subjects with data	716		169		885	
Mean	3109612		3480251		3180389	
SD	5228042		4488046		5094738	
Baseline Platelets (10[3]/microL)						
<100 10[3]/microL	16	(2.2)	40	(23.7)	56	(6.3)
>=100 10[3]/microL	699	(97.6)	128	(75.7)	827	(93.4)
Unknown	1	(0.1)	1	(0.6)	2	(0.2)
Subjects with data	715		168		883	
Mean	207.6		140.9		194.9	
SD	59.9		57.5		65.0	
Baseline Alanine Aminotransferase ALT (IU/L)						
Subjects with data	716		169		885	
Mean	65.3		102.4		72.4	
SD	58.6		69.5		62.5	
Baseline Serum Albumin (gm/dL)						
<3.5 gm/dL	4	(0.6)	9	(5.3)	13	(1.5)
>=3.5 gm/dL	712	(99.4)	160	(94.7)	872	(98.5)
Subjects with data	716		169		885	
Mean	4.38		4.16		4.34	
SD	0.34		0.41		0.36	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2])						
<30 kg/m[2]	609	(85.1)	135	(79.9)	744	(84.1)
>=30 kg/m[2]	107	(14.9)	34	(20.1)	141	(15.9)
<30 kg/m[2] - Male	402	(56.1)	93	(55.0)	495	(55.9)
<30 kg/m[2] - Female	207	(28.9)	42	(24.9)	249	(28.1)
>=30 kg/m[2] - Male	65	(9.1)	20	(11.8)	85	(9.6)
>=30 kg/m[2] - Female	42	(5.9)	14	(8.3)	56	(6.3)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Male						
Subjects with data	467		113		580	
Mean	25.80		26.56		25.95	

Confidential

付録 2.7.3-3　未治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別）（続き）

	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Female						
Subjects with data	249		56		305	
Mean	25.35		26.59		25.57	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Overall						
Subjects with data	716		169		885	
Mean	25.64		26.57		25.82	
SD	5.06		4.68		5.00	
Hepatic Fibrosis Stage						
Metavir F0 to F2	616	(86.0)	0	(0.0)	616	(69.6)
Metavir F3	88	(12.3)	0	(0.0)	88	(9.9)
Metavir F4	0	(0.0)	169	(100.0)	169	(19.1)
No evidence of cirrhosis by biomarker	12	(1.7)	0	(0.0)	12	(1.4)
HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-Infected	474	(66.2)	134	(79.3)	608	(68.7)
HCV/HIV Co-Infected	242	(33.8)	35	(20.7)	277	(31.3)
One subject (AN 109787 from Protocol 047) is excluded because cirrhosis status could not be determined.						

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.1.3: 5172P052] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3-4　既治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別）

	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	417		233		650	
Gender						
Male	258	(61.9)	151	(64.8)	409	(62.9)
Female	159	(38.1)	82	(35.2)	241	(37.1)
Age (Years)						
18 to 35	26	(6.2)	4	(1.7)	30	(4.6)
36 to 50	97	(23.3)	38	(16.3)	135	(20.8)
51 to 64	246	(59.0)	154	(66.1)	400	(61.5)
Over 64	48	(11.5)	37	(15.9)	85	(13.1)
Mean	54.1		56.6		55.0	
SD	10.0		8.5		9.5	
Median	56.0		57.0		56.0	
Range	18 to 77		19 to 76		18 to 77	
Race						
Asian	42	(10.1)	19	(8.2)	61	(9.4)
Black Or African American	67	(16.1)	21	(9.0)	88	(13.5)
Multiple	7	(1.7)	0	(0.0)	7	(1.1)
White	301	(72.2)	193	(82.8)	494	(76.0)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	33	(7.9)	21	(9.0)	54	(8.3)
Not Hispanic Or Latino	376	(90.2)	209	(89.7)	585	(90.0)
Not Reported	4	(1.0)	1	(0.4)	5	(0.8)
Unknown	4	(1.0)	2	(0.9)	6	(0.9)
IL28B Genotype						
CC	63	(15.1)	32	(13.7)	95	(14.6)
Non-CC	352	(84.4)	200	(85.8)	552	(84.9)
Unknown	2	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.5)
HCV Genotype						
1a	220	(52.8)	123	(52.8)	343	(52.8)
1b	173	(41.5)	88	(37.8)	261	(40.2)
1-Other	1	(0.2)	2	(0.9)	3	(0.5)
4a	8	(1.9)	10	(4.3)	18	(2.8)
4d	10	(2.4)	5	(2.1)	15	(2.3)
4-Other	2	(0.5)	2	(0.9)	4	(0.6)
6a	2	(0.5)	3	(1.3)	5	(0.8)
6-Other	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
<=2,000,000 IU/mL	180	(43.2)	119	(51.1)	299	(46.0)

Confidential

付録 2.7.3-4　既治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別）（続き）

	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline HCV RNA (IU/mL)						
>2,000,000 IU/mL	237	(56.8)	114	(48.9)	351	(54.0)
Subjects with data	417		233		650	
Mean	4491318		3174027		4019120	
SD	5712911		3503453		5070251	
Baseline Platelets (10[3]/microL)						
<100 10[3]/microL	8	(1.9)	61	(26.2)	69	(10.6)
>=100 10[3]/microL	409	(98.1)	171	(73.4)	580	(89.2)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
Subjects with data	417		232		649	
Mean	197.7		135.8		175.6	
SD	55.1		58.9		63.8	
Baseline Alanine Aminotransferase ALT (IU/L)						
Subjects with data	417		233		650	
Mean	61.9		98.9		75.1	
SD	41.3		61.3		52.4	
Baseline Serum Albumin (gm/dL)						
<3.5 gm/dL	1	(0.2)	16	(6.9)	17	(2.6)
>=3.5 gm/dL	416	(99.8)	217	(93.1)	633	(97.4)
Subjects with data	417		233		650	
Mean	4.38		4.12		4.28	
SD	0.30		0.38		0.35	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2])						
<30 kg/m[2]	323	(77.5)	165	(70.8)	488	(75.1)
>=30 kg/m[2]	93	(22.3)	68	(29.2)	161	(24.8)
Unknown	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
<30 kg/m[2] - Male	200	(48.0)	113	(48.5)	313	(48.2)
<30 kg/m[2] - Female	123	(29.5)	52	(22.3)	175	(26.9)
>=30 kg/m[2] - Male	58	(13.9)	38	(16.3)	96	(14.8)
>=30 kg/m[2] - Female	35	(8.4)	30	(12.9)	65	(10.0)
Unknown	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Male						
Subjects with data	258		151		409	
Mean	27.02		27.87		27.34	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Female						

Confidential

付録 2.7.3-4　既治療例の海外併合解析集団の患者背景（肝硬変の有無別）（続き）

	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Female						
Subjects with data	158		82		240	
Mean	26.59		28.49		27.24	
Baseline Body Mass Index (kg/m[2]) - Overall						
Subjects with data	416		233		649	
Mean	26.86		28.09		27.30	
SD	4.61		5.17		4.85	
Hepatic Fibrosis Stage						
Metavir F0 to F2	328	(78.7)	0	(0.0)	328	(50.5)
Metavir F3	86	(20.6)	0	(0.0)	86	(13.2)
Metavir F4	0	(0.0)	233	(100.0)	233	(35.8)
No evidence of cirrhosis by biomarker	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.5)
Prior Treatment Response						
Null Responder	197	(47.2)	120	(51.5)	317	(48.8)
Nonresponder	9	(2.2)	7	(3.0)	16	(2.5)
Partial Responder	59	(14.1)	30	(12.9)	89	(13.7)
Breakthrough	11	(2.6)	13	(5.6)	24	(3.7)
Relapser	130	(31.2)	59	(25.3)	189	(29.1)
Other	11	(2.6)	4	(1.7)	15	(2.3)
HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-Infected	401	(96.2)	228	(97.9)	629	(96.8)
HCV/HIV Co-Infected	16	(3.8)	5	(2.1)	21	(3.2)

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.3: 5172P052] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.3-5　058 試験パート 1　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
Week 1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	2.08 (0.77)	-4.15 (0.56)	-4.00	-5.40 to -3.10
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	1.77 (0.67)	-4.48 (0.57)	-4.40	-5.40 to -3.40
Week 2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	1.09 (0.69)	-5.15 (0.67)	-5.10	-6.70 to -3.20
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.83 (0.66)	-5.42 (0.64)	-5.30	-6.60 to -4.20
Week 3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.40 (0.66)	-5.84 (0.76)	-6.20	-6.90 to -3.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.41 (0.57)	-5.84 (0.60)	-6.00	-6.80 to -4.60
Week 4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.25 (0.47)	-5.99 (0.64)	-6.20	-7.00 to -4.20
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.18 (0.41)	-6.07 (0.59)	-6.10	-7.10 to -4.60
Week 6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.07 (0.27)	-6.17 (0.48)	-6.20	-7.00 to -5.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.47)	-6.30	-7.10 to -4.80
Week 8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.00 (0.00)	-6.24 (0.46)	-6.20	-7.00 to -5.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.47)	-6.30	-7.10 to -4.80
Week 10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.00 (0.00)	-6.24 (0.46)	-6.20	-7.00 to -5.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.47)	-6.30	-7.10 to -4.80
Week 12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.00 (0.00)	-6.24 (0.46)	-6.20	-7.00 to -5.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.47)	-6.30	-7.10 to -4.80
Follow-up Week 4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.00 (0.00)	-6.24 (0.46)	-6.20	-7.00 to -5.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.47)	-6.30	-7.10 to -4.80
Follow-up Week 12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.00 (0.00)	-6.24 (0.46)	-6.20	-7.00 to -5.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.22 (1.24)	-6.03 (1.26)	-6.30	-7.10 to 0.30
Follow-up Week 24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	6.24 (0.46)	0.04 (0.20)	-6.20 (0.53)	-6.20	-7.00 to -4.70
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	6.25 (0.47)	0.21 (1.15)	-6.05 (1.18)	-6.30	-7.10 to -0.20

1.The baseline value is the HCV RNA value in log10 on week 0 (day 1).
2.The following will be done to substitute for the values below the LLoQ or the LLoD:
(1) values below the LLoQ but above the LLoD will be imputed with the LLoQ minus 0.1 (e.g., if the LLoQ is 1.2 Log IU/mL, the value of 1.1 will be used)
(2) values below the LLoD will be imputed with the value of 0 Log IU/mL.

Confidential

付録 2.7.3-6　058 試験パート 2　非肝硬変患者（実薬群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
Week 1						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	6.24 (0.49)	1.99 (0.70)	-4.25 (0.55)	-4.20	-5.80 to -2.70
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	6.27 (0.50)	6.23 (0.54)	-0.04 (0.28)	0.00	-0.80 to 0.60
Week 2						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	6.24 (0.49)	1.09 (0.76)	-5.15 (0.68)	-5.20	-6.90 to -2.90
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	6.27 (0.50)	6.25 (0.55)	-0.02 (0.27)	0.00	-1.40 to 0.60
Week 4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	225	6.24 (0.49)	0.33 (0.53)	-5.91 (0.63)	-6.00	-7.20 to -4.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	73	6.27 (0.50)	6.24 (0.54)	-0.03 (0.27)	0.00	-1.20 to 0.60
Week 6						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	217	6.23 (0.49)	0.09 (0.32)	-6.14 (0.54)	-6.20	-7.10 to -4.30
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	69	6.28 (0.51)	6.21 (0.55)	-0.07 (0.27)	0.00	-1.50 to 0.50
Week 8						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	221	6.25 (0.48)	0.01 (0.10)	-6.24 (0.49)	-6.30	-7.20 to -4.80
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	6.28 (0.49)	6.27 (0.52)	-0.02 (0.30)	0.00	-1.60 to 0.70
Week 10						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	222	6.24 (0.49)	0.01 (0.12)	-6.23 (0.50)	-6.30	-7.20 to -4.70
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	6.28 (0.49)	6.22 (0.49)	-0.07 (0.26)	-0.05	-0.80 to 0.50
Week 12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	6.24 (0.49)	0.01 (0.10)	-6.23 (0.51)	-6.30	-7.20 to -4.20
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	6.28 (0.49)	6.28 (0.46)	-0.00 (0.26)	0.00	-0.70 to 0.70
EOT						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	6.24 (0.49)	0.02 (0.16)	-6.22 (0.53)	-6.30	-7.20 to -4.20

Confidential

付録 2.7.3-6　058 試験パート 2　非肝硬変患者（実薬群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	6.27 (0.50)	6.28 (0.47)	0.01 (0.26)	0.00	-0.70 to 0.70
Follow-up Week 4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	6.24 (0.49)	0.07 (0.62)	-6.17 (0.80)	-6.30	-7.20 to 0.40
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	6.27 (0.50)	6.21 (0.54)	-0.06 (0.33)	0.00	-1.60 to 0.50
Follow-up Week 12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	6.24 (0.49)	0.18 (1.02)	-6.06 (1.11)	-6.30	-7.20 to 0.50
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	0	NA	NA	NA	NA	NA

1.The baseline value is the HCV RNA value in log10 on week 0 (day 1).
2.The following will be done to substitute for the values below the LLoQ or the LLoD:
(1) values below the LLoQ but above the LLoD will be imputed with the LLoQ minus 0.1 (e.g., if the LLoQ is 1.2 Log IU/mL, the value of 1.1 will be used)
(2) values below the LLoD will be imputed with the value of 0 Log IU/mL.

Confidential

付録 2.7.3-7　058 試験パート 2（肝硬変群）　ベースラインからの HCV RNA 変化量の推移

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
Week 1						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	2.12 (0.65)	-4.13 (0.41)	-4.10	-5.00 to -3.40
Week 2						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	1.29 (0.66)	-4.95 (0.67)	-4.90	-6.70 to -4.00
Week 3						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.63 (0.66)	-5.61 (0.56)	-5.60	-6.80 to -4.40
Week 4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.40 (0.57)	-5.85 (0.63)	-5.70	-6.90 to -4.00
Week 6						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.09 (0.31)	-6.15 (0.56)	-6.30	-6.90 to -5.10
Week 8						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	34	6.23 (0.54)	0.03 (0.19)	-6.20 (0.57)	-6.40	-7.10 to -5.10
Week 10						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.55)	-6.40	-7.10 to -5.10
Week 12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.55)	-6.40	-7.10 to -5.10
EOT						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.00 (0.00)	-6.25 (0.55)	-6.40	-7.10 to -5.10
Follow-up Week 4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.05 (0.27)	-6.20 (0.60)	-6.40	-7.10 to -4.70
Follow-up Week 12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	6.25 (0.55)	0.16 (0.93)	-6.09 (1.07)	-6.40	-7.10 to -0.80

1.The baseline value is the HCV RNA value in log10 on week 0 (day 1).
2.The following will be done to substitute for the values below the LLoQ or the LLoD:
(1) values below the LLoQ but above the LLoD will be imputed with the LLoQ minus 0.1 (e.g., if the LLoQ is 1.2 Log IU/mL, the value of 1.1 will be used)
(2) values below the LLoD will be imputed with the value of 0 Log IU/mL.

Confidential

2.7.3.8　付録2：薬剤耐性　海外併合解析の詳細［参考資料］

2.7.3.8.1　耐性解析対象集団（海外併合解析）

本項に記載する海外試験における耐性解析対象集団（RAP）は、未治療例の有効性併合解析対象集団（Treatment-Naïve Pooled Efficacy Population : TN-PEP）及び既治療例の有効性併合解析対象集団（Treatment-Experienced Pooled Efficacy Population : TE-PEP）のうち、SVR_{12}に達した患者又は治療非奏効の基準に合致した患者を含む集団と定義した。国内試験結果と同様に、RAP には治療非奏効以外の理由により治験薬の投与を中止した患者は含まれない。TN-PEP 及び TE-PEP に含まれる海外試験の一覧を[表 2.7.3-4]及び[表 2.7.3-5]に示す。ベースライン時の RAVs 評価はベースライン時のシークエンス結果が得られたすべての患者を対象とし、治験薬投与開始以降の RAVs 解析対象は、ベースライン時及び非奏効時以降のシークエンス結果が共に得られている患者とした。海外試験の RAP に関する詳細は[付録 2.7.3.8-1]及び[付録 2.7.3.8-2]に示す。

Confidential

付録 2.7.3.8-1　　耐性解析対象集団（RAP）の内訳（TN-PEP）

	GT1a	GT1b	GT1-other	GT4	GT6
Subjects in FAS	503	292	6	66	19
Subjects Excluded from the RAP	10	8	0	1	0
D/C due to an adverse event	1	0	0	0	0
D/C due to admin reason	6	8	0	1	0
Outside visit window	3	0	0	0	0
Subjects in the RAP	493	284	6	65	19
Analysis of BL RAVs					
Subjects with Sequences for NS3 Available	487	280	3	64	18
Subjects with Sequences for NS3 Not Available	6	4	3	1	1
Subjects with Sequences for NS5A Available	491	281	3	64	18
Subjects With Sequences for NS5A Not Available	2	3	3	1	1
Analysis of RAVs at VF					
Subjects Achieved SVR_{12}	470	280	5	64	15
Subjects with Virologic Failure	23	4	1	1	4
Subjects with VF; Post-baseline Sequences Available	21	3	0	1	4
NS3 Sequences Available	21	3	0	1	4
NS5A Sequences Available	21	3	0	1	4
Subjects with VF; Post-baseline Sequences Not Available	2	1	1	0	0
NS3 Sequences Not Available	2	1	1	0	0
NS5A Sequences Not Available	2	1	1	0	0

Confidential

付録 2.7.3.8-2　　耐性解析対象集団（RAP）の内訳（TE-PEP）

	GT1a	GT1b	GT1-other	GT4	GT6
Subjects in FAS	343	261	3	37	6
Subjects Excluded from the RAP					
D/C due to an adverse event	2	0	0	1	0
D/C due to admin reason	5	1	0	0	0
Subjects in the RAP	336	260	3	36	6
Analysis of BL RAVs					
Subjects with Sequences for NS3 Available	335	258	1	36	4
Subjects with Sequences for NS3 Not Available	1	2	2	0	2
Subjects with Sequences for NS5A Available	334	259	1	36	4
Subjects With Sequences for NS5A Not Available	2	1	2	0	2
Analysis of RAVs at VF					
Subjects Achieved SVR_{12}	319	255	3	32	5
Subjects with Virologic Failure	17	5	0	4	1
Subjects with VF; Post-baseline Sequences Available	16	5	0	4	0
NS3 Sequences Available	16	5	0	4	0
NS5A Sequences Available	16	5	0	4	0
Subjects with VF; Post-baseline Sequences Not Available	1	0	0	0	1
NS3 Sequences Not Available	1	0	0	0	1
NS5A Sequences Not Available	1	0	0	0	1

2.7.3.8.2　　耐性変異（RAVs）の解析法（海外併合解析）

ベースライン時のシークエンス情報を確認するため、すべての患者より治験薬投与前に血漿検体を採取した。さらに、治療非奏効の基準に合致した患者については、非奏効確認時及びその後の経過観察期の来院において血漿検体を追加採取した。なお、耐性検査の手技上の観点から、HCV RNA 量が1000 IU/mL 超の検体をシークエンス検査の実施対象とした。

採取した血漿検体中の HCV NS3/4A 領域及び NS5A 領域の遺伝子を、RT-PCR で増幅した後にポピュレーションシークエンスを実施した。本測定ではウイルス変異のうち25%を超える表現型の変異株の検出が可能である。

各遺伝子領域で特定したアミノ酸部位及び変異は、以下のとおりとした。

<u>NS3/4A 領域</u>

ベースライン時に確認された NS3/4A 領域の耐性変異が有効性に及ぼす影響について検討するため、HCV プロテアーゼ阻害剤に起因して耐性が生じやすいことが知られているアミノ酸変異を特定し、解析した。評価対象としたアミノ酸部位は、NS3/4A 領域のうち NS3領域の36、54、55、

Confidential

56、80、107、122、132、155、156、158、168、170及び175位における変異とし、特に V36A/G/L/M/I、T54A/C/G/S、V55A/I、Y56H、Q80K/R、V107I、122A/G/R、I132V、R155X*、A156S/T/V/F/G、V158I、D168X*、I/V170A/F/T/V 及び M175L に注目した。これらの部位の変異はプロテアーゼ阻害剤によって耐性を獲得することが知られているが、グラゾプレビルに対する影響は限定的なものが多い。

さらに海外併合解析では、評価対象の変異のうち、レプリコンアッセイの結果、GT1a 又は GT1b のいずれかの変異株でグラゾプレビルの有効性に対して野生株との比較で5倍を超える感受性低下を獲得し得る耐性変異（56H、155G、155T、155W、156G、156T、156V、156L、168A、168G、168T、168V、168L、168I、168F、168Y、168E、168H、168K 及び168R）に注目し、解析した。

注記（*）：　X は該当するアミノ酸部位で検出されたすべての変異（シークエンスの結果、野生型と異なるアミノ酸が検出された場合）を評価対象としたことを示す

<u>NS5A 領域</u>

ベースライン時に確認された NS5A 領域の耐性変異が有効性に及ぼす影響について検討するため、NS5A 阻害剤に起因して耐性が生じやすいことが知られているアミノ酸変異を特定し、解析した。評価対象としたアミノ酸部位は国内058試験解析及び海外併合解析で同一であり、NS5A 領域のアミノ酸部位のうち28、30、31、58及び93位における変異とし、特に GT1a 患者では M28T/V/A/G、Q30E/H/R/G/K/L/D、L31M/V/F、H58D 及び Y93C/H/N/S、GT1b 患者では L28T/V/A、R30E/H/G/K/L/D、L31M/V/F、P58D 及び Y93C/H/N/S に注目した。

さらに海外併合解析では、評価対象の変異のうち、レプリコンアッセイの結果 GT1a の変異株でエルバスビルの有効性に対して野生株との比較で5倍を超える感受性低下を獲得し得る耐性変異（M/L28T/A、Q/R30E/H/R/G/K/L/D、L31M/V/F、H58D 及び Y93C/H）に注目し、解析した。

2.7.3.8.3　未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）

2.7.3.8.3.1　未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）における NS3領域のベースライン耐性変異

TN-PEP のうち、GT1患者で確認された NS3領域のベースライン耐性変異を[付録 2.7.3.8-3]に示す。770例中287例（37.3%）の GT1患者において、プロテアーゼ阻害剤への耐性に関連し得る NS3領域の変異がベースラインで検出された。最も高頻度（患者の5%超）にみられた NS3領域のベースライン耐性変異は、Q80K（175/770例、22.7%）と S122G（54/770例、7.0%）であった。グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異を有する患者は非常に少なく（4/770例、0.5%）、その全例が D168E の耐性変異を有する GT1b 患者であった。

Confidential

付録 2.7.3.8-3　　未治療例の有効性併合解析集団における NS3 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Subjects	Sequences Available	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR	
	N	m	x	x/m (%)	y	y/m (%)	z	z/m (%)
Overall GT1 in RAP	783	770	483	62.7	283	36.8	4	0.5
HCV Genotype								
1a	493	487	238	48.9	249	51.1	0	0.0
1b	284	280	243	86.8	33	11.8	4	1.4
1-Other	6	3	2	66.7	1	33.3	0	0.0
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	621	610	396	64.9	212	34.8	2	0.3
Cirrhotic	162	160	87	54.4	71	44.4	2	1.3
IL28B Genotype								
CC	242	236	123	52.1	110	46.6	3	1.3
Non-CC	539	532	359	67.5	172	32.3	1	0.2
Unknown	2	2	1	50.0	1	50.0	0	0.0
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	438	430	273	63.5	155	36.0	2	0.5
>2,000,000 IU/mL	345	340	210	61.8	128	37.6	2	0.6
HIV Status								
HCV Mono-Infected	541	531	336	63.3	192	36.2	3	0.6
HCV/HIV Co-Infected	242	239	147	61.5	91	38.1	1	0.4
Treatment Regimen								
GZR with EBR	666	654	403	61.6	247	37.8	4	0.6
GZR with EBR + RBV	117	116	80	69.0	36	31.0	0	0.0

N = Number of subjects in RAP with HC V genotype 1
m = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS3 sequencing

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

GT1a 患者と GT1b 患者の比較

ベースライン時点の NS3領域の耐性変異は、GT1b 患者（37/280例、13.2%）と比較して GT1a 患者（249/487例、51.1%）で多く確認された。GT1a 患者では、NS3領域のベースライン耐性変異は GT1の RAP 全体におけるものとほぼ同様であり、Q80K 及び S122G がそれぞれ35.5%（173/487例）及び7.0%（34/487例）にみられた。GT1a 患者のベースラインでは、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域の耐性変異は検出されなかった。GT1b 患者では、5%超の頻度でみられた NS3領域のベースライン耐性変異は S122G のみであり、7.1%（20/280例）で検出された。

Confidential

GT1b 患者では、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域のベースライン耐性変異として D168E のみが4例にみられた。

シメプレビルと PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法を受けた GT1a 患者における有効性の低下が知られている Q80K 変異については、GT1a 患者では487例中173例（35.5%）、GT1b 患者では280例中2例（0.7%）で検出された。In vitro では、Q80K 変異によってグラゾプレビルへの感受性は5倍以下の低下を認めた。

サブグループ間の比較

非肝硬変患者（214/610例、35.1%）と比較して、肝硬変患者（73/160例、45.6%）で NS3領域のベースライン耐性変異が10%超高い頻度で検出された。同様に、IL28B がマイナー（non-CC）であった患者（173/532例、32.5%）と比較して、メジャー（CC）であった患者（113/236例、47.9%）では NS3領域のベースライン耐性変異が10%超高い頻度で検出された。他のサブグループでは NS3領域のベースライン耐性変異の検出率に大きな差はなかった。

2.7.3.8.3.2　NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響

TN-PEP の RAP 全体及び主要なサブグループごとに、NS3領域のベースライン耐性変異が SVR_{12} に及ぼす影響を[付録 2.7.3.8-4]に示す。NS3領域のベースライン耐性変異が検出された GT1患者では287例中277例（96.5%）、ベースライン耐性変異が検出されなかった GT1患者では483例中466例（96.5%）が SVR_{12}を達成し、NS3領域のベースライン耐性変異の有無は有効性に影響しないことが示された。ベースライン時点にグラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異が検出された GT1患者4例は、全例が SVR_{12}を達成した。

GT1a 患者と GT1b 患者の比較でも、NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響に大きな違いはなかった。GT1a 患者では、NS3領域のベースライン耐性変異が検出されなかった患者（94.1%）と比較して、当該耐性変異がみられた患者（96.4%）ではわずかに SVR_{12}率が高かった。

その他のサブグループ間では、NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響に大きな違いはなかった。

シメプレビルと PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法を受けた GT1a 患者における有効性の低下が知られている Q80K 変異は、GT1a 患者では487例中173例（35.5%）にみられた。In vitro では、Q80K 又は Q80R 変異によるグラゾプレビルへの感受性の低下はみられなかった。ベースライン時点で Q80K 変異がみられた GT1患者173例中166例（96.0%）が SVR_{12}を達成した。一方、ベースライン時点でQ80K変異が検出されなかったGT1患者314例中298例（94.9%）が SVR_{12}を達成した。ベースラインにおける Q80K 変異は治療効果に影響しないことが示された。

GT1a 患者では、肝硬変の有無別で、NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響に差はなかった。NS3領域のベースライン耐性変異が検出された GT1a 患者のうち、肝硬変を有する95例中91例（95.8%）が SVR_{12}を達成し、非肝硬変の392例中373例（95.2%）が SVR_{12}を達成した[付録 2.7.3.8-5]。

Confidential

同様に、GT1b 患者においても、肝硬変の有無別で、NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響に差はなかった。NS3領域のベースライン耐性変異が検出された GT1b 患者のうち、肝硬変を有する64例全例（100%）が SVR_{12}を達成し、非肝硬変の216例中212例（98.1%）が SVR_{12}を達成した[付録 2.7.3.8-6]。

付録 2.7.3.8-4　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	483	466 (96.5)	283	273 (96.5)	4	4 (100.0)	770	743 (96.5)
HCV Genotype								
1a	238	224 (94.1)	249	240 (96.4)	0	0	487	464 (95.3)
1b	243	240 (98.8)	33	32 (97.0)	4	4 (100.0)	280	276 (98.6)
1-Other	2	2 (100.0)	1	1 (100.0)	0	0	3	3 (100.0)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	396	380 (96.0)	212	205 (96.7)	2	2 (100.0)	610	587 (96.2)
Cirrhotic	87	86 (98.9)	71	68 (95.8)	2	2 (100.0)	160	156 (97.5)
IL28B Genotype								
CC	123	120 (97.6)	110	104 (94.5)	3	3 (100.0)	236	227 (96.2)
Non-CC	359	345 (96.1)	172	168 (97.7)	1	1 (100.0)	532	514 (96.6)
Unknown	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)	0	0	2	2 (100.0)
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	273	266 (97.4)	155	151 (97.4)	2	2 (100.0)	430	419 (97.4)
>2,000,000 IU/mL	210	200 (95.2)	128	122 (95.3)	2	2 (100.0)	340	324 (95.3)
HIV Status								
HCV Mono-Infected	336	325 (96.7)	192	185 (96.4)	3	3 (100.0)	531	513 (96.6)
HCV/HIV Co-Infected	147	141 (95.9)	91	88 (96.7)	1	1 (100.0)	239	230 (96.2)
Treatment Regimen								
GZR with EBR	403	389 (96.5)	247	240 (97.2)	4	4 (100.0)	654	633 (96.8)
GZR with EBR + RBV	80	77 (96.3)	36	33 (91.7)	0	0	116	110 (94.8)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS3 sequencing.
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3.8-5　　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の Q80K 変異、肝硬変及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	238	224 (94.1)	249	240 (96.4)	487	464 (95.3)
Q80K Variant Status						
With Q80K variant	0	0	173	166 (96.0)	173	166 (96.0)
Without Q80K variant	238	224 (94.1)	76	74 (97.4)	314	298 (94.9)
Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	200	187 (93.5)	192	186 (96.9)	392	373 (95.2)
Cirrhotic	38	37 (97.4)	57	54 (94.7)	95	91 (95.8)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1a with baseline NS3 sequencing
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

付録 2.7.3.8-6　　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	243	240 (98.8)	33	32 (97.0)	4	4 (100.0)	280	276 (98.6)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	194	191 (98.5)	20	19 (95.0)	2	2 (100.0)	216	212 (98.1)
Cirrhotic	49	49 (100.0)	13	13 (100.0)	2	2 (100.0)	64	64 (100.0)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1b with baseline NS3 sequencing.
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

NS3領域のベースライン耐性変異とその影響についての要約（TN-PEP）

NS3領域のベースライン耐性変異は高頻度に検出されたが、そのほとんどが in vitro においてはグラゾプレビルに対する phenotypic な影響は限られている、又はないものであった。また、これ

Confidential

らのベースライン耐性変異による、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有効性に明確な影響はみられなかった。少数例においてグラゾプレビルへの感受性を大きく低下（野生株に対して5倍を超える低下）させる NS3領域のベースライン耐性変異がみられたが、これらのベースライン耐性変異の SVR_{12}の達成に対する大きな影響はみられなかった。また、NS3領域のベースライン耐性変異は治療非奏効に対する有意な予測因子ではないことが多変量ロジスティック回帰分析により確認された。

2.7.3.8.3.3　未治療例の有効性併合解析集団（TN-PEP）における NS5A 領域のベースライン耐性変異

TN-PEP のうち、GT1の患者で確認された NS5A 領域のベースライン耐性変異を[付録 2.7.3.8-7]に示す。NS5A 阻害剤への耐性に関連し得るベースライン耐性変異は全体的に少なく、GT1患者では775例中91例（11.7%）で NS5A 領域の耐性変異がベースライン時に1つ以上検出された。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異は、775例中67例（8.6%）にみられた。NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率は、リバビリンを含むレジメンと含まないレジメンを投与された患者において同様であった。subgenotype に共通する NS5A 領域のベースライン耐性変異は、M28V（27/775例、3.5%）、L31M（27/775例、3.5%）及び Y93H（25/775例、3.2%）であった。M28V を除くこれらの耐性変異はエルバスビルに対して5倍を超える感受性低下を引き起こすものであった。

Confidential

付録 2.7.3.8-7　　未治療例の有効性併合解析集団における NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Subjects	Sequences Available	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR	
	N	m	x	x/m (%)	y	y/m (%)	z	z/m (%)
Overall GT1 in RAP	783	775	684	88.3	24	3.1	67	8.6
HCV Genotype								
1a	493	491	439	89.4	23	4.7	29	5.9
1b	284	281	242	86.1	1	0.4	38	13.5
1-Other	6	3	3	100.0	0	0.0	0	0.0
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	621	616	543	88.1	19	3.1	54	8.8
Cirrhotic	162	159	141	88.7	5	3.1	13	8.2
IL28B Genotype								
CC	242	238	209	87.8	9	3.8	20	8.4
Non-CC	539	535	473	88.4	15	2.8	47	8.8
Unknown	2	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	438	435	387	89.0	14	3.2	34	7.8
>2,000,000 IU/mL	345	340	297	87.4	10	2.9	33	9.7
HIV Status								
HCV Mono-Infected	541	536	464	86.6	16	3.0	56	10.4
HCV/HIV Co-Infected	242	239	220	92.1	8	3.3	11	4.6
Treatment Regimen								
GZR with EBR	666	660	584	88.5	22	3.3	54	8.2
GZR with EBR + RBV	117	115	100	87.0	2	1.7	13	11.3

N = Number of subjects in RAP with HC V genotype 1
m = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS5A sequencing

Data Source: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

GT1a 患者と GT1b 患者の比較

NS5A 領域のベースライン耐性変異は、GT1b 患者（39/281例、13.9%）と比較して GT1a 患者（52/491例、10.6%）でわずかに検出率が低かった。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異は、GT1b 患者（13.5%）よりも GT1a 患者（5.9%）で検出率が低かった。これらの NS5A 領域の耐性変異のうち、M28V は GT1a 患者においてのみ検出され、Y93H 及び L31M は GT1b 患者でより高頻度にみられた。

Confidential

サブグループ間の比較

肝硬変の有無、IL28B がメジャー（CC）の患者とマイナー（non-CC）の患者、ベースラインの HCV RNA 量が高値の患者と低値の患者、並びに HIV との重複感染の有無別で、NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率に大きな差はなかった[付録 2.7.3.8-7]。

2.7.3.8.3.4　NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性への影響

NS5A 領域のベースライン耐性変異は、775例中91例（11.7%）で検出された。このうち、ベースライン耐性変異が検出されなかった患者では684例中674例（98.5%）が SVR_{12}を達成し、ベースライン耐性変異が検出された患者では91例中74例（81.3%）が SVR_{12}を達成した。In vitro においてエルバスビルへの感受性低下が5倍以下となるベースライン耐性変異がみられた患者では、24例中21例（87.5%）が SVR_{12}を達成した。一方、in vitro においてエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた患者では、67例中53例（79.1%）が SVR_{12}を達成した[付録 2.7.3.8-8]。

NS5A 領域のベースライン耐性変異と有効性との関連はサブグループごとに異なっていた。GT1a 患者では、491例中52例（10.5%）でベースライン耐性変異が検出され、ベースライン時点で NS5A 耐性変異が検出されなかった患者（432/439例、98.4%）と比較して、耐性変異がみられた患者では52例中36例（69.2%）が SVR_{12}を達成した。In vitro においてエルバスビルへの感受性低下が5倍以下となるベースライン耐性変異を有する GT1a 患者では23例中20例（87.0%）が SVR_{12}を達成し、感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出された GT1a 患者では29例中16例（55.2%）が SVR_{12}を達成した。このことから、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有効性に大きな影響を与える NS5A 領域の耐性変異は、in vitro においてエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異であると考えられた。

一方、GT1b 患者では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出されなかった患者（239/242例、98.8%）と比較して、当該耐性変異がみられた患者では39例中38例（97.4%）が SVR_{12}を達成した。エルバスビルへの感受性低下が5倍以下となるベースライン耐性変異が検出された GT1b 患者では100%（1例のみ）が SVR_{12}を達成し、感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異を有する GT1b 患者では97.4%（37/38例）が SVR_{12}を達成した。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異の SVR_{12}への影響は、ベースライン HCV RNA 量が2,000,000 IU/mL を超えるか否かによって、差がみられた。GT1a 患者に限られるが、800,000 IU/mL を境界とした場合、感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異の有効性への影響はより大きく、SVR_{12}の達成率は以下のとおりであった。

- TN-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 超であり、かつ感受性低下が5倍を超えるベースライン NS5A 耐性変異が検出された GT1a 患者の26例中13例（50.0%）
- TN-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 以下であるが、

Confidential

感受性低下が5倍を超えるベースライン NS5A 耐性変異が検出された GT1a 患者の3例全例（100%）

- TN-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 超であるが NS5A 耐性変異がみられない GT1a 患者の310例中304例（98.1%）
- TN-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 以下であり、かつ NS5A 耐性変異がみられない GT1a 患者の129例中128例（99.2%）

特にエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン耐性変異は、IL28B がマイナー（non-CC）の患者と比較してメジャー（CC）の患者に対する影響が大きかった。GT1 患者においては、他の主要なサブグループでは NS5A 領域のベースライン耐性変異による有効性への影響に大きな差はなかった。肝硬変の有無別の解析では、NS5A 領域のベースライン耐性変異による有効性への影響に差はほとんどなく、[付録 2.7.3.8-9]に示すように、GT1a 患者における肝硬変合併患者と非肝硬変患者では SVR_{12}率は類似していた［それぞれ、377/396例（95.2%）、91/95例（95.8%）］。

しかしながら、エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた GT1a 患者では、肝硬変の有無にかかわらず有効性は低下した。

GT1b 患者では、エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた患者での有効性は、肝硬変の有無にかかわらず類似していた［それぞれ、6例全例（100%）、31/32例（96.9%）］[付録 2.7.3.8-10]。

Confidential

付録 2.7.3.8-8未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	684	674 (98.5)	24	21 (87.5)	67	53 (79.1)	775	748 (96.5)
HCV Genotype								
1a	439	432 (98.4)	23	20 (87.0)	29	16 (55.2)	491	468 (95.3)
1b	242	239 (98.8)	1	1 (100.0)	38	37 (97.4)	281	277 (98.6)
1-Other	3	3 (100.0)	0	0	0	0	3	3 (100.0)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	543	534 (98.3)	19	16 (84.2)	54	43 (79.6)	616	593 (96.3)
Cirrhotic	141	140 (99.3)	5	5 (100.0)	13	10 (76.9)	159	155 (97.5)
IL28B Genotype								
CC	209	208 (99.5)	9	9 (100.0)	20	12 (60.0)	238	229 (96.2)
Non-CC	473	464 (98.1)	15	12 (80.0)	47	41 (87.2)	535	517 (96.6)
Unknown	2	2 (100.0)	0	0	0	0	2	2 (100.0)
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	387	381 (98.4)	14	13 (92.9)	34	30 (88.2)	435	424 (97.5)
>2,000,000 IU/mL	297	293 (98.7)	10	8 (80.0)	33	23 (69.7)	340	324 (95.3)
HIV Status								
HCV Mono-Infected	464	459 (98.9)	16	15 (93.8)	56	44 (78.6)	536	518 (96.6)
HCV/HIV Co-Infected	220	215 (97.7)	8	6 (75.0)	11	9 (81.8)	239	230 (96.2)
Treatment Regimen								
GZR with EBR	584	576 (98.6)	22	19 (86.4)	54	44 (81.5)	660	639 (96.8)
GZR with EBR + RBV	100	98 (98.0)	2	2 (100.0)	13	9 (69.2)	115	109 (94.8)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS5A sequencing
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3.8-9未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	439	432 (98.4)	23	20 (87.0)	29	16 (55.2)	491	468 (95.3)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	356	350 (98.3)	18	15 (83.3)	22	12 (54.5)	396	377 (95.2)
Cirrhotic	83	82 (98.8)	5	5 (100.0)	7	4 (57.1)	95	91 (95.8)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1a with baseline NS5A sequencing
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

付録 2.7.3.8-10　未治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	242	239 (98.8)	1	1 (100.0)	38	37 (97.4)	281	277 (98.6)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	185	182 (98.4)	1	1 (100.0)	32	31 (96.9)	218	214 (98.2)
Cirrhotic	57	57 (100.0)	0	0	6	6 (100.0)	63	63 (100.0)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1b with baseline NS5A sequencing.
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

NS5A 領域のベースライン耐性変異とその影響についての要約（TN-PEP）

GT1a 患者において、ベースライン耐性変異がみられなかった患者の SVR_{12}率が98.4%であったのに対して、感受性低下が5倍以下のベースライン耐性変異がみられた患者の SVR_{12}率が87.0%、さらに感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた患者の SVR_{12}率は55.2%であっ

Confidential

たことから、in vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異は、有効性の低下の要因と考えられた。感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた患者は、GT1a 患者の5.9%（29/491例）にすぎなかったが、GT1a 患者における治療非奏効例の56.5%（13/23例）を占めていた。

2.7.3.8.3.5　治療後に検出された耐性変異の解析（TE-PEP）

治療後に検出された NS3領域の耐性変異（TN-PEP）

治療非奏効となった GT1患者において、治療後に検出された耐性変異の検出率と種類を[付録 2.7.3.8-11]に示す。変異型レプリコンでプロテアーゼ阻害剤やグラゾプレビルに対して in vitro で感受性の低下がみられた耐性変異に着目し、36、54、55、56、80、107、122、132、155、156、158、168、170及び175番のアミノ酸部位を投与後の変異の解析対象として選択した。

RAP においては、GT1a 患者の治療非奏効率は4.7%（23/493例）であった。治療非奏効であった GT1a 患者のうち、ベースライン時点と投与後のシークエンス結果が共に得られている21例中6例（28.6%）では、NS3領域に治療後に新たに検出された耐性変異はなかった。治療後に NS3領域の耐性変異が検出された15例（71.4%）全例では、in vitro においてグラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異（Y56H、A156SG/T 及び D168A/G/V/Y）を含む変異がみられた。これらの15例では、NS3領域のベースライン耐性変異は検出されていなかった[付録 2.7.3.8-12]。

RAP においては、GT1b 患者の治療非奏効例は3例であった（3/284例、1.1%）。治療後に検出された NS3領域における耐性変異がみられたのは1例のみであり、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍以下の2種の耐性変異（Y56F 及び V107I）が検出された。主要なサブグループでは、患者数は限られていたものの、肝硬変を有する患者（4/4例、100%）では非肝硬変患者（11/20例、55%）よりも検出率が高かった。リバビリン併用の有無を含む他のサブグループでは、治療非奏効となった患者の治療後に検出された NS3領域の耐性変異の検出頻度に差はなかった。

Confidential

付録 2.7.3.8-11　未治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS3 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS3 RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs not Detected [n], (n/m)	NS3 RAVs with ≤5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	NS3 RAVs with >5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	
Overall	27/783 (3.4%)	24	8 (33.3%)	1 (4.2%)	15 (62.5%)	V36M (3), Y56F (1), Y56H (3), V107I (1), A156G (1), A156T (3), D168A (9), D168G (1), D168V (1), D168Y (1)
By Genotype and Subtypes						
GT1a	23/493 (4.7%)	21	6 (28.6%)	0	15 (71.4%)	V36M (3), Y56H (3), A156G (1), A156T (3), D168A (9), D168G (1), D168V (1), D168Y (1)
GT1b	3/284 (1.1%)	3	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	Y56F (1), V107I (1)
GT1-other	1/6 (16.7%)	0	0	0	0	n/a
By Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	22/621 (3.5%)	20	8 (40.0%)	1 (5.0%)	11 (55.0%)	V36M (2), Y56F (1), Y56H (2), V107I (1), A156T (2), D168A (8), D168V (1)
Cirrhotic	5/162 (3.1%)	4	0	0	4 (100%)	V36M (1), Y56H (1), A156G (1), A156T (1), D168A (1), D168G (1), D168Y (1)
By HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-infected	18/541 (3.3%)	17	6 (35.3%)	0	11 (64.7%)	V36M (1), Y56H (3), A156G (1), A156T (1), D168A (7), D168G (1), D168V (1), D168Y (1)
HCV/HIV Co-Infected	9/242 (3.7%)	7	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	V36M (2), Y56F (1), V107I (1), A156T (2), D168A (2)
By Baseline HCV RNA						
<=2,000,000	11/438 (2.5%)	9	3 (33.3%)	1 (11.1%)	5 (55.6%)	V36M (1), Y56F (1), Y56H (2), V107I (1), D168A (4), D168G (1), D168V (1)
>2,000,000	16/345 (4.6%)	15	5 (33.3%)	0	10 (66.7%)	V36M (2), Y56H (1), A156G (1), A156T (3), D168A (5), D168Y (1)

Confidential

付録 2.7.3.8-11　未治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS3 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS3 RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs not Detected [n], (n/m)	NS3 RAVs with ≤5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	NS3 RAVs with >5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	
By IL28B genotype						
CC	9/242 (3.7%)	9	2 (22.2%)	0	7 (77.8%)	V36M (1), Y56H (2), A156G (1), D168A (6), D168G (1)
Non-CC	18/539 (3.3%)	15	6 (40.0%)	1 (6.7%)	8 (53.3%)	V36M (2), Y56F (1), Y56H (1), V107I (1), A156T (3), D168A (3), D168V (1), D168Y (1)
By Treatment Regimen						
GZR with EBR	21/666 (3.2%)	19	6 (31.6%)	1 (5.3%)	12 (63.2%)	V36M (3), Y56F (1), Y56H (2), V107I (1), A156T (3), D168A (8), D168G (1), D168V (1)
GZR with EBR and RBV	6/117 (5.1%)	5	2 (40.0%)	0	3 (60.0%)	Y56H (1), A156G (1), D168A (1), D168Y (1)

X= Number of virologic failures in the RAP
Y = Number of subjects who received study therapy in the RAP.
m = Number of subjects who received study therapy and had samples sequenced for RAVs.
n = Number of subjects who had the specified RAV(s) detected at post-baseline.　The following NS3 RAV(s) were selected for reporting: 036*, 054*, 055*, 056*, 080*, 107*, 122*, 132*, 155*, 156*, 158*, 168*, 170*, 175*.
# The following NS3 RAV(s) were selected for reporting based on phenotypic data in GT1a replicons: 056H, 155G, 155T, 155W, 156G, 156T, 156V, 156L, 168A, 168G, 168T, 168V, 168L, 168I, 168F, 168Y, 168E, 168H, 168K, 168R.　Amino acids shown in bold type are those that confer >5-fold potency shift to GZR.
Excluded from this analysis is one subject from Protocol 035 who had HCV with genotype 1b at baseline and HCV with genotype 2b after virologic breakthrough.
n/a = not applicable

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3.8-12　未治療例の有効性併合解析集団における GZR 又は EBR への感受性低下が 5 倍を超えるベースライン時及び治療後に検出された耐性変異の要約－耐性解析対象集団（GT1a 患者）

RAVs observed at virologic failure	NS3 RAV**	NS5A RAV**
Treatment-emergent variants only	15	5
Treatment-emergent variants in addition to pre-existing baseline RAVs	0	9
Pre-existing baseline RAVs only	0	3
No RAVs	8	6
** Only RAVs conferring > 5-fold potency shift are included in these counts.		

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異（TN-PEP）

治療非奏効となった GT1患者において、治療後に検出された耐性変異の検出率と種類を[付録 2.7.3.8-13]に示す。28、30、31、58及び93番のアミノ酸部位を投与後の変異の解析対象として選択した。

RAP において、治療非奏効であった GT1a 患者のうち、ベースライン時点と投与後のシークエンス結果が共に得られている21例中5例（23.8%）では、NS5A 領域に治療後に新たに検出された耐性変異はなかった。治療後に NS5A 領域の耐性変異が検出された16例（76.2%）のうち、in vitro においてエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異（M28A/T、Q30H/K/R、L31M/V、H58D 及び Y93H/N）を含む変異が14例で検出された。エルバスビルへの感受性低下が5倍以下の耐性変異は GT1a 患者2例でみられた。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異が検出された14例のうち、9例では治療後に新たに検出された耐性変異に加え、ベースライン時点に検出された耐性変異が治療非奏効時にも検出された[付録 2.7.3.8-12]。ベースラインに耐性変異がみられたが、治療非奏効時にその耐性変異が検出されなかった治療非奏効患者はいなかった。

RAP において、治療非奏効であった GT1b 患者は3例であった（3/284例、1.1%）。治療後、NS5A 領域の耐性変異が2例で検出され、そのいずれもエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異であった（L31F/V 及び Y93H）。

Confidential

付録 2.7.3.8-13　未治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS5A RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs not Detected [n], (n/m)	NS5A RAVs with ≤5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	NS5A RAVs with >5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	
Overall	27/783 (3.4%)	24	6 (25.0%)	2 (8.3%)	16 (66.7%)	M28A (1), M28G (2), M28T (1), Q30H (1), Q30K (1), Q30R (8), Q30Y (1), L31F (1), L31M (3), L31V (2), H58D (1), Y93H (2), Y93N (1)
By Genotype and Subtypes						
GT1a	23/493 (4.7%)	21	5 (23.8%)	2 (9.5%)	14 (66.7%)	M28A (1), M28G (2), M28T (1), Q30H (1), Q30K (1), Q30R (8), Q30Y (1), L31M (3), L31V (1), H58D (1), Y93H (1), Y93N (1)
GT1b	3/284 (1.1%)	3	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	L31F (1), L31V (1), Y93H (1)
GT1-other	1/6 (16.7%)	0	0	0	0	n/a
By Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	22/621 (3.5%)	20	5 (25.0%)	2 (10.0%)	13 (65.0%)	M28A (1), M28G (2), M28T (1), Q30H (1), Q30K (1), Q30R (6), Q30Y (1), L31F (1), L31M (1), L31V (2), H58D (1), Y93H (2), Y93N (1)
Cirrhotic	5/162 (3.1%)	4	1 (25.0%)	0	3 (75.0%)	Q30R (2), L31M (2)
By HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-infected	18/541 (3.3%)	17	4 (23.5%)	1 (5.9%)	12 (70.6%)	M28A (1), M28G (1), Q30R (6), L31F (1), L31M (3), L31V (2), Y93H (2), Y93N (1)
HCV/HIV Co-Infected	9/242 (3.7%)	7	2 (28.6%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	M28G (1), M28T (1), Q30H (1), Q30K (1), Q30R (2), Q30Y (1), H58D (1)
By Baseline HCV RNA						
<=2,000,000	11/438 (2.5%)	9	2 (22.2%)	1 (11.1%)	6 (66.7%)	M28A (1), M28G (1), Q30K (1), Q30R (2), L31M (1), L31V (2), Y93H (1), Y93N (1)
>2,000,000	16/345 (4.6%)	15	4 (26.7%)	1 (6.7%)	10 (66.7%)	M28G (1), M28T (1), Q30H (1), Q30R (6), Q30Y (1), L31F (1), L31M (2), H58D (1), Y93H (1)

Confidential

付録 2.7.3.8-13　未治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS5A RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs not Detected [n], (n/m)	NS5A RAVs with ≤5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	NS5A RAVs with >5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	
By IL28B genotype						
CC	9/242 (3.7%)	9	3 (33.3%)	0	6 (66.7%)	M28A (1), Q30R (3), L31F (1), L31V (1), Y93H (1)
Non-CC	18/539 (3.3%)	15	3 (20.0%)	2 (13.3%)	10 (66.7%)	M28G (2), M28T (1), Q30H (1), Q30K (1), Q30R (5), Q30Y (1), L31M (3), L31V (1), H58D (1), Y93H (1), Y93N (1)
By Treatment Regimen						
GZR with EBR	21/666 (3.2%)	19	3 (15.8%)	2 (10.5%)	14 (73.7%)	M28A (1), M28G (2), M28T (1), Q30H (1), Q30K (1), Q30R (8), Q30Y (1), L31F (1), L31M (2), L31V (1), H58D (1), Y93H (1), Y93N (1)
GZR with EBR and RBV	6/117 (5.1%)	5	3 (60.0%)	0	2 (40.0%)	L31M (1), L31V (1), Y93H (1)

X= Number of virologic failures in the RAP
Y = Number of subjects who received study therapy in the RAP.
m = Number of subjects who received study therapy and had samples sequenced for RAVs.
n = Number of subjects who had the specified RAV(s) detected at post-baseline.　The following NS5A RAV(s) were selected for reporting: 028*, 030*, 031*, 058*, 093*.
#The following NS5A RAV(s) were selected for reporting: 028T, 028A, 030E, 030R, 030G, 030K, 030L, 030D, 031M, 031V, 031F, 058D, 093C, 093H, 093N. Amino acids shown in bold type are those that confer >5-fold potency shift to EBR.
n/a = not applicable

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

治療後に検出された耐性変異の要約（TN-PEP）

治療非奏効となった患者では、GT のサブタイプごとに違いはあったものの、NS3領域及び NS5A 領域で治療後に新たな耐性変異が共通して検出された。GT1b 患者での治療非奏効例が少数であることから意味のある結論は得られなかったが、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域の耐性変異は、GT1b 患者（0/3例）に比べて GT1a 患者（15/21例、71.4%）で多くみられた。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える、NS5A 領域で治療後に新たに検出された耐性変異は、GT1a 患者（14/21例、66.7%）での非奏効例と GT1b 患者（2/3例、66.7%）での非奏効例で同様であった。

2.7.3.8.4　既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）

2.7.3.8.4.1　既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）における NS3領域のベースライン耐性変異

TE-PEP のうち、GT1患者で確認された NS3領域のベースライン耐性変異を[付録 2.7.3.8-14]に示す。594例中192例（32.3%）の GT1患者において、プロテアーゼ阻害剤への耐性に関連し得る NS3領域の変異がベースラインで検出された。最も高頻度（患者の5%超）にみられた NS3領域のベースライン耐性変異は、Q80K（110/594例、18.5%）と S122G（30/594例、5.1%）であった。グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出された患者は非常に少なく、594例中7例（1.2%）であった（詳細は GT1a 患者と GT1b 患者の比較を参照）。

Confidential

付録 2.7.3.8-14　既治療例の有効性併合解析集団における NS3 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Subjects	Sequences Available	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR	
	N	m	x	x/m (%)	y	y/m (%)	z	z/m (%)
Overall GT1 in RAP	599	594	402	67.7	185	31.1	7	1.2
HCV Genotype								
1a	336	335	171	51.0	162	48.4	2	0.6
1b	260	258	231	89.5	22	8.5	5	1.9
1-Other	3	1	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	388	384	270	70.3	111	28.9	3	0.8
Cirrhotic	211	210	132	62.9	74	35.2	4	1.9
IL28B Genotype								
CC	86	85	58	68.2	26	30.6	1	1.2
Non-CC	510	506	343	67.8	157	31.0	6	1.2
Unknown	3	3	1	33.3	2	66.7	0	0.0
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	269	265	177	66.8	83	31.3	5	1.9
>2,000,000 IU/mL	330	329	225	68.4	102	31.0	2	0.6
HIV Status								
HCV Mono-Infected	581	577	391	67.8	179	31.0	7	1.2
HCV/HIV Co-Infected	18	17	11	64.7	6	35.3	0	0.0
Prior Treatment Failure Status								
Prior PR Failure	518	515	357	69.3	155	30.1	3	0.6
Prior DAA Failure	79	78	44	56.4	30	38.5	4	5.1
Other	2	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0

Confidential

付録 2.7.3.8-14　既治療例の有効性併合解析集団における NS3 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

Population	Subjects	Sequences Available	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR	
	N	m	x	x/m (%)	y	y/m (%)	z	z/m (%)
Prior Treatment Response								
Null Responder	289	288	207	71.9	79	27.4	2	0.7
Nonresponder	16	16	7	43.8	8	50.0	1	6.3
Partial Responder	80	79	57	72.2	22	27.8	0	0.0
Breakthrough	24	24	9	37.5	13	54.2	2	8.3
Relapser	175	173	110	63.6	61	35.3	2	1.2
Other	15	14	12	85.7	2	14.3	0	0.0
Treatment Regimen								
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks	148	146	99	67.8	46	31.5	1	0.7
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	198	197	129	65.5	62	31.5	6	3.0
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks	127	127	94	74.0	33	26.0	0	0.0
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks	126	124	80	64.5	44	35.5	0	0.0

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1
m = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS3 sequencing

Data Source: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

GT1a 患者と GT1b 患者の比較

ベースライン時点の NS3領域の耐性変異は、GT1b 患者（27/258例、10.5%）と比較して GT1a 患者（164/335例、49.0%）で多く確認された[付録 2.7.3.8-14]。GT1a 患者では、NS3領域のベースライン耐性変異は GT1の RAP 全体とほぼ同様であり、Q80K 及び S122G がそれぞれ335例中109例（32.5%）及び335例中16例（4.8%）にみられた。グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域のベースライン耐性変異は、GT1a 患者の2例（1例は R155T、もう1例は A156T）において検出された。GT1b 患者では、5%超の頻度でみられた NS3領域のベースライン耐性変異は S122G のみであり、5.4%（14/260例）であった。GT1b 患者では、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域のベースライン耐性変異として D168E のみが5例にみられた。

シメプレビルと PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法を受けた GT1a 患者において有効性の低下が知られている Q80K 変異については、GT1a 患者では335例中109例（32.5%）であり、GT1b 患者では検出されなかった。

Confidential

サブグループ間の比較

非肝硬変患者（114/384例、29.7%）と比較して肝硬変患者（78/210例、37.1%）でNS3領域のベースライン耐性変異の検出率が高かった。L28B がメジャー（CC）の患者とマイナー（non-CC）の患者、ベースラインの HCV RNA 量が高値の患者と低値の患者、並びに HCV 単感染患者と HIV との重複感染患者において、NS3領域のベースライン耐性変異の検出率に大きな差はなかった。前治療歴としてNS3プロテアーゼ阻害剤とPEG-IFN及びリバビリンの併用療法に非奏効であった患者（34/78例、43.6%）では、NS3プロテアーゼ阻害剤を含まない PEG-IFN 及びリバビリンのみの併用療法に非奏効であった患者（158/515例、30.7%）と比較すると、NS3領域のベースライン耐性変異は高い頻度で検出された。また、前治療に対して無効又はブレークスルーであった患者では、無反応又は部分反応であった患者と比較すると、NS3領域のベースライン耐性変異が高い頻度で検出されたが、これらのサブグループでは該当例数が少数であることから、この差の意義は不明である。

2.7.3.8.4.2　NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響

TE-PEP の RAP 全体及び主要なサブグループ間で、NS3領域のベースライン耐性変異の SVR_{12} への影響を[付録 2.7.3.8-15]に要約した。ベースライン時点にグラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異を有する患者（181/192例、94.3%）では、ベースライン耐性変異が検出されなかった患者（391/402例、97.3%）に比べて、SVR_{12}率はわずかに低かった。ベースラインにおいてグラゾプレビルの感受性低下が5倍を超える耐性変異がみられた GT1患者の7例中6例（85.7%）が SVR_{12}を達成した。GT1b 患者と比較して GT1a 患者ではベースライン耐性変異が高い頻度で検出されたが、GT1b 患者と GT1a 患者でベースライン耐性変異の有効性への影響に大きな差はみられなかった。ベースライン耐性変異が検出された GT1a 患者（154/164例、93.9%）では、ベースライン耐性変異が検出されなかった GT1a 患者（164/171例、95.9%）と比較して、SVR 率はわずかに低かった。特に、SVR_{12}を達成しなかった GT1患者のうち NS3領域のベースライン耐性変異がみられた11例中9例（81.8%）で NS5A 領域のベースライン耐性変異も検出されたため、NS3領域と NS5A 領域のベースライン耐性変異によって、SVR_{12}率に差が生じるか否かの相対的な関連性の検討が困難となった。GT1患者における他の主要なサブグループ間では、ベースライン耐性変異が検出された患者と耐性変異が検出されなかった患者の間で SVR 率に同様のわずかな差があったが、耐性変異の有無に起因した影響であるかは明らかではなかった。

シメプレビルと PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法を受けた GT1a 患者において有効性の低下が知られている Q80K 変異は、GT1a 患者では335例中109例（32.5%）にみられた[付録 2.7.3.8-16]。In vitro では、Q80K 又は Q80R 変異によるグラゾプレビルへの感受性の低下はみられなかった。ベースライン時点で Q80K 変異がみられた GT1a 患者では、109例中102例（93.6%）が SVR_{12}を達成した。ベースライン時点で Q80K 変異がみられなかった GT1a 患者では、226例中216例（95.6%）が SVR_{12}を達成した。SVR_{12}を達成しなかった GT1a 患者のうち、NS3領域のベースライン耐性変

Confidential

異が検出された6例中5例で NS5A 領域のベースライン耐性変異も検出されていた。ベースラインにおける Q80K 変異と治療効果には明らかな関連性はなかった。

GT1a 患者では、肝硬変の有無別で NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響に差はなかった。NS3領域のベースライン耐性変異が検出された GT1a 患者では、肝硬変を有する63例中59例（93.7%）が SVR_{12}を達成し、非肝硬変の101例中95例（94.1%）が SVR_{12}を達成した[付録 2.7.3.8-16]。

同様に、GT1b 患者においても、例数は限られていたものの、肝硬変の有無別で NS3領域のベースライン耐性変異の有効性への影響に差はなかった。NS3領域のベースライン耐性変異が検出された GT1b 患者では、肝硬変を有する14例中13例（92.9%）が SVR_{12}を達成し、非肝硬変の13例全例（100%）が SVR_{12}を達成した[付録 2.7.3.8-17]。

Confidential

付録 2.7.3.8-15　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	402	391 (97.3)	185	175 (94.6)	7	6 (85.7)	594	572 (96.3)
HCV Genotype								
1a	171	164 (95.9)	162	153 (94.4)	2	1 (50.0)	335	318 (94.9)
1b	231	227 (98.3)	22	21 (95.5)	5	5 (100.0)	258	253 (98.1)
1-Other	0	0	1	1 (100.0)	0	0	1	1 (100.0)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	270	263 (97.4)	111	106 (95.5)	3	2 (66.7)	384	371 (96.6)
Cirrhotic	132	128 (97.0)	74	69 (93.2)	4	4 (100.0)	210	201 (95.7)
IL28B Genotype								
CC	58	56 (96.6)	26	26 (100.0)	1	1 (100.0)	85	83 (97.6)
Non-CC	343	334 (97.4)	157	147 (93.6)	6	5 (83.3)	506	486 (96.0)
Unknown	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)	0	0	3	3 (100.0)
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	177	175 (98.9)	83	79 (95.2)	5	4 (80.0)	265	258 (97.4)
>2,000,000 IU/mL	225	216 (96.0)	102	96 (94.1)	2	2 (100.0)	329	314 (95.4)
HIV Status								
HCV Mono-Infected	391	380 (97.2)	179	170 (95.0)	7	6 (85.7)	577	556 (96.4)
HCV/HIV Co-Infected	11	11 (100.0)	6	5 (83.3)	0	0	17	16 (94.1)
Prior Treatment Failure Status								
Prior PR Failure	357	347 (97.2)	155	147 (94.8)	3	3 (100.0)	515	497 (96.5)
Prior DAA Failure	44	44 (100.0)	30	28 (93.3)	4	3 (75.0)	78	75 (96.2)
Other	1	0 (0.0)	0	0	0	0	1	0 (0.0)
Prior Treatment Response								
Null Responder	207	200 (96.6)	79	74 (93.7)	2	2 (100.0)	288	276 (95.8)
Nonresponder	7	7 (100.0)	8	8 (100.0)	1	1 (100.0)	16	16 (100.0)
Partial Responder	57	55 (96.5)	22	20 (90.9)	0	0	79	75 (94.9)
Breakthrough	9	9 (100.0)	13	11 (84.6)	2	2 (100.0)	24	22 (91.7)
Relapser	110	109 (99.1)	61	60 (98.4)	2	1 (50.0)	173	170 (98.3)
Other	12	11 (91.7)	2	2 (100.0)	0	0	14	13 (92.9)

Confidential

付録 2.7.3.8-15　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR12）を達成した患者の割合の部分集団及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Treatment Regimen								
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks	99	94 (94.9)	46	42 (91.3)	1	1 (100.0)	146	137 (93.8)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	129	125 (96.9)	62	59 (95.2)	6	5 (83.3)	197	189 (95.9)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks	94	92 (97.9)	33	30 (90.9)	0	0	127	122 (96.1)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks	80	80 (100.0)	44	44 (100.0)	0	0	124	124 (100.0)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS3 sequencing.
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3.8-16　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の Q80K 変異、肝硬変及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	171	164 (95.9)	162	153 (94.4)	2	1 (50.0)	335	318 (94.9)
Q80K Variant Status								
With Q80K variant	0	0	108	102 (94.4)	1	0 (0.0)	109	102 (93.6)
Witout Q80K variant	171	164 (95.9)	54	51 (94.4)	1	1 (100.0)	226	216 (95.6)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	113	109 (96.5)	99	94 (94.9)	2	1 (50.0)	214	204 (95.3)
Cirrhotic	58	55 (94.8)	63	59 (93.7)	0	0	121	114 (94.2)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1a with baseline NS3 sequencing
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

付録 2.7.3.8-17　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS3 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者）

	Did Not Have Baseline NS3 RAVs		Had Baseline NS3 RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Had Baseline NS3 RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to GZR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	231	227 (98.3)	22	21 (95.5)	5	5 (100.0)	258	253 (98.1)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	157	154 (98.1)	12	12 (100.0)	1	1 (100.0)	170	167 (98.2)
Cirrhotic	74	73 (98.6)	10	9 (90.0)	4	4 (100.0)	88	86 (97.7)

N = Number of subjects with HCV genotype 1b with baseline NS3 sequencing.
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

NS3領域のベースライン耐性変異とその影響についての要約（TE-PEP）

NS3領域のベースライン耐性変異は高頻度に検出されていたが、そのほとんどが in vitro におい

Confidential

てはグラゾプレビルに対する phenotypic な影響は限られている、又はないものであった。また、これらのベースライン耐性変異の、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の有効性への明確な影響はみられなかった。少数例においてグラゾプレビルへの感受性を大きく低下（野生株に対して5倍を超える低下）させる NS3領域のベースライン耐性変異がみられたが、これらのベースライン耐性変異による SVR_{12}の達成に対する大きな影響はみられなかった。GT1b 患者と比較して GT1a 患者では NS3領域のベースライン耐性変異が高い頻度で検出され、ベースライン耐性変異が検出された GT1a 患者では、GT1b 患者と比較して、SVR_{12}率はわずかに低かった。しかしながら、ベースライン耐性変異がみられた GT1a 患者のうち、治療非奏効となった11例中9例（81.8%）で NS5A 領域のベースライン耐性変異も検出されており、NS3領域のベースライン耐性変異が治療非奏効の主要な要因であったか否かは明らかではない。

2.7.3.8.4.3　既治療例の有効性併合解析集団（TE-PEP）における NS5A 領域のベースライン耐性変異

TE-PEP のうち、GT1患者で確認された NS5A 領域のベースライン耐性変異を[付録 2.7.3.8-18]に示す。NS5A 阻害剤への耐性に関連し得るベースライン耐性変異は全体的に少なく、GT1患者594例中76例（12.8%）で NS5A 領域の耐性変異がベースライン時に1つ以上検出された。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異は、594例中63例（10.6%）にみられた。subgenotype に共通する NS5A 領域のベースライン耐性変異（1%超の患者で検出）は、M28V（13/594例、2.2%）、L31M（25/594例、4.2%）及び Y93H（23/594例、3.9%）であった。M28V を除くこれらの耐性変異はエルバスビルに対して5倍を超える感受性低下を引き起こすものである。

Confidential

付録 2.7.3.8-18　既治療例の有効性併合解析集団における NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Subjects	Sequences Available	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR	
	N	m	x	x/m	y	y/m	z	z/m
Overall GT1 in RAP	599	594	518	87.2	13	2.2	63	10.6
HCV Genotype								
1a	336	334	295	88.3	13	3.9	26	7.8
1b	260	259	223	86.1	0	0.0	36	13.9
1-Other	3	1	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	388	385	334	86.8	11	2.9	40	10.4
Cirrhotic	211	209	184	88.0	2	1.0	23	11.0
IL28B Genotype								
CC	86	86	73	84.9	0	0.0	13	15.1
Non-CC	510	505	444	87.9	13	2.6	48	9.5
Unknown	3	3	1	33.3	0	0.0	2	66.7
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	269	265	236	89.1	4	1.5	25	9.4
>2,000,000 IU/mL	330	329	282	85.7	9	2.7	38	11.6
HIV Status								
HCV Mono-Infected	581	577	504	87.3	12	2.1	61	10.6
HCV/HIV Co-Infected	18	17	14	82.4	1	5.9	2	11.8
Prior Treatment Failure Status								
Prior PR Failure	518	513	446	86.9	10	1.9	57	11.1
Prior DAA Failure	79	79	71	89.9	3	3.8	5	6.3
Other	2	2	1	50.0	0	0.0	1	50.0

Confidential

付録 2.7.3.8-18　既治療例の有効性併合解析集団における NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

Population	Subjects	Sequences Available	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR	
	N	m	x	x/m (%)	y	y/m (%)	z	z/m (%)
Prior Treatment Response								
Null Responder	289	286	254	88.8	5	1.7	27	9.4
Nonresponder	16	16	14	87.5	2	12.5	0	0.0
Partial Responder	80	79	66	83.5	2	2.5	11	13.9
Breakthrough	24	24	20	83.3	1	4.2	3	12.5
Relapser	175	174	150	86.2	3	1.7	21	12.1
Other	15	15	14	93.3	0	0.0	1	6.7
Treatment Regimen								
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks	148	146	127	87.0	4	2.7	15	10.3
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	198	198	174	87.9	6	3.0	18	9.1
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks	127	126	108	85.7	1	0.8	17	13.5
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks	126	124	109	87.9	2	1.6	13	10.5

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1
m = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS5A sequencing

Data Source: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

GT1a 患者と GT1b 患者の比較

NS5A 領域のベースライン耐性変異は、GT1a 患者（39/334例、11.7%）と GT1b 患者（36/259例、13.9%）でほぼ同様であった。しかしながら、エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異は、GT1b 患者よりも GT1a 患者において低かった。これらの NS5A 領域の耐性変異のうち、M28V は GT1a 患者においてのみ検出され、Y93H 及び L31M は GT1b 患者でより高頻度にみられた。

サブグループ間の比較

肝硬変の有無、IL28B がメジャー（CC）の患者とマイナー（non-CC）の患者、ベースラインの HCV RNA 量が高値の患者と低値の患者、HIV との重複感染の有無、並びに前治療の有無及びその反応性別で、NS5A 領域のベースライン耐性変異の検出率に大きな差はなかった[付録 2.7.3.8-18]。

Confidential

2.7.3.8.4.4　NS5A 領域のベースライン耐性変異の有効性への影響

NS5A 領域のベースライン耐性変異は、GT1患者594例中76例（12.8%）で検出された。ベースライン耐性変異が検出されなかった患者518例中514例（99.2%）が SVR_{12}を達成した一方、NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた患者では76例中58例（76.3%）が SVR_{12}を達成した[付録2.7.3.8-19]。In vitro におけるエルバスビルへの感受性に応じて NS5A 領域のベースライン耐性変異を分類した。In vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍以下のベースライン耐性変異がみられた患者では、13例全例（100%）が SVR_{12}を達成した。一方、in vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた患者では、63例中45例（71.4%）が SVR_{12}を達成した。

NS5A 領域のベースライン耐性変異と有効性との関連はサブグループごとに異なっていた。GT1a 患者では、334例中39例（11.7%）で当該耐性変異が検出され、耐性変異が検出されなかった患者（291/295例、98.6%）と比較して、当該耐性変異がみられた39例中26例（66.7%）が SVR_{12}を達成した。In vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍以下のベースライン耐性変異がみられた GT1a 患者では13例全例（100%）が SVR_{12}を達成し、感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられた GT1a 患者では26例中13例（50.0%）が SVR_{12}を達成した。

GT1b 患者では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出されなかった患者（223例全例、100%）と比較して、当該耐性変異がみられた患者では36例中31例（86.1%）が SVR_{12}を達成した。ベースライン耐性変異がみられた GT1b 患者では36例全例がエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出されていた。

特にエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異の影響は、以下のようなカテゴリーで高かった。

<u>前治療反応性</u>

NS5A 領域の耐性変異は、前治療の治療期間中の非奏効例と比べて、前治療再燃例の有効性への影響は非常に少なかった。特に、GT1a 患者では NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された前治療再燃例21例中19例（90.5%）が SVR_{12}を達成した一方で、NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられた患者のうち、前治療の治療期間中に非奏効となった患者（無反応例、無効例、部分反応例、ブレークスルー）41例中26例（63.4%）が SVR_{12}を達成したにすぎなかった。すなわち、GT1a 患者では、前治療での治療期間中の非奏効例と比較して、前治療再燃例での12週間投与（リバビリン非併用）のレジメンにおいて、より高い有効性が示される可能性がある。

<u>ベースライン HCV RNA 量</u>

エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異の SVR_{12}への影響は、ベースライン HCV RNA 量が2,000,000 IU/mL を超えるか否かによって、差がみられた。GT1a 患者に限られるが、800,000 IU/mL を境界とした場合、感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異の

Confidential

有効性への影響はより大きく、SVR_{12}の達成率は以下のとおりであった。

- TE-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 超であり、かつエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 耐性変異が検出された GT1a 患者の23例中10例（43.5%）
- TE-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 以下であるがエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える NS5A 耐性変異が検出された GT1a 患者の3例全例（100%）
- TE-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 超であるが NS5A 耐性変異がみられない GT1a 患者の244例中241例（98.8%）
- TE-PEP 集団の RAP において、ベースラインの HCV RNA 量が800,000 IU/mL 以下であり、かつ NS5A 耐性変異がみられない GT1a 患者の51例中50例（98.0%）

肝硬変

GT1患者全体では、NS5A 領域のベースライン耐性変異が検出された肝硬変例（17/25例、68.0%）は、非肝硬変例（41/51例、80.4%）と比較して SVR_{12}率は低値であった。この差は主に GT1a 患者で生じていた。[付録 2.7.3.8-20]に示すように、肝硬変の有無にかかわらず、エルバスビルへの感受性低下が5倍以下となるベースライン耐性変異がみられた GT1a 患者13例全例（100%）が SVR_{12}を達成した。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出された GT1a 患者のうち、肝硬変例では10例中4例（40.0%）、非肝硬変例では16例中9例（56.3%）がそれぞれ SVR_{12}を達成した。これに対して、[付録 2.7.3.8-21]に示すように、エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出された GT1b 患者においては、非肝硬変例（21/24例、87.5%）及び肝硬変例（10/12例、83.3%）を含め、36例中31例（86.1%）が SVR_{12}を達成した。

投与期間

エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異は、16又は18週間投与よりも12週間投与を受けた患者において、並びにリバビリン併用よりもリバビリン非併用の患者において、SVR_{12}率により大きな影響を与えた。NS5A 領域のベースライン耐性変異がみられない患者では、リバビリン併用又は非併用で16又は18週間の投与を受けた患者での SVR_{12}率は100%であった（それぞれ、109例全例、108例全例）。リバビリン併用又は非併用で12週間の投与を受けた患者での SVR_{12}率は、それぞれ98.9%（172/174例）及び98.4%（124/127例）であった。エルバスビルへの感受性低下が5倍以下のベースライン耐性変異が検出された患者では全例が SVR_{12}を達成した。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異が検出された患者では、リバビリン併用で16又は18週間投与を受けた患者の SVR_{12}率は100%（13/13例）、リバビリン非併用で16又は18週間投与を受けた患者の SVR_{12}率は70.6%（12/17例）、リバビリン併用で12週間投与を受けた患者の SVR_{12}率は66.7%（12/18例）、リバビリン非併用で12週間投与を受けた患者の SVR_{12}率は53.3%（8/15例）であった。

Confidential

付録 2.7.3.8-19　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の部分集団及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	518	514 (99.2)	13	13 (100.0)	63	45 (71.4)	594	572 (96.3)
HCV Genotype								
1a	295	291 (98.6)	13	13 (100.0)	26	13 (50.0)	334	317 (94.9)
1b	223	223 (100.0)	0	0	36	31 (86.1)	259	254 (98.1)
1-Other	0	0	0	0	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	334	331 (99.1)	11	11 (100.0)	40	30 (75.0)	385	372 (96.6)
Cirrhotic	184	183 (99.5)	2	2 (100.0)	23	15 (65.2)	209	200 (95.7)
IL28B Genotype								
CC	73	73 (100.0)	0	0	13	11 (84.6)	86	84 (97.7)
Non-CC	444	440 (99.1)	13	13 (100.0)	48	32 (66.7)	505	485 (96.0)
Unknown	1	1 (100.0)	0	0	2	2 (100.0)	3	3 (100.0)
Baseline HCV RNA								
<=2,000,000 IU/mL	236	235 (99.6)	4	4 (100.0)	25	19 (76.0)	265	258 (97.4)
>2,000,000 IU/mL	282	279 (98.9)	9	9 (100.0)	38	26 (68.4)	329	314 (95.4)
HIV Status								
HCV Mono-Infected	504	500 (99.2)	12	12 (100.0)	61	44 (72.1)	577	556 (96.4)
HCV/HIV Co-Infected	14	14 (100.0)	1	1 (100.0)	2	1 (50.0)	17	16 (94.1)
Prior Treatment Failure Status								
Prior PR Failure	446	443 (99.3)	10	10 (100.0)	57	42 (73.7)	513	495 (96.5)
Prior DAA Failure	71	70 (98.6)	3	3 (100.0)	5	3 (60.0)	79	76 (96.2)
Other	1	1 (100.0)	0	0	1	0 (0.0)	2	1 (50.0)
Prior Treatment Response								
Null Responder	254	251 (98.8)	5	5 (100.0)	27	18 (66.7)	286	274 (95.8)
Nonresponder	14	14 (100.0)	2	2 (100.0)	0	0	16	16 (100.0)
Partial Responder	66	66 (100.0)	2	2 (100.0)	11	7 (63.6)	79	75 (94.9)
Breakthrough	20	20 (100.0)	1	1 (100.0)	3	1 (33.3)	24	22 (91.7)
Relapser	150	149 (99.3)	3	3 (100.0)	21	19 (90.5)	174	171 (98.3)
Other	14	14 (100.0)	0	0	1	0 (0.0)	15	14 (93.3)

Confidential

付録 2.7.3.8-19　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR12）を達成した患者の割合の部分集団及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Treatment Regimen								
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks	127	125 (98.4)	4	4 (100.0)	15	8 (53.3)	146	137 (93.8)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	174	172 (98.9)	6	6 (100.0)	18	12 (66.7)	198	190 (96.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16/18 Weeks	108	108 (100.0)	1	1 (100.0)	17	12 (70.6)	126	121 (96.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16/18 Weeks	109	109 (100.0)	2	2 (100.0)	13	13 (100.0)	124	124 (100.0)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1 with baseline NS5A sequencing
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

付録 2.7.3.8-20　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A 領域のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1a 患者）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs But None That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	295	291 (98.6)	13	13 (100.0)	26	13 (50.0)	334	317 (94.9)
Cirrhosis Status								
Non-Cirrhotic	187	184 (98.4)	11	11 (100.0)	16	9 (56.3)	214	204 (95.3)
Cirrhotic	108	107 (99.1)	2	2 (100.0)	10	4 (40.0)	120	113 (94.2)

N = Number of subjects in RAP with HCV genotype 1a with baseline NS5A sequencing
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

Confidential

付録 2.7.3.8-21　既治療例の有効性併合解析集団における投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化（HCV RNA < LLoQ）（SVR_{12}）を達成した患者の割合の肝硬変及び NS5A のベースライン RAVs の有無別の解析－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1b 患者）

	Did Not Have Baseline NS5A RAVs		Had Baseline NS5A RAVs That Conferred >5-Fold Resistance to EBR		Total	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Total	223	223 (100.0)	36	31 (86.1)	259	254 (98.1)
Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	147	147 (100.0)	24	21 (87.5)	171	168 (98.2)
Cirrhotic	76	76 (100.0)	12	10 (83.3)	88	86 (97.7)

N = Number of subjects with HCV genotype 1b with baseline NS5A sequencing.
n (%) = Number of subjects with undetectable (TND) or unquantifiable (TD(u)) HCV RNA at the Follow-Up Week 12 visit and the percentage calculated as (n/N)*100.　A missing HCV RNA result is imputed to TND or TD(u) if TND or TD(u) at both preceding and subsequent visits.

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.5: 5172P047][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.1.4: 5172P060V01][資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]

2.7.3.8.4.5　治療後に検出された耐性変異の解析（TE-PEP）

治療後に検出された NS3領域の耐性変異

治療非奏効となった GT1患者において、治療後に検出された耐性変異の検出率と種類を[付録 2.7.3.8-22]に示す。変異型レプリコンでプロテアーゼ阻害剤やグラゾプレビルに対して in vitro にて感受性の低下がみられた耐性変異に着目し、36、54、55、56、80、107、122、132、155、156、158、168、170及び175番のアミノ酸部位を投与後の変異の解析の対象として選択した。

RAP においては、GT1a 患者の治療非奏効率は5.1%（17/336例）であった。治療非奏効であった GT1a 患者のうち、ベースライン時点と投与後のシークエンス結果が共に得られている16例中2例（12.5%）では、治療後、NS3領域に新たな耐性変異は検出されなかった。治療後、NS3領域の耐性変異が検出された14例（87.5%）のうち、in vitro においてグラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異（Y56H、A156G/T/V 及び D168A/G/V）が12例で検出された一方でグラゾプレビルへの感受性低下が5倍以下の耐性変異は2例のみにみられた。これらの14例では、NS3領域のベースライン耐性変異は検出されていなかった[付録 2.7.3.8-23]。

RAP においては、GT1b 患者の治療非奏効例は5例であった（5/260例、1.9%）。そのうち、治療後に NS3領域の耐性変異が検出されたのは1例のみであり、グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異（A156T）がみられた。本患者では NS3領域のベースライン耐性変異として T54S が検出されていた。

Confidential

付録 2.7.3.8-22　既治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS3 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS3 RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs not Detected [n], (n/m)	NS3 RAVs with ≤5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	NS3 RAVs with >5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	
Overall	22/599 (3.7%)	21	6 (28.6%)	2 (9.5%)	13 (61.9%)	V36L(1), Y56H(2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V(10), V158A(2), D168A/N/V(6)
By Genotype and Subtypes						
GT1a	17/336 (5.1%)	16	2 (12.5%)	2 (12.5%)	12 (75.0%)	V36L(1), Y56H(2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V(9), V158A(2), D168A/N/V(6)
GT1b	5/260 (1.9%)	5	4 (80.0%)	0	1 (20.0%)	A156T(1)
GT1-other	0/3	0	0	0	0	n/a
By Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	13/388 (3.4%)	12	4 (33.3%)	1 (8.3%)	7 (58.3%)	V36L(1), Y56H(1), V107I (1), A156G/T/V(5), D168A(3)
Cirrhotic	9/211 (4.3%)	9	2 (22.2%)	1 (11.1%)	6 (66.7%)	Y56H(1), V155I/K (2), A156T(5), V158A(2), D168A/N/V(3)
By Prior Treatment History						
Prior PR Failure	18/518 (3.5%)	17	5 (29.4%)	2 (11.8%)	10 (58.8%)	V36L(1), Y56H (2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V(7), V158A(1), D168A/V(5)
Prior DAA Failure	3/79 (3.8%)	3	0	0	3 (100.0%)	A156T(3), V158A(1), D168N(1)
Other	1/2 (50.0%)	1	1 (100.0%)	0	0	n/a
By Prior Treatment Response						
Relapser	3/175 (1.7%)	3	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	A156T (1), D168A(1)
Partial Responder	4/80 (5.0%)	4	1 (25.0%)	0	3 (75.0%)	V36L(1), A156T (2), V158A(1), D168A(1)
Null Responder	12/289 (4.2%)	11	3 (27.3%)	2 (18.2%)	6 (54.5%)	Y56H(2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V(5), D168A/V(3)
Breakthrough	2/24 (8.3%)	2	0	0	2 (100.0%)	A156T (2), V158A(1), D168N(1)
Other	1/15 (6.7%)	1	1 (100.0%)	0	0	n/a

Confidential

付録 2.7.3.8-22　既治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS3 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS3/4A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS3 RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS3 RAVs not Detected [n], (n/m)	NS3 RAVs with ≤5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	NS3 RAVs with >5-Fold Shift to GZR [n], (n/m)	
By HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-infected	21/581 (3.6%)	20	6 (30.0%)	2 (10.0%)	12 (60.0%)	V36L(1), Y56H(2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V (9), V158A(2), D168A/N/V(6)
HCV/HIV Co-Infected	1/18 (5.6%)	1	0	0	1 (100.0%)	A156T(1)
By Baseline HCV RNA						
<=2,000,000 IU/mL	7/269 (2.6%)	7	1 (14.3%)	0	6 (85.7%)	A156T(6), V158A(1), D168A/N(2)
>2,000,000 IU/mL	15/330 (4.5%)	14	5 (35.7%)	2 (14.3%)	7 (50%)	V36L(1), Y56H(2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V(4), V158A(1), D168A/V(4)
By IL28B genotype						
CC	2/86 (2.3%)	2	2 (100.0%)	0	0	n/a
Non-CC	20/510 (3.9%)	19	4 (21.1%)	2 (10.5%)	13 (68.4%)	V36L(1), Y56H(2), V107I(1), R155I/K(2), A156G/T/V (10), V158A(2), D168A/N/V(6)
By Treatment Regimen and Duration						
GZR with EBR without RBV for 12 weeks	9/148 (6.1%)	8	2 (25.0%)	0	6 (75.0%)	V36L(1), A156G/T/V(6), V158A(1), D168A(2)
GZR with EBR with RBV for 12 weeks	8/198 (4.0%)	8	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	Y56H(1), V107I(1), R155I(1), A156T(3), V158A(1), D168N/V(2)
GZR with EBR without RBV for 16/18 weeks	5/127 (3.9%)	5	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	Y56H(1), R155K(1), A156T(1), D168A(2)
GZR with EBR with RBV for 16/18 weeks	0/126	0	0	0	0	n/a

X= Number of virologic failures in the RAP
Y = Number of subjects who received study therapy in the RAP.
m = Number of subjects who received study therapy and had samples sequenced for RAVs.
n = Number of subjects who had the specified RAV(s) detected at post-baseline.　The following NS3 RAV(s) were selected for reporting: 036*, 054*, 055*, 056*, 080*, 107*, 122*, 132*, 155*, 156*, 158*, 168*, 170*, 175*.
# The following NS3 RAV(s) were selected for reporting based on phenotypic data in GT1a replicons: 056H, 155G, 155T, 155W, 156G, 156T, 156V, 156L, 168A, 168G, 168T, 168V, 168L, 168I, 168F, 168Y, 168E, 168H, 168K, 168R. Amino acids shown in bold type are those that confer >5-fold potency shift to GZR.
n/a = not applicable

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.6: 5172P048V01][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.3.8-23　既治療例の有効性併合解析集団におけるベースライン時及び治療後に検出されたグラゾプレビル又はエルバスビルへの感受性低下が５倍を超える耐性変異の要約－耐性解析対象集団（GT1a 患者）

At virologic failure	NS3 RAV**	NS5A RAV**
Treatment-emergent variants only	12	3
Treatment-emergent variants in addition to pre-existing baseline RAVs	0	11
Pre-existing baseline RAVs only	0	2
No RAVs	4	0
** Only RAVs conferring > 5-fold potency shift are included in these counts.		

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.6: 5172P048V01][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異

治療非奏効となった GT1患者において、治療後に検出された耐性変異の検出率と種類を[付録2.7.3.8-24]に示す。28、30、31、58及び93番のアミノ酸部位を投与後の変異の解析対象として選択した。

RAP において、治療非奏効であった GT1a 患者のうち、ベースライン時点と投与後のシークエンス結果が共に得られている16例中2例（12.5%）では、治療後、NS5A 領域に新たな耐性変異は検出されなかった。治療後に NS5A 領域の耐性変異が検出された14例（87.5%）では、in vitro でエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異（M28T、Q30H/R、H58D 及び Y93H/S）が全例で検出された。そのうち、11例では治療後に新たに検出された耐性変異に加え、ベースライン時点に検出された耐性変異が治療非奏効時にも検出された。ベースライン時に耐性変異を有したが､治療非奏効時にエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異が検出されなかった治療非奏効の GT1a 患者は2例であった。ベースラインにも治療非奏効時にも耐性変異が検出されなかった治療非奏効患者はいなかった。

RAP において、治療非奏効であった GT1b 患者は5例であった（5/260例、1.9%）。治療後、NS5A 領域の耐性変異が5例全例で検出された。1例はエルバスビルへの感受性低下が5倍以下の耐性変異が検出され、4例はエルバスビルへの感受性低下が5倍を超える耐性変異である Y93H が検出された。5例全例にエルバスビルへの感受性低下が5倍を超えるベースライン耐性変異がみられ、その全例で、治療後に新たに検出された耐性変異に加えて、ベースライン時に検出された耐性変異が非奏効時にもみられた。

Confidential

付録 2.7.3.8-24　既治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS5A RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs not Detected [n], (n/m)	NS5A RAVs with ≤5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	NS5A RAVs with >5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	
Overall	22/599 (3.7%)	21	2 (9.5%)	1 (4.8%)	18 (85.7%)	L28M(1), M28T(3), Q30H/R(11), H58D(2), Y93H/S(7)
By Genotype and Subtypes						
GT1a	17/336 (5.1%)	16	2 (12.5%)	0	14 (87.5%)	M28T(3), Q30H/R(11), H58D(2), Y93H/S(3),
GT1b	5/260 (1.9%)	5	0	1 (20.0%)	4 (80.0%)	L28M(1),Y93H(4)
GT1-other	0/3	0	0	0	0	n/a
By Cirrhosis Status						
Non-Cirrhotic	13/388 (3.4%)	12	1 (8.33%)	1 (8.33%)	10 (83.3%)	L28M(1), M28T(3), Q30H/R(6), Y93H/S(5)
Cirrhotic	9/211 (4.3%)	9	1 (11.1%)	0	8 (88.9%)	Q30R(5), H58D(2), Y93H(2)
By Prior Treatment History						
Prior PR Failure	18/518 (3.5%)	17	2 (11.8%)	1 (5.9%)	14 (82.4%)	L28M(1), M28T(2), Q30H/R(9), H58D(2), Y93H/S(4)
Prior DAA Failure	3/79 (3.8%)	3	0	0	3 (100.0%)	M28T(1), Q30H/R(2), Y93H(2)
Other	1/2 (50.0%)	1	0	0	1 (100.0%)	Y93H(1)
By Prior Treatment Response						
Relapser	3/175 (1.7%)	3	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	L28M(1), M28T(1), Q30H/R(2), Y93H(1)
Partial Responder	4/80 (5.0%)	4	0	0	4 (100.0%)	M28T(2), Q30R(1), H58D(1), Y93S(1)
Null Responder	12/289 (4.2%)	11	2 (18.2%)	0	9 (81.8%)	Q30H/R(7), H58D(1), Y93H(3)
Breakthrough	2/24 (8.3%)	2	0	0	2 (100.0%)	Q30R(1), Y93H(1)
Other	1/15 (6.7%)	1	0	0	1 (100.0%)	Y93H(1)
By HIV Co-Infection Status						
HCV Mono-infected	21/581 (3.6%)	20	2 (10.0%)	1 (5.0%)	17 (85.0%)	L28M(1), M28T(3), Q30H/R(10), H58D(2), Y93H/S(7)
HCV/HIV Co-Infected	1/18 (5.6%)	1	0	0	1 (100.0%)	Q30R(1)

Confidential

付録 2.7.3.8-24　既治療例の有効性併合解析集団における治療後に検出された NS5A 領域の耐性変異の検出率及び種類－NS5A 領域の耐性解析対象集団（GT1 患者）（続き）

Population	Virologic Failures [X/Y]	No. Sequences Available [m]	Number of Subjects with RAVs			Treatment-emergent NS5A RAVs# (No. subjects with Variants Detected)
			NS5A RAVs not Detected [n], (n/m)	NS5A RAVs with ≤5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	NS5A RAVs with >5-Fold Shift to EBR [n], (n/m)	
By Baseline HCV RNA						
<=2,000,000 IU/ml	7/269 (2.6%)	7	0	0	7 (100.0%)	M28T(1), Q30H/R(5), Y93H(3)
>2,000,000 IU/ml	15/330 (4.5%)	14	2 (14.3%)	1 (7.1%)	11 (78.6%)	L28M(1), M28T(2), Q30H/R(6), H58D(2), Y93H/S(4),
By IL28B genotype						
CC	2/86 (2.3%)	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	L28M(1), M28T(1), Y93S(1)
Non-CC	20/510 (3.9%)	19	2 (10.5%)	0	17 (89.5%)	M28T(2), Q30H/R(11), H58D(2), Y93H(6)
By Treatment Regimen and Duration						
GZR with EBR without RBV for 12 weeks	9/148 (6.1%)	8	0	0	8 (100.0%)	M28T(1), Q30R(4), , H58D(2), Y93H(2)
GZR with EBR with RBV for 12 weeks	8/198 (4.0%)	8	1 (12.5%)	0	7 (87.5%)	M28T(2), Q30H/R(4), Y93H/S(5)
GZR with EBR without RBV for 16/18 weeks	5/127 (3.9%)	5	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	L28M(1), Q30R(3)
GZR with EBR with RBV for 16/18 weeks	0/126	0	n/a	n/a	n/a	n/a

X= Number of virologic failures in the RAP
Y = Number of subjects who received study therapy in the RAP.
m = Number of subjects who received study therapy and had samples sequenced for RAVs.
n = Number of subjects who had the specified RAV(s) detected at post-baseline.　The following NS5A RAV(s) were selected for reporting: 028*, 030*, 031*, 058*, 093*.
#The following NS5A RAV(s) were selected for reporting: 028T, 028A, 030E, 030R, 030G, 030K, 030L, 030D, 031M, 031V, 031F, 058D, 093C, 093H, 093N.　Amino acids shown in bold type are those that confer >5-fold potency shift to EBR.
n/a = not applicable

Data Source:　[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01][資料5.3.5.2.6: 5172P048V01][資料5.3.5.1.3: 5172P052][資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

治療後に検出された耐性変異の要約（TE-PEP）

治療非奏効となった患者では、GT のサブタイプごとに違いはあったものの、NS3領域又は NS5A 領域で治療後に新たな耐性変異が共通して検出された。グラゾプレビルへの感受性低下が5倍を超える NS3領域の耐性変異は、GT1b 患者（1/5例、20%）に比べて GT1a 患者（12/16例、75.0%）でより多くみられた。エルバスビルへの感受性低下が5倍を超える、NS5A 領域に治療後に新たに検出された耐性変異は、GT1a 患者（14/16例、87.5%）での非奏効例と GT1b 患者（4/5例、80.0%）での非奏効例で同様であった。

2.7.3.8.5　耐性変異の持続性

グラゾプレビルとエルバスビルの投与中又は投与後に治療非奏効となった患者で治療後に検出された耐性変異は、DAA の存在下という特殊な環境でウイルスが増殖し得るようなアミノ酸変異であると考えられる。しかしながら、そのような変異は野生型と比較して DAA による負荷のない通常状態では適応し難く、薬剤の投与終了後にはその数は減っていくと考えられる。耐性変異の持続性は、ポピュレーションシークエンスで検出可能な範囲で投与終了後経時的に評価可能である。また、このように耐性変異の持続性を確認することにより、薬剤のない状況下でのウイルスの適応性に対する耐性変異の影響について評価する一助となると考えられる。

実施された試験のうち、耐性変異の持続性について得られたデータは限られているが、その要約を以下に示す。海外試験（035、047、048、052、060、061、068及び074試験）でグラゾプレビルとエルバスビルの併用投与を受け、治療非奏効となった患者を、治療後に新たに検出された耐性変異の持続性についての評価対象とした。グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与を受けた患者で治療非奏効となった患者のうち、データ固定時までにベースライン時点と治療後（少なくとも1時点）の両方の検体でシークエンス結果が得られていた患者のみ解析対象とした。投与終了後12週時点の解析は、NS3領域は67例、NS5A 領域は74例の治療後に新たに検出された耐性変異について解析した。投与終了後24週時点については、NS3領域は27例、NS5A 領域は16例の治療後に新たに検出された耐性変異を解析した。解析はすべてポピュレーションシークエンスに基づくため、ウイルス変異のうち約25%を超える表現型の変異株の検出が可能である。すなわち、ポピュレーションシークエンスで検出されなかった耐性変異であっても、検出下限未満の低い割合で存在している可能性がある。

治療後に新たに検出された NS3領域の耐性変異の持続性は低く、ほとんどの患者で時間の経過に従ってポピュレーションシークエンスでは検出されなくなった。GT1a 患者で経過観察期12週以降の解析結果が得られていた患者は限られていたが、新たに検出された NS3領域の156位の耐性変異は17日（中央値）程度で野生型に戻ることが確認された。56位、168位の変異も時間の経過とともに減弱することが確認された。すなわち、56位の変異が新たに検出された3例全例、168位の変異が新たに検出された6例中4例で、経過観察期24週時にはこれらの変異はポピュレーション

Confidential

シークエンスで検出されなくなった。GT1b の非奏効患者でも、同様の結果が示された。

グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与で治療非奏効となった患者で、治療後に新たに検出された NS5A 領域の耐性変異は、NS3領域の変異と異なり長期間持続した。GT1a 患者のうち治療後に新たな NS5A 領域（28、30、31、58又は93位）の耐性変異が1つ以上検出された患者で、経過観察期12週時点でこれらの耐性変異が検出されなかった患者は5%のみであり、GT1b の非奏効患者でも同様であった。

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 9
付録一覧 10
略号及び用語の定義 15
2.7.4　臨床的安全性 17
2.7.4.1　医薬品への曝露 17
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 17
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 17
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 25
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 29
2.7.4.1.2.1　058試験（評価資料）の曝露状況 29
2.7.4.1.2.2　ISP（参考資料）の曝露状況 30
2.7.4.1.2.3　058試験（評価資料）の患者の内訳 32
2.7.4.1.2.4　ISP（参考資料）の患者の内訳 34
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 36
2.7.4.1.3.1　058試験（評価資料） 36
2.7.4.1.3.2　ISP（参考資料） 48
2.7.4.2　有害事象 52
2.7.4.2.1　国内058試験（評価試験） 52
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 52
2.7.4.2.1.2　死亡 64
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 64
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 74
2.7.4.2.2　ISP（参考資料） 77
2.7.4.2.2.1　比較的よくみられる有害事象 77
2.7.4.2.2.2　死亡 93
2.7.4.2.2.3　その他の重篤な有害事象 95
2.7.4.2.2.4　その他の重要な有害事象 98
2.7.4.3　臨床検査値の評価 105
2.7.4.3.1　058試験（評価資料） 105
2.7.4.3.1.1　臨床検査値異常変動 105
2.7.4.3.2　ISP（参考資料） 124
2.7.4.3.2.1　臨床検査値異常変動 124
2.7.4.3.3　肝機能に関する安全性 129

Confidential

2.7.4.3.3.1　背景 129
2.7.4.3.3.2　評価方法 129
2.7.4.3.3.3　遅発性 ALT/AST 増加、注目すべき有害事象（ECI）（過量投与を除く）及び肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者 130
2.7.4.3.3.4　遅発性 ALT/AST 増加 133
2.7.4.3.3.5　注目すべき事象（ECI）（過量投与を除く） 141
2.7.4.3.3.6　肝機能臨床検査値異常による治験薬投与中止 147
2.7.4.3.3.7　結論 147
2.7.4.3.4　グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の関係 147
2.7.4.3.4.1　概要 147
2.7.4.3.4.2　グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の解析の試験 147
2.7.4.3.4.3　遅発性 ALT/AST 増加の実測値及び予測値 148
2.7.4.3.4.4　グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の予測 148
2.7.4.3.4.5　HCV の部分集団 151
2.7.4.3.4.6　結論 154
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 154
2.7.4.4.1　058試験（評価資料） 154
2.7.4.4.2　ISP（参考資料） 155
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 155
2.7.4.5.1　内因性要因 155
2.7.4.5.1.1　性別 155
2.7.4.5.1.2　年齢 158
2.7.4.5.1.3　Body Mass Index (BMI) 161
2.7.4.5.1.4　人種 164
2.7.4.5.2　特別な患者集団 167
2.7.4.5.2.1　進行性肝機能障害 167
2.7.4.5.2.2　HIV/HCV 重複感染 168
2.7.4.5.2.3　前治療の有無及び前治療反応性 171
2.7.4.5.2.4　腎機能障害 176
2.7.4.5.3　外因性要因 177
2.7.4.5.3.1　食事の影響 177
2.7.4.5.3.2　リバビリンとの併用 178
2.7.4.5.3.3　薬物相互作用 179
2.7.4.5.4　グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態 180
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 187
2.7.4.5.6　過量投与 187

Confidential

2.7.4.5.7　薬物乱用 187
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 187
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 187
2.7.4.6　市販後データ 187
2.7.4.7　結論 188
2.7.4.8　付録 189

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 19
表 2.7.4-2　安全性評価対象集団 26
表 2.7.4-3　有害事象の程度の評価 27
表 2.7.4-4　治験薬との因果関係の評価 27
表 2.7.4-5　治験薬投与期間別患者数及び平均投与期間（058試験パート1） 29
表 2.7.4-6　治験薬投与期間別患者数及び平均投与期間（058試験パート2）（非肝硬変患者） 30
表 2.7.4-7　治験薬投与期間別患者数及び平均投与期間（058試験パート2）（肝硬変患者） 30
表 2.7.4-8　ISP の治験薬投与期間 31
表 2.7.4-9　患者の内訳（058試験パート1） 32
表 2.7.4-10　患者の内訳（058試験パート2）（非肝硬変患者） 33
表 2.7.4-11　患者の内訳（058試験パート2）（肝硬変患者） 34
表 2.7.4-12　患者の内訳（ISP） 35
表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（058試験パート1） 36
表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（058試験パート2）（非肝硬変患者） 41
表 2.7.4-15　人口統計学的特性及びその他の特性（058試験パート2）（肝硬変患者） 45
表 2.7.4-16　人口統計学的特性及びその他の特性（ISP） 49
表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の要約（ASaT）058試験パート1 （治療期及び経過観察期4週） 53
表 2.7.4-18　有害事象及び副作用の要約（ASaT） 058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 54
表 2.7.4-19　有害事象及び副作用の要約（ASaT）058試験パート2（肝硬変患者） （治療期及び経過観察期4週） 54
表 2.7.4-20　いずれかの群で5%以上発現した有害事象（ASaT） 058試験パート1（治療期及び経過観察期4週） 55
表 2.7.4-21　いずれかの群で5%以上発現した有害事象（ASaT） 058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 56
表 2.7.4-22　5%以上発現した有害事象（ASaT） 058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 57
表 2.7.4-23　いずれかの群で5%以上発現した副作用（ASaT） 058試験パート1（治療期及び経過観察期4週） 58
表 2.7.4-24　いずれかの群で5%以上発現した副作用（ASaT） 058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 59

Confidential

表 2.7.4-25　5%以上発現した副作用（ASaT）　058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....59
表 2.7.4-26　期間別有害事象発現例数（%）（5%以上に発現）（ASaT）　（治療期及び経過観察期4週）.....60
表 2.7.4-27　期間別有害事象発現例数（%）（5%以上に発現）（ASaT）　058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....62
表 2.7.4-28　期間別有害事象発現例数（%）（5%以上に発現）（ASaT）　058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....63
表 2.7.4-29　重篤な有害事象（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期4週）.....65
表 2.7.4-30　重篤な有害事象の一覧（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期4週）.....66
表 2.7.4-31　重篤な有害事象（ASaT）　058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....71
表 2.7.4-32　重篤な有害事象の一覧（ASaT）　058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....72
表 2.7.4-33　治験薬の投与中止に至った有害事象（ASaT）058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....76
表 2.7.4-34　有害事象及び副作用の要約（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）ISP 全体.....78
表 2.7.4-35　有害事象及び副作用の要約（ISP）（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）肝硬変の有無別.....79
表 2.7.4-36　いずれかの群で10%以上に発現した有害事象（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）ISP 全体.....81
表 2.7.4-37　いずれかの群で10%以上に発現した有害事象（ISP）（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）肝硬変の有無別.....83
表 2.7.4-38　いずれかの群で5%以上に発現した副作用（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）ISP 全体.....87
表 2.7.4-39　いずれかの群で5%以上に発現した副作用（ISP）（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）肝硬変の有無別.....89
表 2.7.4-40　死亡（ISP）（ASaT）　（治療期及び経過観察期）.....94
表 2.7.4-41　その他の重篤な有害事象（ASaT）　（治療期及び経過観察期14日）ISP 全体...95
表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ISP）.....101
表 2.7.4-43　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期4週）.....105
表 2.7.4-44　ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期4週）.....106
表 2.7.4-45　ALT（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）　058試

Confidential

験パート1 107
表 2.7.4-46　AST（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）　058試験パート1 108
表 2.7.4-47　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者 の割合（ASaT）058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 109
表 2.7.4-48　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者 の割合（ASaT）058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 110
表 2.7.4-49　ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 111
表 2.7.4-50　ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 112
表 2.7.4-51　ALT（IU/L）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）　058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 113
表 2.7.4-52　ALT（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）　058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 114
表 2.7.4-53　AST（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）　058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 115
表 2.7.4-54　AST のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）　058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 116
表 2.7.4-55　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の 割合（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期4週） 117
表 2.7.4-56　総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期4週） 118
表 2.7.4-57　総ビリルビン（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期24週） 119
表 2.7.4-58　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の 割合（ASaT）058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 120
表 2.7.4-59　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の 割合（ASaT）058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 120
表 2.7.4-60　総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 121
表 2.7.4-61　総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週） 122

Confidential

表 2.7.4-62　総ビリルビン（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....123
表 2.7.4-63　総ビリルビン（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....124
表 2.7.4-64　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者の 割合（ASaT）（ISP）（治療期及び経過観察期14日）.....125
表 2.7.4-65　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の 割合（ASaT）（ISP）（治療期及び経過観察期14日）.....127
表 2.7.4-66　遅発性 ALT/AST 増加、臨床検査値に関する ECI、Grade 3又は4の ALT 増加及び AST 増加、肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者　（058試験パート1及びパート2）.....130
表 2.7.4-67　遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者（ISP）.....132
表 2.7.4-68　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期 058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....136
表 2.7.4-69　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期 058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....136
表 2.7.4-70　治療期間中に発現した遅発性 ALT/AST 増加（ASaT）（ISP）.....138
表 2.7.4-71　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期（治験薬の投与状況別）（ISP）.....140
表 2.7.4-72　有害事象及び ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期4週）.....141
表 2.7.4-73　有害事象及び ECI として報告された臨床検査値増加 に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）　058試験パート2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....142
表 2.7.4-74　有害事象及び ECI として報告された臨床検査値増加 に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）　058試験パート2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期4週）.....142
表 2.7.4-75　ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の 発現例数（%）（ASaT）（治療期及び経過観察期14日）ISP 全体.....143
表 2.7.4-76　ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）肝硬変の有無別.....145
表 2.7.4-77　グラゾプレビルの各投与量での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値及び予測値.....150
表 2.7.4-78　グラゾプレビル100 mg 投与時の日本人部分集団ごとの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値及び予測値.....152
表 2.7.4-79　グラゾプレビル100 mg 投与時の部分集団（日本人及び非日本人の統合データ）　での遅発性 ALT/AST 増加発現率の実測値.....153

Confidential

表 2.7.4-80　男女別有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....156
表 2.7.4-81　男女別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....157
表 2.7.4-82　65歳未満、65歳以上別の有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....158
表 2.7.4-83　65歳未満、65歳以上別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....160
表 2.7.4-84　BMI 25 kg/m^{2}未満と BMI 25 kg/m^{2}以上別の有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....161
表 2.7.4-85　BMI カテゴリー別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....163
表 2.7.4-86　人種別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....165
表 2.7.4-87　有害事象及び副作用の要約（ISP）HIV 重複感染患者（海外060、061，068試験）（治療期及び経過観察期14日）.....170
表 2.7.4-88　前治療反応性別の有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....173
表 2.7.4-89　前治療の有無別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....175
表 2.7.4-90　食事の有無別の有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....178
表 2.7.4-91　グラゾプレビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）.....181
表 2.7.4-92　エルバスビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）.....181
表 2.7.4-93　グラゾプレビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....183
表 2.7.4-94　エルバスビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....185

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床データパッケージ 18
図 2.7.4-2　058試験パート2のデザイン 25
図 2.7.4-3　ALT 又は AST 増加時の治験薬投与中止の判断フローチャート 75
図 2.7.4-4　遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した 臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者（ISP） 133

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　ISP に含まれる各試験の ECI の定義 190
付録 2.7.4-2　有害事象及び副作用の要約（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期24週） 191
付録 2.7.4-3　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期24週） 192
付録 2.7.4-4　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者） 196
付録 2.7.4-5　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（肝硬変患者） 202
付録 2.7.4-6　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期24週） 205
付録 2.7.4-7　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者） 207
付録 2.7.4-8　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（肝硬変患者） 210
付録 2.7.4-9　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期4週） 211
付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者） 216
付録 2.7.4-11　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（肝硬変患者） 228
付録 2.7.4-12　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期24週） 231
付録 2.7.4-13　重篤な有害事象の一覧（ASaT）　058試験パート1（治療期及び経過観察期24週） 232
付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　ISP 全体（治療期及び経過観察期14日） 233
付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　ISP 全体（治療期及び経過観察期14日） 295
付録 2.7.4-16　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期） 305
付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　ISP（治療期及び経過観察期14日）肝硬変の有無別 320
付録 2.7.4-18　重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT）　ISP（治療期及び経過観察期14日）肝硬変の有無別 328

Confidential

付録 2.7.4-19　基準値上限5倍超の ALT 増加の発現時期（ASaT）　ISP（治療期及び経過観察期14日）.....330
付録 2.7.4-20　基準値上限5倍超の AST 増加の発現時期（ASaT）　ISP（治療期及び経過観察期14日）.....331
付録 2.7.4-21　ALT、AST 及び総ビリルビンの Worst grade 及びベースラインからの変化 ISP（治療期及び経過観察期14日）.....332
付録 2.7.4-22　事前に規定した臨床検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合 ISP（治療期及び経過観察期14日）（非肝硬変患者）.....336
付録 2.7.4-23　事前に規定した臨床検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合 ISP（治療期及び経過観察期14日）（肝硬変患者）.....338
付録 2.7.4-24　事前に規定した臨床検査値の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合 ISP（治療期及び経過観察期14日）.....340
付録 2.7.4-25　部分集団別の遅発性 ALT/AST 増加の発現率（ISP）.....344
付録 2.7.4-26　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058試験パート1（治療期及び経過観察期4週）.....346
付録 2.7.4-27　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....348
付録 2.7.4-28　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058試験パート2（治療期及び経過観察期4週）（肝硬変患者）.....354
付録 2.7.4-29　ECI（過量投与を除く）を発現した患者の叙述.....356
付録 2.7.4-30　バイタルサイン（058試験パート1）　拡張期血圧（mmHg）.....358
付録 2.7.4-31　バイタルサイン（058試験パート1）　収縮期血圧（mmHg）.....360
付録 2.7.4-32　バイタルサイン（058試験パート1）　脈拍数（beats/min）.....362
付録 2.7.4-33　バイタルサイン（058試験パート1）　体温（°C）.....364
付録 2.7.4-34　バイタルサイン（058試験パート1）　体重（Kg）.....366
付録 2.7.4-35　バイタルサイン（058試験パート2）（非肝硬変患者）　拡張期血圧（mmHg）.....367
付録 2.7.4-36　バイタルサイン（058試験パート2）（肝硬変患者）　拡張期血圧（mmHg）....369
付録 2.7.4-37　バイタルサイン（058試験パート2）（非肝硬変患者）　収縮期血圧（mmHg）.....371
付録 2.7.4-38　バイタルサイン（058試験パート2）（肝硬変患者）　収縮期血圧（mmHg）....373
付録 2.7.4-39　バイタルサイン（058試験パート2）（非肝硬変患者）　脈拍数（beats/min）....375
付録 2.7.4-40　バイタルサイン（058試験パート2）（肝硬変患者）　脈拍数（beats/min）.....377
付録 2.7.4-41　バイタルサイン（058試験パート2）（非肝硬変患者）　体温（°C）.....379
付録 2.7.4-42　バイタルサイン（058試験パート2）（肝硬変患者）　体温（°C）.....381
付録 2.7.4-43　バイタルサイン（058試験パート2）（非肝硬変患者）　体重（kg）.....383
付録 2.7.4-44　バイタルサイン（058試験パート2）（肝硬変患者）　体重（kg）.....384

Confidential

付録 2.7.4-45　心電図パラメータ（058試験パート1）　Atrial Rate（beats/min）.....385
付録 2.7.4-46　心電図パラメータ（058試験パート1）　PR 間隔（msec）.....386
付録 2.7.4-47　心電図パラメータ（058試験パート1）　QRS 間隔（msec）.....387
付録 2.7.4-48　心電図パラメータ（058試験パート1）　QRS Axis（degrees）.....388
付録 2.7.4-49　心電図パラメータ（058試験パート1）　QT 間隔（msec）.....389
付録 2.7.4-50　心電図パラメータ（058試験パート1）　QTc 間隔 Bazett（msec）.....390
付録 2.7.4-51　心電図パラメータ（058試験パート1）　QTc 間隔 Fridericia（msec）.....391
付録 2.7.4-52　心電図パラメータ（058試験パート1）　RR 間隔（msec）.....392
付録 2.7.4-53　心電図パラメータ（058試験パート1）　Ventricular Rate（beats/min）.....393
付録 2.7.4-54　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）Atrial Rate（beats/min）.....394
付録 2.7.4-55　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）Atrial Rate（beats/min）.....395
付録 2.7.4-56　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）PR 間隔（msec）.....396
付録 2.7.4-57　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）PR 間隔（msec）.....397
付録 2.7.4-58　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）QRS 間隔（msec）..398
付録 2.7.4-59　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）QRS 間隔（msec）.....399
付録 2.7.4-60　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）QRS Axis（degrees）.....400
付録 2.7.4-61　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）QRS Axis（degrees）...401
付録 2.7.4-62　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）QT 間隔（msec）.....402
付録 2.7.4-63　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）QT 間隔（msec）.....403
付録 2.7.4-64　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）QTc 間隔 Bazett（msec）.....404
付録 2.7.4-65　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）QTc 間隔 Bazett（msec）.....405
付録 2.7.4-66　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）QTc 間隔 Fridericia（msec）.....406
付録 2.7.4-67　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）QTc 間隔 Fridericia（msec）.....407
付録 2.7.4-68　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）PR 間隔（msec）.....408
付録 2.7.4-69　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）PR 間隔（msec）.....409
付録 2.7.4-70　心電図パラメータ（058試験パート2）（非肝硬変患者）Ventricular Rate（beats/min）.....410
付録 2.7.4-71　心電図パラメータ（058試験パート2）（肝硬変患者）Ventricular Rate（beats/min）.....411
付録 2.7.4-72　男女別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率5%以上）（ASaT）058

Confidential

試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....412
付録 2.7.4-73　男女別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率10%以上）（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....414
付録 2.7.4-74　年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象発現例数（%）　（いずれかの群で発現率5%以上）（ASaT）　058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....416
付録 2.7.4-75　年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率10%以上）　ISP（治療期及び経過観察期14日）.....417
付録 2.7.4-76　BMI 別（25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上）の有害事象発現例数（%）　（いずれかの群で発現率5%以上）（ASaT）　058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....420
付録 2.7.4-77　BMI 別（30 kg/m^{2}未満、30 kg/m^{2}以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率10%以上）　ISP（治療期及び経過観察期14日）.....422
付録 2.7.4-78　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率10%以上）　ISP（治療期及び経過観察期14日）.....426
付録 2.7.4-79　HIV の感染有無別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率10%以上）　ISP（治療期及び経過観察期14日）.....434
付録 2.7.4-80　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）　（いずれかの群で発現率5%以上）（ASaT）　058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....437
付録 2.7.4-81　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率10%以上）ISP（治療期及び経過観察期14日）.....443
付録 2.7.4-82　食事の有無別の有害事象発現例数（%）　（いずれかの群で発現率5%以上）（ASaT）　058試験パート1及びパート2併合データ（治療期及び経過観察期4週）（非肝硬変患者）.....444
付録 2.7.4-83　強力な CYP3A 阻害薬の定義（058試験）.....446
付録 2.7.4-84　中程度の CYP3A 阻害薬の定義（058試験）.....447
付録 2.7.4-85　強力な CYP3A 阻害薬の定義（ISP）.....448
付録 2.7.4-86　中程度の CYP3A 阻害薬の定義（ISP）.....449
付録 2.7.4-87　強力な CYP3A 阻害薬の併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）.....450
付録 2.7.4-88　中程度の CYP3A 阻害薬の併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）.....452
付録 2.7.4-89　経口避妊薬の併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）.....454
付録 2.7.4-90　テノホビルの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）

Confidential

.....456
付録 2.7.4-91　スタチンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）....457
付録 2.7.4-92　メサドンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）....459
付録 2.7.4-93　ブプレノルフィンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察14日）.....461
付録 2.7.4-94　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率0%超）（ASaT） 058試験パート1及びパート2併合（治療期及び経過観察期4週）.....463

Confidential

略号及び用語の定義

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASaT	All subjects as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての患者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the concentration-time curve (0 to 24 hours)	投与後0から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BOC	Boceprevir	ボセプレビル
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CP	Child-Pugh	チャイルド・ピュー
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
EBR	Elbasvir	エルバスビル（MK-8742）
ECI	Events of clinical interest	注目すべき事象
EOT	End of treatment	投与終了時点
EUS-FNA	Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration	超音波内視鏡下穿刺吸引法
FW	Follow-up week	経過観察期
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
GM	Geometric mean	幾何平均
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GT	Genotype	遺伝子型
GZR	Grazoprevir	グラゾプレビル（MK-5172）
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HCV RNA	Hepatitis C virus ribonucleic acid	C 型肝炎ウイルスリボ核酸
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
INR	International normalized ratio	国際標準化比
ISP	Integrated Safety Population Pool	
IU	International units	国際単位
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH 国際医薬品用語集
MK-5172A	100 mg grazoprevir/50 mg elbasvir	グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
OCPs	Oral contraceptive pills	経口避妊薬
PDLC	Pre-defined limit of change	事前に規定した範囲を超える変動
PEG-IFN	Pegylated interferon	ペグインターフェロン
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	Peginterferon alfa-2b + ribavirin	ペグインターフェロン α-2＋ リバビリン
PT	Preferred terms	基本語
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比

Confidential

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
q.d.	Once-daily dosing	1日1回投与
RBV	Ribavirin	リバビリン
RGT	Response-guided therapy	レスポンスガイドセラピー
SBP	Spontaneous bacterial peritonitis	特発性細菌性腹膜炎
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SOF	Sofosbuvir	ソホスブビル
SVR	Sustained viral response	持続的ウイルス陰性化
SVR_{12}	Sustained viral response 12	投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化
TND	Target not detected	検出せず
TW	Treatment week	治療期
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

Confidential

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

国内外で実施した臨床試験のうち、グラゾプレビル水和物（グラゾプレビル）とエルバスビルの併用療法の安全性評価に使用した試験を[図 2.7.4-1]及び[表 2.7.4-1]に示す。

HCV（C 型肝炎ウイルス）感染症（C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変）に対するグラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の安全性を、評価資料である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058 試験：058 試験）の 399 例のデータに基づき評価した。また、慢性腎臓病を有する HCV 感染患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-052 試験）も評価資料とした。

参考資料として、国内 058 試験のパート 1（パート 1 のデータは米国申請時に利用可能であったため ISP に含めた）と海外第Ⅱ相試験（MK-5172-035 試験：035 試験、MK-5172-047 試験：047 試験、MK-5172-048 試験：048 試験、MI-5172-059 試験：059 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MK-5172-060 試験：060 試験、MK-5172-061 試験：061 試験、MK-5172-068 試験：068 試験）を併合した Integrated Safety Population Pool（ISP）のデータ、並びにその他の特別な患者集団を対象とした海外試験（059 試験、060 試験、061 試験、068 試験）のデータも本項に記載した。058 試験パート 1 のデータは評価資料及び参考資料の両方に含まれているが、058 試験パート 1 の患者数は少なく、ISP 全体の患者数に占める割合も非常に小さいため、ISP の結果に与える影響は小さい。

ISP は、リバビリン非併用及びリバビリン併用、並びに投与期間（8 週、12 週、16 週、18 週）別に 8 つの投与群で構成され、患者数は合計 1,795 例（実薬投与 1,690 例+プラセボ投与 105 例）である。また、ISP は特別な集団（HIV［ヒト免疫不全ウイルス］/HCV 重複感染患者等）を対象にした試験や、様々な人種、民族及び HCV 遺伝子型（GT）の患者を含んでいる。なお、ISP のデータを参考資料とした理由は、1）ISP はグラゾプレビルとエルバスビル併用療法の米国申請用 CTD において主要な安全性評価対象集団である、2）ISP には評価資料である 058 試験と同用量のグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg を 12 週間投与した試験又は投与群（834 例）が多く含まれている、3）ISP には 058 試験と同じ GT1 の C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変患者を対象にした試験又は投与群が多く含まれている、4）ISP は様々な患者層から構成されているため、安全性情報を幅広く収集していることである。なお、海外第Ⅲ相試験では、グラゾプレビル 100 mg／エルバスビル 50 mg 配合剤（MK−5172A）を製剤として使用している。

また、最初に実施した海外第Ⅱ相試験（MK-5172-003 試験：003 試験）では、グラゾプレビル（100 mg、200 mg、400 mg 又は 800 mg）、ペグインターフェロン α-2b 及びリバビリン併用投与群の患者に、基準値上限（ULN）の 5 倍を超える可逆性の ALT 又は AST 増加が治療期後期（治療期 8 週時）に発現した。これらの遅発性 ALT/AST 増加の発現率は、グラゾプレビル 100 mg 投与群で 0.0%（0/65 例）、200 mg 投与群で 1.5%（1/66 例）、400 mg 投与群で 6.3%（4/64 例）、800 mg 投与群で 9.5%（6/63 例）とグラゾプレビルの用量に依存していることが示された。さらに、米国申請用の CTD では、これらの遅発性 ALT/AST 増加を、肝機能に関する安全性として評価してお

Confidential

り、ほとんどの事象が治療期 8 週時に一過性に発現し、治療期間中に軽快したと結論づけている。003 試験の結果及び肝機能に関する安全性評価の結論を受けて、ALT 又は AST 増加のリスクを評価するために、薬物動態（グラゾプレビルのみ）／安全性との関係を評価するモデリングを実施した。解析には、海外試験（003 試験、035 試験、038 試験、039 試験、047 試験、048 試験、052 試験、059A 試験、060 試験、061 試験、068 試験及び 074 試験）及び国内試験（058 試験）のデータを用いてモデルを構築し、遅発性 ALT/AST 増加を評価した。薬物動態－安全性解析については、[2.7.4.3.4 項]に記載した。

なお、ISP に含まれる個々の試験の概要、ISP に含まれないその他の海外試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）の概要、並びに薬物動態－安全性解析に使用した個々の試験の概要は[2.7.6 項]に記載する。

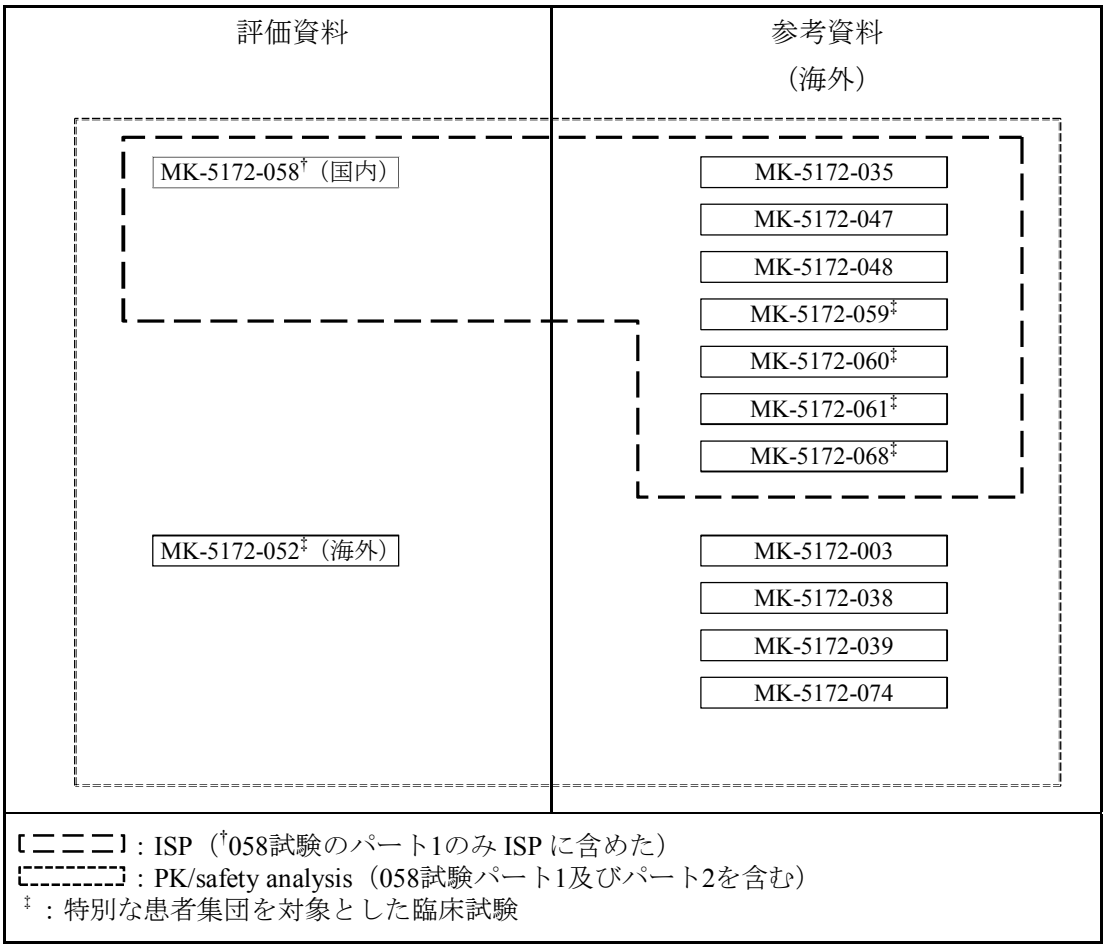


図 2.7.4-1　安全性評価に使用した臨床データパッケージ

Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

開発相	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	症例数（例）	対象	ISP	PK/Safety	Special Population
評価資料										
パート1： 第 II 相 パート2： 第 III 相	MK-5172-058† （国内）	[資料 5.3.5.1.1: 5172P058]	パート1： グラゾプレビル及びエルバスビル併用投与の用量設定並びに安全性、忍容性及び有効性 パート2： グラゾプレビル及びエルバスビル併用投与の有効性、安全性及び忍容性	パート1： ランダム化、多施設共同、二重盲検 パート2： プラセボ対照、ランダム化、多施設共同、二重盲検（一部非盲検）	パート1： GZR 50 mg 群：GZR50 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 GZR 100 mg 群：GZR 100 mg q.d + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 パート2： 実薬群： GZR 100 mg q.d.+ EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 プラセボ先行群：プラセボ q.d.を12週間投与後、GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 肝硬変群： GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与	パート1： 63 パート2： 336	パート1： 日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5 IU/mL 以上）、非肝硬変の HCV GT1感染患者 パート2： 実薬群及びプラセボ先行群：日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5 IU/mL 以上）、非肝硬変の HCV GT1感染患者 肝硬変群：日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5 IU/mL 以上）、肝硬変の HCV GT1感染患者	○	○	
第 II 相／第 III 相	MK-5172-052 （海外）	[資料 5.3.5.1.3: 5172P052]	グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与の慢性腎臓病に対する有効性及び安全性	ランダム化、二重盲検（一部非盲検）、並行群間、多施設共同、プラセボ対照	1．盲検 Arm 1（実薬群）： GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 Arm 2（プラセボ先行群）： プラセボ q.d.を12週間投与後、4週間の経過観察、その後 MK-5172A q.d.を12週間投与 2．非盲検 インテンシブ PK 群： GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間投与	Arm 1：112 Arm 2：114 Intensive PK：11	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、慢性腎臓病を有する肝硬変／非肝硬変の HCV GT1感染患者		○	○

Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

開発相	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	症例数（例）	対象	ISP	PK/Safety	Special Population
参考資料										
第 II 相	MK-5172-003（海外）	[資料 5.3.5.1.2: 5172P003]	グラゾプレビル用量設定	二重盲検、ランダム化、実薬対照、用量範囲設定、RGT	1．盲検（非肝硬変）Arm Arm 1：GZR 100 mg q.d.+ PR + プラセボ(BOC 用) Arm 2：GZR 200 mg q.d.+ PR + プラセボ(BOC 用) Arm 3：GZR 400 mg q.d. + PR + プラセボ(BOC 用) Arm 4：GZR 800 mg q.d.+ PR + プラセボ(BOC 用) いずれの Arm も単剤12週間投与後、RGT に基づき PR 12週間又36週間投与 Arm 5：PR 4週間投与後 、RGT に基づき BOC 800 mg + プラセボ(GZR 用)+ PR 24週間又は32週間投与。その後、経過観察又は PR 12週間投与 2．非盲検（肝硬変）Arm GZR 100 mg q.d.単剤経口投与 ＋PR 12 週間投与後、RGT に基づき、PR 12週間又は36週間投与	盲検 Arm Arm 1：66 Arm 2：68 Arm 3：67 Arm 4：65 Arm 5：66 非盲検 Arm：36	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、肝硬変／非肝硬変の HCV GT1感染患者		○	

Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

開発相	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	症例数（例）	対象	ISP	PK/Safety	Special Population
第 II 相	MK-5172-035‡（海外）	[資料 5.3.5.2.1: 5172P03 5V01] [資料 5.3.5.2.2: 5172P03 5V02]	パート A：エルバスビル用量設定並びにグラゾプレビル及びエルバスビルのレジメン設定 パート B：グラゾプレビル及びエルバスビル±リバビリンを併用投与した際の有効性及び安全性（各患者集団の有効性、安全性及び忍容性） パート C：グラゾプレビル及びエルバスビル±リバビリンを併用投与した際の有効性及び安全性 パート D：グラゾプレビル及びエルバスビル+リバビリンを併用投与した際の有効性及び安全性	パート A：ランダム化、エルバスビルの用量設定、並行群間、多施設共同、二重盲検試験 パート B：ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検 パート C：ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検 パート D：ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検	パート A：GZR 100 mg q.d.+ EBR q.d.20 mg + RBV を12週間併用投与 GZR 100 mg q.d.+ EBR q.d.50 mg + RBV を12週間併用投与 GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 パート B：GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d. ± RBV を8週間、12週間又は18週間併用投与 パート C：GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d. ± RBV を8週間併用投与 パート D：GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d. + RBV を12週間又は18週間併用投与	パート A：65 パート B：406 パート C：61 パート D：41	パート A：18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変の HCV GT1a、GT1b 感染患者 パート B：18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療又は前治療無反応、非肝硬変又は肝硬変の HCV GT1a 感染患者又は HIV/HCV 重複感染患者 パート C：18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変の HCV GT1b 感染患者 パート D：18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変の HCV GT3感染患者	○	○	

Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

開発相	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	症例数（例）	対象	ISP	PK/Safety	Special Population
第 II 相	MK-5172-038（海外）	[資料 5.3.5.2.3: 5172P038]	グラゾプレビルの複数用量での安全性、忍容性及び有効性	ランダム化、用量設定、並行群間、RGT、多施設共同、二重盲検（グラゾプレビル投与量を実施施設及び患者に対して盲検化）	Arm 1：GZR 25 mg q.d.+ PR 又は GZR 25 mg q.d.+ PR 投与後、RGT に基づき PR を12週間投与 Arm 2：GZR 50 mg q.d.+ PR 又は GZR 50 mg q.d.+ PR 投与後、RGT に基づき PR を12週間投与 Arm 3：GZR 100 mg q.d.+ PR 又は GZR 100 mg q.d.+ PR 投与後、RGT に基づき PR を12週間投与	Arm 1：29 Arm 2：28 Arm 3：30	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変、HCV GT1感染患者		○	
第 II 相	MK-5172-039	[資料 5.3.5.2.4: 5172P039]	グラゾプレビルのリバビリン併用時の有効性及び安全性	ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検、Proof of Concept	Arm 1：GZR 100 mg q.d.+RBV 12週間経口投与又は GZR 100 mg q.d.+ RBV 12週間経口投与後、RGT に基づき、12週間継続投与 Arm 2：GZR 100 mg q.d.+ RBV 24週間経口投与	Arm 1：9（継続投与:4） Arm 2：13	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変、遺伝子型 IL28B CC HCV GT1感染患者		○	
第 II 相	MK-5172-047[§]（海外）	[資料 5.3.5.2.5: 5172P047]	グラゾプレビル及びエルバスビル±リバビリンを併用投与した際の有効性及び安全性	パート A 及び B：多施設共同、非盲検、並行群間	パート A 及び B：GZR 100 mg q.d. ± EBR 50 mg q.d.± RBV を12週間併用投与	パートA：30 パート B：70	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変の HCV GT2、4、5及又は6感染患者	○	○	
第 II 相	MK-5172-048（海外）	[資料 5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料 5.3.5.2.7: 5172P048V02]	グラゾプレビル及びエルバスビル+ リバビリン併用投与の DAA、PEG-IFN 及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容の患者での有効性及び安全性	多施設共同、非盲検、単群	GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d. + RBV を12週間併用投与	79	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、DAA（BOC、テラプレビル、シメプレビル又は SOF）、PEG-IFN 及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容、肝硬変／非肝硬変、HCV GT1感染患者	○	○	

Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

開発相	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	症例数（例）	対象	ISP	PK/Safety	Special Population
第 II 相	MK-5172-059‖（海外）	[資料 5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料 5.3.5.2.9: 5172P059V02]	グラゾプレビル及びエルバスビル併用投与の Child-Pugh B に対する有効性及び安全性	パート A：非ランダム化、非盲検、多施設共同、ヒストリカルコントロール	パート A： Arm 1：GZR 50 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与 Arm 2：GZR 100 mg q.d. + EBR 50 mg q.d.を12週間併用投与	パート A： Arm 1：30 Arm 2：10	パート A： Arm 1：18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、CP-B の HCV GT1 感染患者 Arm 2：18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、非肝硬変の HCV GT1感染患者	○	○	○
第 III 相	MK-5172-060（海外）	[資料 5.3.5.1.4: 5172P060V01]	グラゾプレビル及びエルバスビル併用投与の有効性及び安全性	ランダム化、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、固定用量、配合剤レジメン	実薬群：MK-5172A q.d.を12週間投与 プラセボ先行群：プラセボ（配合剤用）12週間投与後、4週間の経過観察、その後、非盲検下で MK-5172A q.d.を12週間投与	実薬群：316 プラセボ先行群：105	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、肝硬変／非肝硬変、HCV GT1、4、及び6感染患者	○	○	○
第 III 相	MK-5172-061（海外）	[資料 5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料 5.3.5.2.11: 5172P061V02]	グラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与の HIV 重複感染患者に対する有効性及び安全性	非盲検、多施設共同、単群	MK-5172A q.d.を12週間投与	218	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、HIV 重複感染、肝硬変／非肝硬、HCV GT1、4又は6感染患者	○	○	○
第 III 相	MK-5172-068¶（海外）	[資料 5.3.5.2.12: 5172P068V01] [資料 5.3.5.2.13: 5172P068V02]	グラゾプレビル及びエルバスビル±リバビリン併用投与の、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効の患者での有効性及び安全性	ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検	MK-5172A q.d. ±RBV を12週間又は16週間投与	420	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、PEG-IFN 及びリバビリンの併用療法に対して治療非奏効、肝硬変／非肝硬変、HCV GT1、4又は6感染患者（HIV 重複感染を含む）	○	○	○

Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

開発相	試験番号	添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与方法、投与期間	症例数（例）	対象	ISP	PK/Safety	Special Population
第 II 相	MK-5172-074（海外）	[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01]	グラゾプレビル、エルバスビル及びソホスブビルの併用投与の有効性、安全性及び忍容性	非盲検、1施設	コホート1、GT1、非肝硬変 Arm 1：MK-5172A q.d. + SOF 400 mg を4週間投与 Arm 2：MK-5172A q.d.+ SOF 400 mg を6週間投与 コホート2、GT1、肝硬変 Arm 3：MK-5172A q.d. + SOF 400 mg を6週間投与 Arm 4：MK-5172A q.d.+ SOF 400 mg を8週間投与 コホート3、GT3、非肝硬変 Arm 5：MK-5172A q.d. + SOF 400 mg を8週間投与 Arm 6：MK-5172A q.d. + SOF 400 mg を12週間投与 コホート4、GT3、肝硬変 Arm 7：MK-5172A q.d. + SOF 400 mg を12週間投与	Arm 1：31 Arm 2：30 Arm 3：20 Arm 4：21 Arm 5：15 Arm 6：14 Arm 7：12	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、肝硬変／非肝硬変 HCV GT1又は3感染患者		○	

BOC＝ ボセプレビル；DAA＝ 直接作用型抗ウイルス薬；EBR＝ エルバスビル；GT＝ 遺伝子型；GZR＝ グラゾプレビル；GZR＋EBR：単剤投与、MK-5172A＝ グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤；PEG-IFN/RBV＝ ペグインターフェロン／リバビリン；PR＝ ペグインターフェロン α-2b+リバビリン；q.d.＝1日1回投与；RGT＝Response-Guided Therapy；RBV＝ リバビリン；SOF＝ ソホスブビル
†参考資料（ISP）にも含まれる（ただし、パート1のグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群を除く）
‡パート A のグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル20 mg 群を除く
§パート B のグラゾプレビル100 mg＋ リバビリン群を除く
‖パート A の Child-Pugh 分類 Grade B の肝硬変患者群は、その他の特別な患者を対象とした試験に含めた
パート B 及び C はまだ実施されていない
¶HIV/HCV 重複感染患者に関するデータは、その他の特別な患者集団を対象とした試験として扱った

Confidential

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

058試験（評価資料）及び ISP（参考資料）に含まれる試験の安全性評価対象集団及び安全性評価項目を以下に記載する。

058試験パート1の安全性評価は、経過観察期4週までの各投与群（グラゾプレビル50 mg +エルバスビル50 mg 群及びグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群）のデータを提示し評価する。また、パート2の安全性評価は、経過観察期4週までの実薬投与とプラセボ投与の比較を主要評価とした。したがって、プラセボ先行群の実薬投与期のデータは含まれていない[図 2.7.4-2]。ISP に含まれる試験の安全性評価は、[redacted]年[redacted]月時点の米国申請用 CTD のデータを参考資料として提示する。また、薬物動態－安全性解析では、米国申請用データに058試験パート2の結果を加えたデータを使用した。

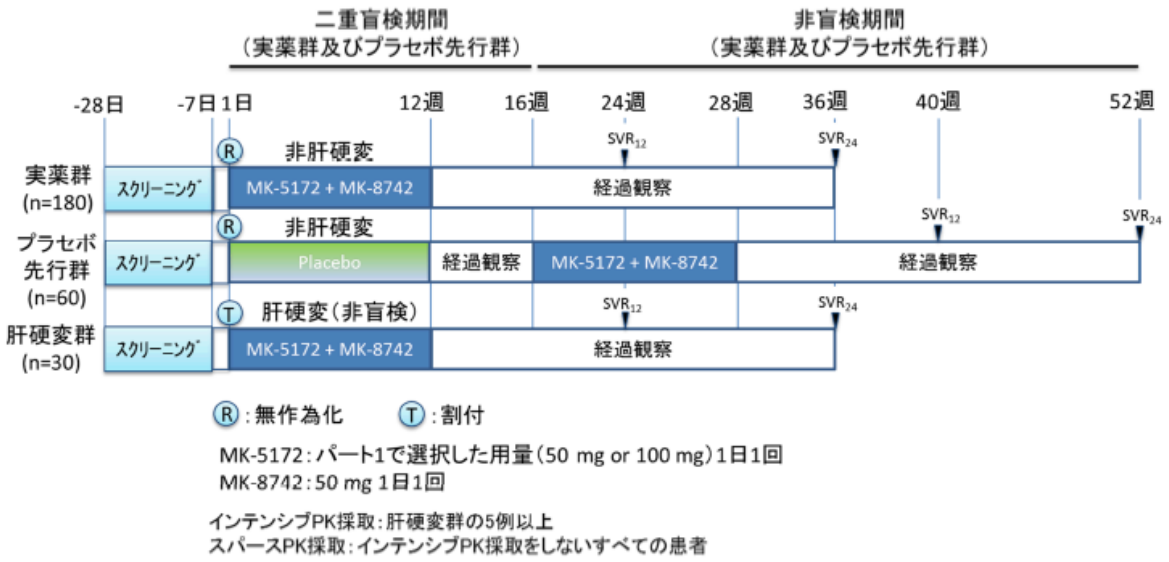


図 2.7.4-2　058 試験パート 2 のデザイン

2.7.4.1.1.2.1　安全性評価対象集団

058試験の安全性解析対象集団は、All Subject as Treated（ASaT）とした。また、ISP に含まれる個々の試験でも ASaT を安全性解析対象集団とした。ASaT は、ランダム化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者で構成される。

058試験及び ISP に含まれる試験の安全性評価対象例数を[表 2.7.4-2]に示す。

Confidential

表 2.7.4-2　安全性評価対象集団

試験	合計例数	安全性評価対象例数	
		GZR + EBR ± RBV	プラセボ
評価資料			
058試験	398	パート1：62 パート2：262 （実薬群227、肝硬変群35）	パート1：該当なし パート2：74
参考資料（ISP）			
035試験†	548	548	該当なし
047試験‡	68	68	該当なし
048試験	79	79	該当なし
058試験§	31	31	該当なし
059試験‖	10	10	該当なし
060試験	421	316	105
061試験	218	218	該当なし
068試験	420	420	該当なし
ISP 合計例数	1,795	1,690	105

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；ISP = Integrated Safety Population Pool；RBV = リバビリン
†グラゾプレビル100 mg + エルバスビル20 mg 群は除く
‡グラゾプレビル100 mg + リバビリン群は除く
§パート1のグラゾプレビル100 mg 群のみ
‖非肝硬変群のみ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

2.7.4.1.1.2.2　安全性評価項目

058試験及び ISP に含まれる試験では、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図に基づき、グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法の安全性を評価した。

2.7.4.1.1.2.2.1　有害事象及び副作用の収集及び報告

有害事象とは、「医薬品が投与された患者又は患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない」と定義されている。有害事象は、持続期間、重篤度、程度、治験薬との因果関係、処置及び転帰を記録した。058試験及び ISP の有害事象の程度の評価を[表 2.7.4-3]に、治験薬との因果関係の評価を[表 2.7.4-4]に示す。

058試験では、同意取得時から経過観察期24週までを有害事象の収集期間としたが、投与開始1日目から経過観察期4週までの結果を主要な安全性評価に使用した。ISP では、治験薬投与開始1日目から投与終了後14日までを有害事象の収集期間とした。

Confidential

表 2.7.4-3　有害事象の程度の評価

軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの
重度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの

表 2.7.4-4　治験薬との因果関係の評価

関連あり： 治験薬との因果関係に合理的な可能性がある	治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。有害事象は、他の要因（他剤、原疾患、既往歴、合併症などの患者素因や環境因子など）より治験薬が原因であるという説明の方がふさわしい。
関連なし： 治験薬との因果関係に合理的な可能性がない	治験薬が投与されていない、又は、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的ではない、又は、他に有害事象発現の原因となる明確な要因がある。 （有害事象を伴わない過量投与も“関連なし”とする）

2.7.4.1.1.2.2.2　有害事象の読み替え

有害事象は、ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に読み替えて示した。058試験は MedDRA ver.18.0を、ISP は MedDRA ver.17.1を用いた。

2.7.4.1.1.2.2.3　重篤な有害事象の定義

058試験及び ISP では、重篤な有害事象を、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- 癌
- 過量投与に伴う有害事象
- その他の医学的に重要な事象

重篤な有害事象（原因にかかわらず死亡も含む）及び重篤な有害事象のフォローアップについては、同意取得時から各試験の治験実施計画書で規定した安全性を確認するための期間までに発現した事象を、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験依頼者に24時間以内に電子媒体又は紙媒体で報告することとした。なお、重篤な有害事象のフォローアップ期間は、058試験では、経過観察期間（経過観察期24週まで）又は治験薬投与終了後4週までの期間（プラセボ先行群で実薬投与期に移行できなかった場合）とした。ISP では、各試験の治療期間及び経過観察期間とした。

Confidential

さらに、前段に規定する期間外であっても、治験責任医師等が知り得た重篤な有害事象で、治験薬との因果関係について「関連あり」と判断された事象は、治験依頼者に速やかに報告することとした。

重篤な有害事象を発現した患者についてはすべて､その転帰をフォローアップすることとした。

2.7.4.1.1.2.2.4　注目すべき事象（ECI）

058試験では、注目すべき事象（Events of Clinical Interest、ECI）として以下に定義される非重篤又は重篤な有害事象は、症例報告書／ワークシートの有害事象の項に記録し、治験依頼者に24時間以内に電子媒体又は紙媒体で報告することとした。

1) 治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの
2) 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間で ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合†
3) 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間で ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合†
4) 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間で ALP が ULN の3倍を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合†

† 二重盲検期間は投与群だけでなく C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）量の測定値も盲検下にあり、盲検が解除される経過観察期4週まで治療非奏効の確認ができない。二重盲検期間は、AST、ALT 又は ALP の検査値が ECI の基準に合致したすべての事象を、治験責任医師（分担）医師は報告することとした。

058試験（評価資料）及び ISP（参考資料）でみられた ECI について[2.7.4.3.3.5項]に記載する。なお、過量投与については[2.7.4.5.6 項]に記載する。過量投与を除く ECI の定義は、患者の安全性を確保し、安全性シグナルを即座に検出するため、治療期間中に肝機能検査値異常を示した患者を、患者特性に関係なく正確に評価するために設定された。

ISP の各試験の ECI の定義を[付録 2.7.4-1]に記載する。

Confidential

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　058試験（評価資料）の曝露状況

058試験パート1：

すべての患者は、グラゾプレビル（50 mg 又は100 mg）及びエルバスビル50 mg を同時に1日1回12週間服用した。基本的に午前中に服用し、治療期を通じて食事条件（食事の有無）が概して同じになるようにした。

治験薬の曝露状況を、各治験薬の用量別に[表 2.7.4-5]に示す。12週間を超えて治験薬を投与された患者はいなかった。グラゾプレビル50 mg 及び100 mg の平均投与期間はそれぞれ、83.7日及び83.9日であった。また、エルバスビル50 mg の平均投与期間は83.8日であった。

表 2.7.4-5　治験薬投与期間別患者数及び平均投与期間（058 試験パート 1）

	12週未満	12週†	12週超	合計	範囲（日）	平均期間（日）
グラゾプレビル						
Any Dose‡	0	62	0	62	82～84	83.8
50 mg	0	31	0	31	82～84	83.7
100 mg	0	31	0	31	82～84	83.9
Other	1	0	0	1	1～1	1.0
エルバスビル						
Any Dose‡	0	62	0	62	82～84	83.8
50 mg	0	62	0	62	82～84	83.8
Other§	1	0	0	1	1～1	1.0

†12週 ±7日
該当する用量について、各患者1回のみカウントした
‡曝露合計期間に反映させるため、治験薬を投与された患者は一度 Any Dose としてカウントした
§過量投与による

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

すべての患者は、グラゾプレビル100 mg 又はプラセボ、及びエルバスビル50 mg 又はプラセボを同時に1日1回12週間服用した。基本的に午前中に服用し、治療期を通じて食事条件（食事の有無）が概して同じになるようにした。

治験薬の曝露状況を、非肝硬変患者と肝硬変患者別に[表 2.7.4-6]及び[表 2.7.4-7]に示す。

非肝硬変患者では、12週間を超えて治験薬を投与された患者はいなかった。グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の平均投与期間はいずれも83.1日であった。

肝硬変患者では、12週間を超えて治験薬を投与された患者はいなかった。グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の平均投与期間はいずれも83.7日であった。

Confidential

表 2.7.4-6　治験薬投与期間別患者数及び平均投与期間（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

	8週未満	8～12週未満	12週†	12週超	合計	範囲（日）	平均期間（日）
グラゾプレビル							
Any Dose	2	1	224	0	227	14～84	83.1
100 mg	2	1	224	0	227	14～84	83.1
Other‡	3	0	0	0	3	1～1	1.0
エルバスビル							
Any Dose	2	1	224	0	227	14～84	83.1
50 mg	2	1	224	0	227	14～84	83.1
Other‡	2	0	0	0	2	1～1	1.0
プラセボ							
Any Dose	2	0	72	0	74	14～84	82.2

†12週 ±7日
‡過量投与による
該当する曝露期間に、各患者を一度 Any Dose としてカウントした
用量カテゴリー（行）は実際に服用した用量に重複してカウントした
合計曝露期間（列）は、該当する用量で1回のみカウントした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-7　治験薬投与期間別患者数及び平均投与期間（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

	8週未満	8～12週未満	12週†	12週超	合計	範囲（日）	平均期間（日）
グラゾプレビル							
Any Dose	0	0	35	0	35	78～84	83.7
100 mg	0	0	35	0	35	78～84	83.7
エルバスビル							
Any Dose	0	0	35	0	35	78～84	83.7
50 mg	0	0	35	0	35	78～84	83.7

†12週 ±7 日
該当する曝露期間に、各患者を一度 Any Dose としてカウントした
用量カテゴリー（行）は実際に服用した用量に重複してカウントした
合計曝露期間（列）は、該当する用量で1回のみカウントした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.7.4.1.2.2　ISP（参考資料）の曝露状況

ISP に含まれる試験のうち、035、047、048、058試験（グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 群のみ）、059試験（パート A の Arm 2でグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を服用した患者のみ）、060試験（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、061試験及び068試験（MK-5172A 12週間投与群及び MK-5172A 16週間投与群）で、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の併用投与を受けた患者の治験薬の曝露状況を、単剤併用及び MK-5172A 別に[表 2.7.4-8]に示す。

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の平均投与期間は、それぞれ88.0日及び87.8日であった。MK-5172A の平均投与期間は、90.3日であった。

Confidential

表 2.7.4-8　ISP の治験薬投与期間

＜グラゾプレビル＞

GZR	4週未満	4～6週未満	6～8週未満	8～12週未満	12～16週未満	16～18週未満	18週以上	患者合計	範囲（日）	平均期間（日）
Any Dose†	7	3	11	147	431	19	118	736	1～139	88.1
100 mg	7	3	13	148	428	20	117	736	1～138	88.0
200 mg	21	0	0	0	0	0	0	21	1～18	2.1

GZR = グラゾプレビル
該当する用量について、各患者1回のみカウントした
†曝露合計期間に反映させるため、治験薬を投与された患者は一度 Any Dose としてカウントした
ISP に含まれる試験で、グラゾプレビルを服用したすべての患者を対象にした：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）及び059試験（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01]

＜エルバスビル＞

EBR	4週未満	4～6週未満	6～8週未満	8～12週未満	12～16週未満	16～18週未満	18週以上	患者合計	範囲（日）	平均期間（日）
Any Dose†	7	3	9	147	433	20	117	736	1～138	88.1
<20 mg	2	0	0	2	0	0	0	4	2～57	30.5
>20 mg to <50 mg	2	0	0	0	0	0	0	2	1～10	5.5
50 mg	7	5	10	153	424	21	116	736	1～136	87.8
>50 mg	29	0	0	0	0	0	0	29	1～18	2.2

EBR = エルバスビル
該当する用量について、各患者1回のみカウントした
†曝露合計期間に反映させるため、治験薬を投与された患者は一度 Any Dose としてカウントした
ISP に含まれる試験で、エルバスビルを服用したすべての患者を対象にした：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）及び059試験（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01]

＜グラゾプレビル／エルバスビルの配合剤（MK-5172A）＞

MK-5172A	4週未満	4～6週未満	6～8週未満	8～12週未満	12～16週未満	16～18週未満	18週以上	患者合計	範囲（日）	平均期間（日）
Any Dose†	6	1	2	65	703	177	0	954	4～120	90.3
100 mg/50 mg	6	1	2	74	698	173	0	954	4～120	90.3
>100 mg/50 mg	39	0	0	0	0	0	0	39	1～6	1.6

該当する用量について、各患者1回のみカウントした
†曝露合計期間に反映させるため、治験薬を投与された患者は一度 Any Dose としてカウントした
ISP に含まれる試験で、MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）を服用したすべての患者を対象にした：060（実薬群のみ）、061及び068試験

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.1.2.3　058試験（評価資料）の患者の内訳

058試験パート1：

患者の内訳を[表 2.7.4-9]に示す。パート1に組み入れられた全患者63例のうち、31例がグラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群に、32例がグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群にランダムに割り付けられた。グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群の全患者が治験薬の投与を完了した。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群の1例が、有害事象のため治験薬の投与開始前に試験を中止し、残る31例が治験薬の投与を完了した。

また、治験薬の投与を受けた全患者62例が規定の経過観察期間（24週）を完了した。

表 2.7.4-9　患者の内訳（058 試験パート 1）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + RBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
割付症例	31		32		63	
試験に割り付けられた患者の内訳						
完了例	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
中止例	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
有害事象†	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
治験薬の投与に関する内訳						
完了例	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
Unknown†	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者」に1回及び「治験薬の投与に関する患者」に1回のみカウントした
†治験薬の投与開始前に試験を中止した

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

患者の内訳を非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-10]及び[表 2.7.4-11]に示す。非肝硬変患者301例のうち、227例が実薬群（割付け後に実薬を投与される群）に、74例がプラセボ先行群（プラセボを1日1回12週間投与し、4週間の経過観察後に実薬を投与される群）にランダムに割り付けられた。

パート2で治験薬の投与を中止した患者は5例であり、有害事象による中止が4例（実薬群：3例、プラセボ先行群：1例）であった。残る1例は、治療期4週時に盲検下で効果不十分のため［治療非奏効基準（リバウンド）に合致した］治験薬の投与を中止した。その後、群情報開示の結果、プラセボ先行群であったことが判明し規定どおり実薬投与期へ移行した。肝硬変群には投与中止例はなく、すべての患者が12週間の治験薬投与を完了した。

データカットオフ時点（2015年11月10日）で、治験薬投与終了後の経過観察期間中に治験を中止した患者もまれであった。パート2は、ほとんどの患者が経過観察期間継続中であるが、実薬群で投与終了後12週以前の死亡（発見時死亡）が1例（AN105109）、プラセボ先行群で有害事象（肝

Confidential

細胞癌）による試験中止が1例（治験薬投与中止例と同一、AN105809）、肝硬変群で投与終了後12週以降の有害事象（肝細胞癌）による試験中止が1例（AN110334）報告された。

なお、[表 2.7.4-10]及び[表 2.7.4-11]の患者の内訳には、投与終了77日目に死亡（発見時死亡）のため試験を中止した実薬群1例（AN105109）と、投与終了98日目に有害事象（肝細胞癌）のため試験を中止した肝硬変群1例（AN110334）が含まれているが、いずれも経過観察期4週以降の発現であった。患者の内訳の表以外は、投与開始日から経過観察期4週までのデータを提示しているため、上記2例に発現した事象は含まれない。

表 2.7.4-10　患者の内訳（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n (%)	プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例			22
割付症例	227	74	301
試験に割り付けられた患者の内訳			
完了例	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
中止例	1 (0.4)	1 (1.4)	2 (0.7)
有害事象	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.3)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Unknown†	225 (99.1)	73 (98.6)	298 (99.0)
治験薬の投与に関する患者の内訳			
完了例	224 (98.7)	72 (97.3)	296 (98.3)
中止例	3 (1.3)	2 (2.7)	5 (1.7)
有害事象	3 (1.3)	1 (1.4)	4 (1.3)
効果不十分	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.3)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者」に1回及び「治験薬の投与に関する患者」に1回のみカウントした
†Unknown: 報告時に情報なし

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-11　患者の内訳（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

	肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例		5
割付症例	35	35
試験に割り付けられた患者の内訳		
中止例	1 (2.9)	1 (2.9)
有害事象	1 (2.9)	1 (2.9)
Unknown†	34 (97.1)	34 (97.1)
治験薬の投与に関する患者の内訳　（実薬投与期）		
完了例	35 (100.0)	35 (100.0)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者」に1回及び「治験薬の投与に関する患者」に1回のみカウントした
†Unknown: 報告時に情報なし

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.7.4.1.2.4　ISP（参考資料）の患者の内訳

ISP 全患者の内訳を[表 2.7.4-12]に示す。グラゾプレビル及びエルバスビル（リバビリン併用及び非併用）を投与された全患者1,690例（プラセボ群を除く）で、治験薬投与中止率は低かった。治験薬の投与完了は96.7%（1,635/1,690例）、投与中止は3.2%（54/1,690例）であった。主な中止理由は効果不十分（治療非奏効基準に合致した）［1.5%（25/1,690例）］であった。患者の96.2%（1,626/1,690例）が経過観察期12週まで到達し、1.7%（28/1,690例）が試験を中止した。主な中止理由は、追跡不能［0.7%（12/1,690例）］であった。経過観察期24週までは、36.6%（619/1,690例）が到達し試験を完了した。なお、61.1%（1,032/1,690例）が試験を継続中である。

Confidential

表 2.7.4-12　患者の内訳（ISP）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV n (%)	Placebo‡ for 12 Weeks n (%)
割付症例	1690	105
試験に割り付けられた患者の内訳		
完了例	619 (36.6)	1 (1.0)§
中止例	39 (2.3)	2 (1.9)
死亡	4 (0.2)	0 (0.0)
追跡不能	18 (1.1)	0 (0.0)
治験薬の服薬不遵守	1 (0.1)	0 (0.0)
治験責任医師等の判断	3 (0.2)	0 (0.0)
プロトコル違反	1 (0.1)	0 (0.0)
同意撤回	12 (0.7)	2 (1.9)
記録なし†	1032 (61.1)	102 (97.1)
治験薬の投与に関する患者の内訳		
開始例	1690	105
完了例	1635 (96.7)	104 (99.0)
中止例	54 (3.2)	1 (1.0)
有害事象	14 (0.8)	1 (1.0)
死亡	2 (0.1)	0 (0.0)
効果不十分	25 (1.5)	0 (0.0)
追跡不能	3 (0.2)	0 (0.0)
治験薬の服薬不遵守	4 (0.2)	0 (0.0)
治験責任医師等の判断	1 (0.1)	0 (0.0)
プロトコル違反	4 (0.2)	0 (0.0)
同意撤回	1 (0.1)	0 (0.0)
記録なし†	1 (0.1)	0 (0.0)
経過観察期12週時点までの患者の内訳		
開始例	1690	105
完了例	1626 (96.2)	1 (1.0)
中止例	28 (1.7)	2 (1.9)
死亡	4 (0.2)	0 (0.0)
追跡不能	12 (0.7)	0 (0.0)
治験薬の服薬不遵守	1 (0.1)	0 (0.0)
治験責任医師等の判断	2 (0.1)	0 (0.0)
プロトコル違反	1 (0.1)	0 (0.0)
同意撤回	8 (0.5)	2 (1.9)
記録なし†	36 (2.1)	102 (97.1)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†経過観察期12週時点以降も試験継続中
‡060試験のプラセボ先行群から成る
§有害事象のため投与を中止したが、試験は継続し24週間の経過観察期まで完了した患者
プラセボ群の患者は、プラセボ先行投与後の経過観察期12週時に来院しないため、「経過観察期12週時点までの治験薬の投与に関する患者の内訳」では「記録なし」とした
同様に、経過観察期12週時に来院せず、経過観察期12週時以降も試験を継続している061試験の患者2例も「記録なし」とした
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060 （実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　058試験（評価資料）

058試験パート1：

人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-13]に示す。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群とグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で大きな違いはなかった。

性別は、各群とも女性の割合が高かった。年齢の中央値は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で62.0歳、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で58.5歳と、高齢の患者が多く組み入れられた。前治療反応性は、未治療例が半数を占め、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で45.2%（14/31例）、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で59.4%（19/32例）であった。既治療例では、各群ともに前治療再燃（ブレークスルーを含まない）の患者が多く、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で22.6%（7/31例）、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で18.8%（6/32例）であった。また、HCV GT は、全例が GT1b であった。

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 1）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		32		63	
性別						
男性	12	(38.7)	15	(46.9)	27	(42.9)
女性	19	(61.3)	17	(53.1)	36	(57.1)
年齢（歳）						
20未満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20 - 29	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
30 - 39	1	(3.2)	4	(12.5)	5	(7.9)
40 - 49	1	(3.2)	4	(12.5)	5	(7.9)
50 - 59	9	(29.0)	8	(25.0)	17	(27.0)
60 - 64	8	(25.8)	4	(12.5)	12	(19.0)
65 - 69	7	(22.6)	4	(12.5)	11	(17.5)
70 - 74	2	(6.5)	7	(21.9)	9	(14.3)
74超	3	(9.7)	1	(3.1)	4	(6.3)
平均値	61.1		58.0		59.5	

Confidential

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 1）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
標準偏差	9.7		12.5		11.2	
中央値	62.0		58.5		61.0	
範囲（最小値 - 最大値）	35 - 78		30 - 76		30 - 78	
人種						
アジア人	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
民族						
非ヒスパニック／ラテン系	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
日本人／非日本人						
日本人	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
HCV GT						
1b	31	(100.0)	32	(100.0)	63	(100.0)
IL28B (rs12979860)						
Major (CC)	19	(61.3)	20	(62.5)	39	(61.9)
Minor (TC)	12	(38.7)	10	(31.3)	22	(34.9)
Minor (TT)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
不明	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
IL28B (rs8099917)						
Major (TT)	19	(61.3)	21	(65.6)	40	(63.5)
Minor (TG)	12	(38.7)	10	(31.3)	22	(34.9)
不明	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
ベースライン時 HCV RNA ［Log IU/mL（10^5 IU/mL）］						
患者数†	31		32		63	
平均値	6.2		6.2		6.2	
標準偏差	0.5		0.5		0.5	
中央値	6.2		6.3		6.3	
範囲（最小値 - 最大値）	5.3 - 7.0		4.8 - 7.1		4.8 - 7.1	
ベースライン時身長(cm)						
患者数†	31		32		63	
平均値	160.2		162.0		161.1	
標準偏差	8.6		8.3		8.5	
中央値	159.2		159.2		159.2	
範囲（最小値 - 最大値）	146.8 - 178.0		149.4 - 177.6		146.8 - 178.0	
ベースライン時体重(kg)						
患者数†	31		32		63	
平均値	58.3		60.7		59.5	
標準偏差	9.8		11.1		10.5	

Confidential

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 1）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
中央値	55.8		60.0		58.7	
範囲（最小値 - 最大値）	46.6 - 94.6		42.0 - 83.5		42.0 - 94.6	
ベースライン時 BMI(kg/m^2)						
患者数†	31		32		63	
平均値	22.8		23.0		22.9	
標準偏差	3.9		3.4		3.6	
中央値	22.3		22.6		22.4	
範囲（最小値 - 最大値）	18.4 - 37.3		17.1 - 31.6		17.1 - 37.3	
ベースライン時ヘモグロビン(gm/dL)						
患者数†	31		32		63	
平均値	13.6		13.8		13.7	
標準偏差	1.2		1.3		1.3	
中央値	13.5		13.7		13.6	
範囲（最小値 - 最大値）	11.4 - 16.3		11.7 - 17.3		11.4 - 17.3	
ベースライン時好中球数(/microL)						
患者数†	31		32		63	
平均値	2520.3		2814.1		2669.5	
標準偏差	922.7		838.0		886.0	
中央値	2240.0		2960.0		2580.0	
範囲（最小値 - 最大値）	1500.0 - 4800.0		800.0 - 4520.0		800.0 - 4800.0	
ベースライン時血小板数 (10^4/microL)						
患者数†	31		32		63	
平均値	19.7		21.2		20.4	
標準偏差	6.8		6.5		6.6	
中央値	18.7		21.8		19.7	
範囲（最小値 - 最大値）	8.6 - 37.3		12.1 - 36.6		8.6 - 37.3	
ベースライン時 ALT (IU/L)						
患者数†	31		32		63	
平均値	49.0		33.8		41.3	
標準偏差	30.5		12.3		24.2	
中央値	41.0		32.0		33.0	
範囲（最小値 - 最大値）	9.0 - 131.0		15.0 - 64.0		9.0 - 131.0	

Confidential

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 1）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時 AST (IU/L)						
患者数†	31		32		63	
平均値	43.6		32.7		38.0	
標準偏差	20.9		12.5		17.9	
中央値	39.0		29.0		31.0	
範囲（最小値 - 最大値）	20.0 - 96.0		16.0 - 65.0		16.0 - 96.0	
ベースライン時 ALP(IU/L)						
患者数†	31		32		63	
平均値	250.1		237.2		243.5	
標準偏差	101.2		71.9		87.0	
中央値	228.0		233.0		229.0	
範囲（最小値 - 最大値）	137.0 - 641.0		113.0 - 415.0		113.0 - 641.0	
ベースライン時ビリルビン(mg/dL)						
患者数†	31		32		63	
平均値	0.7		0.5		0.6	
標準偏差	0.3		0.2		0.3	
中央値	0.7		0.5		0.6	
範囲（最小値 - 最大値）	0.3 - 1.8		0.2 - 0.9		0.2 - 1.8	
ベースライン時クレアチニンクリアランス(mL/min)						
患者数†	31		32		63	
平均値	85.0		96.2		90.7	
標準偏差	18.6		29.2		25.0	
中央値	82.2		89.2		86.6	
範囲（最小値 - 最大値）	58.4 - 160.3		57.7 - 165.7		57.7 - 165.7	
ベースライン時 PT-INR						
患者数†	31		32		63	
平均値	1.1		1.1		1.1	
標準偏差	0.1		0.3		0.2	
中央値	1.1		1.1		1.1	
範囲（最小値 - 最大値）	1.0 - 1.2		1.0 - 2.7		1.0 - 2.7	
前治療への反応カテゴリー						
未治療	14	(45.2)	19	(59.4)	33	(52.4)
不耐容	4	(12.9)	2	(6.3)	6	(9.5)
再燃	7	(22.6)	6	(18.8)	13	(20.6)

Confidential

表 2.7.4-13　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 1）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ブレークスルー	1	(3.2)	1	(3.1)	2	(3.2)
部分反応	3	(9.7)	2	(6.3)	5	(7.9)
無反応	2	(6.5)	2	(6.3)	4	(6.3)
肝硬変						
なし	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
データ未収集	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
食事状況						
食事なし	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)
食事あり	31	(100.0)	30	(93.8)	61	(96.8)
データ未収集	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP = アルカリホスファターゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；PT-INR = プロトロンビン時間国際標準化比
†データのある患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

<u>058試験パート2：</u>

人口統計学的特性及びその他の特性を非肝硬変患者及び肝硬変患者別に[表 2.7.4-14]及び[表 2.7.4-15]に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に投与群間で大きな違いはなかった。

性別は肝硬変群を除き女性の割合が高かった。実薬群では、女性が61.7%（140/227例）、プラセボ先行群では71.6%（53/74例）と半数以上を占めた。肝硬変群では、男性が51.4%（18/35例）女性が48.6%（17/35例）とほぼ同じ割合であった。

年齢の中央値は、実薬群及びプラセボ先行群ともに63.0歳であった。肝硬変群では、中央値（範囲）が65.0歳（43～79歳）であり、75歳以上の後期高齢者の割合が14.3%と高かった。これは、慢性肝炎から経時的に肝硬変へ移行する HCV 感染の自然史に基づいており、本邦での HCV 感染患者の年齢分布を反映していると考えられた。

前治療反応性は、いずれの群も未治療例が半数以上を占め、実薬群で65.6%（149/227例）、プラセボ先行群で66.2%（49/74例）、肝硬変群で57.1%（20/35例）であった。既治療例では、前治療再燃例（ブレークスルーを含まない）が多く組み入れられ、実薬群で14.5%（33/227例）、プラセボ先行群で16.2%（12/74例）であった。肝硬変群では、前治療再燃例（ブレークスルーを含まない）及び無反応例がいずれも11.4%（4/35例）であった。

HCV GT は、パート1と同様、ほとんどの患者が GT1b であり、GT1a は少なかった（実薬群4例、プラセボ先行群1例及び肝硬変群の1例のみ）。これは、日本の HCV 感染者の分布として GT1b が多く、GT1a が少ない実臨床の患者背景を反映していると考えられた。

Confidential

表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	227		74		301	
性別						
男性	87	(38.3)	21	(28.4)	108	(35.9)
女性	140	(61.7)	53	(71.6)	193	(64.1)
年齢（歳）						
20未満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20 - 29	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
30 - 39	11	(4.8)	4	(5.4)	15	(5.0)
40 - 49	32	(14.1)	10	(13.5)	42	(14.0)
50 - 59	48	(21.1)	15	(20.3)	63	(20.9)
60 - 64	30	(13.2)	11	(14.9)	41	(13.6)
65 - 69	35	(15.4)	17	(23.0)	52	(17.3)
70 - 74	40	(17.6)	11	(14.9)	51	(16.9)
74超	29	(12.8)	6	(8.1)	35	(11.6)
平均値	61.0		60.9		61.0	
標準偏差	12.5		10.8		12.0	
中央値	63.0		63.0		63.0	
範囲（最小値 - 最大値）	21 - 80		34 - 80		21 - 80	
人種						
アジア人	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
民族						
非ヒスパニック／ラテン系	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
日本人／非日本人						
日本人	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)
HCV GT						
1a	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
1b	223	(98.2)	73	(98.6)	296	(98.3)
IL28B (rs12979860)						
Major (CC)	131	(57.7)	44	(59.5)	175	(58.1)
Minor (TC)	86	(37.9)	29	(39.2)	115	(38.2)
Minor (TT)	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
IL28B (rs8099917)						
Major (TT)	136	(59.9)	46	(62.2)	182	(60.5)
Minor (TG)	81	(35.7)	27	(36.5)	108	(35.9)
Minor (GG)	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
ベースライン時 HCV RNA［Log IU/mL（10^5 IU/mL）］						
患者数†	227		74		301	
平均値	6.2		6.3		6.2	
標準偏差	0.5		0.5		0.5	
中央値	6.3		6.3		6.3	
範囲（最小値 - 最大値）	4.7 - 7.2		4.8 - 7.3		4.7 - 7.3	

Confidential

表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）（続き）

	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時身長（cm）						
患者数†	227		74		301	
平均値	159.1		158.2		158.9	
標準偏差	9.0		8.7		8.9	
中央値	158.0		156.5		158.0	
範囲（最小値 - 最大値）	138.4 - 186.5		142.9 - 182.0		138.4 - 186.5	
ベースライン時体重（kg）						
患者数†	227		74		301	
平均値	57.8		55.9		57.3	
標準偏差	10.4		10.6		10.4	
中央値	56.5		54.2		55.8	
範囲（最小値 - 最大値）	36.5 - 88.5		39.5 - 95.7		36.5 - 95.7	
ベースライン時 BMI（kg/m^2）						
患者数†	227		74		301	
平均値	22.7		22.3		22.6	
標準偏差	3.0		3.5		3.1	
中央値	22.4		22.0		22.2	
範囲（最小値 - 最大値）	15.5 - 32.5		17.2 - 37.4		15.5 - 37.4	
ベースライン時ヘモグロビン（gm/dL）						
患者数†	227		74		301	
平均値	14.0		13.7		14.0	
標準偏差	1.5		1.4		1.5	
中央値	13.8		13.7		13.8	
範囲（最小値 - 最大値）	9.9 - 18.0		9.9 - 17.9		9.9 - 18.0	
ベースライン時好中球数（/microL）						
患者数†	227		74		301	
平均値	2740.3		2598.0		2705.3	
標準偏差	996.0		1104.5		1023.7	
中央値	2590.0		2395.0		2560.0	
範囲（最小値 - 最大値）	930.0 - 6960.0		810.0 - 7810.0		810.0 - 7810.0	
ベースライン時血小板数（10^4microL）						
患者数†	227		74		301	
平均値	19.2		19.4		19.2	
標準偏差	5.8		6.5		6.0	
中央値	18.7		18.9		18.7	
範囲（最小値 - 最大値）	5.4 - 35.9		6.8 - 39.1		5.4 - 39.1	
ベースライン時 ALT（IU/L）						
患者数†	227		74		301	
平均値	45.6		41.2		44.6	
標準偏差	36.5		29.4		34.9	
中央値	35.0		34.0		34.0	
範囲（最小値 - 最大値）	12.0 - 306.0		13.0 - 185.0		12.0 - 306.0	

Confidential

表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）（続き）

	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時 AST（IU/L）						
患者数†	227		74		301	
平均値	43.8		43.5		43.8	
標準偏差	25.7		30.7		27.0	
中央値	37.0		35.0		36.0	
範囲（最小値 - 最大値）	10.0 - 217.0		17.0 - 241.0		10.0 - 241.0	
ベースライン時 ALP（IU/L）						
患者数†	227		74		301	
平均値	277.3		274.4		276.6	
標準偏差	104.4		108.6		105.2	
中央値	259.0		262.0		260.0	
範囲（最小値 - 最大値）	85.0 - 819.0		104.0 - 678.0		85.0 - 819.0	
ベースライン時ビリルビン（mg/dL）						
患者数†	227		74		301	
平均値	0.7		0.6		0.6	
標準偏差	0.3		0.2		0.3	
中央値	0.6		0.5		0.6	
範囲（最小値 - 最大値）	0.2 - 1.8		0.3 - 1.3		0.2 - 1.8	
ベースライン時クレアチンクリアランス（mL/min）						
患者数†	227		74		301	
平均値	91.2		90.2		90.9	
標準偏差	27.8		22.7		26.6	
中央値	85.2		88.0		86.1	
範囲（最小値 - 最大値）	43.5 - 192.4		50.4 - 151.5		43.5 - 192.4	
ベースライン時 PT-INR						
患者数†	227		74		301	
平均値	1.0		1.0		1.0	
標準偏差	0.1		0.1		0.1	
中央値	1.0		1.0		1.0	
範囲（最小値 - 最大値）	0.9 - 1.6		0.9 - 1.2		0.9 - 1.6	
前治療への反応カテゴリー						
未治療	149	(65.6)	49	(66.2)	198	(65.8)
不耐容	11	(4.8)	3	(4.1)	14	(4.7)
再燃	33	(14.5)	12	(16.2)	45	(15.0)
ブレークスルー	7	(3.1)	1	(1.4)	8	(2.7)
部分反応	10	(4.4)	3	(4.1)	13	(4.3)
無反応	17	(7.5)	6	(8.1)	23	(7.6)
肝硬変の有無						
なし	227	(100.0)	74	(100.0)	301	(100.0)

Confidential

表 2.7.4-14　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）（続き）

	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
食事状況						
食事なし	7	(3.1)	3	(4.1)	10	(3.3)
食事あり	220	(96.9)	71	(95.9)	291	(96.7)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP=アルカリホスファターゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；PT-INR=プロトロンビン時間国際標準化比
†データのある患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-15　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

	肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	35	
性別		
男性	18	(51.4)
女性	17	(48.6)
年齢（歳）		
20未満	0	(0.0)
20 - 29	0	(0.0)
30 - 39	0	(0.0)
40 - 49	3	(8.6)
50 - 59	5	(14.3)
60 - 64	8	(22.9)
65 - 69	6	(17.1)
70 - 74	8	(22.9)
74超	5	(14.3)
平均値	64.8	
標準偏差	9.2	
中央値	65.0	
範囲（最小値 - 最大値）	43 - 79	
人種		
アジア人	35	(100.0)
民族		
非ヒスパニック／ラテン系	35	(100.0)
日本人／非日本人		
日本人	35	(100.0)
HCV GT		
1a	1	(2.9)
1b	34	(97.1)
IL28B (rs12979860)		
Major (CC)	22	(62.9)
Minor (TC)	13	(37.1)
IL28B (rs8099917)		
Major (TT)	24	(68.6)
Minor (TG)	11	(31.4)
ベースライン時 HCV RNA ［Log IU/mL（10^5 IU/mL）］		
患者数†	35	
平均値	6.2	
標準偏差	0.5	
中央値	6.4	
範囲（最小値 - 最大値）	5.1 - 7.1	

Confidential

表 2.7.4-15　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（肝硬変患者）（続き）

	肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
ベースライン時身長（cm）		
患者数†	35	
平均値	160.3	
標準偏差	9.3	
中央値	161.0	
範囲（最小値 - 最大値）	136.7 - 179.5	
ベースライン時体重（kg）		
患者数†	35	
平均値	61.4	
標準偏差	11.6	
中央値	59.0	
範囲（最小値 - 最大値）	40.7 - 91.5	
ベースライン時 BMI (kg/m^2)		
患者数†	35	
平均値	23.8	
標準偏差	3.0	
中央値	23.1	
範囲（最小値 - 最大値）	18.8 - 30.2	
ベースライン時ヘモグロビン（gm/dL）		
患者数†	35	
平均値	13.6	
標準偏差	1.6	
中央値	13.8	
範囲（最小値 - 最大値）	9.7 - 16.8	
ベースライン時好中球数（/microL）		
患者数†	35	
平均値	2084.3	
標準偏差	761.6	
中央値	1990.0	
範囲（最小値 - 最大値）	600.0 - 4330.0	
ベースライン時血小板数（10^4/microL）		
患者数†	35	
平均値	10.6	
標準偏差	3.9	
中央値	10.0	
範囲（最小値 - 最大値）	3.8 - 18.4	
ベースライン時 ALT（IU/L）		
患者数†	35	
平均値	52.6	
標準偏差	24.6	
中央値	49.0	
範囲（最小値 - 最大値）	22.0 - 141.0	

Confidential

表 2.7.4-15　人口統計学的特性及びその他の特性（058 試験パート 2）（肝硬変患者）（続き）

	肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
ベースライン時 AST（IU/L）		
患者数†	35	
平均値	59.2	
標準偏差	21.7	
中央値	55.0	
範囲（最小値 - 最大値）	27.0 - 126.0	
ベースライン時 ALP（IU/L）		
患者数†	35	
平均値	390.3	
標準偏差	170.1	
中央値	380.0	
範囲（最小値 - 最大値）	120.0 - 906.0	
ベースライン時ビリルビン（mg/dL）		
患者数†	35	
平均値	0.8	
標準偏差	0.3	
中央値	0.7	
範囲（最小値 - 最大値）	0.4 - 1.9	
ベースライン時クレアチンクリアランス（mL/min）		
患者数†	35	
平均値	94.6	
標準偏差	28.0	
中央値	88.7	
範囲（最小値 - 最大値）	51.8 - 180.9	
ベースライン時 PT - INR		
患者数†	35	
平均値	1.1	
標準偏差	0.1	
中央値	1.1	
範囲（最小値 - 最大値）	1.0 - 1.3	
前治療への反応カテゴリー		
未治療	20	(57.1)
不耐容	3	(8.6)
再燃	4	(11.4)
ブレークスルー	2	(5.7)
部分反応	2	(5.7)
無反応	4	(11.4)
肝硬変の有無		
あり	35	(100.0)
食事状況		
食事なし	3	(8.6)
食事あり	32	(91.4)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP = アルカリホスファターゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；PT - INR = プロトロンビン時間国際標準化比
†データのある患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.1.3.2　ISP（参考資料）

ISP の人口統計学的特性及びその他の特性を[表 2.7.4-16]に示す。投与群間でわずかな違いを認めた項目もあったが、臨床的に重要で安全性の評価に影響するものではないと考えた。

自己申告による人種は、ISP 全体（プラセボ群を除く）の75.5%（1,276/1,690例）が白人、12.9%（218/1,690例）が黒人／アフリカ系米国人、9.8%（165/1,690例）がアジア人であった。7.7%がヒスパニック／ラテン系であった。年齢の中央値は54.0歳で、65歳以上の患者の割合は11.1%であった。HCV GT は、ほとんどの患者（87.7%）が GT1で、その他は GT2（1.8%）、GT3（2.4%）、GT4（6.1%）、GT5（0.5%）、GT6（1.5%）であった。また、51.2%（866/1,690例）が GT1a、36.0%（608/1,690例）が GT1b で、0.5%がサブタイプに分類できない GT1患者であった。

25.3%（428/1,690例）がベースライン時の HCV RNA 量が800,000 IU/mL 以下で、2,000,000 IU/mL 以下の割合は、49.7%（840/1,690例）であった。27.0%（457/1,690例）が肝硬変患者で、38.2%が既治療であった。また、17.6%（298/1,690例）が HIV/HCV の重複感染者であった。

プラセボ群と実薬群では、人口統計学的特性及びその他の特性は類似していた。プラセボ群では、実薬群と比較して、わずかに男性患者の割合が低く（53.3%）、自己申告による人種では黒人の割合が高かった（17.1%）。プラセボ群に GT2及び GT3の患者はいなかった。ベースライン時の HCV RNA 量が800,000 IU/mL 以下の患者は37.1%と高く、肝硬変患者の割合はわずかに低かった（21.0%）。プラセボ群の全例が未治療であった。また、HIV/HCV の重複感染患者はいなかった。

Confidential

表 2.7.4-16　人口統計学的特性及びその他の特性（ISP）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo‖	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数†	1,033		657		1,690		105	
性別								
男性	658	(63.7)	380	(57.8)	1,038	(61.4)	56	(53.3)
女性	375	(36.3)	277	(42.2)	652	(38.6)	49	(46.7)
年齢　（歳）								
18 - 64	915	(88.6)	588	(89.5)	1,503	(88.9)	87	(82.9)
65以上	118	(11.4)	69	(10.5)	187	(11.1)	18	(17.1)
平均値	52.7		52.5		52.6		53.8	
標準偏差	10.7		10.7		10.7		11.2	
中央値	54.0		54.0		54.0		55.0	
範囲（最小値-最大値）	18 - 82		19 - 79		18 - 82		22 - 76	
人種								
アメリカ先住民／アラスカ先住民	7	(0.7)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
アジア人	137	(13.3)	28	(4.3)	165	(9.8)	13	(12.4)
黒人／アフリカ系米国人	153	(14.8)	65	(9.9)	218	(12.9)	18	(17.1)
混血	16	(1.5)	6	(0.9)	22	(1.3)	1	(1.0)
ハワイ先住民／その他太平洋諸島の先住民	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
白人	718	(69.5)	558	(84.9)	1,276	(75.5)	73	(69.5)
民族								
ヒスパニック／ラテン系	75	(7.3)	55	(8.4)	130	(7.7)	8	(7.6)
非ヒスパニック／ラテン系	938	(90.8)	586	(89.2)	1,524	(90.2)	93	(88.6)
データ未収集	17	(1.6)	10	(1.5)	27	(1.6)	4	(3.8)
不明	3	(0.3)	6	(0.9)	9	(0.5)	0	(0.0)
IL28B GT								
CC	301	(29.1)	138	(21.0)	439	(26.0)	37	(35.2)
非-CC	729	(70.6)	516	(78.5)	1,245	(73.7)	67	(63.8)
不明	3	(0.3)	3	(0.5)	6	(0.4)	1	(1.0)
HCV GT								
1a	550	(53.2)	316	(48.1)	866	(51.2)	54	(51.4)
1b	386	(37.4)	222	(33.8)	608	(36.0)	40	(38.1)
1-other	4	(0.4)	5	(0.8)	9	(0.5)	0	(0.0)
2	0	(0.0)	30	(4.6)	30	(1.8)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-16　人口統計学的特性及びその他の特性（ISP）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo‖	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
3	0	(0.0)	41	(6.2)	41	(2.4)	0	(0.0)
4a	30	(2.9)	17	(2.6)	47	(2.8)	7	(6.7)
4d	35	(3.4)	12	(1.8)	47	(2.8)	0	(0.0)
4-other	5	(0.5)	4	(0.6)	9	(0.5)	1	(1.0)
5	4	(0.4)	4	(0.6)	8	(0.5)	0	(0.0)
6a	9	(0.9)	3	(0.5)	12	(0.7)	0	(0.0)
6-other	10	(1.0)	3	(0.5)	13	(0.8)	3	(2.9)
ベースライン時 HCV RNA (IU/mL)								
<=800,000 IU/mL	269	(26.0)	159	(24.2)	428	(25.3)	39	(37.1)
>800,000 IU/mL	764	(74.0)	498	(75.8)	1,262	(74.7)	66	(62.9)
<=2,000,000 IU/mL	528	(51.1)	312	(47.5)	840	(49.7)	59	(56.2)
>2,000,000 IU/mL	505	(48.9)	345	(52.5)	850	(50.3)	46	(43.8)
患者数†	1033		657		1690		105	
平均値	3648590		4595761		4016809		2810423	
標準偏差	5428327		6020585		5682974		3486615	
ベースライン時血小板数 (10^3/microL)								
<100 10^3/microL	117	(11.3)	45	(6.8)	162	(9.6)	7	(6.7)
>=100 10^3/microL	915	(88.6)	609	(92.7)	1,524	(90.2)	98	(93.3)
不明	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
患者数	1032		654		1686		105	
平均値	183.1		187.9		185.0		194.2	
標準偏差	69.4		63.6		67.2		61.1	
ベースライン時血清アルブミン (gm/dL)								
<3.5 gm/dL	13	(1.3)	16	(2.4)	29	(1.7)	2	(1.9)
>=3.5 gm/dL	1,020	(98.7)	641	(97.6)	1,661	(98.3)	103	(98.1)
患者数	1033		657		1690		105	
平均値	4.34		4.31		4.33		4.32	
標準偏差	0.35		0.34		0.34		0.34	
ベースライン時 BMI (kg/m^2)								
<30 kg/m^2	853	(82.6)	510	(77.6)	1,363	(80.7)	78	(74.3)
>=30 kg/m^2	179	(17.3)	147	(22.4)	326	(19.3)	27	(25.7)
不明	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
<30 kg/m^2–男性	549	(53.1)	301	(45.8)	850	(50.3)	43	(41.0)
<30 kg/m^2– 女性	304	(29.4)	209	(31.8)	513	(30.4)	35	(33.3)

Confidential

表 2.7.4-16　人口統計学的特性及びその他の特性（ISP）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo[‖]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>=30 kg/m^2- 男性	109	(10.6)	79	(12.0)	188	(11.1)	13	(12.4)
>=30 kg/m^2 - 女性	70	(6.8)	68	(10.4)	138	(8.2)	14	(13.3)
不明	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ベースライン時 BMI (kg/m^2) – 男性								
患者数	658		380		1038		56	
平均値	26.33		26.79		26.50		27.49	
ベースライン時 BMI (kg/m^2) – 女性								
患者数	374		277		651		49	
平均値	25.76		26.67		26.15		26.38	
ベースライン時 BMI (kg/m^2) – 全体								
患者数	1032		657		1689		105	
平均値	26.12		26.74		26.36		26.97	
標準偏差	4.78		5.11		4.92		5.82	
肝硬変								
なし	768	(74.3)	464	(70.6)	1,232	(72.9)	83	(79.0)
あり	264	(25.6)	193	(29.4)	457	(27.0)	22	(21.0)
不明	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝線維化ステージ								
Metavir F0 to F2	646	(62.5)	399	(60.7)	1,045	(61.8)	69	(65.7)
Metavir F3	112	(10.8)	65	(9.9)	177	(10.5)	14	(13.3)
Metavir F4	264	(25.6)	193	(29.4)	457	(27.0)	22	(21.0)
No evidence of cirrhosis by biomarker	9	(0.9)	0	(0.0)	9	(0.5)	0	(0.0)
不明	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
前治療への反応								
未治療	741	(71.7)	303	(46.1)	1,044	(61.8)	105	(100.0)
既治療	292	(28.3)	354	(53.9)	646	(38.2)	0	(0.0)
Null responder[‡]	164	(15.9)	152	(23.1)	316	(18.7)	0	(0.0)
Non responder[§]	0	(0.0)	16	(2.4)	16	(0.9)	0	(0.0)
部分反応	45	(4.4)	45	(6.8)	90	(5.3)	0	(0.0)
ブレークスルー	1	(0.1)	24	(3.7)	25	(1.5)	0	(0.0)
再燃	80	(7.7)	104	(15.8)	184	(10.9)	0	(0.0)
その他	2	(0.2)	13	(2.0)	15	(0.9)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-16　人口統計学的特性及びその他の特性（ISP）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo‖	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HIV 重複感染								
HCV Mono-Infected	773	(74.8)	619	(94.2)	1,392	(82.4)	105	(100.0)
HCV/HIV Co-Infected	260	(25.2)	38	(5.8)	298	(17.6)	0	(0.0)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†データのある患者数
‡PEG-IFN 及びリバビリン併用療法無効例
§DAA + PEG-IFN 及びリバビリン併用療法無効例
‖060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　国内058試験（評価試験）

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象及び副作用の要約

058試験パート1：

治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象及び副作用の要約を[表 2.7.4-17]に示す。なお、治療期及び経過観察期24週までに発現した有害事象及び副作用の要約を[付録 2.7.4-2]に示す。

有害事象の発現率は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で67.7%（21/31例）、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群では74.2%（23/31例）であった。副作用の発現率は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で32.3%（10/31例）、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で29.0%（9/31例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で3.2%（1/31例）、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で3.2%（1/31例）であった。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用は、各群ともに認められなかった。

経過観察期4週以降に、重篤な有害事象が1件1例に発現したが、有害事象及び副作用の要約に、経過観察期4週及び経過観察期24週の間に大きな違いはなかった。

Confidential

表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の要約（ASaT）058 試験パート 1
（治療期及び経過観察期 4 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		31		62	
有害事象あり	21	(67.7)	23	(74.2)	44	(71.0)
有害事象なし	10	(32.3)	8	(25.8)	18	(29.0)
副作用†	10	(32.3)	9	(29.0)	19	(30.6)
重篤な有害事象	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

<u>058試験パート2：</u>

治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象及び副作用の要約を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別に[表 2.7.4-18]及び[表 2.7.4-19]に示す。

有害事象の発現率は、非肝硬変患者の実薬群で64.8%（147/227例）、プラセボ先行群で67.6%（50/74例）とほぼ同程度であった。副作用の発現率は実薬群で25.6%（58/227例）、プラセボ先行群で18.9%（14/74例）であった。重篤な有害事象の発現率は、実薬群で4.8%（11/227例）、プラセボ先行群で1.4%（1/74例）であった。各群とも、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率はいずれも1.5%以下であった。経過観察期4週までに各群で死亡は報告されなかったが、経過観察期4週と12週の間（投与開始161日目）に実薬群で死亡が1例報告された。詳細を[2.7.4.2.1.2 項]に記載する。
肝硬変群では、有害事象の発現率は80.0%（28/35例）、副作用の発現率は37.1%（13/35例）であった。重篤な有害事象及び副作用、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4-18　有害事象及び副作用の要約（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

	実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群：GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	227		74		301	
有害事象あり	147	(64.8)	50	(67.6)	197	(65.4)
有害事象なし	80	(35.2)	24	(32.4)	104	(34.6)
副作用†	58	(25.6)	14	(18.9)	72	(23.9)
重篤な有害事象	11	(4.8)	1	(1.4)	12	(4.0)
重篤な副作用	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
投与中止に至った副作用	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
投与中止に至った重篤な有害事象	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
投与中止に至った重篤な副作用	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-19　有害事象及び副作用の要約（ASaT）058 試験パート 2（肝硬変患者）
（治療期及び経過観察期 4 週）

	肝硬変群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	35	
有害事象あり	28	(80.0)
有害事象なし	7	(20.0)
副作用†	13	(37.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.7.4.2.1.1.2　有害事象

<u>058試験パート1：</u>

治療期及び経過観察期4週までに発現した主な有害事象（発現率がいずれかの群で5%以上）を[表 2.7.4-20]に示す。なお、治療期及び経過観察期24週までに発現したすべての有害事象を[付録

Confidential

2.7.4-3]に示す。

グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で発現率5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（22.6%）、頭痛（12.9%）、発熱（9.7%）、眼乾燥、上腹部痛、下痢（各6.5%）であった。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で発現率5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（32.3%）、頭痛（9.7%）及び偶発的過量投与（6.5%）であった。なお、偶発的過量投与に伴う他の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4-20　いずれかの群で 5%以上発現した有害事象（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		31		62	
有害事象あり	21	(67.7)	23	(74.2)	44	(71.0)
有害事象なし	10	(32.3)	8	(25.8)	18	(29.0)
眼障害	3	(9.7)	1	(3.2)	4	(6.5)
眼乾燥	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
胃腸障害	9	(29.0)	9	(29.0)	18	(29.0)
上腹部痛	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
下痢	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(16.1)	2	(6.5)	7	(11.3)
発熱	3	(9.7)	1	(3.2)	4	(6.5)
感染症および寄生虫症	8	(25.8)	13	(41.9)	21	(33.9)
鼻咽頭炎	7	(22.6)	10	(32.3)	17	(27.4)
傷害、中毒および処置合併症	3	(9.7)	2	(6.5)	5	(8.1)
偶発的過量投与	1	(3.2)	2	(6.5)	3	(4.8)
臨床検査	4	(12.9)	4	(12.9)	8	(12.9)
代謝および栄養障害	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
神経系障害	7	(22.6)	3	(9.7)	10	(16.1)
頭痛	4	(12.9)	3	(9.7)	7	(11.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

治療期及び経過観察期4週までに発現した主な有害事象（発現率がいずれかの群で5%以上）を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別に[表 2.7.4-21]及び[表 2.7.4-22]に示す。なお、すべての有害事象を[付録 2.7.4-4]及び[付録 2.7.4-5]に示す。

Confidential

非肝硬変患者（実薬群又はプラセボ先行群）のいずれかの群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（実薬群 : 15.0%、プラセボ先行群 : 16.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（実薬群 : 5.7%、プラセボ先行群 : 1.4%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（実薬群 : 2.6%、プラセボ先行群 : 5.4%）であった。プラセボ先行群よりも実薬群で発現率が高い有害事象は、ALT 増加のみであった。非肝硬変患者に発現した ALT 増加のほとんどが軽度で、処置なく消失した。実薬群の1例が重度の ALT 及び AST 増加のため投与開始51日目に治験薬の投与を中止した[2.7.4.2.1.4.1 項]。

肝硬変患者（肝硬変群）でみられた発現率5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、ALT 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（各14.3%）、下痢、便秘及び発疹（各8.6%）、貧血、倦怠感及び頭痛（各5.7%）であった。肝硬変患者にみられた ALT 増加及び AST 増加のすべては軽度で、処置なく消失した。ALT 増加及び AST 増加の発現率は、非肝硬変患者（実薬群 : 5.7%、プラセボ先行群 : 1.4%）と比較して、肝硬変患者（14.3%）で高かった。

表 2.7.4-21　いずれかの群で 5%以上発現した有害事象（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

	実薬群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群 : GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	227		74		301	
有害事象あり	147	(64.8)	50	(67.6)	197	(65.4)
有害事象なし	80	(35.2)	24	(32.4)	104	(34.6)
胃腸障害	37	(16.3)	21	(28.4)	58	(19.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(7.9)	6	(8.1)	24	(8.0)
感染症および寄生虫症	52	(22.9)	18	(24.3)	70	(23.3)
鼻咽頭炎	34	(15.0)	12	(16.2)	46	(15.3)
傷害、中毒および処置合併症	12	(5.3)	3	(4.1)	15	(5.0)
臨床検査	25	(11.0)	10	(13.5)	35	(11.6)
ALT 増加	13	(5.7)	1	(1.4)	14	(4.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(2.6)	4	(5.4)	10	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	21	(9.3)	7	(9.5)	28	(9.3)
神経系障害	22	(9.7)	4	(5.4)	26	(8.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(6.2)	3	(4.1)	17	(5.6)
皮膚および皮下組織障害	19	(8.4)	6	(8.1)	25	(8.3)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ ; EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース : [資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-22　5%以上発現した有害事象（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

	肝硬変群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	35	
有害事象あり	28	(80.0)
有害事象なし	7	(20.0)
血液およびリンパ系障害	2	(5.7)
貧血	2	(5.7)
耳および迷路障害	2	(5.7)
胃腸障害	10	(28.6)
便秘	3	(8.6)
下痢	3	(8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(8.6)
倦怠感	2	(5.7)
感染症および寄生虫症	9	(25.7)
鼻咽頭炎	5	(14.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.7)
臨床検査	8	(22.9)
ALT 増加	5	(14.3)
AST 増加	5	(14.3)
筋骨格系および結合組織障害	3	(8.6)
神経系障害	3	(8.6)
頭痛	2	(5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(8.6)
皮膚および皮下組織障害	6	(17.1)
発疹	3	(8.6)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル ；GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.7.4.2.1.1.3　副作用

<u>058試験パート1：</u>

治療期及び経過観察期4週までに発現した主な副作用（発現率がいずれかの群で5%以上）は、頭痛であった[表 2.7.4-23]。頭痛の発現率は、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群で12.9%、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群で9.7%であった。なお、治療期及び経過観察期24週までのすべての副作用を[付録 2.7.4-6]に示す。

Confidential

表 2.7.4-23　いずれかの群で 5%以上発現した副作用（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		31		62	
副作用あり	10	(32.3)	9	(29.0)	19	(30.6)
副作用なし	21	(67.7)	22	(71.0)	43	(69.4)
胃腸障害	3	(9.7)	3	(9.7)	6	(9.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
臨床検査	2	(6.5)	4	(12.9)	6	(9.7)
神経系障害	4	(12.9)	3	(9.7)	7	(11.3)
頭痛	4	(12.9)	3	(9.7)	7	(11.3)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

治療期及び経過観察期4週までに発現した主な副作用（発現率がいずれかの群で5%以上）を非肝硬変患者及び肝硬変患者別に[表 2.7.4-24]及び[表 2.7.4-25]に示す。なお、すべての副作用を[付録 2.7.4-7]及び[付録 2.7.4-8]に示す。また、058試験パート1のグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群、パート2の実薬群及び肝硬変群を併合したすべての副作用を[付録 2.7.4-94]に示す。

非肝硬変患者（実薬群又はプラセボ先行群）のいずれかの群で発現率5%以上の副作用は、ALT増加（実薬群：5.3%、プラセボ先行群：1.4%）のみであった。

肝硬変患者（肝硬変群）でみられた発現率5%以上の副作用は、ALT 増加及び AST 増加（各14.3%）、下痢（8.6%）、便秘及び倦怠感（各5.7%）であった。

Confidential

表 2.7.4-24　いずれかの群で 5%以上発現した副作用（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

	実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群：GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	227		74		301	
副作用あり	58	(25.6)	14	(18.9)	72	(23.9)
副作用なし	169	(74.4)	60	(81.1)	229	(76.1)
胃腸障害	11	(4.8)	5	(6.8)	16	(5.3)
臨床検査	17	(7.5)	4	(5.4)	21	(7.0)
ALT 増加	12	(5.3)	1	(1.4)	13	(4.3)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル ；GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-25　5%以上発現した副作用（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

	肝硬変群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	35	
副作用あり	13	(37.1)
副作用なし	22	(62.9)
胃腸障害	6	(17.1)
便秘	2	(5.7)
下痢	3	(8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.7)
倦怠感	2	(5.7)
臨床検査	6	(17.1)
ALT 増加	5	(14.3)
AST 増加	5	(14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.7)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.2.1.1.4　　発現時期別の有害事象

有害事象が最初に発現した時期（治療期及び経過観察期4週）を検討した。発現時期は、治験薬投与開始日を1日目とし、4週ごとで区分した。発現率がいずれかの群で5%以上の有害事象を群別に[表 2.7.4-26]、[表 2.7.4-27]及び[表 2.7.4-28]に示す。なお、発現時期別（治療期及び経過観察期4週）のすべての有害事象を[付録 2.7.4-9]、[付録 2.7.4-10]及び[付録 2.7.4-11]に示す。

058試験パート1：

各群とも、5%以上にみられた有害事象の発現率が最も高かった時期は、投与開始から4週未満であった。各群でみられた発現率5%以上の有害事象（頭痛、鼻咽頭炎及び発熱）は、概して治験薬の投与を開始して最初の4週未満に発現している。

表 2.7.4-26　期間別有害事象発現例数（%）（5%以上に発現）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 4 週）
＜058 試験パート 1：グラゾプレビル 50 mg + エルバスビル 50 mg 群＞

解析対象例数	GZR 50 mg + EBR 50 mg							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
解析対象例数	31		31		31		31	
有害事象あり	12	(38.7)	1	(3.2)	4	(12.9)	4	(12.9)
有害事象なし	19	(61.3)	30	(96.8)	27	(87.1)	27	(87.1)
眼障害	2	(6.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
胃腸障害	5	(16.1)	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(9.7)	1	(3.2)	1	(3.2)	0	(0.0)
発熱	2	(6.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	3	(9.7)	1	(3.2)	2	(6.5)	2	(6.5)
鼻咽頭炎	3	(9.7)	0	(0.0)	2	(6.5)	2	(6.5)
傷害、中毒および処置合併症	2	(6.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(6.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.2)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	6	(19.4)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
頭痛	4	(12.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最初に発現した有害事象のみをカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

＜058 試験パート 1：グラゾプレビル 100 mg + エルバスビル 50 mg 群＞

解析対象例数	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 1							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
解析対象例数	31		31		31		31	
有害事象あり	10	(32.3)	5	(16.1)	3	(9.7)	5	(16.1)
有害事象なし	21	(67.7)	26	(83.9)	28	(90.3)	26	(83.9)
胃腸障害	4	(12.9)	2	(6.5)	0	(0.0)	3	(9.7)
感染症および寄生虫症	2	(6.5)	5	(16.1)	3	(9.7)	3	(9.7)
鼻咽頭炎	2	(6.5)	3	(9.7)	2	(6.5)	3	(9.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
偶発的過量投与	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	3	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
神経系障害	3	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	3	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最初に発現した有害事象のみをカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

各群とも、いずれかの群で5%以上にみられた有害事象の発現率が最も高かった時期は、投与開始から4週未満で、その発現率は、実薬群で28.2%（64/227例）、プラセボ先行群で27.0%（20/74例）、肝硬変群では42.9%（15/35例）であった。

ALT 増加及び AST 増加以外の有害事象は、発現時期に偏りはなかった。一方、ALT 増加及び AST 増加は治療開始8週以降の発現が多かった[表 2.7.4-28]。

ALT 増加及び AST 増加に関しては、最初に実施した海外第Ⅱ相003試験でも、投与開始8週時に遅発性の ALT 及び AST 増加が多く発現した。ISP に含まれる他の試験でも同様の傾向が認められており、遅発性 ALT/AST 増加の定義は、治験薬と因果関係がない ALT 及び AST 増加以外の、臨床的に重要なトランスアミナーゼ増加を検出するために設定された。遅発性 ALT/AST 増加について[2.7.4.3.3.4項]で評価する。

Confidential

表 2.7.4-27　期間別有害事象発現例数（%）（5%以上に発現）（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

解析対象例数	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
解析対象例数	227		227		227		227		74		73		73		73	
有害事象あり	64	(28.2)	39	(17.2)	27	(11.9)	17	(7.5)	20	(27.0)	13	(17.8)	11	(15.1)	6	(8.2)
有害事象なし	163	(71.8)	188	(82.8)	200	(88.1)	210	(92.5)	54	(73.0)	60	(82.2)	62	(84.9)	67	(91.8)
胃腸障害	21	(9.3)	4	(1.8)	6	(2.6)	6	(2.6)	8	(10.8)	5	(6.8)	5	(6.8)	3	(4.1)
感染症および寄生虫症	10	(4.4)	23	(10.1)	12	(5.3)	7	(3.1)	7	(9.5)	2	(2.7)	4	(5.5)	5	(6.8)
鼻咽頭炎	8	(3.5)	16	(7.0)	8	(3.5)	2	(0.9)	6	(8.1)	1	(1.4)	3	(4.1)	2	(2.7)
臨床検査	3	(1.3)	10	(4.4)	6	(2.6)	6	(2.6)	4	(5.4)	4	(5.5)	0	(0.0)	2	(2.7)
筋骨格系および結合組織障害	7	(3.1)	7	(3.1)	4	(1.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.7)	4	(5.5)	1	(1.4)
神経系障害	15	(6.6)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.8)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.6)	7	(3.1)	3	(1.3)	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(5.5)	1	(1.4)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最初に発現した有害事象のみをカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-28　期間別有害事象発現例数（%）（5%以上に発現）（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

解析対象例数	肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
解析対象例数	35		35		35		35	
有害事象あり	15	(42.9)	6	(17.1)	5	(14.3)	2	(5.7)
有害事象なし	20	(57.1)	29	(82.9)	30	(85.7)	33	(94.3)
胃腸障害	6	(17.1)	1	(2.9)	2	(5.7)	1	(2.9)
便秘	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
下痢	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	2	(5.7)	5	(14.3)	1	(2.9)	1	(2.9)
鼻咽頭炎	2	(5.7)	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)	3	(8.6)
ALT 増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)
AST 増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)
神経系障害	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
頭痛	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(8.6)	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
最初に発現した有害事象のみをカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.2.1.2　死亡

058試験パート1：

死亡はなかった。

058試験パート2：

経過観察期4週と12週の間に死亡が1例報告された。簡潔な叙述を以下に示す。

- AN105109：発見時死亡

77歳、女性。肝硬変なし。患者は予定されていた経過観察期12週の来院日に受診しなかった。同日、治験実施医療機関は、家族に電話で確認したところ、投与終了後77日目（経過観察期）に死亡していたことが判明した。死因の詳細は不明である。投与開始から経過観察期4週までの来院日では有害事象はなく、臨床検査値及び心電図検査で異常は認められなかった。治験責任医師等は、死因にかかわらず本事象（発見時死亡）と治験薬との因果関係なしと判断した。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

058試験パート1：

治療期及び経過観察期4週までに発現した重篤な有害事象の集計を[表 2.7.4-29]、一覧を[表 2.7.4-30]に示す。なお、治療期及び経過観察期24週までに発現した重篤な有害事象の集計及び一覧を[付録 2.7.4-12]及び[付録 2.7.4-13]に示す。重篤な有害事象が、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群に1例（急性冠動脈症候群）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群に1例［血便排泄及び大腸ポリープ（同一患者に発現）］に認められた。いずれの事象も治験期間中に回復している。重篤な有害事象を発現した患者の簡単な叙述を以下に記載する。なお、詳細な叙述は[2.7.6 項]に記載する。

1) グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群

- AN110127：急性冠動脈症候群

58歳、女性。肝硬変なし。投与開始34日目、患者は胸痛を感じた。投与開始43日目に心電図検査を実施し、ST 変化が認められた。同日、患者は精密検査のため入院し、急性冠動脈症候群と診断された。また、同日治験薬の投与が中断されたが、冠動脈造影検査で異常は認められなかったため、翌日（投与開始44日目）に治験薬の投与が再開された。投与開始49日目に患者は退院した。治験責任医師等は、本事象（急性冠動脈症候群）の程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

2) グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群

- AN110062：大腸ポリープ及び血便排泄

76歳、男性。肝硬変なし。投与開始94日目（投与終了23日目）に患者は他院で結腸内視鏡検査を受けた。盲腸に3～4 mm サイズのポリープが確認され、同日ポリープを切除した。細胞診の結果、管状腺腫と判定された。治験責任医師等は、本事象（大腸ポリープ）の程度を軽度、転帰を

Confidential

回復、治験薬との因果関係なしと判断した。投与開始104日目（投与終了33日目の経過観察期）、血便排泄が認められ、患者は同日から3日間入院した。入院時のヘモグロビンは11.9 g/dL であった。翌日（投与終了34日目）、再度クリッピングが実施され、止血した。治験責任医師等は、本事象（血便排泄）の程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

表 2.7.4-29　重篤な有害事象（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 weeks		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		31		62	
重篤な有害事象あり	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
重篤な有害事象なし	30	(96.8)	30	(96.8)	60	(96.8)
心臓障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
急性冠動脈症候群	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-30　重篤な有害事象の一覧（ASaT）

058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†)	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係		処置		転帰	投与	1日の総投与量
							GZR	EBR	GZR	EBR			
GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 weeks													
試験番号=5172-058、施設番号=0028、割付番号=110127、性別=女性、人種=アジア人、年齢=58歳、中止の相対日‡=84													
110127	治療期	34	急性冠動脈症候群	4.47ヵ月	中等度	重篤	なし	なし	休薬	休薬	回復	MK-5172 MK-8742	50 mg 50 mg
GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 weeks													
試験番号=5172-058、施設番号=0001、割付番号=110062、性別=男性、人種=アジア人、年齢=76歳、中止の相対日‡=84													
110062	経過観察期	94 104	大腸ポリープ 血便排泄	2日 4日	軽度 中等度	重篤 重篤	なし なし	なし なし	N/A N/A	N/A N/A	回復 回復	最終投与から10日後 最終投与から20日後	

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
処置：なし=用量変更なし、減量=用量減量、休薬=投与中断、中止=投与中止、増量=用量増量、N/A=該当なし
転帰：回復=回復／消失、軽快=軽快／消失中、回復（後遺症を伴う）=回復／消失（後遺症を伴う）、未回復=回復／消失せず
因果関係=治験責任医師等により有害事象と治験薬との因果関係が判断された
†発現日：投与開始からの相対日数
‡中止の相対日：治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

058試験パート2：

治療期及び経過観察期4週までに発現した重篤な有害事象の集計（非肝硬変患者）を[表 2.7.4-31]に、一覧を[表 2.7.4-32]に示す。

重篤な有害事象の発現率は、実薬群で4.8%（11/227例）、プラセボ先行群で1.4%（1/74例）と、実薬群でわずかに高かった。実薬群で認められた重篤な有害事象は、白内障（2例）、心サルコイドーシス、出血性びらん性胃炎、鼡径ヘルニア、大腸ポリープ、医療機器位置異常、ALT 増加及び AST 増加（1例に ALT 増加と AST 増加が発現）、関節炎、肛門直腸の良性新生物、腎細胞癌、脳梗塞及び坐骨神経痛（各1例）であった。プラセボ先行群で認められた重篤な有害事象は、肝細胞癌（1例）であった。坐骨神経痛及び脳梗塞を除くすべての事象が回復した。肝硬変群では重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した患者の簡単な叙述を以下に記載する。なお、詳細な叙述は[2.7.6 項]に記載する。

1)　プラセボ先行群

- AN105809：肝細胞癌

65歳、男性。肝硬変なし。投与開始6日目に核磁気共鳴画像法（MRI）、9日目に腹部超音波検査を実施、その結果肝細胞癌が疑われた。投与開始14日目、治験責任医師等により肝細胞癌と判断され、治験薬の投与が中止された。その後、経過観察期4週時に盲検解除となり、プラセボ先行群であった事が判明し、試験が中止された。投与開始52日目に患者は入院し、56日目に腹腔鏡手術にて肝部分切除を受けた。投与開始73日目に患者は退院し、投与開始77日目に肝細胞癌と診断された。投与開始149日目（投与中止136日目）、コンピューター断層撮影（CT）検査を実施しその結果、回復と判断された。治験責任医師等は、本事象（肝細胞癌）の程度を重度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

2)　実薬群

- AN105123：心サルコイドーシス及び医療機器位置異常

68歳、女性。肝硬変なし。患者は試験に参加する前（2005年）に肺サルコイドーシスを合併していた。投与開始6日目、浮動性めまいが発現するも一時的に治まっていた。投与開始14日目、患者は起立中に浮動性めまいを起こし入院した。その後、起立血圧の変化に伴う徴候又は症状はなかった。同日、患者は、心 MRI、心エコー及び Ga シンチグラフィの検査を受け、心サルコイドーシスと診断された。また、心サルコイドーシスによる高度房室ブロックのため、永久的ペースメーカーの植え込みを受けた。投与開始15日目、治験薬の投与を中止した。治験責任医師等は、本事象（心サルコイドーシス）の程度を重度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。投与開始45日目、患者は X 線検査を受け、医療機器位置異常が確認された。患者に症状はなかった。翌日、他院にてペースメーカーを再植え込みした。投与開始64日目（投与中止50日目）、患者は来院した。全身状態は良好であった。心電図検査及び X 線検査の結果、ペースメーカーは正常に作動しており、適正な場所にあることが確認された。治験責任医師等は本事象（医療機器位置

Confidential

異常）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN105156：鼡径ヘルニア

75歳、男性。肝硬変なし。治験薬投与前、患者は左の鼡径部の膨らみに気づくが、症状はなかった。投与開始74日目、鼡径部の膨らみは悪化していた。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を終了した。投与開始94日目（投与終了10日目の経過観察期）、他院を受診。投与開始107日目（投与終了24日目）、左鼡径ヘルニアの根治手術を受けた。治験責任医師等は本事象（鼡径ヘルニア）の程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN104231：出血性びらん性胃炎

55歳、女性。肝硬変なし。胃腸障害に関する病歴はなかった。患者は、投与開始93日目（投与終了10日目の経過観察期）に腹痛、投与開始94日目に嘔吐、心窩部痛及び悪心を発現。同日の来院時に、血液検査、X 線検査、胃内視鏡検査を実施し、出血性びらん性胃炎の治療のためそのまま入院となった。投与開始97日目（投与終了14日目）、胃腸症状が改善し、翌日退院した。治験責任医師等は本事象（出血性びらん性胃炎）の程度を重度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN104149：坐骨神経痛

63歳、女性。肝硬変なし。患者は、治験薬の投与開始前から左大腿部痛がみられた。投与開始75日目、両足の痛みが発現。患者は転倒し痛みで一時歩行困難であった。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。翌日から坐骨神経痛の治療を開始したが、痛みは改善されなかった。投与開始121日目、患者は入院し、翌日に脊髄造影を実施した。結果、馬尾に2つの腫瘍が見つかった。投与開始144日目、腫瘍の摘出手術をした。患者は経過観察期12週に来院し、入院にてリハビリを継続中であるが、痛みは軽減していると報告した。治験責任医師等は本事象（坐骨神経痛）の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN104208：脳梗塞

56歳、男性。肝硬変なし。投与開始12日目、浮動性めまい及び左眼の視野欠損が発現した。投与開始15日目、患者は来院し、脳梗塞と診断され、そのまま入院した。同日（投与開始15日目）、治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与開始14日目）。投与開始24日目（投与中止10日目）、経食道超音波検査及び下肢の静脈超音波検査の結果、奇異性脳塞栓症が疑われた。患者は卵円孔開存症を有しており、下肢の深部静脈に形成された血栓が移動して脳梗塞を引き起こしたと考えられた。投与開始29日目（投与中止15日目）、患者は退院し、抗凝固剤での治療を継続しながら外来でのフォローとなった。治験責任医師等は本事象（脳梗塞）の程度を中等度、転帰を未回復、投与開始後約10日で発現していることから、治験薬との因果関係ありと判断した。

Confidential

- AN105144：関節炎

70歳、男性。肝硬変なし。患者は、治験薬の投与前から右膝に痛みがあった。症状が悪化したため、投与開始32日目に患者は受診した。手術による治療を勧められ、投与開始73日目、右膝の骨の創面切除と骨切り術が実施された。術後、患者はリハビリを継続中である。現在も痛みはわずかに残っているが、症状は本事象（関節炎）が発現する前のレベルに回復した。治験責任医師等は本事象（関節炎）の程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN105140：肛門直腸の良性新生物

73歳、女性。肝硬変なし。患者は、2007年1月に受けた大腸癌の手術後、化学療法を受けていた。2009年に化学療法が終了し、大腸癌は消失した。2014年2月、患者は超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）を受け、肛門直腸に腫瘍が見つかったが良性であった。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。投与開始99日目（投与終了16日目）、MRI の結果、以前より腫瘍が大きくなっていることから、入院して EUS-FNA を実施することとなった。投与開始173日目（投与終了90日目）、EUS-FNA 及び細胞診を実施した。腫瘍の大きさは以前と変化はなく、良性であった。患者は翌日退院した。治験責任医師等は、本事象（肛門直腸の良性新生物）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN105122：ALT 増加及び AST 増加

75歳、女性。肝硬変なし。投与期間中の併用薬は、セファゾリンナトリウム、塩化ナトリウム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate、プロカイン塩酸塩、ペンタゾシン、ロキソプロフェン、テプレノン及び electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate であった。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT は46 IU/L、AST は44 IU/L であった。投与開始50日目、臨床検査の結果、ALT 及び AST の増加（ALT：444 IU/L、AST：401 IU/L）が認められた。総ビリルビン値は基準値内であった（投与開始50日目：0.7 mg/dL）。治験責任医師等は、重度の AST 増加及び ALT 増加と診断した。投与開始51日目、患者は治験薬の投与を中止した（ALT：583 IU/L、AST：502 IU/L）（最終投与日は同日）。患者は医師の勧めで入院した。投与開始85日目、臨床検査の結果、ALT が15 IU/L、AST が22 IU/L まで減少した。治験責任医師等はいずれの事象も程度は重度、転帰は回復と判断した。試験期間中、総ビリルビン、好酸球及び INR に異常値は認められなかった。ALT 増加及び AST 増加の発現は治験薬以外が原因と考えられないため、治験責任医師等は治験薬との因果関係ありと判断した。患者は SVR_{12}（投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化）を達成した。

- AN105326：大腸ポリープ及び腎細胞癌

74歳、男性。肝硬変なし。投与開始77日目（治療期）、大腸内視鏡検査の結果大腸ポリープが見つかった。治験責任医師等は、大腸ポリープは12週間の治療期中に発現したものではないと判断した。患者に症状や徴候はなかった。大腸ポリープは悪化しなかった。投与開始121日目（投与終了38日目）、患者は入院し、翌日に内視鏡的粘膜切除術が実施され、大腸ポリープは切除された。

Confidential

治験責任医師等は本事象（大腸ポリープ）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。投与開始85日目（投与終了2日目）、CT 検査の結果、腎細胞癌が疑われた。投与開始163日目（投与終了80日目）、患者は入院し、投与開始167日目（投与終了84日目）に腎細胞癌の手術を受けた。切除した組織の細胞診の結果、腎細胞癌と診断されたが、腎細胞癌の周囲の組織は良性であった。投与開始190日目（投与終了107日目）、治験責任医師等は本事象（腎細胞癌）の程度を重度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN105098：白内障

65歳、女性。肝硬変なし。患者は試験に参加する前から白内障を発症していた。1年前に症状が悪化し、運転免許証の更新もあり、白内障の手術を希望した。投与開始75日目に左眼、投与開始82日目に右目を手術した。投与開始84日目に患者は治験薬の投与を完了した。治験責任医師等は本事象（白内障）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN105581：白内障

75歳、男性。肝硬変なし。患者は左眼の視力低下を感じており、定期健診として眼科を受診した。医師から白内障の手術を勧められた。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。投与開始149日目（投与終了66日目）、患者は入院し手術を受けた。術後、視力は回復した。治験責任医師等は、本事象（白内障）の程度を中等度、転帰を回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

Confidential

表 2.7.4-31　重篤な有害事象（ASaT）

058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

	実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 weeks		プラセボ先行群：GZR Placebo + EBR Placebo for 12 weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	227		74		301	
重篤な有害事象あり	11	(4.8)	1	(1.4)	12	(4.0)
重篤な有害事象なし	216	(95.2)	73	(98.6)	289	(96.0)
心臓障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
心サルコイドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
白内障	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
胃腸障害	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
出血性びらん性胃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
単径ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
大腸ポリープ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
医療機器位置異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
ALT 増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
AST 増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
肛門直腸の良性新生物	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝細胞癌	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
腎細胞癌	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
坐骨神経痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ; EBR = エルバスビル ; GZR = グラゾプレビル
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-32　重篤な有害事象の一覧（ASaT）

058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†)	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係		処置		転帰	投与	1日の総投与量
							GZR	EBR	GZR	EBR			
実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 weeks													
試験番号=5172-058、施設番号=0007、割付番号=105123、性別=女性、人種=アジア人、年齢=68歳、中止の相対日‡=15													
105123	治療期	6	心サルコイドーシス	3.57週	重度	重篤	なし	なし	中止	中止	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
	経過観察期	45	医療機器位置異常	1.14週	軽度	重篤	なし	なし	N/A	N/A	回復	最終投与から30日後	
試験番号=5172-058、施設番号=0008、割付番号=105156、性別=男性、人種=アジア人、年齢=75歳、中止の相対日‡=84													
105156	治療期	74	鼡径ヘルニア	1.18ヵ月	中等度	重篤	なし	なし	なし	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0011、割付番号=104231、性別=女性、人種=アジア人、年齢=55歳、中止の相対日‡=84													
104231	経過観察期	93	出血性びらん性胃炎	6日	重度	重篤	なし	なし	N/A	N/A	回復	最終投与から9日後	
試験番号=5172-058、施設番号=0013、割付番号=104149、性別=女性、人種=アジア人、年齢=63歳、中止の相対日‡=84													
104149	治療期	75	坐骨神経痛	継続中	重度	重篤	なし	なし	なし	なし	未回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0018、割付番号=104208、性別=男性、人種=アジア人、年齢=56歳、中止の相対日‡=14													
104208	治療期	12	脳梗塞	継続中	中等度	重篤	あり	あり	中止	中止	未回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0019、割付番号=105144、性別=男性、人種=アジア人、年齢=70歳、中止の相対日‡=84													
105144	治療期	32	関節炎	4.53ヵ月	中等度	重篤	なし	なし	なし	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0028、割付番号=105140、性別=女性、人種=アジア人、年齢=73歳、中止の相対日‡=84													
105140	経過観察期	99	肛門直腸の良性新生物	2.5ヵ月	軽度	重篤	なし	なし	N/A	N/A	回復	最終投与から15日後	

Confidential

表 2.7.4-32　重篤な有害事象の一覧（ASaT）

058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）（続き）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†)	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係		処置		転帰	投与	1日の総投与量
							GZR	EBR	GZR	EBR			
実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 weeks													
試験番号=5172-058、施設番号=0035、割付番号=105122、性別=女性、人種=アジア人、年齢=75歳、中止の相対日‡=51													
105122	治療期	50	ALT 増加	1.18ヵ月	重度	重篤	あり	あり	中止	中止	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		50	AST 増加	1.18ヵ月	重度	重篤	あり	あり	中止	中止	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0035、割付番号=105326、性別=男性、人種=アジア人、年齢=74歳、中止の相対日‡=84													
105326	治療期	77	大腸ポリープ	1.74ヵ月	軽度	重篤	なし	なし	N/A	N/A	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
	経過観察期	85	腎細胞癌	3.48ヵ月	重度	重篤	なし	なし	N/A	N/A	回復	最終投与から1日後	
試験番号=5172-058、施設番号=0045、割付番号=105098、性別=女性、人種=アジア人、年齢=65歳、中止の相対日‡=84													
105098	治療期	75	白内障	1.29週	軽度	重篤	なし	なし	なし	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0047、割付番号=105581、性別=男性、人種=アジア人、年齢=75歳、中止の相対日‡=84													
105581	経過観察期	101	白内障	1.64ヵ月	中等度	重篤	なし	なし	N/A	N/A	回復	最終投与から17日後	
プラセボ先行群：GZR Placebo + EBR Placebo for 12 weeks													
試験番号=5172-058、施設番号=0035、割付番号=105809、性別=男性、人種=アジア人、年齢=65歳、中止の相対日‡=14													
105809	治療期	14	肝細胞癌	4.67ヵ月	重度	重篤	なし	なし	中止	中止	回復	プラセボ（不特定）	0.0 mg

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
処置：なし=用量変更なし、減量=用量減量、休薬=投与中断、中止=投与中止、増量=用量増量、N/A=該当なし
転帰：回復=回復／消失、軽快=軽快／消失中、回復（後遺症を伴う）=回復／消失（後遺症を伴う）、未回復=回復／消失せず
因果関係=治験責任医師等により有害事象と治験薬との因果関係が判断された
†発現日：投与開始からの相対日数
‡中止の相対日：治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

以下の条件のいずれかに該当した場合、その患者の治験薬投与を中止した（ただし、治験の観察は継続した）。

- 以下の治療非奏効のいずれかに該当した場合
  - (1) ブレークスルー：治療期間中に、HCV RNA 量が検出限界未満（TND）となった後、1.2 Log IU/mL（15 IU/mL）以上の HCV RNA 量が検出され、2週間以内（治療期間）の再検査においても確認された場合。
  - (2) リバウンド：治療期間中の HCV RNA 量の最低値と比較して、1 Log IU/mL 以上の HCV RNA 量の増加が認められ、2週間以内（治療期間）の再検査においても確認された場合。
- 治験期間中に患者が妊娠した場合
- 治験責任医師等が中止すべきと判断した場合［何らかの理由により治験薬を休薬する場合、7日までは可能とするが、7日を超える場合、治験責任医師等は治験薬投与の中止を検討すること］
- 臨床検査値が以下のいずれかの基準に合致した場合
  - (1) ALT 又は AST が増加した場合[図 2.7.4-3]
  - (2) ALP、又は ALP 及び総ビリルビンが下記の値まで増加し、治験責任医師等により、治験薬と因果関係があると考えられた場合。
    - a) ALP が ULN の5倍超
    - b) ALP が ULN の3倍超、かつ総ビリルビンが ULN の2倍超

以下の条件のいずれかに該当した場合、その患者の治験薬投与を中止する場合がある。

- 治験責任医師等により治験薬との因果関係が「関係あり」と判断された重篤な有害事象を発現した場合。ただし、治験責任医師等が治療期の継続が望ましいと判断した場合、試験を継続することができる。
- 服用、評価項目、又は本治験で規定する手順を遵守しない場合

Confidential

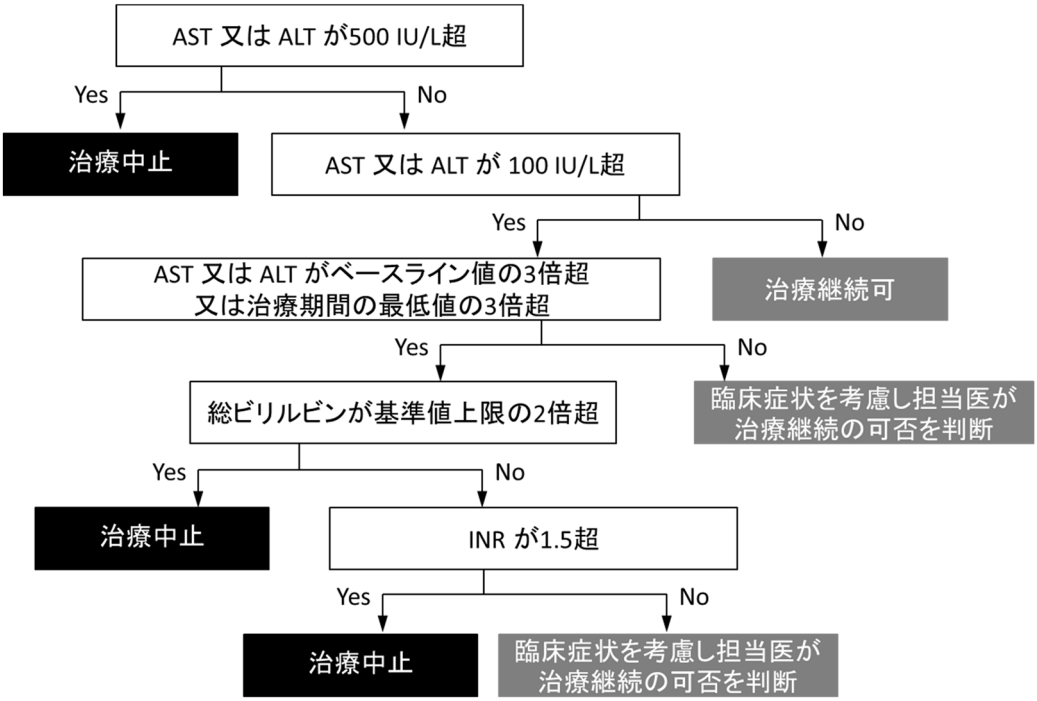


図 2.7.4-3　ALT 又は AST 増加時の治験薬投与中止の判断フローチャート

058試験パート1：

治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

058試験パート2：

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（実薬群3例、プラセボ先行群1例）を[表 2.7.4-33]に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象は、実薬群では心サルコイドーシス、脳梗塞、ALT 増加、AST 増加、プラセボ先行群では肝細胞癌であった。肝硬変群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象のうち、脳梗塞を除くすべての事象が回復した。これらの投与中止に至った有害事象はすべて、重篤な有害事象としても報告されているため、患者の簡潔な叙述は[2.7.4.2.1.3項]に記載する。なお、詳細な叙述は[2.7.6 項]に記載する。

Confidential

表 2.7.4-33　治験薬の投与中止に至った有害事象（ASaT）058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†）	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係		転帰	投与	1日の総投与量
							GZR	EBR			
実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 weeks											
試験番号=5172-058、施設番号=0007、割付番号=105123、性別=女性、人種=アジア人、年齢=68歳、中止の相対日‡=15											
105123	治療期	6	心サルコイドーシス	3.57週	重度	重篤	なし	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0018、割付番号=104208、性別=男性、人種=アジア人、年齢=56歳、中止の相対日‡=14											
104208	治療期	12	脳梗塞	継続中	中等度	重篤	あり	あり	未回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-058、施設番号=0035、割付番号=105122、性別=女性、人種=アジア人、年齢=75歳、中止の相対日‡=51											
105122	治療期	50	ALT 増加	1.18ヵ月	重度	重篤	あり	あり	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		50	AST 増加	1.18ヵ月	重度	重篤	あり	あり	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
プラセボ先行群：GZR Placebo + EBR Placebo for 12 weeks											
試験番号=5172-058、施設番号=0035、割付番号=105809、性別=男性、人種=アジア人、年齢=65歳、中止の相対日‡=14											
105809	治療期	14	肝細胞癌	4.67ヵ月	重度	重篤	なし	なし	回復	プラセボ（不特定）	0 mg

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
転帰：回復=回復／消失、軽快=軽快／消失中、回復（後遺症を伴う）=回復／消失（後遺症を伴う）、未回復=回復／消失せず
因果関係=治験責任医師等により有害事象と治験薬との因果関係が判断された
†発現日：投与開始からの相対日数
‡中止の相対日：治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する
MedDRA ver.18.0

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.2.2　ISP（参考資料）

2.7.4.2.2.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.2.1.1　有害事象及び副作用の要約

治験薬投与終了14日までに発現した有害事象及び副作用の要約を、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン併用又は非併用）群、プラセボ群及び肝硬変の有無別に示す。

ISP 全体：

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群とプラセボ群の全般的な有害事象プロファイルは類似していた[表 2.7.4-34]。有害事象の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で71.4%（738/1,033例）、プラセボ群で68.6%（72/105例）であった。副作用の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で40.1%（414/1,033例）、プラセボ群で39.0%（41/105例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で2.4%（25/1,033例）、プラセボ群で2.9%（3/105例）であった。重篤な副作用の発現率は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で0.1%（1/1,033例）、プラセボ群で0.0%（0/105例）であった。

ISP 全体で死亡が3例報告された。群別では、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群に2例（絞扼性裂孔ヘルニア、心室性不整脈）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群に1例（交通事故）であった。いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された[2.7.4.2.2.2 項]。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で0.5%（5/1,033例）、プラセボ群で1.0%（1/105例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で0.3%（3/1,033例）、プラセボ群で1.0%（1/105例）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）の肝硬変患者1例（腹水）に認められた[2.7.4.2.2.4.1項]。

なお、ISP と058試験では患者数及び患者背景に違いがあり厳密な比較は難しいが、ISP（リバビリン非併用）と058試験（パート2の非肝硬変患者）の有害事象及び副作用の発現率に、特記すべき大きな差はなかった[表 2.7.4-18]。

Confidential

表 2.7.4-34　有害事象及び副作用の要約（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo§	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,033		657		1,690		105	
有害事象あり	738	(71.4)	549	(83.6)	1,287	(76.2)	72	(68.6)
有害事象なし	295	(28.6)	108	(16.4)	403	(23.8)	33	(31.4)
副作用†	414	(40.1)	444	(67.6)	858	(50.8)	41	(39.0)
重篤な有害事象	25	(2.4)	17	(2.6)	42	(2.5)	3	(2.9)
重篤な副作用	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
死亡	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	5	(0.5)	11	(1.7)	16	(0.9)	1	(1.0)
投与中止に至った副作用	3	(0.3)	5	(0.8)	8	(0.5)	1	(1.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.1)	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

肝硬変（肝硬変の有無）：

有害事象、副作用、重篤な有害事象、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の非肝硬変患者と肝硬変患者で同程度であった[表 2.7.4-35]。なお、ISP と058試験では患者数及び患者背景に違いがあり厳密な比較は難しいが、ISP のグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の肝硬変患者と058試験（パート2）の肝硬変患者で、有害事象及び副作用の発現率に特記すべき大きな差はなかった[表 2.7.4-19]。

Confidential

表 2.7.4-35　有害事象及び副作用の要約（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	768		264		1		464		193		0	
有害事象あり	544	(70.8)	193	(73.1)	1	(100.0)	385	(83.0)	164	(85.0)	0	
有害事象なし	224	(29.2)	71	(26.9)	0	(0.0)	79	(17.0)	29	(15.0)	0	
副作用†	303	(39.5)	111	(42.0)	0	(0.0)	303	(65.3)	141	(73.1)	0	
重篤な有害事象	17	(2.2)	8	(3.0)	0	(0.0)	11	(2.4)	6	(3.1)	0	
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	
死亡	1	(0.1)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	
投与中止に至った有害事象‡	3	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	7	(1.5)	4	(2.1)	0	
投与中止に至った副作用	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(1.0)	0	
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.5)	0	
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo§					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,232		457		1		83		22		0	
有害事象あり	929	(75.4)	357	(78.1)	1	(100.0)	57	(68.7)	15	(68.2)	0	
有害事象なし	303	(24.6)	100	(21.9)	0	(0.0)	26	(31.3)	7	(31.8)	0	
副作用†	606	(49.2)	252	(55.1)	0	(0.0)	32	(38.6)	9	(40.9)	0	
重篤な有害事象	28	(2.3)	14	(3.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)	0	
重篤な副作用	3	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
死亡	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った有害事象‡	10	(0.8)	6	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	
投与中止に至った副作用	6	(0.5)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	

Confidential

表 2.7.4-35　有害事象及び副作用の要約（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo[§]					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.2.2.1.2　有害事象

ISP 全体：

治療期及び経過観察期14日までに発現した主な有害事象（発現率がいずれかの群で10%以上）を[表 2.7.4-36]に示す。なお、すべての有害事象を[付録 2.7.4-14]に示した。

発現率10%以上の有害事象は、グラゾプレビル100 mg +エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、頭痛（18.0%）及び疲労（16.2%）であった。プラセボ群でも同様に、頭痛（18.1%）及び疲労（17.1%）であった。

表 2.7.4-36　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,033		657		1,690		105	
有害事象あり	738	(71.4)	549	(83.6)	1,287	(76.2)	72	(68.6)
有害事象なし	295	(28.6)	108	(16.4)	403	(23.8)	33	(31.4)
血液およびリンパ系障害	8	(0.8)	72	(11.0)	80	(4.7)	2	(1.9)
胃腸障害	282	(27.3)	241	(36.7)	523	(30.9)	28	(26.7)
悪心	82	(7.9)	100	(15.2)	182	(10.8)	8	(7.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	270	(26.1)	280	(42.6)	550	(32.5)	23	(21.9)
無力症	59	(5.7)	74	(11.3)	133	(7.9)	2	(1.9)
疲労	167	(16.2)	187	(28.5)	354	(20.9)	18	(17.1)
感染症および寄生虫症	204	(19.7)	139	(21.2)	343	(20.3)	19	(18.1)
傷害、中毒および処置合併症	56	(5.4)	86	(13.1)	142	(8.4)	7	(6.7)
筋骨格系および結合組織障害	172	(16.7)	100	(15.2)	272	(16.1)	22	(21.0)
神経系障害	250	(24.2)	201	(30.6)	451	(26.7)	31	(29.5)
頭痛	186	(18.0)	137	(20.9)	323	(19.1)	19	(18.1)
精神障害	131	(12.7)	154	(23.4)	285	(16.9)	17	(16.2)
不眠症	42	(4.1)	71	(10.8)	113	(6.7)	6	(5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90	(8.7)	141	(21.5)	231	(13.7)	8	(7.6)
皮膚および皮下組織障害	123	(11.9)	161	(24.5)	284	(16.8)	18	(17.1)
そう痒症	25	(2.4)	70	(10.7)	95	(5.6)	8	(7.6)

Confidential

表 2.7.4-36　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg ：グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg単剤併用投与とMK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

肝硬変（肝硬変の有無）：

治療期及び経過観察期14日までに発現した主な有害事象（発現率がいずれかの群で10%以上）の発現率は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の非肝硬変患者（70.8%）と肝硬変患者（73.1%）で同程度であった。発現率10%以上の有害事象のうち、非肝硬変患者と肝硬変患者で発現率に5%以上の差があった有害事象は悪心のみで、肝硬変患者の方が発現率は低かった（9.2% vs. 4.2%）[表 2.7.4-37]。

Confidential

表 2.7.4-37　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	768		264		1		464		193		0	
有害事象あり	544	(70.8)	193	(73.1)	1	(100.0)	385	(83.0)	164	(85.0)	0	
有害事象なし	224	(29.2)	71	(26.9)	0	(0.0)	79	(17.0)	29	(15.0)	0	
血液およびリンパ系障害	6	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	49	(10.6)	23	(11.9)	0	
胃腸障害	215	(28.0)	66	(25.0)	1	(100.0)	172	(37.1)	69	(35.8)	0	
下痢	50	(6.5)	12	(4.5)	1	(100.0)	30	(6.5)	13	(6.7)	0	
悪心	71	(9.2)	11	(4.2)	0	(0.0)	74	(15.9)	26	(13.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	203	(26.4)	66	(25.0)	1	(100.0)	188	(40.5)	92	(47.7)	0	
無力症	44	(5.7)	15	(5.7)	0	(0.0)	52	(11.2)	22	(11.4)	0	
疲労	126	(16.4)	40	(15.2)	1	(100.0)	128	(27.6)	59	(30.6)	0	
感染症および寄生虫症	146	(19.0)	58	(22.0)	0	(0.0)	98	(21.1)	41	(21.2)	0	
傷害、中毒および処置合併症	44	(5.7)	12	(4.5)	0	(0.0)	61	(13.1)	25	(13.0)	0	
筋骨格系および結合組織障害	132	(17.2)	40	(15.2)	0	(0.0)	67	(14.4)	33	(17.1)	0	

Confidential

表 2.7.4-37　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo†					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,232		457		1		83		22		0	
有害事象あり	929	(75.4)	357	(78.1)	1	(100.0)	57	(68.7)	15	(68.2)	0	
有害事象なし	303	(24.6)	100	(21.9)	0	(0.0)	26	(31.3)	7	(31.8)	0	
血液およびリンパ系障害	55	(4.5)	25	(5.5)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	
胃腸障害	387	(31.4)	135	(29.5)	1	(100.0)	20	(24.1)	8	(36.4)	0	
下痢	80	(6.5)	25	(5.5)	1	(100.0)	5	(6.0)	2	(9.1)	0	
悪心	145	(11.8)	37	(8.1)	0	(0.0)	5	(6.0)	3	(13.6)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	391	(31.7)	158	(34.6)	1	(100.0)	19	(22.9)	4	(18.2)	0	
無力症	96	(7.8)	37	(8.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	
疲労	254	(20.6)	99	(21.7)	1	(100.0)	14	(16.9)	4	(18.2)	0	
感染症および寄生虫症	244	(19.8)	99	(21.7)	0	(0.0)	15	(18.1)	4	(18.2)	0	
傷害、中毒および処置合併症	105	(8.5)	37	(8.1)	0	(0.0)	4	(4.8)	3	(13.6)	0	
筋骨格系および結合組織障害	199	(16.2)	73	(16.0)	0	(0.0)	19	(22.9)	3	(13.6)	0	

Confidential

表 2.7.4-37　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	183	(23.8)	66	(25.0)	1	(100.0)	145	(31.3)	56	(29.0)	0	
頭痛	141	(18.4)	44	(16.7)	1	(100.0)	97	(20.9)	40	(20.7)	0	
精神障害	107	(13.9)	24	(9.1)	0	(0.0)	104	(22.4)	50	(25.9)	0	
不眠症	34	(4.4)	8	(3.0)	0	(0.0)	46	(9.9)	25	(13.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	(9.4)	18	(6.8)	0	(0.0)	92	(19.8)	49	(25.4)	0	
咳嗽	27	(3.5)	7	(2.7)	0	(0.0)	33	(7.1)	22	(11.4)	0	
皮膚および皮下組織障害	85	(11.1)	38	(14.4)	0	(0.0)	107	(23.1)	54	(28.0)	0	
そう痒症	15	(2.0)	10	(3.8)	0	(0.0)	46	(9.9)	24	(12.4)	0	
	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo†					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	328	(26.6)	122	(26.7)	1	(100.0)	25	(30.1)	6	(27.3)	0	
頭痛	238	(19.3)	84	(18.4)	1	(100.0)	16	(19.3)	3	(13.6)	0	
精神障害	211	(17.1)	74	(16.2)	0	(0.0)	15	(18.1)	2	(9.1)	0	
不眠症	80	(6.5)	33	(7.2)	0	(0.0)	5	(6.0)	1	(4.5)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	164	(13.3)	67	(14.7)	0	(0.0)	4	(4.8)	4	(18.2)	0	
咳嗽	60	(4.9)	29	(6.3)	0	(0.0)	3	(3.6)	1	(4.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	192	(15.6)	92	(20.1)	0	(0.0)	16	(19.3)	2	(9.1)	0	
そう痒症	61	(5.0)	34	(7.4)	0	(0.0)	8	(9.6)	0	(0.0)	0	

Confidential

表 2.7.4-37　いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo†					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；RBV = リバビリン
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg ：グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg +エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.2.2.1.3　副作用

ISP 全体：

治療期及び経過観察期14日までに発現した主な副作用（発現率がいずれかの群で5%以上）を[表 2.7.4-38]に示す。なお、すべての副作用を[付録 2.7.4-15]に示した。

発現率5%以上の副作用は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で疲労（12.0%）及び頭痛（11.5%）であった。プラセボ群でも同様に、疲労（9.5%）、頭痛（8.6%）及びそう痒症（6.7%）であった。

表 2.7.4-38　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,033		657		1,690		105	
副作用あり	414	(40.1)	444	(67.6)	858	(50.8)	41	(39.0)
副作用なし	619	(59.9)	213	(32.4)	832	(49.2)	64	(61.0)
血液およびリンパ系障害	3	(0.3)	68	(10.4)	71	(4.2)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	60	(9.1)	60	(3.6)	0	(0.0)
胃腸障害	161	(15.6)	170	(25.9)	331	(19.6)	18	(17.1)
悪心	51	(4.9)	83	(12.6)	134	(7.9)	5	(4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	172	(16.7)	228	(34.7)	400	(23.7)	12	(11.4)
無力症	48	(4.6)	61	(9.3)	109	(6.4)	2	(1.9)
疲労	124	(12.0)	162	(24.7)	286	(16.9)	10	(9.5)
臨床検査	22	(2.1)	36	(5.5)	58	(3.4)	1	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	64	(6.2)	56	(8.5)	120	(7.1)	3	(2.9)
神経系障害	152	(14.7)	153	(23.3)	305	(18.0)	15	(14.3)
頭痛	119	(11.5)	107	(16.3)	226	(13.4)	9	(8.6)
精神障害	84	(8.1)	114	(17.4)	198	(11.7)	9	(8.6)
不眠症	26	(2.5)	58	(8.8)	84	(5.0)	3	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(1.5)	89	(13.5)	104	(6.2)	2	(1.9)
呼吸困難	4	(0.4)	42	(6.4)	46	(2.7)	1	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	52	(5.0)	128	(19.5)	180	(10.7)	9	(8.6)
そう痒症	14	(1.4)	58	(8.8)	72	(4.3)	7	(6.7)
発疹	7	(0.7)	45	(6.8)	52	(3.1)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-38　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg: グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

肝硬変（肝硬変の有無）：

治療期及び経過観察期14日までに発現した主な副作用（発現率がいずれかの群で5%以上）の発現率は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の非肝硬変患者（39.5%）と肝硬変患者（42.0%）で同程度であった。発現率5%以上の副作用のうち、非肝硬変患者と肝硬変患者で差があるものはなかった[表 2.7.4-39]。

Confidential

表 2.7.4-39　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	768		264		1		464		193		0	
副作用あり	303	(39.5)	111	(42.0)	0	(0.0)	303	(65.3)	141	(73.1)	0	
副作用なし	465	(60.5)	153	(58.0)	1	(100.0)	161	(34.7)	52	(26.9)	0	
血液およびリンパ系障害	2	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	45	(9.7)	23	(11.9)	0	
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	42	(9.1)	18	(9.3)	0	
胃腸障害	121	(15.8)	40	(15.2)	0	(0.0)	122	(26.3)	48	(24.9)	0	
消化不良	5	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	12	(2.6)	10	(5.2)	0	
悪心	45	(5.9)	6	(2.3)	0	(0.0)	61	(13.1)	22	(11.4)	0	
嘔吐	9	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	12	(2.6)	11	(5.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	124	(16.1)	48	(18.2)	0	(0.0)	152	(32.8)	76	(39.4)	0	
無力症	34	(4.4)	14	(5.3)	0	(0.0)	41	(8.8)	20	(10.4)	0	
疲労	90	(11.7)	34	(12.9)	0	(0.0)	112	(24.1)	50	(25.9)	0	
臨床検査	15	(2.0)	7	(2.7)	0	(0.0)	23	(5.0)	13	(6.7)	0	
筋骨格系および結合組織障害	45	(5.9)	19	(7.2)	0	(0.0)	38	(8.2)	18	(9.3)	0	

Confidential

表 2.7.4-39　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo†					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,232		457		1		83		22		0	
副作用あり	606	(49.2)	252	(55.1)	0	(0.0)	32	(38.6)	9	(40.9)	0	
副作用なし	626	(50.8)	205	(44.9)	1	(100.0)	51	(61.4)	13	(59.1)	0	
血液およびリンパ系障害	47	(3.8)	24	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
貧血	42	(3.4)	18	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
胃腸障害	243	(19.7)	88	(19.3)	0	(0.0)	12	(14.5)	6	(27.3)	0	
消化不良	17	(1.4)	11	(2.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
悪心	106	(8.6)	28	(6.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	2	(9.1)	0	
嘔吐	21	(1.7)	12	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	276	(22.4)	124	(27.1)	0	(0.0)	9	(10.8)	3	(13.6)	0	
無力症	75	(6.1)	34	(7.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	0	
疲労	202	(16.4)	84	(18.4)	0	(0.0)	7	(8.4)	3	(13.6)	0	
臨床検査	38	(3.1)	20	(4.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
筋骨格系および結合組織障害	83	(6.7)	37	(8.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)	0	

Confidential

表 2.7.4-39　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	111	(14.5)	41	(15.5)	0	(0.0)	108	(23.3)	45	(23.3)	0	
頭痛	91	(11.8)	28	(10.6)	0	(0.0)	75	(16.2)	32	(16.6)	0	
精神障害	64	(8.3)	20	(7.6)	0	(0.0)	77	(16.6)	37	(19.2)	0	
不眠症	21	(2.7)	5	(1.9)	0	(0.0)	39	(8.4)	19	(9.8)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(1.6)	3	(1.1)	0	(0.0)	53	(11.4)	36	(18.7)	0	
咳嗽	6	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	17	(3.7)	13	(6.7)	0	
呼吸困難	3	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	25	(5.4)	17	(8.8)	0	
皮膚および皮下組織障害	32	(4.2)	20	(7.6)	0	(0.0)	86	(18.5)	42	(21.8)	0	
皮膚乾燥	6	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(3.0)	13	(6.7)	0	
そう痒症	6	(0.8)	8	(3.0)	0	(0.0)	38	(8.2)	20	(10.4)	0	
発疹	4	(0.5)	3	(1.1)	0	(0.0)	29	(6.3)	16	(8.3)	0	

Confidential

表 2.7.4-39　いずれかの群で 5%以上に発現した副作用（ISP）（ASaT）（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo†					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	219	(17.8)	86	(18.8)	0	(0.0)	12	(14.5)	3	(13.6)	0	
頭痛	166	(13.5)	60	(13.1)	0	(0.0)	7	(8.4)	2	(9.1)	0	
精神障害	141	(11.4)	57	(12.5)	0	(0.0)	8	(9.6)	1	(4.5)	0	
不眠症	60	(4.9)	24	(5.3)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	(5.3)	39	(8.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(4.5)	0	
咳嗽	23	(1.9)	14	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
呼吸困難	28	(2.3)	18	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	
皮膚および皮下組織障害	118	(9.6)	62	(13.6)	0	(0.0)	8	(9.6)	1	(4.5)	0	
皮膚乾燥	20	(1.6)	13	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
そう痒症	44	(3.6)	28	(6.1)	0	(0.0)	7	(8.4)	0	(0.0)	0	
発疹	33	(2.7)	19	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg ：グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.2.2.2　死亡

ISP 全体で、治療期及び経過観察期に死亡した3例を[表 2.7.4-40]に示す。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で2例、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群で1例、死亡が報告された。プラセボ群では死亡した患者はいなかった。

死亡した3例のうち、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の2例は経過観察期に、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群の1例は治療期中に死亡した。治験責任医師等は、死亡に至ったいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断した。

死亡した3例について以下に簡潔な叙述を示す。詳細な叙述は各治験総括報告書に示す[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01]。

<u>060試験</u>

1)　グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を12週間投与

- AN435637：心室性不整脈

63歳、白人男性。肝硬変あり。顕著な病歴なし。12週間の治験薬投与を完了。投与終了時、HCV RNA は検出されなかった。投与期間中に有害事象は認められなかった。臨床検査でも特別な所見は認められなかった。投与終了から約2週間後、自宅で死亡しているのが発見された。主要剖検所見は、冠血管の中心第2度アテローム性動脈硬化（central second degree atherosclerosis of the coronary vessels）であった。血中アルコール濃度の検査は0.41 g/kg であった。本事象は「悪性心室性不整脈」として報告された（基本語：心室性不整脈）。治験責任医師等は治験薬との因果関係なしと判断した。死因は剖検所見の冠疾患に起因する不整脈と考えられた。

- AN 435142：絞扼性裂孔ヘルニア

59歳、白人男性。肝硬変なし。顕著な病歴なし。治療期2週時、右下腹部痛を訴えて救急治療を受ける。白血球数が15.35 K/mm^{3}に増加し、絶対好中球数は10.72 ×10^9/L であった。腹部 CT 所見は（1）急性虫垂炎（2）小さな裂孔ヘルニア（3）脂肪を含む小さな両側鼡径ヘルニアを示していた。投与開始17日目、緊急腹腔鏡下虫垂切除術が施行され、その際、虫垂の炎症と無穿孔が明らかになった。術後、合併症なく、同日に退院した。投与開始19日目、治験実施医療機関は患者の娘から、投与開始18日目に患者が死亡していたと連絡を受けた。剖検を行った監察医は、裂孔ヘルニアによる胃食道絞扼の合併が死因であると結論付けた。治験責任医師等は治験薬との因果関係なしと判断した。

<u>035試験</u>

1)　グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン併用）を12週間投与

- AN 150834：交通事故

52歳、白人男性。肝硬変あり。投与開始16日目、患者は交通事故を起こした車に同乗していた。患者は交通事故のため死亡した。治験責任医師等は治験薬との因果関係なしと判断した。

Confidential

表 2.7.4-40　死亡（ISP）（ASaT）
（治療期及び経過観察期）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†）	有害事象	持続期間	程度	因果関係	処置	投与	1日の総投与量
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks									
試験番号=5172-060、施設番号=0101、割付番号=435637、性別=男、人種=白人、年齢=63歳、中止の相対日§=85									
435637	経過観察期	98	心室性不整脈	24時間	重度	なし	N/A	最終投与から13日後	
試験番号=5172-060、施設番号=0390、割付番号=435142、性別=男、人種=白人、年齢=59歳、中止の相対日§=17									
435142	経過観察期‡	18	絞扼性裂孔ヘルニア	14.5時間	重度	なし	N/A	最終投与から1日後	
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks									
試験番号=5172-035、施設番号=0107、割付番号=150834、性別=男、人種=白人、年齢=52歳、中止の相対日§=16									
150834	治療期	16	交通事故	1.02時間	重度	なし	なし	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg

EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル；RBV = リバビリン
処置：なし=用量変更なし、減量=用量減量、休薬=投与中断、中止=投与中止、増量=用量増量、N/A=該当なし
因果関係：治験責任医師等により有害事象と治験薬との因果関係が判断された
†発現日：投与開始からの相対日数
‡患者は、死亡前日まで治験薬を服用し、死亡当日は服用していなかったため発現時期は経過観察期となった
§中止の相対日：治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.2.2.3　その他の重篤な有害事象

ISP 全体：

ISP 全体で、治療期及び経過観察期14日までに発現したすべての重篤な有害事象を[表 2.7.4-41]、一覧を[付録 2.7.4-16]に示す。重篤な有害事象の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で2.2%（23/1,033例）、プラセボ群で2.9%（3/105例）と同程度であった。ほとんどの事象が1例にのみ発現した（34/39件）。複数の患者に発現した重篤な有害事象は、腹痛3例（リバビリン併用1例、リバビリン非併用2例）及び尿路感染2例（リバビリン併用2例）のみであった。

また、ISP 全体で、重篤な副作用が0.2%（4/1,690例）に認められた[表 2.7.4-34]。内訳は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で1例、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群で3例であった。プラセボ群では認められなかった。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の1例について、以下に簡潔な叙述を示す。

035試験

1)　グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を18週間投与

- AN 150830：腹痛

56歳、白人女性。肝硬変あり。投与開始30日目に重度の腹痛が発現した。関連する症状はなかった。身体検査で右腹部圧痛が認められた。臨床検査で注目すべき所見はなかった。超音波検査でマーフィ徴候が認められた。超音波画像に胆石は認められなかった。入院中も治験薬投与は継続され、患者は投与を完了した。治験責任医師等は、本事象（腹痛）の転帰は回復、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断した。

表 2.7.4-41　その他の重篤な有害事象（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,033		657		1,690		105	
重篤な有害事象あり	23	(2.2)	16	(2.4)	39	(2.3)	3	(2.9)
重篤な有害事象なし	1,010	(97.8)	641	(97.6)	1,651	(97.7)	102	(97.1)
血液およびリンパ系障害	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球増加症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-41　その他の重篤な有害事象（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	1	(1.0)
不安定狭心症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈疾患	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
耳および迷路障害	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
メニエール病	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
突発難聴	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
胃腸障害	6	(0.6)	3	(0.5)	9	(0.5)	0	(0.0)
腹痛	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹水	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸出血	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸の炎症	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸ポリープ	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
無力症	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆管炎	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	3	(0.3)	5	(0.8)	8	(0.5)	0	(0.0)
菌血症	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
陰嚢膿瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ブドウ球菌感染	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.4)	2	(0.3)	6	(0.4)	0	(0.0)
偶発的過量投与	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
股関節部骨折	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
多発骨折	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過量投与	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-41　その他の重篤な有害事象（ASaT）
（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
脛骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
筋力低下	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
喉頭扁平上皮癌	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
移行上皮癌	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
痙攣	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
意識消失	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
腎仙痛	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房傷害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮ポリープ	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

EBR = エルバスビル　；　GZR = グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg　：グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした器官大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

肝硬変（肝硬変の有無）：

治療期及び経過観察期14日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4-17]、すべての重篤な副作用を[付録 2.7.4-18]に示す。

重篤な有害事象の発現率と肝硬変の有無との間に明確な関連は認められなかった。重篤な副作用が、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の肝硬変患者1例（腹痛）に認められた。この1例の簡潔な叙述は、上記の ISP 全体に示した。

2.7.4.2.2.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.2.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

ISP 全体：

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-42]に示す。

ISP では、各試験の治験実施計画書に事前に規定された以下に記載する中止基準に該当した場合、治験薬の投与を中止した。

- ALT 又は AST が500 IU/L 超
- ALT 又は AST がベースライン値3倍超、かつ値が100 IU/L 超、同時に総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の2倍超又は INR が1.5超
- ALT 又は AST が最低値の3倍超、かつ値が100 IU/L 超、同時に総ビリルビン値が ULN の2倍超又は INR が1.5超
- ALT 又は AST がベースライン値の3倍超かつ値が100 IU/L 超、同時に新規に発現した悪心、嘔吐、右上腹部痛及び圧痛が一時的に悪化又は好酸球が5%超
- ALT 又は AST が最低値の3倍超、かつ値が100 IU/L 超、同時に新規に発現した悪心、嘔吐、右上腹部痛及び圧痛が一時的に悪化又は好酸球が5%超
- アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の3倍、同時に総ビリルビンが ULN の2倍超、かつ ALP 増加の原因がほかに認められない
- ALP が ULN の5倍超、同時に ALP 増加の原因がほかに認められない

また、上記基準に該当しない場合でも、治験責任医師等の判断により治験薬の投与を中止する場合がある。

ISP の全患者（プラセボ群を除く）のうち、0.9%（16/1,690例）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。このうち ALT 又は AST 増加による中止は3例であった。これらの3例に認められた事象は、[2.7.4.3.3.2項]に定義する「遅発性 ALT/AST 増加」及び[2.7.4.1.1.2.2.4 項]に定義する ECI の基準にも該当した。プラセボ群では、1例に1件（そう痒性皮疹）の治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

また、非肝硬変患者と肝硬変患者では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率と肝硬変の有無との間に明確な関連は認められなかった。

Confidential

グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）12週間投与群の5例（9件）に、治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。1例以上に発現した有害事象は、ALT 増加及び AST 増加であった（3例）。1例に1件発現した腹水を除き、いずれの事象も投与中止後に回復した。これらの患者について、簡潔な叙述を以下に示す。

047試験

1) グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）12週間投与

- AN 109711：ALT 及び AST 増加

57歳、白人女性。肝硬変なし。当初、臨床経過に問題なかったが、治療期8週時に ALT 及び AST がそれぞれ896 IU/L 及び353 IU/L まで増加した。直接ビリルビン（0.16 mg/dL）及び総ビリルビン（0.39 mg/dL）は正常値であった。INR の結果は入手しなかった。胃腸症状、発熱、発疹はなかった。本事象（ALT 及び AST 増加）は、ECI の基準及び治験薬の投与中止基準に該当し、遅発性 ALT/AST 増加の有害事象でもあった。治験責任医師等は本事象を治験薬との因果関係ありと判断した。ALT 又は AST が最初に増加してから2日後、治験薬の投与が中止された。投与中止日に ALT は最高値（1079 IU/L）を記録した。患者はエタノール乱用の病歴（コントロールされていた）があることを認めたが、治験期間中の日常的なアルコール摂取については否定した。しかし最初に ALT の異常が認められた日の前日にシャンパンを4杯摂取したことを認めた。また、最初に ALT の異常が認められる前の1ヵ月間に、肝毒性と関連のある薬剤、エチホキシンを数回服用していた。患者は SVR_{12}を達成した。

060試験

1) 実薬群、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を12週間投与

- AN 436615：ALT 及び AST 増加

52歳、アジア人女性。肝硬変あり。ALT 及び AST は治験薬の投与により一旦正常化し、ベースライン値の80 IU/L 及び70 IU/L から治療期2週時には最低値の22 IU/L 及び26 IU/L を記録したが、治療期8週時に199 IU/L 及び167 IU/L まで増加した。治療期8週時の総ビリルビンは正常値、好酸球数は総白血球数の8.8%（ULN：7.0%）であった。治療期8週時に新規の有害事象として咳嗽と指関節痛が発現した。治験責任医師等により、咳嗽は治験薬と因果関係なし、指関節痛は治験薬と因果関係ありと判断された。上気道感染と診断され、鎮咳薬が処方された。治療期10週時の臨床検査では、ALT 及び AST はそれぞれ702 IU/L 及び450 IU/L、総ビリルビンは1.31 mg/dL（ULN：1.10）、好酸球数は4.9%であった。胃腸症状、発熱、発疹はなかった。本事象（ALT 及び AST 増加）は ECI の基準及び投与中止基準に該当し、遅発性 ALT/AST 増加の有害事象でもあった。治療期10週に治験薬の投与が中止された。治験責任医師等は、本事象（ALT 及び AST 増加）は上気道感染のために処方された鎮咳薬が原因で発現したと考え、治験薬との因果関係なしと判断した。投与中止後10日目の ALT 及び AST はそれぞれ144 IU/L 及び66 IU/L であり、経過観察期4週時の ALT 及び AST はそれぞれ20 IU/L 及び24 IU/L であった。患者は SVR_{12}を達成した。

Confidential

- AN 436026：ALT 及び AST 増加

67歳、黒人女性。肝硬変なし。ALT 及び AST は治験薬の投与により一旦正常化した。ベースライン時の ALT 及び AST は94 IU/L 及び99 IU/L から治療期8週時には最低値の18 IU/L 及び26 IU/L を記録したが、治療期10週時に399 IU/L 及び338 IU/L まで増加した。治療期10週時の総ビリルビンは0.47 mg/dL（ULN : 1.10）、好酸球数は総白血球数の5.1%（ULN : 7.0%）であった。胃腸症状、発熱、発疹はなかった。本事象（ALT 及び AST 増加）は、ECI の基準及び投与中止基準に該当し、遅発性 ALT/AST 増加の有害事象でもあった。治験責任医師等は本事象を治験薬との因果関係ありと判断した。治療期11週時に治験薬の投与が中止された。投与中止から1週間後の ALT 及び AST はそれぞれ153 IU/L 及び86 IU/L、好酸球数は2.0%であった。経過観察期4週時の ALT 及び AST はそれぞれ13 IU/L 及び23 IU/L、好酸球数は1.5%であった。患者に症状は依然として認められなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

- AN 435074：不安及び動悸

59歳、アジア人女性。肝硬変なし。登録時、患者には現病歴として不安、うつ病、動悸、心血管疾患があった。治験薬を1日間投与後、不安と動悸のために投与を中止した。治験責任医師等はこれらの事象（不安及び動悸）を治験薬と因果関係ありと判断した。本事象は治験薬投与中止後約12週目に回復した。

<u>068試験</u>

1) <u>グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を12週間投与</u>

- AN 680405：腹水

54歳、白人男性。肝硬変あり。投与開始16日目から始まった急速に進行する腹水のため、26日目に治験薬の投与を中止した。本事象（腹水）は重篤で、治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判断された。患者は腎不全、敗血症、腹膜炎を発症し、投与中止後22日目に死亡した。剖検の結果、腹部への散在及び心膜への浸潤を伴うリンパ腫が認められた。組入れから投与中止に至るまで、肝臓代償不全を示唆する所見は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ISP）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†）	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係	転帰	投与	1日の総投与量
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
試験番号=5172-047、施設番号=0163、割付番号=109711、性別=女性、人種=白人、年齢=56歳、中止の相対日‡=59										
109711	治療期	57	ALT 増加	4.14週	重度	非重篤	あり	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		57	AST 増加	2.71週	重度	非重篤	あり	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-060、施設番号=0332、割付番号=436615、性別=女性、人種=アジア人、年齢=52歳、中止の相対日‡=70										
436615	治療期	61	ALT 増加	3.71週	重度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
		61	AST 増加	3週	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-060、施設番号=0409、割付番号=436026、性別=女性、人種=黒人／アフリカ系米国人、年齢=67歳、中止の相対日‡=78										
436026	治療期	71	ALT 増加	1.41ヵ月	重度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
		71	AST 増加	1.41ヵ月	重度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-060、施設番号=0416、割付番号=435074、性別=女性、人種=アジア人、年齢=59歳、中止の相対日‡=4										
435074	治療期	1	不安	2.92ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
			動悸	2.92ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-068、施設番号=1593、割付番号=680405、性別=男性、人種=白人、年齢=55歳、中止の相対日‡=27										
680405	治療期	16	腹水	継続中	重度	重篤	なし	未回復	MK-5172A	150 mg
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks										
試験番号=5172-035、施設番号=0435、割付番号=151219、性別=男性、人種=白人、年齢=64歳、中止の相対日‡=11										
151219	治療期	9	心房細動	2日	中等度	重篤	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg

Confidential

表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ISP）（続き）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†）	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係	転帰	投与	1日の総投与量
試験番号=5172-048、施設番号=0003、割付番号=480025、性別=男性、人種=黒人／アフリカ系米国人、年齢=65歳、中止の相対日‡=80										
480025	治療期	75	嚥下障害	1.31ヵ月	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		80	脱水	2日	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		80	嘔吐	1.43週	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-068、施設番号=1700、割付番号=681242、性別=女性、人種=白人、年齢=48歳、中止の相対日‡=87										
681242	治療期	35	感情不安定	6日	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks										
試験番号=5172-068、施設番号=1417、割付番号=682098、性別=男性、人種=白人、年齢=53歳、中止の相対日‡=88										
682098	治療期	86	うつ病	6日	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-068、施設番号=1435、割付番号=682085、性別=男、人種=混血、年齢=55歳、中止の相対日‡=16										
682085	治療期	14	不安	2週	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
		14	錯乱状態	2週	軽度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
		14	嚥下障害	2週	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
		14	呼吸困難	2週	軽度	非重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-068、施設番号=1464、割付番号=680041、性別=男性、人種=白人、年齢=53歳、中止の相対日‡=113										
680041	治療期	43	自殺念慮	1.64ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-068、施設番号=1540、割付番号=682030、性別=男性、人種=白人、年齢=68歳、中止の相対日‡=41										
682030	治療期	19	労作性呼吸困難	3.58ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
		19	動悸	2.66ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
		19	失神寸前の状態	2.66ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172A	150 mg
試験番号=5172-068、施設番号=1672、割付番号=680809、性別=男性、人種=白人、年齢=52歳、中止の相対日‡= 105										
680809	治療期	97	胃腸の炎症	1.43週	重度	重篤	なし	回復	MK-5172A	150 mg

Confidential

表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ISP）（続き）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†）	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係	転帰	投与	1日の総投与量
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks										
試験番号=5172-035、施設番号=0349、割付番号=152416、性別=女性、人種=白人、年齢=52歳、中止の相対日‡=5										
152416	治療期	2	呼吸困難	継続中	中等度	非重篤	あり	未回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		2	疲労	継続中	軽度	非重篤	あり	未回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
		3	無力症	継続中	重度	非重篤	あり	未回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-035、施設番号=0368、割付番号=150479、性別=女性、人種=白人、年齢=49歳、中止の相対日‡=90										
150479	治療期	86	機能不全性子宮出血	1.05ヵ月	中等度	非重篤	なし	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
試験番号=5172-035、施設番号=0435、割付番号=150466、性別=女性、人種=白人、年齢=66歳、中止の相対日‡=126										
150466	治療期	106	頻脈	6日	中等度	非重篤	あり	回復	MK-5172 MK-8742	100 mg 50 mg
Placebo§ for 12 Weeks										
試験番号=5172-060、施設番号=0152、割付番号=435622、性別=男性、人種=白人、年齢=52歳、中止の相対日‡=10										
435622	治療期	2	そう痒性皮疹	1.08ヵ月	中等度	非重篤	あり	回復	プラセボ（不特定）	0 mg

Confidential

表 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ISP）（続き）

割付番号	発現時期	発現日（相対日†）	有害事象	持続期間	程度	重篤	因果関係	転帰	投与	1日の総投与量

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
転帰：回復=回復／消失、軽快=軽快／消失中、回復（後遺症を伴う）=回復／消失（後遺症を伴う）、未回復=回復／消失せず
因果関係：治験責任医師等により有害事象と治験薬との因果関係が判断された
†発現日：投与開始からの相対日数
‡中止の相対日：治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する
§060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
MedDRA ver.17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　058試験（評価資料）

2.7.4.3.1.1　臨床検査値異常変動

2.7.4.3.1.1.1　肝機能検査

最初の第Ⅱ相試験である003試験の結果、治療期4週まで ALT 値が基準値範囲内であった患者に治療期後期に基準値を超える ALT 又は AST の増加が認められた。ALT 又は AST 増加の発現率及び程度はグラゾプレビルの用量に依存していた。この結果を受けて、以降に実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験では、遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）、肝機能検査値異常による中止の事例を検出するため、肝トランスアミナーゼ値を注意深くモニタリングした[2.7.4.3.3項]。本項では、Grade 3及び4の ALT 及び AST の検査値異常に特化した表を以下に示す。

2.7.4.3.1.1.1.1　ALT 及び AST

058試験パート1：

- 事前に規定した臨床検査値の変動範囲

事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）に該当する患者の割合を[表 2.7.4-43]に示す。各群ともに ALT 又は AST が Grade 3又は4に該当する患者はいなかった。

表 2.7.4-43　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 50 mg + EBR 50 mg (N = 31)		GZR 100 mg + EBR 50 mg (N = 31)		Total (N = 62)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
ALT (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	1/31	(3.2)	0/31	(0.0)	1/62	(1.6)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	Grade 4: >10.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	1/31	(3.2)	0/31	(0.0)	1/62	(1.6)
	>5.0 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
AST (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	1/31	(3.2)	0/31	(0.0)	1/62	(1.6)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	Grade 4: >10.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	1/31	(3.2)	1/31	(3.2)	2/62	(3.2)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	>5.0 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目の Grade の評価では、ベースラインより悪化した Worst grade にカウントした
Grade でない基準についても同様にカウントした
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

- ALT 及び AST の Worst grade 及びベースラインからの変化

ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化を[表 2.7.4-44]に示す。各群とも、治療期及び経過観察期4週時点で、ベースライン値の Grade から Grade 3又は4への悪化はなかった。

表 2.7.4-44　ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline Test Grade		Worst Laboratory Test Grade During Treatment and Follow-Up 4 Weeks Number (%)				
			n	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT (IU/L)	GZR 50 mg + EBR 50 mg (N=31)	Grade 0	19	19 (61.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 1	9	6 (19.4)	2 (6.5)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 2	3	1 (3.2)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	31	26 (83.9)	4 (12.9)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GZR 100 mg + EBR 50 mg (N=31)	Grade 0	27	27 (87.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 1	4	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	31	31 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST (IU/L)	GZR 50 mg + EBR 50 mg (N=31)	Grade 0	19	19 (61.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 1	12	8 (25.8)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	31	27 (87.1)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GZR 100 mg + EBR 50 mg (N=31)	Grade 0	29	29 (93.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 1	2	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	31	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
N=ベースライン時及びベースライン後の測定値を有する患者数
n=ベースライン時の各 Grade の患者数
ベースライン時の各 Grade の患者数を行に、治療期及び経過観察期4週の各 Worst Grade の患者数を列に記載した
パーセント：n/N×100
ALT and AST Grade definition: Grade 0: <1.25 x ULN; Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN; Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN; Grade 3: 5.1 – 10.0 x ULN; Grade 4: >10.0 x ULN

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量の推移

ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量の要約統計量をそれぞれ[表 2.7.4-45]及び[表 2.7.4-46]に示す。各群とも治療期及び経過観察期4週を通じて、各来院時の平均 ALT 又は AST は

Confidential

ベースライン時の平均値より低下した。

経過観察期4週時のベースラインからの ALT の平均変化量は、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群で-33.03 IU/L、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群で-19.03 IU/L であった。

また、経過観察期4週時のベースラインからの AST の平均変化量は、グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群で-21.71 IU/L、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群で-11.35 IU/L であった。

表 2.7.4-45　ALT（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 1

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	27.68 (17.79)	-21.35 (15.80)	-17.00	-58.00 to -1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	21.29 (7.68)	-12.52 (9.54)	-9.00	-38.00 to -2.00
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	19.13 (10.39)	-29.90 (24.25)	-25.00	-89.00 to -2.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	16.65 (7.70)	-17.16 (11.08)	-13.00	-45.00 to 0.00
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30. 46)	17.97 (10. 68)	-31.06 (24.22)	-26.00	-91.00 to -4.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	16.06 (7. 75)	-17.74 (12. 18)	-13.00	-51.00 to 0.00
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	17.19 (9.06)	-31.84 (24.94)	-29.00	-93.00 to -3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	16.03 (6.78)	-17.77 (11.93)	-12.00	-50.00 to -6.00
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	16.94 (8.38)	-32.10 (25.24)	-28.00	-97.00 to -3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	15.97 (8.27)	-17.84 (12.56)	-13.00	-49.00 to 5.00
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	16.61 (8.44)	-32.42 (25.66)	-27.00	-92.00 to -1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	15.94 (6.71)	-17.87 (12.62)	-13.00	-49.00 to -3.00
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	15.35 (6.45)	-33.68 (26.59)	-27.00	-104.00 to -4.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	16.87 (6.85)	-16.94 (13.55)	-14.00	-47.00 to 14.00
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	22.03 (30.16)	-27.00 (38.07)	-23.00	-98.00 to 122.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	16.16 (5.37)	-17.65 (11.00)	-14.00	-49.00 to -2.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	16.00 (8.02)	-33.03 (26.17)	-25.00	-94.00 to -3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	14.77 (5.54)	-19.03 (11.96)	-15.00	-50.00 to -1.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	14.19 (5.05)	-34.84 (27.89)	-26.00	-100.00 to -3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	13.52 (4.80)	-20.29 (12.49)	-17.00	-51.00 to -3.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	49.03 (30.46)	14.10 (4.93)	-34.94 (28.03)	-28.00	-102.00 to -3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.81 (12.53)	13.97 (5.72)	-19.84 (13.61)	-17.00	-53.00 to -1.00

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
－28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-46　AST（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 1

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	26.55 (13.06)	-17.03 (13.16)	-12.00	-58.00 to 0.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	22.32 (7.59)	-9.48 (9.18)	-6.00	-43.00 to -2.00
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	23.45 (8.53)	-20.13 (16.49)	-14.00	-63.00 to -1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	21.74 (8.58)	-10.06 (9.45)	-7.00	-39.00 to 11.00
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	23.13 (7.99)	-20.45 (16.49)	-17.00	-65.00 to -2.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	20.71 (7.90)	-11.10 (10.37)	-9.00	-48.00 to 6.00
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	22.81 (6.82)	-20.77 (16.65)	-21.00	-65.00 to -1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	20.90 (6.93)	-10.90 (9.69)	-9.00	-46.00 to 1.00
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	22.55 (6.19)	-21.03 (16.88)	-19.00	-61.00 to 0.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	21.06 (8.62)	-10.74 (10.23)	-8.00	-46.00 to 8.00
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	22.29 (5.72)	-21.29 (17.53)	-18.00	-64.00 to -1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	21.16 (7.74)	-10.65 (9.97)	-6.00	-45.00 to -1.00
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	21.42 (4.71)	-22.16 (18.41)	-21.00	-69.00 to -2.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	20.65 (6.07)	-11.16 (10.42)	-9.00	-46.00 to 5.00
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	25.29 (14.94)	-18.29 (22.27)	-13.00	-66.00 to 49.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	21.39 (5.81)	-10.42 (9.19)	-8.00	-46.00 to -2.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	21.87 (5.39)	-21.71 (18.32)	-15.00	-71.00 to -3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	20.45 (5.76)	-11.35 (10.57)	-9.00	-47.00 to 1.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	20.97 (4.09)	-22.61 (20.02)	-18.00	-76.00 to -1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	19.16 (5.27)	-12.65 (10.52)	-10.00	-49.00 to -1.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	43.58 (20.90)	20.87 (4.93)	-22.71 (19.56)	-14.00	-75.00 to -2.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	31.81 (11.61)	19.87 (5.50)	-11.94 (11.21)	-8.00	-51.00 to 1.00

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

<u>058試験パート2：</u>

- <u>事前に規定した臨床検査値の変動範囲</u>

ALT 及び AST の PDLC に該当する患者の割合を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-47]及び[表 2.7.4-48]に示す。

実薬群で ALT が Grade 3又は4に該当する患者の割合は、1.3%（3/227例）及び0.4%（1/227例）であった。プラセボ先行群では、Grade 3又は4に該当する患者はいなかったが、Grade 1又は2に該当する患者の割合は、それぞれ25.7%（19/74例）及び6.8%（5/74例）と実薬群より高かった［Grade 1：3.5%（8/227例）及び Grade 2：2.2%（5/227例）］。

Confidential

実薬群で、AST が Grade 4に該当する患者の割合は0.4%（1/227例）であった。Grade 3に該当する患者はいなかった。プラセボ先行群では、Grade 3又は4に該当する患者はいなかったが、Grade 1 又は2に該当する患者の割合は、それぞれ24.3%（18/74例）及び4.1%（3/74例）と実薬群より高かった［Grade 1：3.5%（8/227例）及び Grade 2：2.2%（5/227例）］。

ALT 及び AST が Grade 1又は2に該当する患者の割合が、実薬群よりもプラセボ先行群で高かったのは、C 型慢性肝炎の治療を受けていない患者での ALT の変動を反映していると考えられた。

肝硬変群では、ALT 又は AST が Grade 3に該当する患者の割合はいずれも5.7%（2/35例）であったが、Grade 4に該当する患者はいなかった。

表 2.7.4-47　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Test Name (Unit)	Criterion†	実薬群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks (N = 227)		プラセボ先行群：GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks (N = 74)		Total (N = 301)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
ALT (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 × ULN	8/227	(3.5)	19/74	(25.7)	27/301	(9.0)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 × ULN	5/227	(2.2)	5/74	(6.8)	10/301	(3.3)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 × ULN	3/227	(1.3)	0/74	(0.0)	3/301	(1.0)
	Grade 4: >10.0 × ULN	1/227	(0.4)	0/74	(0.0)	1/301	(0.3)
	1.1 - 2.5 × Baseline	6/227	(2.6)	29/74	(39.2)	35/301	(11.6)
	>2.5 - 5.0 × Baseline	6/227	(2.6)	0/74	(0.0)	6/301	(2.0)
	>5.0 × Baseline	5/227	(2.2)	1/74	(1.4)	6/301	(2.0)
AST (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 × ULN	8/227	(3.5)	18/74	(24.3)	26/301	(8.6)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 × ULN	5/227	(2.2)	3/74	(4.1)	8/301	(2.7)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 × ULN	0/227	(0.0)	0/74	(0.0)	0/301	(0.0)
	Grade 4: >10.0 × ULN	1/227	(0.4)	0/74	(0.0)	1/301	(0.3)
	1.1 - 2.5 × Baseline	8/227	(3.5)	26/74	(35.1)	34/301	(11.3)
	>2.5 - 5.0 × Baseline	6/227	(2.6)	0/74	(0.0)	6/301	(2.0)
	>5.0 × Baseline	2/227	(0.9)	0/74	(0.0)	2/301	(0.7)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目の Grade の評価では、ベースラインより悪化した Worst grade にカウントした
Grade でない基準についても同様にカウントした
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-48　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Test Name (Unit)	Criterion†	肝硬変群： GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Week (N = 35)	
		n/m	(%)
ALT (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 × ULN	3/35	(8.6)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 × ULN	0/35	(0.0)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 × ULN	2/35	(5.7)
	Grade 4: >10.0 × ULN	0/35	(0.0)
	1.1 - 2.5 × Baseline	2/35	(5.7)
	>2.5 - 5.0 × Baseline	2/35	(5.7)
	>5.0 × Baseline	1/35	(2.9)
AST (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 × ULN	3/35	(8.6)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 × ULN	0/35	(0.0)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 × ULN	2/35	(5.7)
	Grade 4: >10.0 × ULN	0/35	(0.0)
	1.1 - 2.5 × Baseline	3/35	(8.6)
	>2.5 - 5.0 × Baseline	1/35	(2.9)
	>5.0 × Baseline	1/35	(2.9)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目の Grade の評価では、ベースラインより悪化した Worst grade にカウントした
Grade でない基準についても同様にカウントした
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- ALT 及び AST の Worst grade 及びベースラインからの変化

治療期及び経過観察期4週時の、ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-49]及び[表 2.7.4-50]に示す。

非肝硬変患者全体（実薬群及びプラセボ先行群）で、ALT 又は AST の Grade がベースライン時と比較して治療期及び経過観察期4週中に悪化した患者はほとんどいなかった。

実薬群で、ベースライン時の ALT が Grade 0から3へ悪化した患者が2例、Grade 0から4へ悪化した患者が1例、Grade 1から3へ悪化した患者が1例認められた。プラセボ先行群では ALT がベースライン時の Grade から Grade 3又は4へ悪化した患者はいなかった。

実薬群で、ベースラインの AST が Grade 0から4へ悪化した患者が1例認められた。プラセボ先行群で、AST がベースライン時の Grade から Grade 3又は4へ悪化した患者はいなかった。

肝硬変群で、ベースライン時の ALT が Grade 0から3へ悪化した患者が1例、Grade 1から3へ悪化した患者が1例認められた。また、ベースライン時の AST が Grade 0から3へ悪化した患者が1例、Grade 1から3へ悪化した患者が1例認められた。

Confidential

表 2.7.4-49　ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline Test Grade		Worst Laboratory Test Grade During Treatment and Follow-Up 4 Weeks Number (%)									
			n	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
ALT (IU/L)	実薬群 (N=227)	Grade 0	161	148	(65.2)	6	(2.6)	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(0.4)
		Grade 1	52	42	(18.5)	8	(3.5)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
		Grade 2	12	3	(1.3)	8	(3.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	2	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	227	193	(85.0)	23	(10.1)	6	(2.6)	4	(1.8)	1	(0.4)
	プラセボ先行群 (N=74)	Grade 0	59	48	(64.9)	11	(14.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1	10	0	(0.0)	9	(12.2)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	5	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	74	48	(64.9)	21	(28.4)	5	(6.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total (N=301)	Grade 0	220	196	(65.1)	17	(5.6)	4	(1.3)	2	(0.7)	1	(0.3)
		Grade 1	62	42	(14.0)	17	(5.6)	2	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 2	17	3	(1.0)	9	(3.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	2	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	301	241	(80.1)	44	(14.6)	11	(3.7)	4	(1.3)	1	(0.3)
AST (IU/L)	実薬群 (N=227)	Grade 0	164	154	(67.8)	5	(2.2)	4	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
		Grade 1	56	47	(20.7)	8	(3.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	6	3	(1.3)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	227	204	(89.9)	16	(7.0)	6	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
	プラセボ先行群 (N=74)	Grade 0	54	47	(63.5)	7	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1	18	1	(1.4)	15	(20.3)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	1	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	74	48	(64.9)	22	(29.7)	3	(4.1)	1	(1.4)	0	(0.0)
	Total (N=301)	Grade 0	218	201	(66.8)	12	(4.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
		Grade 1	74	48	(15.9)	23	(7.6)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	7	3	(1.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	301	252	(83.7)	38	(12.6)	9	(3.0)	1	(0.3)	1	(0.3)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
N=ベースライン時及びベースライン後の測定値を有する患者数
n=ベースライン時の各 Grade の患者数
ベースライン時の各 Grade の患者数を行に、治療期及び経過観察期4週の各 Worst grade の患者数を列に記載した
パーセント：n/N×100
ALT and AST Grade definition: Grade 0: <1.25 x ULN; Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN; Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN; Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN; Grade 4: >10.0 x ULN

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-50　ALT 及び AST の Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline Test Grade		Worst Laboratory Test Grade During Treatment and Follow-Up 4 Weeks Number (%)				
			n	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT (IU/L)	肝硬変群(N=35)	Grade 0	18	15 (42.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
		Grade 1	15	11 (31.4)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
		Grade 2	2	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	35	26 (74.3)	7 (20.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
AST (IU/L)	肝硬変群(N=35)	Grade 0	14	11 (31.4)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
		Grade 1	20	16 (45.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
		Grade 2	1	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	35	27 (77.1)	6 (17.1)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ ; AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ; EBR=エルバスビル ; GZR=
N=ベースライン時及びベースライン後の測定値を有する患者数
n=ベースライン時の各 Grade の患者数
ベースライン時の各 Grade の患者数を行に、治療期及び経過観察期4週の各 Worst grade の患者数を列に記載した
パーセント：n/N×100
ALT and AST Grade definition: Grade 0: <1.25 x ULN; Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN; Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN; Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN; Grade 4: >10.0 x ULN
3: 5.1 - 10.0 x ULN; Grade 4: >10.0 x ULN

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- <u>ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量の推移</u>

ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量の要約統計量を非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-51]、[表 2.7.4-52]、[表 2.7.4-53]及び[表 2.7.4-54]に示す。

実薬群及び肝硬変群では、治療期及び経過観察期4週を通じて、各来院時の平均 ALT 又は AST はベースライン時の平均値より低下し、プラセボ群ではほとんど変化はなかった。これは実薬群及び肝硬変群での治療反応性を示していると考えられる。

経過観察期4週時のベースラインからの ALT の平均変化量は、実薬群で-30.61 IU/L、肝硬変群で-34.26 IU/L、プラセボ先行群では-6.12 IU/L であった。

また、経過観察期4週時のベースラインからの AST の平均変化量は、実薬群で-22.50 IU/L、肝硬変群で-33.17 IU/L、プラセボ先行群では-5.11 IU/L であった。

Confidential

表 2.7.4-51　ALT（IU/L）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline	Visit Time Point	Change from Baseline		
Treatment Group	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Median	Range
TW1						
実薬群	227	45.63 (36.46)	24.70 (20.13)	-20.93 (21.20)	-15.00	-154.00 to 1.00
プラセボ先行群	74	41.24 (29.41)	41.09 (29.37)	-0.15 (7.57)	0.00	-27.00 to 17.00
TW2						
実薬群	226	45.40 (36.37)	17.77 (12.26)	-27.62 (28.11)	-19.50	-192.00 to -1.00
プラセボ先行群	74	41.24 (29.41)	40.72 (26.85)	-0.53 (13.21)	0.00	-77.00 to 37.00
TW4						
実薬群	225	45.32 (36.43)	16.04 (10.29)	-29.29 (30.31)	-20.00	-210.00 to 0.00
プラセボ先行群	73	40.95 (29.50)	38.75 (22.79)	-2.19 (15.53)	-1.00	-84.00 to 35.00
TW6						
実薬群	217	45.39 (36.48)	16.80 (13.10)	-28.59 (28.20)	-19.00	-202.00 to 1.00
プラセボ先行群	69	41.23 (30.29)	41.57 (27.72)	0.33 (18.41)	1.00	-83.00 to 65.00
TW8						
実薬群	221	45.19 (36.72)	20.52 (41.38)	-24.67 (50.00)	-20.00	-217.00 to 537.00
プラセボ先行群	72	41.07 (29.69)	38.74 (23.45)	-2.33 (17.42)	-1.00	-88.00 to 45.00
TW10						
実薬群	222	45.42 (36.66)	20.15 (26.68)	-25.27 (41.52)	-19.00	-254.00 to 288.00
プラセボ先行群	72	41.07 (29.69)	38.25 (24.27)	-2.82 (16.94)	-1.00	-71.00 to 61.00
TW12						
実薬群	224	45.32 (36.51)	22.33 (29.34)	-23.00 (42.61)	-18.00	-261.00 to 210.00
プラセボ先行群	72	41.07 (29.69)	38.81 (22.53)	-2.26 (14.89)	-1.00	-78.00 to 35.00
FW4						
実薬群	226	45.40 (36.37)	14.79 (9.00)	-30.61 (32.87)	-20.50	-274.00 to 26.00
プラセボ先行群	74	41.24 (29.41)	35.12 (18.11)	-6.12 (18.86)	-3.00	-97.00 to 23.00

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-52　ALT（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline	Visit Time Point	Change from Baseline		
Treatment Group	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Median	Range
TW1						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	29.51 (13.36)	-23.06 (15.21)	-23.00	-91.00 to -5.00
TW2						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	20.40 (9.62)	-32.17 (19.48)	-31.00	-118.00 to -10.00
TW3						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	18.66 (9.23)	-33.91 (21.06)	-31.00	-125.00 to -8.00
TW4						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	19.86 (12.69)	-32.71 (23.29)	-33.00	-126.00 to 15.00
TW6						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	18.71 (8.70)	-33.86 (20.92)	-31.00	-123.00 to -9.00
TW8						
肝硬変群	34	52.12 (24.81)	18.09 (9.01)	-34.03 (21.68)	-32.00	-124.00 to -8.00
TW10						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	25.71 (40.24)	-26.86 (44.18)	-32.00	-126.00 to 187.00
TW12						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	36.89 (60.10)	-15.69 (65.00)	-31.00	-126.00 to 234.00
FW4						
肝硬変群	35	52.57 (24.59)	18.31 (16.14)	-34.26 (29.18)	-35.00	-127.00 to 79.00

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-53　AST（IU/L）値のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline	Visit Time Point	Change from Baseline		
Treatment Group	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Median	Range
TW1						
実薬群	227	43.85 (25.70)	25.31 (12.74)	-18.54 (17.55)	-12.00	-105.00 to 10.00
プラセボ先行群	74	43.54 (30.68)	42.86 (30.77)	-0.68 (8.62)	-1.00	-19.00 to 49.00
TW2						
実薬群	226	43.58 (25.43)	23.23 (9.07)	-20.35 (20.44)	-14.00	-156.00 to 6.00
プラセボ先行群	74	43.54 (30.68)	41.49 (26.89)	-2.05 (10.68)	0.00	-46.00 to 17.00
TW4						
実薬群	225	43.48 (25.45)	21.88 (7.23)	-21.59 (21.10)	-15.00	-158.00 to 3.00
プラセボ先行群	73	43.27 (30.81)	40.01 (22.11)	-3.26 (13.77)	-1.00	-86.00 to 16.00
TW6						
実薬群	217	43.50 (25.64)	22.75 (10.22)	-20.75 (20.16)	-14.00	-119.00 to 11.00
プラセボ先行群	69	43.45 (31.54)	42.17 (26.81)	-1.28 (16.11)	-1.00	-75.00 to 42.00
TW8						
実薬群	221	43.49 (25.67)	26.03 (34.30)	-17.46 (39.38)	-14.00	-167.00 to 458.00
プラセボ先行群	72	43.33 (31.02)	40.86 (22.06)	-2.47 (18.03)	-1.00	-126.00 to 29.00
TW10						
実薬群	222	43.51 (25.62)	24.40 (14.75)	-19.11 (26.05)	-14.00	-185.00 to 120.00
プラセボ先行群	72	43.33 (31.02)	40.31 (23.70)	-3.03 (14.67)	-1.00	-87.00 to 42.00
TW12						
実薬群	224	43.47 (25.50)	25.64 (19.47)	-17.83 (28.18)	-13.00	-185.00 to 146.00
プラセボ先行群	72	43.33 (31.02)	41.17 (23.54)	-2.17 (14.30)	-1.50	-96.00 to 29.00
FW4						
実薬群	226	43.58 (25.43)	21.07 (7.74)	-22.50 (22.70)	-16.00	-193.00 to 17.00
プラセボ先行群	74	43.54 (30.68)	38.43 (19.73)	-5.11 (16.68)	-2.00	-105.00 to 29.00

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-54　AST のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline	Visit Time Point	Change from Baseline		
Treatment Group	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Median	Range
TW1						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	31.71 (10.13)	-27.46 (14.63)	-23.00	-61.00 to -7.00
TW2						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	27.26 (8.46)	-31.91 (17.17)	-28.00	-70.00 to -7.00
TW3						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	26.26 (8.74)	-32.91 (17.66)	-29.00	-72.00 to -8.00
TW4						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	28.14 (11.60)	-31.03 (20.40)	-28.00	-74.00 to 9.00
TW6						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	26.09 (7.76)	-33.09 (18.28)	-25.00	-71.00 to -7.00
TW8						
肝硬変群	34	58.85 (21.91)	25.88 (8.07)	-32.97 (18.79)	-27.50	-71.00 to -8.00
TW10						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	32.00 (34.29)	-27.17 (37.32)	-27.00	-72.00 to 156.00
TW12						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	45.26 (66.51)	-13.91 (70.43)	-25.00	-74.00 to 322.00
FW4						
肝硬変群	35	59.17 (21.67)	26.00 (13.84)	-33.17 (24.14)	-30.00	-79.00 to 56.00

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.3.1.1.1.2　総ビリルビン

058試験パート1：

- 事前に規定した臨床検査値の変動範囲

総ビリルビンの PDLC に該当する患者の割合を[表 2.7.4-55]に示す。各群で、総ビリルビン値が Grade 3又は4に該当する患者はいなかった。

表 2.7.4-55　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 50 mg + EBR 50 mg (N = 31)		GZR 100 mg + EBR 50 mg (N =31)		Total (N =62)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
総ビリルビン (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	0/31	(0.0)	1/31	(3.2)	1/62	(1.6)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	0/31	(0.0)	1/31	(3.2)	1/62	(1.6)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	>5.0 -10.0 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)
	>10.0 x Baseline	0/31	(0.0)	0/31	(0.0)	0/62	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目の Grade の評価では、ベースラインより悪化した Worst Grade にカウントした
Grade でない基準についても同様にカウントした
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- 総ビリルビンの Worst Grade 及びベースラインからの変化

総ビリルビンの Worst Grade 及びベースライン時の Grade からの変化を[表 2.7.4-56]に示す。各群共に、治療期及び経過観察期4週中にベースライン時の Grade から Grade 3又は4へ悪化した患者はいなかった。

Confidential

表 2.7.4-56　総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline Test Grade		Worst Laboratory Test Grade During Treatment and Follow-Up 4 Weeks Number (%)				
			n	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
総ビリルビン (mg/dL)	GZR 50 mg + EBR 50 mg (N=31)	Grade 0	30	30 (96.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 1	1	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	31	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	GZR 100 mg + EBR 50 mg (N=31)	Grade 0	31	29 (93.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 1	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 2	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 3	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Grade 4	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Total	31	29 (93.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
N=ベースライン時及びベースライン後の測定値を有する患者数
n=ベースライン時の各 Grade の患者数
ベースライン時の各 Grade の患者数を行に、治療期及び経過観察期4週の各 Worst grade の患者数を列に記載した
パーセント：n/N×100
Bilirubin Grade definition: Grade 0: <1.1 x ULN; Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN; Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN; Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN; Grade 4: >5.0 x ULN

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- 総ビリルビンのベースラインからの変化量の推移

総ビリルビンのベースラインからの平均変化量の要約統計量を[表 2.7.4-57]に示す。各群とも、治療期及び経過観察期4週を通じて、ベースラインの平均値と比較して各来院時の平均総ビリルビン値に大きな変動はなかった。

Confidential

表 2.7.4-57　総ビリルビン（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.65 (0.25)	-0.04 (0.19)	0.00	-0.50 to 0.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.60 (0.17)	0.07 (0.15)	0.10	-0.20 to 0.50
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.65 (0.22)	-0.04 (0.22)	0.00	-0.60 to 0.40
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.58 (0.20)	0.05 (0.14)	0.00	-0.20 to 0.30
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.60 (0.21)	-0.08 (0.19)	-0.10	-0.60 to 0.20
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.55 (0.26)	0.02 (0.18)	0.00	-0.30 to 0.50
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.65 (0.28)	-0.03 (0.17)	0.00	-0.30 to 0.40
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.54 (0.17)	0.01 (0.15)	0.00	-0.30 to 0.30
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.66 (0.29)	-0.03 (0.17)	-0.10	-0.40 to 0.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.57 (0.23)	0.04 (0.18)	0.00	-0.30 to 0.50
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.63 (0.27)	-0.05 (0.18)	-0.10	-0.40 to 0.40
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.58 (0.32)	0.05 (0.24)	0.00	-0.30 to 1.10
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.63 (0.29)	-0.06 (0.21)	0.00	-0.50 to 0.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.54 (0.18)	0.01 (0.16)	0.00	-0.30 to 0.40
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.68 (0.30)	-0.00 (0.22)	0.00	-0.50 to 0.40
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.63 (0.26)	0.10 (0.20)	0.10	-0.30 to 0.70
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.56 (0.28)	-0.12 (0.21)	-0.10	-0.50 to 0.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.46 (0.17)	-0.07 (0.17)	-0.10	-0.40 to 0.40
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.58 (0.28)	-0.10 (0.19)	-0.10	-0.50 to 0.30
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.53 (0.19)	-0.00 (0.19)	0.00	-0.30 to 0.50
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	0.68 (0.30)	0.68 (0.26)	-0.01 (0.25)	0.00	-0.60 to 0.50
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	0.53 (0.19)	0.54 (0.19)	0.00 (0.14)	0.00	-0.30 to 0.40

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N＝ 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

- 事前に規定した臨床検査値の変動範囲

総ビリルビンの PDLC に該当する患者の割合を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-58]及び[表 2.7.4-59]に示す。非肝硬変患者及び肝硬変患者の各群で、Grade 3又は4に該当する患者はいなかった。

Confidential

表 2.7.4-58　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Test Name (Unit)	Criterion†	実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks (N = 227)		プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks (N = 74)		Total (N = 301)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
総ビリルビン (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	16/227	(7.0)	2/74	(2.7)	18/301	(6.0)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	4/227	(1.8)	0/74	(0.0)	4/301	(1.3)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	0/227	(0.0)	0/74	(0.0)	0/301	(0.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/227	(0.0)	0/74	(0.0)	0/301	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	1/227	(0.4)	0/74	(0.0)	1/301	(0.3)
	>5.0 -10.0 x Baseline	0/227	(0.0)	0/74	(0.0)	0/301	(0.0)
	>10.0 x Baseline	0/227	(0.0)	0/74	(0.0)	0/301	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目の Grade の評価では、ベースラインより悪化した Worst grade にカウントした
Grade でない基準についても同様にカウントした
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-59　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Test Name (Unit)	Criterion†	肝硬変群： GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Week (N = 35)	
		n/m	(%)
総ビリルビン (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	3/35	(8.6)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	1/35	(2.9)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	0/35	(0.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/35	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	0/35	(0.0)
	>5.0 -10.0 x Baseline	0/35	(0.0)
	>10.0 x Baseline	0/35	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目の Grade の評価では、ベースラインより悪化した Worst grade にカウントした
Grade でない基準についても同様にカウントした
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- <u>総ビリルビンの Worst grade 及びベースラインからの変化</u>

総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化を、非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-60]及び[表 2.7.4-61]に示す。実薬群及びプラセボ先行群で、ベースライン時の Grade から Grade 3又は4へ悪化した患者はいなかった。肝硬変群で、治療期及び経過

Confidential

観察期4週中に、ベースライン時の Grade から Grade 3又は4へ悪化した患者はいなかった。

表 2.7.4-60　総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline Test Grade		Worst Laboratory Test Grade During Treatment and Follow-Up 4 Weeks Number (%)									
			n	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
総ビリルビン (mg/dL)	実薬群	Grade 0	219	206	(90.7)	13	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	(N=227)	Grade 1	8	1	(0.4)	3	(1.3)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	227	207	(91.2)	16	(7.0)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
	プラセボ先行群 (N=74)	Grade 0	74	72	(97.3)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	74	72	(97.3)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total (N=301)	Grade 0	293	278	(92.4)	15	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1	8	1	(0.3)	3	(1.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	301	279	(92.7)	18	(6.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
N=ベースライン時及びベースライン後の測定値を有する患者数
n=ベースライン時の各 Grade の患者数
ベースライン時の各 Grade の患者数を行に、治療期及び経過観察期4週の各 Worst grade の患者数を列に記載した。
パーセント：n/N×100
Bilirubin Grade definition: Grade 0: <1.1 x ULN; Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN; Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN; Grade 3: 2.6 - 5.0 xULN; Grade 4: >5.0 x ULN

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-61　総ビリルビンの Worst grade 及びベースライン時の Grade からの変化（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

		Baseline Test Grade		Worst Laboratory Test Grade During Treatment and Follow-Up 4 Weeks Number (%)									
			n	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
総ビリルビン (mg/dL)	肝硬変群(N=35)	Grade 0	32	29	(82.9)	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1	3	1	(2.9)	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4	0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	35	30	(85.7)	4	(11.4)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
N=ベースライン時及びベースライン後の測定値を有する患者数
n=ベースライン時の各 Grade の患者数
ベースライン時の各 Grade の患者数を行に、治療期及び経過観察期4週の各 Worst grade の患者数を列に記載した
パーセント：n/N×100
Bilirubin Grade definition: Grade 0: <1.1 x ULN; Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN; Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN; Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN; Grade 4: >5.0 x ULN

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

- 総ビリルビンのベースラインからの変化量の推移

総ビリルビンのベースラインからの変化量の要約統計量を非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-62]及び[表 2.7.4-63]に示す。実薬群及び肝硬変群で、治療期及び経過観察期4週を通じて、各来院時の平均値はベースライン時の平均値と比較して大きな変動はなかった。プラセボ先行群では、治療期12週で平均値がベースライン時の平均値よりわずかに増加したが、治療期及び経過観察期4週を通して、大きな変動はなかった。

Confidential

表 2.7.4-62　総ビリルビン（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
実薬群	227	0.66 (0.28)	0.64 (0.27)	-0.02 (0.18)	0.00	-1.10 to 0.70
プラセボ先行群	74	0.56 (0.18)	0.57 (0.23)	0.00 (0.17)	0.00	-0.60 to 0.50
TW2						
実薬群	226	0.66 (0.28)	0.63 (0.27)	-0.03 (0.20)	0.00	-1.00 to 0.70
プラセボ先行群	74	0.56 (0.18)	0.57 (0.23)	0.01 (0.17)	0.00	-0.60 to 0.50
TW4						
実薬群	225	0.66 (0.28)		-0.05 (0.21)	0.00	-1.10 to 0.80
プラセボ先行群	73	0.56 (0.18)	0.58 (0.18)	0.01 (0.14)	0.00	-0.50 to 0.30
TW6						
実薬群	217	0.67 (0.28)	0.63 (0.30)	-0.03 (0.20)	0.00	-1.00 to 0.90
プラセボ先行群	69	0.57 (0.18)	0.57 (0.21)	-0.00 (0.13)	0.00	-0.30 to 0.40
TW8						
実薬群	221	0.67 (0.28)	0.63 (0.30)	-0.04 (0.19)	0.00	-0.80 to 0.50
プラセボ先行群	72	0.56 (0.18)	0.56 (0.20)	-0.01 (0.13)	0.00	-0.50 to 0.30
TW10						
実薬群	222	0.66 (0.28)	0.64 (0.31)	-0.02 (0.21)	0.00	-1.10 to 0.80
プラセボ先行群	72	0.56 (0.18)	0.57 (0.25)	0.01 (0.17)	0.00	-0.50 to 0.50
TW12						
実薬群	224	0.66 (0.28)	0.69 (0.30)	0.03 (0.20)	0.00	-0.80 to 0.50
プラセボ先行群	72	0.56 (0.18)	0.63 (0.22)	0.06 (0.15)	0.10	-0.50 to 0.40
FW4						
実薬群	226	0.66 (0.28)	0.64 (0.32)	-0.02 (0.22)	-0.05	-0.80 to 1.10
プラセボ先行群	74	0.56 (0.18)	0.59 (0.22)	0.02 (0.15)	0.00	-0.30 to 0.40

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N = 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

表 2.7.4-63　総ビリルビン（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約統計量（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.80 (0.34)	0.01 (0.17)	0.00	-0.30 to 0.50
TW2						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.72 (0.32)	-0.07 (0.27)	0.00	-1.10 to 0.30
TW3						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.77 (0.31)	-0.02 (0.22)	0.00	-0.70 to 0.40
TW4						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.73 (0.29)	-0.06 (0.21)	-0.10	-0.60 to 0.50
TW6						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.73 (0.31)	-0.06 (0.24)	0.00	-0.70 to 0.30
TW8						
肝硬変群	34	0.79 (0.34)	0.71 (0.32)	-0.08 (0.27)	0.00	-0.70 to 0.40
TW10						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.73 (0.28)	-0.06 (0.29)	0.00	-1.10 to 0.30
TW12						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.79 (0.36)	-0.00 (0.28)	0.00	-1.00 to 0.60
FW4						
肝硬変群	35	0.79 (0.34)	0.73 (0.30)	-0.07 (0.32)	-0.10	-0.70 to 0.90

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；TW=治療期；FW=経過観察期；SD=標準偏差
N = 各群のベースライン時及びベースライン後の値を有する患者数
-28日目から1日目（投与前）に得られた最新の結果をベースライン値とした

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

2.7.4.3.2　ISP（参考資料）

2.7.4.3.2.1　臨床検査値異常変動

ISP のプラセボ群を除く全患者1,690例で、臨床検査値（ALT 増加及び AST 増加以外）にグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 投与の安全性に関する明らかな問題は認められなかった。以下、ISP の中で、主に MK-5172A を含むグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の臨床検査値異常変動について記述する。なお、ISP にはリバビリン併用群を含む試験や HIV/HCV 重複感染患者を対象とした試験が含まれるため、多様なデータが得られる可能性がある。安全性情報を広く収集するため、肝機能検査項目以外の臨床検査値パラメータについても記載する。また、ISP はリバビリン併用群を含むため、ヘモグロビン値についても記載する。

- <u>ALT 及び AST</u>

ALT 及び AST の PDLC に該当する患者の割合を[表 2.7.4-64]に示す。ALT では、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の1.1%（11/1,033例）に Grade 3、0.6%（6/1,033例）に Grade 4の増加が認められた。AST では、0.6%（6/1,033例）に Grade 3、0.3%（3/1,033例）に Grade 4の増加が認められた。ALT 又は AST 増加のほとんどが治療期4週以降に発現した[付録 2.7.4-19] [付録 2.7.4-20]。治療期及び経過観察期14日で、ベースライン時の

Confidential

ALT 又は AST が Grade 3又は4へ悪化した患者はほとんどいなかった[付録 2.7.4-21]。

非肝硬変患者及び肝硬変患者別に PDLC に該当する患者の割合をそれぞれ[付録 2.7.4-22]及び[付録 2.7.4-23]に示す。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、肝硬変の有無による ALT 又は AST の増加に明らかな差はなかった。

表 2.7.4-64　事前に規定した臨床検査値（ALT 及び AST）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）（ISP）（治療期及び経過観察期 14 日）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 1033)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 657)		Placebo‡ (N = 105)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
ALT (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	27/1033	(2.6)	12/656	(1.8)	26/105	(24.8)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	10/1033	(1.0)	5/656	(0.8)	20/105	(19.0)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	11/1033	(1.1)	3/656	(0.5)	9/105	(8.6)
	Grade 4: >10.0 x ULN	6/1033	(0.6)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	41/1033	(4.0)	15/656	(2.3)	58/105	(55.2)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	3/1033	(0.3)	3/656	(0.5)	2/105	(1.9)
	>5.0 x Baseline	8/1033	(0.8)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
AST (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	28/1033	(2.7)	10/656	(1.5)	26/105	(24.8)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	14/1033	(1.4)	6/656	(0.9)	18/105	(17.1)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	6/1033	(0.6)	1/656	(0.2)	2/105	(1.9)
	Grade 4: >10.0 x ULN	3/1033	(0.3)	0/656	(0.0)	1/105	(1.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	53/1033	(5.1)	20/656	(3.0)	49/105	(46.7)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	8/1033	(0.8)	3/656	(0.5)	2/105	(1.9)
	>5.0 x Baseline	4/1033	(0.4)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目について、ベースライン以降に得られた検査値の PDLC 基準の Worst grade が x で、その検査項目がベースラインより悪化した場合、当該患者を Grade x に含めた
PDLC 基準で Grade 付けされない検査項目に関しては、ベースラインより悪化した場合、当該患者を投与後の最高（低）値が該当するカテゴリーに含めた
‡060試験のプラセボ先行群から成る
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

- アミラーゼ及びリパーゼ

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の2.3%（23/1,021例）に Grade 3、0.1%（1/1,021例）に Grade 4のアミラーゼ増加が認められた。また、患者の3.1%（32/1,021例）に Grade 3、1.9%（19/1,021例）に Grade 4のリパーゼ増加が認められた[付録 2.7.4-24]。なお、ISP 全体で、少数の患者に腹痛の有害事象が発現したが、膵炎の有害事象を発現した患者はいなかった。

- ヘモグロビン

ISP に含まれる試験では、ベースラインのヘモグロビン値が9.5 g/dL 未満の患者を除外した。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者で、Grade 3又は4のヘモグロビン減少は認められなかった[付録 2.7.4-24]。ベースラインからの2 Grade 以上の悪化が0.2%（2/1,033例）に認められた。また、貧血に関連する有害事象として、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）で、貧血［0.2%（2/1,033例）］及び疲労［16.2%（167/1,033例）］が認められた。

- クレアチンキナーゼ

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の0.5%（5/1,033例）に Grade 3、0.5%（5/1,033例）に Grade 4のクレアチンキナーゼ増加が認められた[付録 2.7.4-24]。Grade 3又は4の増加を示した患者のほとんどに、筋損傷を示唆する有害事象は認められなかった。また、これら一部の患者では、クレアチンキナーゼ増加の要因として運動が特定された。

- 総ビリルビン

総ビリルビンが PDLC に該当する患者の割合を[表 2.7.4-65]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の0.3%（3/1,033例）に Grade 3の増加がみられた。Grade 4の増加は認められなかった。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の2.0%（21/1,033例）にベースラインの2.5倍超から5倍以下の増加が、0.2%（2/1,033例）にベースラインの5倍超の増加が認められた。

また、非肝硬変患者及び肝硬変患者別の PDLC に該当する患者の割合をそれぞれ[付録 2.7.4-22]及び[付録 2.7.4-23]に示す。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、肝硬変の有無別で総ビリルビンの増加に明らかな差はなかった。

Confidential

表 2.7.4-65　事前に規定した臨床検査値（総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合（ASaT）（ISP）（治療期及び経過観察期 14 日）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 1033)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 657)		Placebo‡ (N = 105)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Bilirubin (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	58/1033	(5.6)	146/656	(22.3)	4/105	(3.8)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	24/1033	(2.3)	98/656	(14.9)	4/105	(3.8)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	3/1033	(0.3)	37/656	(5.6)	0/105	(0.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/1033	(0.0)	2/656	(0.3)	0/105	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	21/1033	(2.0)	162/656	(24.7)	0/105	(0.0)
	>5.0 -10.0 x Baseline	2/1033	(0.2)	29/656	(4.4)	0/105	(0.0)
	>10.0 x Baseline	0/1033	(0.0)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；ULN＝ 基準値上限
†各項目について、ベースライン以降に得られた検査値の PDLC 基準の Worst grade が x で、その検査項目がベースラインより悪化した場合、当該患者を Grade x に含めた
PDLC 基準で Grade 付けされない検査項目に関しては、ベースラインより悪化した場合、当該患者を投与後の最高（低）値が該当するカテゴリーに含めた
‡060試験のプラセボ先行群から成る
投与前に得られた最新の結果をベースライン値とした
N=各群に割り付けられた患者数
n=検査結果が、「事前に規定した臨床検査値の変動範囲を超えた」及び「ベースラインから悪化した」患者数
m=ベースライン時及びベースライン後に1回以上の検査結果を有する患者数
GZR 100 mg with EBR 50 mg ：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

- 直接ビリルビン

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の0.3%（3/1,033例）に Grade 3の直接ビリルビン増加が認められた。Grade 4の増加は認められなかった[付録 2.7.4-24]。Grade 3又は4の直接ビリルビン増加が認められた患者で、Grade 3又は4の ALT 又は AST 増加を併発した患者はいなかった。すなわち、直接ビリルビン増加はトランスアミナーゼ値増加と関連していなかった。

- γ-GTP（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）

ISP 全体で、γ-GTP は基準範囲内で維持された。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者で、γ-GTP のベースラインからの増加はほとんどみられなかった[付録 2.7.4-24]。

- ALP（アルカリホスファターゼ）

ISP 全体で、ALP は基準範囲内に維持された。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者で、Grade 3又は4の ALP 増加は認められなかった[付録 2.7.4-24]。

Confidential

- 血清クレアチニン

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の0.1%（1/1,033例）に、ベースラインからの悪化として Grade 3の血清クレアチニン増加が認められた。Grade 4の増加は認められなかった。患者の0.1%（1/1,033例）で血清クレアチニン値がベースラインから2 Grade 悪化し、0.1%（1/1,033例）で血清クレアチニン値が3 Grade 悪化した[付録 2.7.4-24]。2 Grade 悪化した1例に治験薬の投与中止に至った有害事象（腹水）が発現した。この患者は投与中止後22日目に死亡した。簡潔な叙述を[2.7.4.2.2.2 項]に示す。

- 白血球数／リンパ球数／好中球数

ISP 全体で、白血球数、リンパ球数及び好中球数は基準範囲内に維持された。減少はまれであり、リバビリン併用の有無別で白血球数、リンパ球数及び好中球の減少に明らかな差はなかった。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者に Grade 3又は4の白血球数減少は認められなかった。患者の0.1%（1/1,033例）に Grade 3のリンパ球数減少、0.2%（2/1,033例）に Grade 4の好中球数減少が認められた[付録 2.7.4-24]。これらの患者で、「白血球減少症」、「感染症および寄生虫症」及び「好中球減少症」の有害事象を発現した患者はいなかった。

- 好酸球数

中央検査施設の好酸球数の基準値上限は7.0%であった。ISP 全体で好酸球数は基準範囲内に維持された。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の12.9%（131/1,017例）は、好酸球数5%超かつベースライン時の好酸球数5%未満であった。また、患者の6.2%（63/1,017例）は、好酸球数5%超かつベースライン時の好酸球数5%以上であった[付録 2.7.4-24]。

- 血小板数

ISP に含まれる試験では、ベースライン時の血小板数が50 × 10^3/μl 未満の患者を除外した。ISP 全体で、ほとんどの患者は基準範囲内で維持された。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の0.3%（3/1,031例）に、Grade 3の血小板数の減少が認められた。Grade 4の減少は認められなかった[付録 2.7.4-24]。治験薬と因果関係のある有害事象として血小板減少症が1例に、点状出血が1例に発現した。

- PT-INR

ISP に含まれる試験では、ベースラインの PT-INR が1.7を超えている患者（抗凝固薬を使用している患者を除く）を除外した。ISP 全体で、ほとんどの患者は基準範囲内で維持された。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）を投与された患者の0.6%（6/1,033例）に Grade 3、0.2%（2/1,033例）に Grade 4の PT-INR 増加が認められた[付録 2.7.4-24]。Grade 3の PT-INR 増加を示した1例に、プロトロンビン時間延長の有害事象が発現した。

Confidential

2.7.4.3.3　肝機能に関する安全性

2.7.4.3.3.1　背景

海外第Ⅱ相試験（003試験）で、肝毒性のリスクが最初に認められた。003試験では、未治療の非肝硬変 HCV GT1感染患者に対し、グラゾプレビル（100 mg、200 mg、400 mg 又は800 mg）とペグインターフェロン α-2b 及びリバビリンを1日1回12週間投与した際の有効性及び安全性を評価した。

治療開始後、ほとんどの患者（78%）で ALT が増加し、治療後 HCV RNA 量が減少するに伴って ALT は基準範囲内に戻った。一方、グラゾプレビル200 mg、400 mg 又は800 mg を投与した患者で、ベースラインの ALT が基準範囲内であった又はベースライン時に ALT が増加したが、その後 HCV RNA 量の低下に伴い ALT が基準範囲内に戻った患者に、基準値上限を超える ALT 又は AST の増加が認められた。これらの増加は以下のような特徴を示した。

- 治療後期（ほとんどが治療期8週時）に発現した
- 治療を継続又は治療を中止すると回復した
- 概して肝機能検査値（総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、INR 及びアルブミンに変動はみられなかった

003試験の結果を受けて、その後の試験では、遅発性 ALT/AST 増加を検出するため、肝トランスアミナーゼを含んだ肝機能臨床検査を実施し、注意深く観察することとした。さらに、患者の潜在的な肝機能異常の有無を注意深く検査するため、ALT 増加、AST 増加又は ALP 上昇に関して具体的な基準を設定し、ECI（過量投与を除く）の基準に含めた。

また、臨床的に重要な肝機能障害を示す患者を高い確率で特定するため、治験薬投与中止の基準をより厳しく設定した。

2.7.4.3.3.2　評価方法

<u>評価項目</u>

058試験及び ISP では、以下の事象の発現について分析し、肝機能に関する安全性を評価した。

1)　遅発性 ALT/AST 増加

- P058 : ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内であった患者及び ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内ではなかったが、治療期4週時までに基準範囲内となった患者に治療期4週時以降に発現した2倍又は5倍を超える ALT 又は AST 増加（このうち、「基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加」を遅発性 ALT/AST 増加と定義し評価した）
- ISP : ALT 又は AST が治療期2週から4週に基準範囲内となった患者で、治療期4週時以降に発現した基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加

2)　ECI（過量投与を除く）

Confidential

- 058及び ISP の各定義を[2.7.4.1.1.2.2.4 項]に示す

3) 肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止

- 058及び ISP の各定義を[2.7.4.2.1.4.1 項]及び[2.7.4.2.2.4.1 項]に示す

2.7.4.3.3.3 遅発性 ALT/AST 増加、注目すべき有害事象（ECI）（過量投与を除く）及び肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者

2.7.4.3.3.3.1 058試験

遅発性 ALT/AST 増加、過量投与を除く臨床検査値に関する ECI、Grade 3又は4の ALT 増加及び AST 増加、肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者を[表 2.7.4-66]に要約する。非肝硬変患者の1例がすべての事象を同時に発現した。なお、058試験パート1のグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群、パート2の実薬群及び肝硬変群の計293例のうち、Grade3以上の ALT/AST 増加の副作用を発現した患者は6例（2.0%）であった。

表 2.7.4-66　遅発性 ALT/AST 増加、臨床検査値に関する ECI、Grade 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加、肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者（058 試験パート 1 及びパート 2）

AN	ECI	遅発性 ALT/AST 増加	肝機能検査異常による治験薬の投与中止	Grade3又は4の ALT/AST 増加
P058 パート 1				
GZR 50 mg + EBR 50 mg 群				
110186	○	-	-	-
P058パート2				
実薬群（非肝硬変患者）：GZR 100 mg + EBR 50 mg				
105589	○	-	-	-
105134	○	○	-	○
104230	○	-	-	-
105139	○	-	-	-
104852	○	○	-	○
105122	○	○	○	○
105564	○	-	-	-
105581	○	○	-	○
肝硬変群（肝硬変患者）：GZR 100 mg + EBR 50 mg				
110325	○	-	-	-
110317	○	○	-	○
110307	○	○	-	○
○：各基準に該当				

Confidential

2.7.4.3.3.3.2　ISP

遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）及び肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者を[表 2.7.4-67]に要約する。遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止のいずれかを認めた患者は、ISP の患者1690例中19例（1.1%）であった。遅発性 ALT/AST 増加は13例（0.8%）、ECI（過量投与を除く）は16例（0.9%）、肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止は4例（0.2%）であった。

Confidential

表 2.7.4-67　遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者（ISP）

Treatment Regimen Duration	RBV	N	Unique Subjects†	Subjects with Late ALT/AST Elevation Event‡	Subjects with Hepatic Laboratory ECIs				Subjects Who Discontinued Due to Hepatic Laboratory Abnormalities
					Total	ALT or AST >500 IU/mL	ALT or AST >3x baseline and >100 IU/mL	Alkaline phosphatase >3x ULN	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
8 Weeks	N	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 Weeks	Y	60	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
12 Weeks	N	834	10 (1.2)	7 (0.8)	9 (1.1)	3 (0.4)	9 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.4)
12 Weeks	Y	405	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
16 Weeks	N	105	4 (3.8)	3 (2.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 Weeks	Y	106	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18 Weeks	N	63	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18 Weeks	Y	86	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total		1690	19 (1.1)	13 (0.8)	16 (0.9)	4 (0.2)	15 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.2)

†遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者
‡ECI（過量投与を除く）又は肝機能臨床検査値異常による投与中止に該当する患者も含む
パーセント：(%) = n/N
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）。060試験では、プラセボを投与後に実薬を投与された患者（プラセボ先行群）を含む

データソース: [資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

また、遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を重複して認めた患者は3例とわずかであった[図 2.7.4-4]。

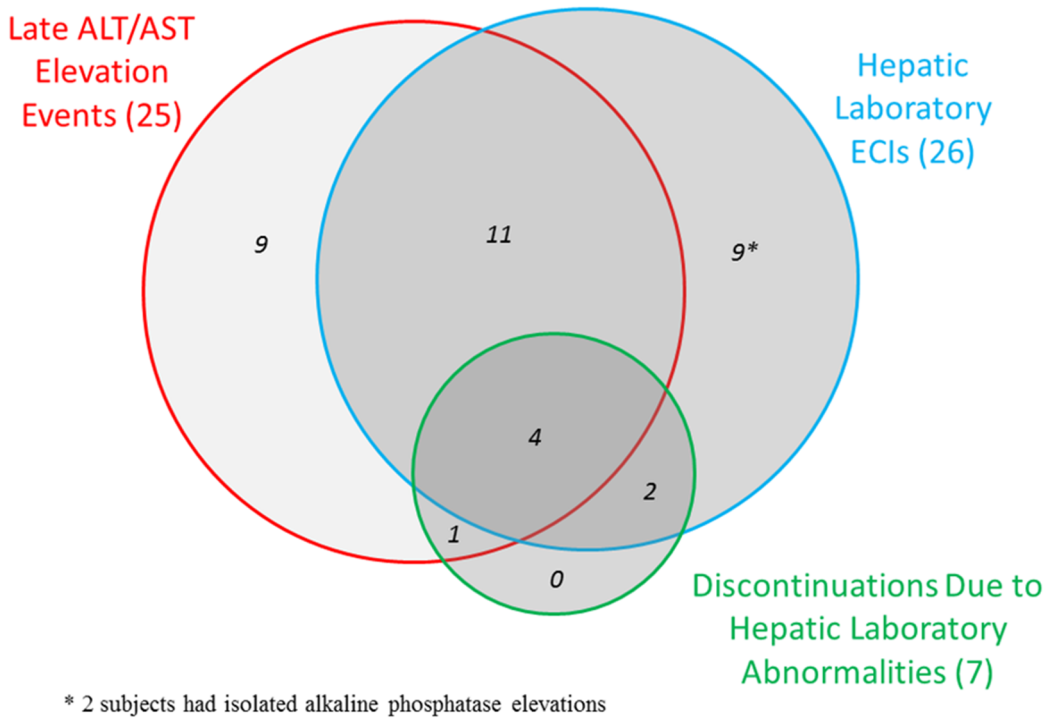


図 2.7.4-4　遅発性 ALT/AST 増加、ECI（過量投与を除く）又は肝機能に関連した臨床検査値異常による治験薬投与中止を認めた患者（ISP）

2.7.4.3.3.4　遅発性 ALT/AST 増加

2.7.4.3.3.4.1　058試験

<u>058試験パート1：</u>

各群とも基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者はいなかった。

<u>058試験パート2：</u>

[2.7.4.3.3.2 項]に記載した遅発性 ALT/AST 増加の定義「ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内であった患者及び ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内ではなかったが、治療期4週時までに基準範囲内となった患者に治療期4週時以降に発現した2倍又は5倍を超える ALT 又は AST 増加」のうち、母数の基準「ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内であった患者及び ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内ではなかったが、治療期4週時までに基準範囲内となった患者」に該当した患者（実薬群：222例、肝硬変群：34例）で、「基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT 又は AST 増加」を発現した患者は、実薬群4例及び肝硬変群2例の計6例であった。そのうち、

Confidential

1例が男性、5例が女性であった。6例全例が ECI（過量投与を除く）の基準を満たしていた。プラセボ先行群では遅発性 ALT/AST 増加は認められなかった。遅発性 ALT/AST 増加が最初に発現した時期（ALT 又は AST のいずれかが最初に基準値上限の5倍を超えた時期）は、各群ともおおむね治療期8週以降であった。遅発性 ALT/AST 増加の発現時期を非肝硬変患者及び肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.4-68]及び[表 2.7.4-69]に示す。遅発性 ALT/AST 増加は治療期12週以降には発現しなかった。遅発性 ALT/AST 増加を発現した6例の患者について、簡潔な叙述を以下に記載する。

1)　実薬群

- AN104852

59歳、女性。肝硬変なし。併用薬なし。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT は20 IU/L、AST は27 IU/L であった。投与開始71日目の検査の結果、ALT が308 IU/L、AST が147 IU/L を示し、ALT が基準値上限の5倍を超えた。投与開始71日目の総ビリルビンは1.6 mg/dL、好酸球は7.3%及び INR は1.06であった。軽度の ALT 増加及び AST 増加が有害事象として報告された。なお、これらの事象は ECI の基準も満たしていた。投与開始78日目の検査では、ALT 及び AST の値は前回の値と同程度であったため、治験薬の投与を継続した。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。経過観察期4週時、ALT 及び AST はそれぞれ11 IU/L 及び23 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、ALT 増加及び AST 増加の転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。総ビリルビン、好酸球及び INR 値に異常は認められなかった。また、胃腸障害及び発疹などの臨床症状の有害事象も発現していなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

- AN105122

75歳、女性。肝硬変なし。投与期間中の併用薬はセファゾリンナトリウム、塩化ナトリウム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、dextrose (+) electrolytes (unspecified) (+) sodium lactate、プロカイン塩酸塩、ペンタゾシン、ロキソプロフェン、テプレノン及び electrolytes (unspecified) (+) sodium acetate であった。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT 及び AST は、それぞれ46 IU/L 及び44 IU/L であった。投与開始50日目の検査で、ALT 及び AST がそれぞれ444 IU/L 及び401 IU/L まで増加し、基準値上限の5倍を超えた。総ビリルビン値は基準値範囲内であった（投与開始50日目：0.7 mg/dL）。同日、重篤な有害事象（ALT 増加及び AST 増加）として報告された。また、これらの事象は ECI の基準も満たした。投与開始51日目、患者は治験薬の投与を中止した（ALT：583 IU/L、AST：502 IU/L）。同日、患者は入院し、腹部超音波検査を受けた。検査の結果、胆管拡張の徴候は認められなかった。投与開始62日目に患者は退院した。経過観察4週時、ALT が15 IU/L、AST が23 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、ALT 増加及び AST 増加の転帰を回復、また、患者は治験薬以外の薬を服用していなかったため、治験薬との因果関係ありと判断した。総ビリルビン、好酸球及び INR 値に異常は認められなかった。また、胃腸障害及び発疹などの臨床症状の有害事象も発現していなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

- AN105134

Confidential

78歳、女性。肝硬変なし。投与期間中の併用薬は、sodium bicarbonate (+) sodium phosphate、酸化マグネシウム及びグリメピリドであった。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT 及び AST は、44 IU/L 及び44 IU/L であった。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。投与開始85日目（投与終了2日目）の検査で、ALT が248 IU/L、AST が190 IU/L を示し、中程度の ALT 増加及び AST 増加の有害事象として報告された。また、患者は治療期中に ECI の基準を満たす ALP 増加（投与開始85日目 : 737 IU/L）の有害事象を併発していた。同日の総ビリルビン値は0.8 mg/dL 及び INR は1.23であった。経過観察期4週時に、ALT は19 IU/L、AST は19 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、ALT 増加及び AST 増加の転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。総ビリルビン、好酸球及び INR 値に異常は認められなかった。また、胃腸障害及び発疹などの臨床症状の有害事象も発現していなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

- AN105581

75歳、男性。肝硬変なし。投与期間中の併用薬は、シタグリプチンリン酸塩水和物、ボグリボース、ベシル酸アムロジピン及びセフカペンピボキシル塩酸塩水和物であった。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT 及び AST は、それぞれ50 IU/L 及び60 IU/L であった。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。投与開始85日目（経過観察期）、ALT 及び AST がそれぞれ260 IU/L 及び201 IU/L を示し、基準値上限の5倍を超えた。同日、軽度の ALT 増加及び AST 増加の有害事象として報告された。また、これらの事象は ECI の基準も満たしている。同日の総ビリルビン値は0.7 mg/dL、好酸球は3.3%及び INR は1.22であった。経過観察期4週時に、ALT 及び AST は21 IU/L 及び25 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、ALT 増加及び AST 増加の転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。総ビリルビン、好酸球及び INR 値に異常は認められなかった。また、胃腸障害及び発疹などの臨床症状の有害事象も発現していなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

2)　肝硬変群

- AN110307

72歳、女性。肝硬変あり。投与期間中の併用薬は、アジルサルタンであった。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT 及び AST は、それぞれ59 IU/L 及び64 IU/L であった。投与開始71日目、検査の結果、ALT 及び AST がそれぞれ246 IU/L 及び220 IU/L まで増加し、基準値上限の5倍を超えた。同日、軽度の ALT 増加及び AST 増加の有害事象として報告された。また、これらの事象は ECI の基準も満たしている。同日の総ビリルビン値は0.9 mg/dL、INR は1.28及び好酸球は3.1%であった。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。経過観察期4週時、ALT 及び AST は、それぞれ21 IU/L 及び32 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、ALT 増加及び AST 増加の転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。総ビリルビン、好酸球及び INR 値に異常は認められなかった。また、胃腸障害及び発疹などの臨床症状の有害事象も発現していなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

- AN110317

Confidential

62歳、女性。肝硬変あり。投与期間中の併用薬は、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、エトドラク及びロキソプロフェンであった。ベースライン時（投与開始1日目）の ALT 及び AST は、30 IU/L 及び43 IU/L であった。投与開始84日目、患者は治験薬の投与を完了した。投与開始85日目（投与終了2日目）、検査の結果、ALT が264 IU/L、AST が365 IU/L とそれぞれ基準値上限の5倍を超えた。同日、軽度の ALT 増加及び AST 増加の有害事象として報告された。またこれらの事象は ECI の基準も満たしている。同日の総ビリルビン値は0.9 mg/dL、INR は1.38、好酸球は6.3%であった。経過観察期4週時に ALT が12 IU/L、AST が20 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、ALT 増加及び AST 増加の転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。総ビリルビン、好酸球及び INR 値に異常は認められなかった。また、胃腸障害及び発疹などの臨床症状の有害事象も発現していなかった。患者は SVR_{12}を達成した。

表 2.7.4-68　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment	N	Initial Occurrence of Late ALT/AST Elevation Event†				
		TW6 n (%)	TW8 n (%)	TW10 n (%)	TW12 n (%)	FW4 n (%)
実薬群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	4	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
プラセボ先行群: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

†ALT 又は AST が基準値上限5倍超を最初に発現した投与週
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；TW = 治療期；FW = 経過観察期；N = 治療期4週以降の期間で、ALT 及び AST が基準値上限の5倍超を示した患者数
パーセント：(%) = (n/N)×100

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-69　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment	N	Initial Occurrence of Late ALT/AST Elevation Event†				
		TW6	TW8	TW10	TW12	FW4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
肝硬変群: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)

†ALT 又は AST が基準値上限5倍超を最初に発現した投与週
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；FW=経過観察期； TW = 治療期
N = 治療期4週以降の期間で、ALT 及び AST が基準値上限の5倍超を示した患者数
パーセント：(%)=(n/N)×100

データソース[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.3.3.4.2　ISP

1)　遅発性 ALT/AST 増加の発現率

ISP 全体（プラセボを除く）で遅発性 ALT/AST 増加の発現率は0.8%（13/1,690例）であった[表 2.7.4-70]。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は、12週間投与された患者で0.8%（7/834例）、16週間投与された患者で2.9%（3/105例）であった。8週間及び18週間投与された患者では発現しなかった。ISP 全体で、遅発性 ALT/AST 増加が認められた患者13例に以下が観察された。

- 3例が、治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与を中止した。
- すべての患者で遅発性 ALT/AST 増加が回復した。（投与終了前に5例、投与終了時に2例及び経過観察期に6例が回復した。）
- 同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍超、又は INR が基準値上限の2倍超に増加した患者はいなかった。
- 6例が好酸球数5%を超えた（基準値上限は7%）。各患者の好酸球数（最高値）は、5.3%、5.8%、6.0%、8.8%、8.8%及び18.2%であった。
  (1)　これらの患者のうち3例の好酸球数は基準値上限（7%）を下回った。
  (2)　1例は（最高好酸球数18.2%）慢性肝吸虫症であり、ベースライン時の好酸球数は15.8%であった。
- 1例で胃腸障害を併発した。
- 2例に潜在的な別の病因が特定された。

遅発性 ALT/AST 増加が認められた13例全例で ALT が基準値上限の5倍超に増加し、AST のみが基準値上限の5倍超を示した患者はいなかった。

なお、ISP では内因性及び外因性要因別の部分集団で遅発性 ALT/AST 増加の発現を解析した[付録 2.7.4-25]。内因性要因には、グラゾプレビルの薬物動態に影響を与える可能性のある、性別、人種又は民族、年齢、体格指数（BMI）及び肝硬変の有無、並びに HIV 重複感染の有無別及び HCV 前治療の有無別が含まれた。外因性要因には、併用薬としてグラゾプレビルの薬物動態に影響を与える可能性のあるリバビリン、ソフスブビル及び CYP3A 阻害薬の服用が含まれた。また、これらの部分集団では症例数が異なり、部分集団内の交絡因子（性別、人種又は民族、年齢又は BMI の組み合わせ）も考えられるため、解釈には限界がある。

Confidential

表 2.7.4-70　治療期間中に発現した遅発性 ALT/AST 増加（ASaT）（ISP）

投与期間	RBV	N	遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者数	治験薬の投与を中止した患者数	回復した患者数†			肝機能関連の臨床検査値異常を併発した患者数‡	胃腸障害の症状を併発した患者数	潜在的な別の病因が特定された患者数
					EOT 前	EOT	EOT 後			
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
8 Weeks	N	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 Weeks	Y	60	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12 Weeks	N	834	7 (0.8)	3 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
12 Weeks	Y	405	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16 Weeks	N	105	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
16 Weeks	Y	106	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18 Weeks	N	63	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18 Weeks	Y	86	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total		1690	13 (0.8)	3 (0.2)	5 (0.3)	2 (0.1)	6 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)

ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EOT=グラゾプレビル投与終了時点；RBV=リバビリン
†回復：ALT 又は AST が基準値上限の5倍未満に低下
‡総ビリルビン>2×ULN、INR>2× ULN、又は好酸球／白血球比>5%
パーセント：(%)=(n/N)×100
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058 （グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
ISP 全体のプラセボ群は060試験のプラセボ先行群から成る

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

ISP 全体（プラセボ群を除く）で遅発性 ALT/AST 増加が発現した13例のうち、3例が治験薬の投与を中止した。いずれもグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の患者であった。これらの患者の簡潔な叙述を以下に記載する。

<u>060試験</u>

- AN436615

52歳、アジア人女性。肝硬変あり。併用薬は、塩酸トリプロリジン、乳酸アンモニウム、アンブロキソール、塩化アンモニウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジヒドロコデイン、ドキソフィリン、ロキソプロフェンナトリウム、メチルエフェドリン及びアセチルシステインであった。ベースライン時の ALT 及び AST は、それぞれ80及び70 IU/L であったが、治療期2週には22及び26 IU/L（最低値）となった。治療期8週に ALT 及び AST がそれぞれ199及び167 IU/L に増加し、総ビリルビンは1.3 mg/dL、好酸球数は8.8%（ULN は7.0%）となった。治療期8週時に、新たに咳嗽（治験薬との因果関係なし）及び指関節痛（治験薬との因果関係あり）の有害事象が発現した。患者は上気道感染と診断され、鎮咳薬が処方された。治療期10週に ALT 及び AST がそれぞれ668及び459 IU/L となり、総ビリルビンは1.04 mg/dL 及び好酸球数は4.9%であった。胃腸障害、発熱及び発疹の有害事象は認められなかった。患者は ECI の基準（ALT 又は AST がベースラインの3倍超、かつ100 IU/L 超、ALT 又は AST が500 IU/L 超）及び治験薬投与中止基準（ALT 又は AST が500 IU/L 超。ALT 又は AST が最低値の3倍超で、かつ100 IU/L 超。好酸球数5%超と時間的に関連している）を満たした。治療期10週に患者は治験薬の投与を中止した。投与中止から10日後、ALT 及び AST はそれぞれ144及び66 IU/L となった。また、経過観察期の来院時に、ALT 及び AST はそれぞれ20及び24 IU/L であった。患者は SVR_{12}を達成した。

- AN436026

67歳、黒人女性。肝硬変なし。併用薬はビタミン D のサプリメントであった。ベースライン時の ALT 及び AST はそれぞれ94及び99 IU/L であったが、治療期8週ではそれぞれ18及び26 IU/L（最低値）に回復した。治療期10週に ALT 及び AST がそれぞれ399及び338 IU/L に増加した。総ビリルビンは0.47 mg/dL、好酸球数は5.1%（ULN は7.0%）であった。1週間後、ALT 及び AST は474及び352 IU/L、総ビリルビンは0.83 mg/dL、好酸球数は6.0%（ULN は7.0%）となった。胃腸障害、発熱及び発疹の有害事象は認められなかった。患者は ECI の基準（ALT 又は AST がベースラインの3倍超かつ100 IU/L 超）及び治験薬投与中止基準（ALT 又は AST が最低値の3倍超、かつ100 IU/L 超。好酸球数5%超と時間的に関連している）を満たし、治療期11週に治験薬の投与を中止した。1週間後、ALT 及び AST はそれぞれ153及び86 IU/L、好酸球数は2.0%であった。経過観察期4週に、ALT 及び AST はそれぞれ13及び23 IU/L、好酸球数は1.5%であった。患者は SVR_{12}を達成した。

Confidential

047試験

- AN109711

57歳、白人女性。肝硬変なし。併用薬は、アシクロビル、デスロラタジン、イブプロフェン、アスピリン、コレカルシフェロール、セチリジンジヒドロクロライド、promestrience、ピナベリウムブロミド、ニフロキサジド、メトロニダゾール、クズ、クロルヘキシジングルコン酸塩、smecite、エチホキシン塩酸塩及びチアプロフェン酸であった。ALT 及び AST がそれぞれ896及び353 IU/L に増加した治療期8週までは、臨床経過に特に問題はなかった。直接ビリルビン（0.16 mg/dL）及び総ビリルビン（0.39 mg/dL）は正常であった。胃腸障害、発熱及び発疹の有害事象は認められなかった。患者は ECI の基準（ALT 又は AST がベースラインの3倍超、かつ100 IU/L 超。ALT 又は AST が500 IU/L 超）及び治験薬投与中止基準（ALT 又は AST が500 IU/L 超）を満たした。患者は最初に ALT 及び AST が増加した2日後に治験薬の投与を中止した。投与中止日に ALT は最高値の1079 IU/L に達した。患者にはエタノール乱用（コントロールされている）の病歴があったが、患者は治験期間中の日常的なアルコール摂取を否定した。しかし、最初に異常が認められた ALT 検査の前日にシャンパン4杯を摂取したことを認めた。患者は、最初に異常が認められた ALT 検査の前月に、エチホキシン（肝毒性と関連のある薬剤[資料5.4: 64]）を複数回自己投与した。患者は SVR_{12}を達成した。

2)　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期

ISP 全体における遅発性 ALT/AST 増加の発現時期（治験薬の投与状況別）を[表 2.7.4-71]に示す。ほとんどの遅発性 ALT/AST 増加は、治療期8週から12週の間に発現した。治療期12週以降に初めて遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者はいなかった。遅発性 ALT/AST 増加を最初に発現した時期について、治験薬の投与を完了した患者と治験薬の投与を中止した患者の間に明確な差はなかった。

表 2.7.4-71　遅発性 ALT/AST 増加の発現時期（治験薬の投与状況別）（ISP）

Study Medication Disposition	Number of Events	Initial Occurrence of Late ALT/AST Elevation Event†				
		TW6	TW8	TW10	TW12	>TW12
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed Study Medication	10	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
Discontinued Study Medication	3	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	13	1 (7.7)	4 (30.8)	5 (38.5)	3 (23.1)	0 (0.0)

†ALT 又は AST が基準値上限の5倍超を最初に発現した時期
TW＝ 治療期（週）
TW6=投与開始50日目前、TW8=投与開始50日目から63日目、TW10=投与開始64日目から77日目、TW12=投与開始78日目から91日目、>TW12＝投与開始92日目とそれ以降
パーセント：(%)=(n/N)×100
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
ISP 全体のプラセボ群は060試験のプラセボ先行群から成る

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.3.3.5　注目すべき事象（ECI）（過量投与を除く）

2.7.4.3.3.5.1　058試験

過量投与を除き、AST、ALT 又は ALP の検査値が ECI の基準 [2.7.4.1.1.2.2.4項]に合致した ECI について[表 2.7.4-72]、[表 2.7.4-73]及び[表 2.7.4-74]に示す。なお、過量投与については[2.7.4.5.6 項]に示す。ECI を発現した患者の一覧を[付録 2.7.4-26]、[付録 2.7.4-27]及び[付録 2.7.4-28]に示す。

058試験パート1：

グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で過量投与を除く ECI は認められなかった。グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群では患者の3.2%（1/31例）に、「治験薬投与開始時から治験薬投与終了後24週の期間に ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ）。ただし治療非奏効ではない場合」の ECI の基準に該当する ALT の増加がみられた。

表 2.7.4-72　有害事象及び ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs GZR 50 mg + EBR 50 mg Estimate (95% CI)†	p-value†
患者数				
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31			
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31			
有害事象あり				
GZR 50 mg + EBR 50 mg	21	(67.7)		
GZR 100 mg + EBR 50 mg	23	(74.2)	6.5 (-16.3, 28.7)	
有害事象なし				
GZR 50 mg + EBR 50 mg	10	(32.3)		
GZR 100 mg + EBR 50 mg	8	(25.8)	-6.5 (-28.7, 16.3)	
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象				
GZR 50 mg + EBR 50 mg	1	(3.2)		
GZR 100 mg + EBR 50 mg	0	(0.0)	-3.2 (-16.4, 8.1)	0.317

ECI = 注目すべき事象；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
† Miettinen & Nurminen 法
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした特定の有害事象のみを本表に提示した

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

058試験パート2：

過量投与を除く ECI の発現率は実薬群で3.5%（8/227例）であった。プラセボ先行群では、過量投与を除く ECI は発現しなかった。ECI の発現率について実薬群とプラセボ群との間で有意差はなかった（P=0.102）。肝硬変群での ECI の発現率は8.6%（3/35例）であり、このうち1例は、投与後の経過観察4週時に発現した。ECI（過量投与を除く）の基準のみに該当した患者の叙述を[付録 2.7.4-29]に示す。なお、ECI と遅発性 ALT/AST 増加の両方の基準に該当した患者の叙述は

Confidential

[2.7.4.3.3.4.1 項]に示す。

表 2.7.4-73　有害事象及び ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）
058 試験パート 2（非肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Week Estimate (95% CI)†	p-value†
患者数				
実薬群	227			
プラセボ先行群	74			
有害事象あり				
実薬群	147	(64.8)	-2.8 (-14.5, 10.0)	
プラセボ先行群	50	(67.6)		
有害事象なし				
実薬群	80	(35.2)	2.8 (-10.0, 14.5)	
プラセボ先行群	24	(32.4)		
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象				
実薬群	8	(3.5)	3.5 (-1.5, 6.8)	0.102
プラセボ先行群	0	(0.0)		

ECI = 注目すべき事象；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†Miettinen & Nurminen 法
すべての患者は該当する各列に1回のみカウントされた
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした特定の有害事象のみを本表に提示した

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-74　有害事象及び ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）
058 試験パート 2（肝硬変患者）（治療期及び経過観察期 4 週）

Treatment	n	(%)	95% Confidence Interval†
患者数			
肝硬変群	35		
有害事象あり			
肝硬変群	28	80.0	(63.1, 91.6)
有害事象なし			
肝硬変群	7	20.0	(8.4, 36.9)
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象			
肝硬変群	3	8.6	(1.8, 23.1)

ECI = 注目すべき事象；EBR = エルバスビル；GZR = グラゾプレビル
†Miettinen & Nurminen 法
すべての患者は該当する各列に1回のみカウントされた
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした特定の有害事象のみを本表に提示した

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

2.7.4.3.3.5.2　ISP

[2.7.4.1.1.2.2.4 項]に定義した過量投与を除くECIについてISP全体及び肝硬変の有無別に示す。なお、過量投与については、[2.7.4.5.6 項]に示す。

ISP 全体：

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の患者の1.2%（12/1,033例）に ALT 増加、0.7%（7/1,033例）に AST 増加、0.1%（1/1,033例）に血中 HIV-RNA 増加がみられた[表 2.7.4-75]。プラセボ群で ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-75　ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）（治療期及び経過観察期 14 日）ISP 全体

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,033		657		1,690		105	
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象あり（過量投与を除く）	13	(1.3)	4	(0.6)	17	(1.0)	0	(0.0)
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象なし（過量投与を除く）	1,020	(98.7)	653	(99.4)	1,673	(99.0)	105	(100.0)
臨床検査	13	(1.3)	4	(0.6)	17	(1.0)	0	(0.0)
ALT 増加	12	(1.2)	2	(0.3)	14	(0.8)	0	(0.0)
AST 増加	7	(0.7)	2	(0.3)	9	(0.5)	0	(0.0)
血中 HIV-RNA 増加	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

ECI=注目すべき事象；ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver. 17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

肝硬変（肝硬変の有無）：

ECI（過量投与を除く）の発現率は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の非肝硬変患者で1.6%（12/768例）、肝硬変患者で0.4%（1/264例）で、肝硬変の有無

Confidential

による明確な差は認められなかった[表 2.7.4-76]。

Confidential

表 2.7.4-76　ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）
（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	768		264		1		464		193		0	
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象あり（過量投与を除く）	12	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.9)	0	(0.0)	0	
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象なし（過量投与を除く）	756	(98.4)	263	(99.6)	1	(100.0)	460	(99.1)	193	(100.0)	0	
臨床検査	12	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.9)	0	(0.0)	0	
ALT 増加	11	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	
AST 増加	6	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	
血中 HIV-RNA 増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
トランスアミナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	

Confidential

表 2.7.4-76　ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象の発現例数（%）（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo†					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,232		457		1		83		22		0	
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象あり（過量投与を除く）	16	(1.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
ECI として報告された臨床検査値増加に関する有害事象なし（過量投与を除く）	1,216	(98.7)	456	(99.8)	1	(100.0)	83	(100.0)	22	(100.0)	0	
臨床検査	16	(1.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
ALT 増加	13	(1.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
AST 増加	8	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
血中 HIV-RNA 増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
トランスアミナーゼ増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

ECI=注目すべき事象；ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†060試験のプラセボ先行群から成る
有害事象は1例につき1回のみカウントした
器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみカウントした
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）
四捨五入後に1つ以上の投与群で、表題で規定した発現率を満たした特定の有害事象のみを本表に提示した
MedDRA ver 17.1

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.3.3.6　肝機能臨床検査値異常による治験薬投与中止

2.7.4.3.3.6.1　058試験

遅発性 ALT/AST 増加を発現した6例のうち､ALT 増加及び AST 増加の有害事象で治験薬の投与を中止したのは1例のみであった。この患者の総ビリルビン、好酸球数及び INR に異常値は認められなかった。治験薬の投与中止後、ALT 増加及び AST 増加は軽快した。詳細を[2.7.4.2.1.3項]及び[2.7.4.3.3.4.1 項]に記載する。

2.7.4.3.3.6.2　ISP

遅発性 ALT/AST 増加を発現した13例のうち、治験薬の投与中止に至った患者は3例であった。3例全例の総ビリルビン及び INR 値に異常は認められなかった。3例中2例に好酸球数5%超が認められたが胃腸障害は併発しなかった。これら2例のうち1例は、基準値上限の7%以下であった。3例中1例は好酸球数5%超及び胃腸障害といった肝機能に関する異常は認められなかった。3例の患者の簡潔な叙述を[2.7.4.3.3.4.2 項]に示す。

2.7.4.3.3.7　結論

これまでの臨床開発において、グラゾプレビルに関連する安全性シグナルとして遅発性 ALT/AST 増加が特定されている。これらの事象の発現率や程度はグラゾプレビルの投与量に関連しているが、グラゾプレビル100 mg を投与した患者での発現率は低かった。また、グラゾプレビルの投与期間と遅発性 ALT/AST 増加の発現率に関連はないと考えられ、以下のように結論づけた。

- 遅発性 ALT/AST 増加は治療期8週以降に発現する傾向があり、モニタリングが可能である
- 遅発性 ALT/AST 増加は、投与継続中又は投与中止後に回復し、可逆的である
- 肝機能障害に関連する他の臨床検査値異常や臨床症状を併発することはまれである

2.7.4.3.4　グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の関係

2.7.4.3.4.1　概要

遅発性 ALT/AST 増加はグラゾプレビルに関連する肝臓の潜在的な安全性シグナルとして特定されている[2.7.4.3.3 項]。国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験13試験のデータセットを用いて曝露量－応答解析を実施し、グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加リスクの関係について検討した[2.7.2.2.6.3.2.1 項] [2.7.2.1.3.3 項] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]。また、グラゾプレビルの曝露量を増加させる内因性要因及び外因性要因を有する部分集団の遅発性 ALT/AST 増加のリスクを予測した。

2.7.4.3.4.2　グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の解析の試験

グラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加の発現率の関係を検討するため、国内外の第

Confidential

Ⅱ相及び第Ⅲ相試験13試験（003、035、038、039、047、048、052、058、059A、060、061、068及び074試験）の安全性解析対象集団の統合データ（薬物動態／遅発性 ALT/AST 増加データを含む）を用いて薬物動態と安全性の関係について解析した。投与開始後4週までの間、又は投与開始後4週以降投与終了時まで ALT/AST を測定しなかった患者は解析対象としなかったため、本データセットの患者2542例のうち、遅発性 ALT/AST 増加の評価対象となる薬物動態及び安全性データのある患者は2520例であった。

2.7.4.3.4.3　遅発性 ALT/AST 増加の実測値及び予測値

遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値[2.7.4.3.3 項]及び構築したモデルに基づく予測値をグラゾプレビルの投与量／集団別に[表 2.7.4-77]に要約する。本データセットには第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で認められた遅発性 ALT/AST 増加31件中28件が含まれた［003試験で遅発性 ALT/AST 増加が認められた3例（200 mg 投与群1例及び800 mg 投与群2例）では評価可能な薬物動態データがなかった］。2520例中28例（1.1%）で遅発性 ALT/AST 増加が認められた。これら28例の内訳は、100 mg 投与群2004例中20例（1.0%）、200 mg 投与群38例中0例（0%）、400 mg 投与群41例中4例（9.8%）、800 mg 投与群36例中4例（11.1%）であった。なお、060試験のプラセボ先行群（0/104例、0.0%）及び052試験のプラセボ先行群（0/111例、0.0%）では、遅発性 ALT/AST 増加が認められなかった[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.1.3: 5172P052]。

100 mg 投与群では遅発性 ALT/AST 増加の発現率は低かった。プラセボ対照試験（060及び052試験）において、遅発性 ALT/AST 増加として定義した事象ではない、基準値上限の5倍を超える ALT/AST 増加（Grade 3以上の増加）の発現率は、グラゾプレビルとエルバスビル併用投与群よりもプラセボ群で高かったことから、遅発性 ALT/AST 増加の基準が、「グラゾプレビルと関連する可能性のある基準値上限の5倍を超える ALT/AST 増加」に特有のものであることが確認された[2.7.4.3.3項] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.1.3: 5172P052]。

グラゾプレビル100～800 mg とペグインターフェロン α-2b 及びリバビリンを併用投与した003試験では、遅発性 ALT/AST 増加ではない Grade 3以上の ALT 増加に、明らかな用量相関は認められなかった。遅発性 ALT/AST 増加ではなく、ベースライン値及び基準値上限の5倍を超える Grade 3以上の ALT 増加が認められた患者は、100 mg 投与群で102例中4例（3.9%）、200 mg 投与群で68例中2例（2.9%）、400 mg 投与群で43例中0例（0.0%）及び800 mg 投与群で65例中3例（4.6%）であった[資料5.3.5.1.2: 5172P003]。

2.7.4.3.4.4　グラゾプレビルの薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の予測

グラゾプレビルの薬物動態パラメータと遅発性 ALT/AST 増加の関係を解析した結果、3つの薬物動態パラメータ（定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{2\ hr}$）はいずれも遅発性 ALT/AST 増加の発現と相関関係を示した[2.7.2.1.3.3項] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]。なお、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は ROC 曲線下面積に基づいた値で予測性が若干優れていた。

日本人集団及び統合集団（日本人及び非日本人の統合）におけるグラゾプレビルの各用量での遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率及び観察された発現率を[表 2.7.4-77]に要約する。グラゾプレ

Confidential

ビル100 mg を投与した日本人集団と統合集団の2つの集団でそれぞれ対照集団を設定し、グラゾプレビル100 mg 投与時のグラゾプレビルの AUC_{0-24}に対する変化倍率を算出した。この2つの対照集団は、グラゾプレビルの曝露量が増加すると予測される内因性要因を持たない患者集団と定義した。日本人患者の定常状態の曝露量は非日本人患者の約2倍高かったため、日本人の対照集団（日本人、非肝硬変、非高齢者、男性、重度慢性腎臓病のない HCV 感染患者）を用いて日本人患者集団のみに対するグラゾプレビルの曝露量の変化率を算出した。統合集団（日本人及び非日本人）については、統合対照集団（非アジア人、非肝硬変、重度慢性腎臓病のない HCV 感染患者）を用いてグラゾプレビルの曝露量の変化率を算出した。また、“100 mg（日本人その他）”と“100 mg（統合その他）”は、グラゾプレビル100 mg を投与し、グラゾプレビルの曝露量が増加すると予測される内因性要因（肝硬変など）を有する日本人患者集団と統合対照集団（日本人及び非日本人）である。概して、日本人患者集団と統合対照集団での遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率は、観察された発現率と同程度であった。グラゾプレビル100 mg を投与した際の遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率及び観察された発現率は、日本人患者集団（2.1%以下）及び統合対照集団（日本人及び非日本人）（0.9%以下）で低かった。

非日本人患者ではグラゾプレビル800 mg を投与した際の遅発性 ALT/AST 増加は、モデルにより予測した発現率が観察された発現率より高かったが、高曝露域では実測値の数が比較的少なかったためと考えられる。グラゾプレビル100 mg の日本人対照集団に対するグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の変化倍率は、遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率（1%～5%）と類似していた[表2.7.4-77] [2.7.2.1.3.3 項] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]。また、日本人患者における遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率（95%信頼区間）3.5%（2.2%、4.8%）に相当するグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均値は約13.9 μM·hr と予測され、これは日本人対照集団におけるグラゾプレビル100 mg 投与時の $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均値の約5倍に相当する曝露量であった[2.7.2.1.3.3 項]。

Confidential

表 2.7.4-77　グラゾプレビルの各投与量での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値及び予測値

投与量／集団	薬物動態データのある患者					安全性データのある患者		遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率（%）（95% CI）
	N（PK）†	$AUC_{0\text{-}24}$ 幾何平均（nM·hr）	統合対照集団のグラゾプレビル 100 mg 投与時の曝露量に対する変化倍率‡	日本人対照集団のグラゾプレビル 100 mg 投与時の曝露量に対する変化倍率§	N‖（発現数）	N¶（安全性）	遅発性 ALT/AST 増加の実測発現率（%）（95% CI）	
日本人 HCV 感染患者集団								
50 mg	31	1.34	0.8	0.5	0	31	0.0 (0.0, 11.2)	0.5 (0.2, 0.7)
100 mg（日本人全体）	293	4.44	2.6	1.6	6	291	2.1 (0.8, 4.4)	1.3 (0.8, 1.8)
100 mg（日本人対照集団）	59	2.78	1.6	1.0	0	58	0.0 (0.0, 6.2)	0.9 (0.5, 1.3)
100 mg（日本人その他）	234	4.99	3.0	1.8	6	233	2.6 (1.0, 5.5)	1.4 (0.9, 2.0)
日本人及び非日本人 HCV 感染患者の統合集団								
25 mg	29	0.24	0.1	0.1	0	28	0.0 (0.0, 12.3)	0.1 (0.0, 0.2)
50 mg	89	1.42	0.8	0.5	0	88	0.0 (0.0, 4.1)	0.5 (0.3, 0.7)
100 mg（統合全体）	2303	2.28	1.4	0.8	20	2324	0.9 (0.5, 1.3)	0.7 (0.4, 1.1)
100 mg（統合対照集団）	1271	1.69	1.0	0.6	7	1293	0.5 (0.2, 1.1)	0.6 (0.3, 0.8)
100 mg（統合その他）	1032	3.29	2.0	1.2	13	1031	1.3 (0.7, 2.1)	1.0 (0.6, 1.4)
200 mg	39	9.92	5.9	3.6	1	68	1.5 (0.0, 7.9)	2.6 (1.7, 3.8)
400 mg	42	34.10	20.2	12.3	4	65	6.2 (1.7, 15.0)	7.2 (4.3, 10.8)
800 mg	40	121.31	72.0	43.6	6	58	10.3 (3.9, 21.2)	18.7 (10.0, 28.9)

†N（PK）：利用可能な薬物動態データのある患者数
‡統合対照集団（非肝硬変、非アジア人、非重度慢性腎臓病の HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与）に対する $AUC_{0\text{-}24}$の変化倍率
§日本人対照集団（非肝硬変、非高齢者、男性、非重度慢性腎臓病の HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与）に対する $AUC_{0\text{-}24}$の変化倍率
‖N（発現数）：遅発性 ALT/AST 増加が発現した患者数
¶N（安全性）：遅発性 ALT/AST 増加の発現に関する利用可能な安全性情報のある患者数

データソース：[資料5.3.5.3.4: PKSA2]

Confidential

2.7.4.3.4.5　HCV の部分集団

薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加に関する解析の結果、HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与した際に、許容できる安全性を示す AUC の相対的な変動許容区間として、上限は5倍であることが推定された。内因性要因及び外因性要因によるグラゾプレビルの AUC への影響は5倍未満であることから、これらの要因に対する投与制限は必要ないと考えられた[2.7.2.1.3.5項]。

グラゾプレビルの曝露量が増加すると考えられる患者集団での遅発性 ALT/AST 増加リスクを、曝露-安全性モデルを用いて予測することができた。日本人の対照集団（日本人、男性、非高齢者、非肝硬変、重度慢性腎臓病のない HCV 感染患者）に、グラゾプレビル100 mg 1日1回投与したときと比較して、日本人 HCV 感染患者でのグラゾプレビルの AUC が5倍増加すると、遅発性 ALT/AST 増加の発現率（95%信頼区間）が3.5%（2.2%、4.8%）になると予測された。遅発性 ALT/AST 増加はモニタリング可能で、最初に検出される時期が特定されており、概して投与中に回復し、肝機能障害に伴う他の臨床検査値異常や臨床的な異常所見を伴うことはまれであることから、5%の発現率は安全性の観点から許容可能な範囲であると考えた[2.7.4.3.3 項]。年齢、人種／民族、性別及び肝硬変の有無等の内因性要因がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響について[2.7.2.3.3 項]に、外因性要因の影響については[2.7.2.3.4 項]に示す。

その他の人口統計学的な患者背景及びベースラインの疾患要因を共変量として、グラゾプレビルの薬物動態及び遅発性 ALT/AST 増加に関するロジスティック回帰分析モデルを用いて評価した[2.7.2.2.6.3.2.1 項]。後進法によりあらかじめ設定した有意水準（α=0.001）で、共変量を選定した。その結果、最終モデルではいずれの要因も選択されなかったことから、これらの共変量はいずれもグラゾプレビルの薬物動態パラメータ値を補正した後の遅発性 ALT/AST 増加のリスクに有意な影響を及ぼさないことが示された。

母集団薬物動態解析（薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加の解析に含めた試験と同じ試験のデータセットを使用した）の結果、定常状態のグラゾプレビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を増加させる内因性要因として、性別（女性）、年齢（高齢）、人種（アジア人）、肝硬変、重度慢性腎臓病及び体重（低体重）が示された[2.7.2.3.3 項]。本解析データセットに含まれた患者の日本人 HCV 感染患者のみの部分集団、日本人と非日本人患者を統合した部分集団でのグラゾプレビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の平均値並びに遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値及び予測発現率の要約を示す[表 2.7.4-78] [表 2.7.4-79] [資料5.3.5.3.4: PKSA2]。各内因性要因について以下に記載する。

Confidential

表 2.7.4-78　グラゾプレビル 100 mg 投与時の日本人部分集団ごとの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値及び予測値

人種	患者集団[†]	薬物動態データのある患者				安全性データのある患者			遅発性 ALT/AST 増加の予測発現率（%）（95% CI）
		N（PK）[‡]	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 幾何平均（μM·hr）	統合対照集団のグラゾプレビル100 mg 投与時の曝露量に対する変化倍率[§]	日本人対照集団のグラゾプレビル100 mg 投与時の曝露量に対する変化倍率[‖]	N[¶]（発現数）	N[#]（安全性）	遅発性 ALT/AST 増加の実測発現率（%）（95% CI）	
日本人	非肝硬変、非重度慢性腎臓病	258	4.17	2.5	1.5	4	256	1.6 (0.4, 4.0)	1.2 (0.8, 1.7)
	女性、非肝硬変、非重度慢性腎臓病	157	4.61	2.7	1.7	3	156	1.9 (0.4, 5.5)	1.3 (0.9, 1.9)
	低体重（≤53 kg）、非肝硬変、非重度慢性腎臓病	86	4.99	3.0	1.8	2	86	2.3 (0.3, 8.1)	1.4 (0.9, 2.0)
	高齢者（≥ 65歳）、非肝硬変、非重度慢性腎臓病	115	5.58	3.3	2.0	3	114	2.6 (0.5, 7.5)	1.6 (1.0, 2.2)
	女性、高齢者、非肝硬変, 非重度慢性腎臓病	73	5.91	3.5	2.1	2	72	2.8 (0.3, 9.7)	1.7 (1.1, 2.4)
	肝硬変、非重度慢性腎臓病	35	7.05	4.2	2.5	2	35	5.7 (0.7, 19.2)	1.9 (1.2, 2.8)
	高齢者、肝硬変、非重度慢性腎臓病	19	7.87	4.7	2.8	1	19	5.3 (0.1, 26.0)	2.1 (1.3, 3.1)
	女性、高齢者、肝硬変、非重度慢性腎臓病	12	8.96	5.3	3.2	1	12	8.3 (0.2, 38.5)	2.4 (1.4, 3.6)
	女性、肝硬変、非重度慢性腎臓病	17	9.24	5.5	3.3	2	17	11.8 (1.5, 36.4)	2.4 (1.5, 3.6)

[†]CP-B の C 型慢性肝炎患者を除く
[‡]N（PK）：利用可能な薬物動態データのある患者数
[§]統合対照集団：代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病でない非アジア人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与
[‖]日本人対照集団：代償性肝硬変及び重度慢性腎臓病でない非高齢男性日本人 HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg を投与
[¶]N（発現数）：遅発性 ALT/AST 増加が発現した患者数
[#]N（安全性）：遅発性 ALT/AST 増加の発現に関する利用可能な安全性情報のある患者数

データソース：[資料5.3.5.3.4: PKSA2]

Confidential

表 2.7.4-79　グラゾプレビル 100 mg 投与時の部分集団（日本人及び非日本人の統合データ）での遅発性 ALT/AST 増加発現率の実測値

集団[†]	N[‡]（発現数）	N[§]（安全性）	遅発性 ALT/AST 増加の実測発現率（%, 95%CI）[‖]
非肝硬変、非重度慢性腎臓病	14	1648	0.8 (0.5, 1.4)
肝硬変、非重度慢性腎臓病	6	555	1.1 (0.4, 2.3)
低体重（≤ 53 kg）、 非肝硬変、非重度慢性腎臓病	3	160	1.9 (0.4, 5.4)
高齢者（≥65歳）、非肝硬変、非重度慢性腎臓病	5	220	2.3 (0.7, 5.2)
女性、非肝硬変、非重度慢性腎臓病	11	709	1.6 (0.8, 2.8)

[†]CP-B の C 型慢性肝炎患者を除く
記載した内因性及び外因性要因以外は制限を設けていない（「非肝硬変、非重度慢性腎臓病」の場合、性別、年齢、体重に関して制限はない）
[‡]N（発現数）：遅発性 ALT/AST 増加が発現した患者数
[§]N（安全性）：遅発性 ALT/AST 増加の発現に関する利用可能な安全性情報のある患者数
[‖]Clopper-Pearson confidence interval.

データソース：[資料5.3.5.3.4: PKSA2]

2.7.4.3.4.5.1　人種及び民族的背景

白人の HCV 感染患者と比較して、日本人のグラゾプレビル AUC は2倍高かった[2.7.2.3.3.1 項]。本解析データセットに含まれる患者のうち、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を投与した日本人 HCV 感染患者での遅発性 ALT/AST 増加の発現率（実測値）は約2.1%であった[表 2.7.4-77]。

2.7.4.3.4.5.2　年齢

加齢に伴いグラゾプレビルの薬物動態は増加する傾向があり、65歳以上の HCV 感染患者の定常状態でのグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、65歳未満と比較して約35%高かった[2.7.2.3.3.2 項]。65歳以上の HCV 感染患者の遅発性 ALT/AST 増加の発現率（実測値）は、日本人部分集団及び、日本人と非日本人を統合した部分集団で、それぞれ約2.6%及び約2.3%であった[表 2.7.4-78]。

2.7.4.3.4.5.3　性別

日本人女性 HCV 感染患者の定常状態でのグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、男性患者と比較して約47%高かった[2.7.2.3.3.3 項]。女性 HCV 感染患者の遅発性 ALT/AST 増加の発現率（実測値）は、日本人部分集団及び、日本人と非日本人を統合した部分集団で、それぞれ約1.9%及び約1.6%であった[表 2.7.4-78]。

2.7.4.3.4.5.4　体重

低体重の日本人 HCV 感染患者の定常状態でのグラゾプレビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、平均体重の日本人 HCV 感染患者と比較して約9%高かった[2.7.2.3.3.3 項]。低体重の HCV 感染患者の遅発性 ALT/AST 増加の発現率（実測値）は、日本人部分集団及び、日本人と非日本人を統合した部分集団で、それぞれ約2.3%及び約1.9%であった[表 2.7.4-78]。

Confidential

2.7.4.3.4.5.5　肝硬変の有無

肝硬変の HCV 感染患者のグラゾプレビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、非肝硬変の HCV 感染患者と比較して約75%高かった[2.7.2.3.3.5 項]。肝硬変の HCV 感染患者での遅発性 ALT/AST 増加の発現率（実測値）は、日本人部分集団及び、日本人と非日本人を統合した部分集団で、それぞれ約5.7%及び約1.1%であった。日本人部分集団での肝硬変患者の発現率は5.7%であったが、遅発性 ALT/AST 増加を発現した患者数が2例と少なく、薬物動態及び安全性の情報を持つ肝硬変患者も35例と限られており、一般的な日本人 HCV 感染患者で予測される発現率より高い値が検出されたと考えられる[表 2.7.4-78]。

2.7.4.3.4.5.6　複合的要因

種々の複合的な内因性要因及び外因性要因がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を[2.7.2.3.3.7 項]で考察した。グラゾプレビルの曝露量が最も高くなる内因性要因は、低体重で高齢の肝硬変を有している日本人女性患者と考えられた。この患者集団では、標準体重で非高齢、肝硬変及び慢性腎機能障害を有していない日本人男性患者集団と比較して、定常状態でのグラゾプレビルの AUC は高く、3.0倍に相当すると予測されたが、グラゾプレビルの曝露量増加の臨床的な許容範囲内（5倍）であった。グラソプレビルの曝露量が3倍増加した場合、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下となる。

2.7.4.3.4.6　結論

- 投与期間中のグラゾプレビルの曝露量と遅発性 ALT/AST 増加リスクの関係をさらに理解するために、薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加に関する解析を実施した。
- 薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加に関する解析では、日本人 HCV 感染患者におけるグラゾプレビル100 mg 1日1回投与時の血漿中曝露量での遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%以下と予測された。
- 薬物動態と遅発性 ALT/AST 増加に関する解析結果は、遅発性 ALT/AST 増加の発現率の実測値と概して一致した。
- 内因性要因（年齢、性別、人種／民族、肝硬変の有無）を検討したところ、いずれもグラゾプレビルの薬物動態に影響を及ぼすことが判明したが、臨床的意義はなかった。
- グラゾプレビルの薬物動態を増加させるすべての内因性要因及び外因性要因を有する患者でも、遅発性 ALT/AST 増加の発現率は5%に満たないと予測された。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　058試験（評価資料）

058試験のパート1及びパート2のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重）のベースラインからの平均変化量を[付録 2.7.4-30]から[付録 2.7.4-44]に、心電図所見の推

Confidential

移表を[付録 2.7.4-45]から[付録 2.7.4-71]に示す。パート1及びパート2で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化はなかった。また、群間及び肝硬変の有無で大きな違いはなかった。

心電図パラメータに関連した有害事象についても報告されなかった。

なお、グラゾプレビル及びエルバスビルが QTc 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験（MK-5172-049試験：049試験及び MK-8742-015試験：015試験）の結果は、[2.7.2.2.5.1 項] 及び[2.7.2.2.5.2 項]に記載する。

2.7.4.4.2　ISP（参考資料）

ISP のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温及び体重）及び心電図に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化はなかった。詳細は各試験の治験総括報告書に記載する。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

本剤の安全性への内因性要因の影響を評価するため、058試験のパート1及びパート2（肝硬変群は除く）の結果を併合し、部分集団［性別（男性、女性）、年齢区分（65歳未満、65歳以上）、BMI、人種］の有害事象の発現率を算出した。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　性別

<u>058試験（パート1及びパート2）：</u>

男女別の有害事象の要約を[表 2.7.4-80]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群で有害事象の発現率は、男性と比較して女性の方がわずかに高かった（男性61.4%、女性68.8%）。これはプラセボ群と一致していた（男性57.1%、女性71.7%）。重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率に、性別による明確な違いはなかった。また、各群とも、治療期及び経過観察期4週に5%以上に発現した有害事象に、性別による明確な違いはなかった[付録 2.7.4-72]。

Confidential

表 2.7.4-80　男女別有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks§				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	101		157		21		53	
有害事象あり	62	(61.4)	108	(68.8)	12	(57.1)	38	(71.7)
有害事象なし	39	(38.6)	49	(31.2)	9	(42.9)	15	(28.3)
副作用†	27	(26.7)	40	(25.5)	2	(9.5)	12	(22.6)
重篤な有害事象	6	(5.9)	6	(3.8)	1	(4.8)	0	(0.0)
重篤な副作用	1	(1.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	1	(1.0)	2	(1.3)	1	(4.8)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	1	(1.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(1.0)	2	(1.3)	1	(4.8)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	1	(1.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§パート1のグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

ISP：

男女別の有害事象の要約を[表 2.7.4-81]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の有害事象の発現率は、男性と比較して女性の方が高かった（女性77.6%、男性67.9%）。また、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、副作用の発現率は、女性の方が高かった（女性42.9%、男性38.4%）。

重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現に、性別による明確な違いはなかった。また、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、発現率10%以上の有害事象のうち、男性と比較して女性で5%以上多くみられた有害事象は、悪心（女性11.2% vs. 男性6.1%）であった[付録 2.7.4-73]。

Confidential

表 2.7.4-81　男女別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo[§]			
	男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	658		375		380		277		1,038		652		56		49	
有害事象あり	447	(67.9)	291	(77.6)	301	(79.2)	248	(89.5)	748	(72.1)	539	(82.7)	35	(62.5)	37	(75.5)
有害事象なし	211	(32.1)	84	(22.4)	79	(20.8)	29	(10.5)	290	(27.9)	113	(17.3)	21	(37.5)	12	(24.5)
副作用[†]	253	(38.4)	161	(42.9)	240	(63.2)	204	(73.6)	493	(47.5)	365	(56.0)	21	(37.5)	20	(40.8)
重篤な有害事象	19	(2.9)	6	(1.6)	10	(2.6)	7	(2.5)	29	(2.8)	13	(2.0)	2	(3.6)	1	(2.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.7)	1	(0.1)	3	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	2	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象[‡]	1	(0.2)	4	(1.1)	7	(1.8)	4	(1.4)	8	(0.8)	8	(1.2)	1	(1.8)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	3	(0.8)	2	(0.5)	3	(1.1)	2	(0.2)	6	(0.9)	1	(1.8)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.5.1.2　　年齢

058試験（パート1及びパート2）：

65歳未満、65歳以上別有害事象の要約を[表 2.7.4-82]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群の有害事象の発現率は、65歳未満（67.1%）、65歳以上（64.3%）で類似していた。一方、プラセボ群の有害事象の発現率は、65歳以上と比較して、65歳未満で高かった（65歳未満75.0%、65歳以上58.8%）。各群とも、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率に、年齢による明確な違いはなかった。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で、重篤な有害事象の発現率が、65歳未満と比較して65歳以上でわずかに高かったが、1例以上に認められた重篤な有害事象は白内障のみで、特定の傾向は認められなかった。また、各群とも、治療期及び経過観察期4週に5%以上に発現した有害事象に、年齢による明確な違いはなかった[付録 2.7.4-74]。

表 2.7.4-82　65 歳未満、65 歳以上別の有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks[§]				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	< 65		>=65		< 65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	143		115		40		34	
有害事象あり	96	(67.1)	74	(64.3)	30	(75.0)	20	(58.8)
有害事象なし	47	(32.9)	41	(35.7)	10	(25.0)	14	(41.2)
副作用[†]	38	(26.6)	29	(25.2)	9	(22.5)	5	(14.7)
重篤な有害事象	3	(2.1)	9	(7.8)	0	(0.0)	1	(2.9)
重篤な副作用	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象[‡]	1	(0.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(2.9)
投与中止に至った副作用	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(2.9)
投与中止に至った重篤な副作用	1	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]パート1のグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

ISP：

65歳未満、65歳以上別の有害事象の要約を[表 2.7.4-83]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の65歳未満の患者と65歳以上の患者で、有害事象及び副作用の発現率は同程度であった。

重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現に、年齢による明確な違いはなかった。また、グラゾプレビル

Confidential

100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、発現率10%以上の有害事象に年齢による明確な違いはなかった[付録 2.7.4-75]。

Confidential

表 2.7.4-83　65 歳未満、65 歳以上別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo[§]			
	18～64歳		65歳以上		18～64歳		65歳以上		18～64歳		65歳以上		18～64歳		65歳以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	915		118		588		69		1,503		187		87		18	
有害事象あり	655	(71.6)	83	(70.3)	491	(83.5)	58	(84.1)	1,146	(76.2)	141	(75.4)	60	(69.0)	12	(66.7)
有害事象なし	260	(28.4)	35	(29.7)	97	(16.5)	11	(15.9)	357	(23.8)	46	(24.6)	27	(31.0)	6	(33.3)
副作用[†]	373	(40.8)	41	(34.7)	396	(67.3)	48	(69.6)	769	(51.2)	89	(47.6)	32	(36.8)	9	(50.0)
重篤な有害事象	22	(2.4)	3	(2.5)	14	(2.4)	3	(4.3)	36	(2.4)	6	(3.2)	1	(1.1)	2	(11.1)
重篤な副作用	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象[‡]	4	(0.4)	1	(0.8)	8	(1.4)	3	(4.3)	12	(0.8)	4	(2.1)	1	(1.1)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	2	(0.2)	1	(0.8)	3	(0.5)	2	(2.9)	5	(0.3)	3	(1.6)	1	(1.1)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.5.1.3　Body Mass Index (BMI)

058試験パート1及びパート2：

BMI 25 kg/m^{2}未満と BMI 25 kg/m^{2}以上別の有害事象の要約を[表 2.7.4-84]に示す。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群の有害事象の発現率は、BMI 25 kg/m^{2}未満と比較して 25 kg/m^{2}以上の患者で高かった（25 kg/m^{2}未満63.9%、25 kg/m^{2}以上73.2%）。一方、プラセボ群の有害事象の発現率は、BMI 25 kg/m^{2}未満と比較して25 kg/m^{2}以上で低かった（25 kg/m^{2}未満68.3%、25 kg/m^{2}以上63.6%）。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で、副作用の発現率が、BMI 25 kg/m^{2}以上の患者で高かったが、特定の傾向は認められなかった。各群とも、重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率に、BMI による特記すべき大きな違いはなかった。

また、各群とも、治療期及び経過観察期4週の5%以上に発現した有害事象に、BMI による明確な違いはなかった[付録 2.7.4-76]。

表 2.7.4-84　BMI 25 kg/m^2 未満と BMI 25 kg/m^2 以上別の有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks[§]				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	< 25 kg/m[2]		>=25 kg/m[2]		< 25 kg/m[2]		>=25 kg/m[2]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	202		56		63		11	
有害事象あり	129	(63.9)	41	(73.2)	43	(68.3)	7	(63.6)
有害事象なし	73	(36.1)	15	(26.8)	20	(31.7)	4	(36.4)
副作用[†]	48	(23.8)	19	(33.9)	12	(19.0)	2	(18.2)
重篤な有害事象	12	(5.9)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
重篤な副作用	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象[‡]	3	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	3	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；BMI=体格指数
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]パート1のグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

ISP：

BMI 30 kg/m^{2}未満と BMI 30 kg/m^{2}以上別の有害事象の要約を[表 2.7.4-85]に示す。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率は、BMI 30 kg/m^{2}未満の患者と BMI 30 kg/m^{2}以上の患者とで同程度であり、BMI による明確な違いはなかった。また、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、発現率10%以上の有害事象に BMI による明確な違いはなかった[付録 2.7.4-77]。

Confidential

表 2.7.4-85　BMI カテゴリー別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	<30 kg/m^2		>=30 kg/m^2		Unknown		<30 kg/m^2		>=30 kg/m^2		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	853		179		1		510		147		0	
有害事象あり	607	(71.2)	130	(72.6)	1	(100.0)	422	(82.7)	127	(86.4)	0	
有害事象なし	246	(28.8)	49	(27.4)	0	(0.0)	88	(17.3)	20	(13.6)	0	
副作用†	337	(39.5)	76	(42.5)	1	(100.0)	342	(67.1)	102	(69.4)	0	
重篤な有害事象	21	(2.5)	4	(2.2)	0	(0.0)	13	(2.5)	4	(2.7)	0	
重篤な副作用	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	
死亡	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った有害事象‡	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.6)	3	(2.0)	0	
投与中止に至った副作用	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.8)	1	(0.7)	0	
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo§					
	<30 kg/m^2		>=30 kg/m^2		Unknown		<30 kg/m^2		>=30 kg/m^2		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,363		326		1		78		27		0	
有害事象あり	1,029	(75.5)	257	(78.8)	1	(100.0)	53	(67.9)	19	(70.4)	0	
有害事象なし	334	(24.5)	69	(21.2)	0	(0.0)	25	(32.1)	8	(29.6)	0	
副作用†	679	(49.8)	178	(54.6)	1	(100.0)	33	(42.3)	8	(29.6)	0	
重篤な有害事象	34	(2.5)	8	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(7.4)	0	
重篤な副作用	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
死亡	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った有害事象‡	13	(1.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った副作用	7	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った重篤な有害事象	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン；BMI=体格指数
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.5.1.4　　人種

058試験パート1及びパート2：

058試験は日本人のみを対象にしているため、人種別の検討はしていない。

ISP：

白人、黒人、アジア系患者及びその他別の有害事象の要約を[表 2.7.4-86]に示す。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の有害事象の発現率は、白人（72.0%）及び黒人（71.2%）と比較して、アジア人（67.2%）でわずかに低かった。副作用の発現率は、黒人（30.7%）又はアジア人（31.4%）と比較して白人（43.7%）で高かった。

また、重篤な有害事象及び副作用、死亡、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率に人種による明確な違いはなかった。

また、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、発現率10%以上の有害事象のうち、人種によって（白人 vs. 黒人 vs. アジア人）発現率に5%以上違いがある有害事象は、頭痛（21.6% vs. 9.2% vs. 10.9%）、疲労（18.0% vs. 11.8% vs. 12.4%）、悪心（8.8% vs. 9.2% vs. 2.2%）、無力症（7.7% vs. 1.3% vs. 1.5%）、上気道感染（3.8% vs. 2.6% vs.8.0%）及び背部痛（3.6% vs. 5.2% vs. 0.0%）であった[付録2.7.4-78]。

Confidential

表 2.7.4-86　人種別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg								GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	718		153		137		25		558		65		28		6	
有害事象あり	517	(72.0)	109	(71.2)	92	(67.2)	20	(80.0)	463	(83.0)	55	(84.6)	26	(92.9)	5	(83.3)
有害事象なし	201	(28.0)	44	(28.8)	45	(32.8)	5	(20.0)	95	(17.0)	10	(15.4)	2	(7.1)	1	(16.7)
副作用†	314	(43.7)	47	(30.7)	43	(31.4)	10	(40.0)	377	(67.6)	41	(63.1)	22	(78.6)	4	(66.7)
重篤な有害事象	18	(2.5)	3	(2.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	14	(2.5)	2	(3.1)	1	(3.6)	0	(0.0)
重篤な副作用	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	2	(0.3)	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.6)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(16.7)
投与中止に至った副作用	1	(0.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-86　人種別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV								Placebo[§]							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	1,276		218		165		31		73		18		13		1	
有害事象あり	980	(76.8)	164	(75.2)	118	(71.5)	25	(80.6)	51	(69.9)	13	(72.2)	7	(53.8)	1	(100.0)
有害事象なし	296	(23.2)	54	(24.8)	47	(28.5)	6	(19.4)	22	(30.1)	5	(27.8)	6	(46.2)	0	(0.0)
副作用[†]	691	(54.2)	88	(40.4)	65	(39.4)	14	(45.2)	28	(38.4)	7	(38.9)	5	(38.5)	1	(100.0)
重篤な有害事象	32	(2.5)	5	(2.3)	5	(3.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	3	(0.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象[‡]	11	(0.9)	2	(0.9)	2	(1.2)	1	(3.2)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	6	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.5.2　特別な患者集団

2.7.4.5.2.1　進行性肝機能障害

058試験には、C 型慢性肝炎患者及び C 型代償性肝硬変患者を組み入れ、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与した。058試験に組み入れられた C 型代償性肝硬変患者35例の安全性プロファイルは、肝硬変群は実薬群と比較して症例数が少ないため、厳密な比較は難しいものの、全般的に C 型慢性肝炎患者の安全性プロファイルと類似していた。また、ISP に組み入れられた合計457例の代償性肝硬変患者は、全般的に非肝硬変患者と類似した安全性プロファイルを示した。肝硬変患者では非肝硬変患者と比して、軽度の血小板異常、アルブミン異常及び PT-INR 異常の発現率が高かったものの、臨床検査値のその他の異常の発現頻度は、肝硬変患者と非肝硬変患者でおおむね同程度であった。肝硬変患者と非肝硬変患者で症例数に違いがあるため厳密な比較は難しいが、遅発性 ALT/AST 増加の発現率が肝硬変患者で増加しなかったことは重要である。同様に、Grade 2、3又は4の ALT 増加の発現率も、肝硬変患者では非肝硬変患者と比べて増加しなかった。全般的に、ISP の肝硬変患者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの安全性プロファイルは、プラセボ投与時と類似していた。

進行性肝硬変及び Child-Pugh（CP）分類 B の肝硬変を伴う非日本人の C 型慢性肝炎患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（海外059試験）を実施した。059試験は、パート A（グラソプレビル50 mg + エルバスビル50 mg を12週間併用投与）、パート B（グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg を12週間併用投与）及びパート C（グラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与）で構成されている。パート A の結果、高い有効性が示されたため、治験実施計画書の規定に従いパート B 及び C には移行しなかった。したがって、中等度又は重度の肝機能障害（CP-B 又は CP-C の肝硬変）を有する C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与は未実施である。中等度の肝機能障害（CP-B の肝硬変）を有する非 HCV 感染患者では、グラゾプレビルの曝露量が約5倍となり、幾何平均比（GMR）［90%CI］は4.82［2.60,8.93］倍であった。本項では CP-B の C 型慢性肝炎患者への、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg 投与の安全性について述べる。詳細は[2.7.6 項]に記載する。

グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を GT1の CP-B 患者に12週間併用投与したところ、概して良好な忍容性を示した。治療期に患者の86.7%（26/30例）に有害事象が報告され、30%（9/30例）に副作用が報告された。発現率が高かった有害事象（10%以上に発現）は、疲労（30%）、関節痛（16.7%）、悪心（10%）、発熱（10%）、インフルエンザ（10%）及び頭痛（10%）であった。

重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象、臨床検査値の ECI は認められなかった。ECI（過量投与）が1例に認められた。本患者はグラゾプレビル25 mg 及びエルバスビル50 mg を1日4回服用したが、報告された症状はなかった。

2015年1月29日時点で、重篤な有害事象が5例に認められた［1例（肝細胞癌）、1例（栄養障害）1例（腹水、脳症）、1例（細菌性腹膜炎、脳梗塞、細菌性腹膜炎、肝不全）及び1例（食道静脈瘤、貧血）］。いずれの事象も、治験責任医師等により治験薬との因果関係はないと判断された。この5例10件の重篤な有害事象のうち、5例8件は、経過観察期に発現した事象であった。このうち1例は経過観察期に肝不全により死亡した。肝不全（死亡に至る）及び肝細胞癌を除いたすべての有害

Confidential

事象は軽快した。死亡した患者の簡潔な叙述を以下に示す。

- AN 609001：肝不全

63歳、白人男性。スクリーニング時の Child-Pugh 分類スコアは7であった。HCV RNA の値は治療期4週時点までに検出せず（TND）に到達し、投与終了時点まで TND が維持された。患者は治療期9週時点に特発性細菌性腹膜炎（SBP）を発現し入院した。セフトリアキソン及びバンコマイシンの静脈内投与により SBP は回復した。治療期9週時に、経胸壁心エコー像により、中等度の大動脈不全、軽度から中等度の僧帽弁逆流を伴う大動脈弁に疣贅が見つかった。また、左心室機能は正常であった。患者は心内膜炎と診断され非重篤な有害事象として報告された。その後、休薬することなく12週間の治験薬の投与を完了した。投与終了時点から1週間後に、脳梗塞で入院した。その後患者は退院したがアスピリンを服用中であった。投与終了時点から約2週間後、SBP の再発により再入院した。続いて乏尿性腎不全を発現し、進行性の肝不全により死亡した。治験責任医師等はこれらの事象（SBP 及び乏尿性腎不全）と治験薬との因果関係なしと判断した。SBP に関連した ALT 又は AST のベースライン値を超える増加又はビリルビン値の基準値上限の2倍を超える増加は認められなかった。INR の変動は重大な変化を示すものではなかった。患者は遅発性 ALT/AST 増加を発現しなかった。

2.7.4.5.2.2　HIV/HCV 重複感染

HIV/HCV 重複感染患者では、HCV 単独感染患者と比較して、肝疾患の増悪が急速に進み、肝硬変や肝細胞癌への進展のリスクも高いことが言われている[資料5.4: 51] [資料5.4: 65]。更に、HIV/HCV 重複感染患者では HIV 患者で一般的に認められる貧血を発症しやすく、後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome、AIDS）の罹患や AIDS 関連死への進展も早いことが知られている。このため、HIV/HCV 重複感染患者層は HCV 患者の中でも重要視すべき患者集団であると考えられる。

<u>ISP に含まれる HIV/HCV 重複感染患者（海外060、061及び068試験）</u>

HIV/HCV 重複感染患者（リバビリン非併用）（224例）では、HCV 単独感染患者（リバビリン非併用）（415例）と比較して、副作用、重篤な有害事象及び副作用の発現率が低かった[表 2.7.4-87]。死亡は少なく、HCV 単独感染患者と HIV/HCV 重複感染患者で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は HCV 単独感染患者よりも HIV/HCV 重複感染患者の方が低かった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現は極めて少なく、HIV の重複感染の有無による違いはないと考えられた。また、器官別大分類ごとの有害事象の発現率、遅発性 ALT/AST 増加の発現率に、HCV 単独感染患者と HIV/HCV 重複感染患者で明確な違いはなかった。

発現率5%以上の有害事象（いずれかの群で5%以上）のうち、HCV 単独感染患者（リバビリン非併用）と HIV/HCV 重複感染患者（リバビリン非併用）で発現率に5%以上違いがあった有害事象は、疲労（17.6% vs. 11.9%）及び頭痛（20.3% vs. 11.2%）であった[付録 2.7.4-79]。

HIV/HCV 重複感染患者の安全性プロファイルは、HCV 単独感染患者の安全性プロファイルと

Confidential

概して類似していた。

Confidential

表 2.7.4-87　有害事象及び副作用の要約（ISP）
HIV 重複感染患者（海外 060、061，068 試験）（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo[§]			
	HCV 単独感染		HCV/HIV 重複感染		HCV 単独感染		HCV/HIV 重複感染		HCV 単独感染		HCV/HIV 重複感染		HCV 単独感染		HCV/HIV 重複感染	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	415		224		99		5		514		229		105		0	
有害事象あり	283	(68.2)	165	(73.7)	80	(80.8)	5	(100.0)	363	(70.6)	170	(74.2)	72	(68.6)	0	
有害事象なし	132	(31.8)	59	(26.3)	19	(19.2)	0	(0.0)	151	(29.4)	59	(25.8)	33	(31.4)	0	
副作用[†]	154	(37.1)	76	(33.9)	64	(64.6)	3	(60.0)	218	(42.4)	79	(34.5)	41	(39.0)	0	
重篤な有害事象	13	(3.1)	2	(0.9)	3	(3.0)	0	(0.0)	16	(3.1)	2	(0.9)	3	(2.9)	0	
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
死亡	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った有害事象[‡]	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	5	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	
投与中止に至った副作用	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

非日本人の HIV 重複感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（海外061試験）

HIV 重複感染の未治療 GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者218例を対象にした MK-5172A の12週間投与は、概して良好な忍容性を示した。

発現率が高かった有害事象（発現率10%超）は疲労（13.3%）と頭痛（12.4%）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。因果関係がありと判断された有害事象（副作用）の発現率は34.4%であった。発現率が高かった副作用は疲労（7.3%）及び頭痛（6.9%）であった。

本試験で、死亡は報告されなかった。その他の重篤な有害事象が、治療期に2例（痙攣と肺炎）に認められた。いずれの事象も程度は重度であったが、治験薬との因果関係なしと判断され、治療期に回復した。また、経過観察期に重篤な有害事象が4例（丹毒、細菌性腹膜炎、急性精神病、尿閉及び尺骨骨折）認められた。丹毒、細菌性腹膜炎、尿閉及び尺骨骨折は、経過観察期中に回復した。急性精神病は軽快したが、継続中である。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）はほとんどが正常範囲内であった。2例が遅発性 ALT/AST 増加を、3例が ECI の基準を満たす ALT 増加又は AST 増加を発現した。この延べ5例のうち1例が遅発性 ALT/AST 増加を発現し、かつ ECI の基準も満たした。いずれの事象も治験薬との因果関係はなく、治療期に回復した。

また、2例が治療期12週時に臨床検査値異常の中止基準を満たしたがその後、いずれも ALT 又は AST の正常化が認められ、治験薬の投与中止には至らなかった。なお、詳細は[2.7.6 項]に記載する。

2.7.4.5.2.3　前治療の有無及び前治療反応性

058試験パート1及びパート2：

058試験では前治療への反応性を以下のように定義した。

- 未治療：インターフェロン（IFN）を含む治療[1)]、IFN を含み直接作用型抗ウイルス薬（DAA）を併用する治療、又は DAA
  による治療を未経験の患者（注：IFN を含む治療に不適格[2)] な患者を含む）
- 不耐容：IFN を含む治療に不耐容[3)]であった患者
- 再燃：IFN を含む治療に忍容[4)]であったが、直近の IFN を含む治療で、投与終了時の HCV RNA 量は検出限界未満であったが、経過観察期に検出した患者
- ブレークスルー：IFN を含む治療に忍容[4)] であったが、直近の IFN を含む治療で、HCV RNA 量が一旦検出限界未満になった後、治療期中に検出した患者
- 部分反応例：IFN を含む治療に忍容であったが、直近の IFN を含む治療で、HCV RNA 量が一度も検出限界未満にならず、治療期12週までに HCV RNA が2 Log IU/mL 以上の減少を認めた患者
- 無反応例：IFN を含む治療に忍容であったが、直近の IFN を含む治療で、HCV RNA 量が一度も検出限界未満にならず、治療期12週までに HCV RNA 量が2 Log IU/mL 未満の減少を認めた患者

Confidential

1) IFN を含む治療とは、IFN のみ、PEG-IFN のみ、IFN 及びリバビリン併用、PEG-IFN 及びリバビリン併用による治療と定義し、IFN 製剤少量長期投与は IFN を含む治療として取り扱わず、また、IFN を含み DAA を併用する治療とも区別する。
2) IFN を含む治療に不適格とは、抗 HCV 治療を未経験であり、かつ以下に示す疾患（これらの疾患は IFN を含む治療によって悪化することが予想される疾患である。）のうち1つ以上の理由により治験責任医師等から IFN を含む治療に不適格であると判断された患者である。
3) IFN を含む治療に不耐容とは、IFN を含む治療で治療期12週までの投与中止（IFN、PEG-IFN 又はリバビリンのいずれかに起因した有害事象による投与中止）と定義する。なお、IFN を含み DAA を併用する治療を受けた患者は含めない。
4) IFN を含む治療に忍容とは、治療期12週までの IFN を含む治療のアドヒアランス［(実際の総投与量／規定の総投与量）×100（%)］が60%以上と定義する。

前治療への反応性［未治療、不耐容、再燃（再燃+ブレークスルー)、無効（部分反応+無反応)］別の有害事象の要約を[表 2.7.4-88]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群（パート1のグラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ）では、有害事象の発現率は、再燃の患者で高く（80.9%)、無効の患者で低かった（54.8%)。重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び副作用、投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用は、未治療患者でのみ発現し、発現率はいずれも2%以下であった。

治療期及び経過観察期4週の5%以上に発現した有害事象に前治療への反応性による特記すべき傾向はなかった[付録2.7.4-80]。

Confidential

表 2.7.4-88　前治療反応性別の有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks§							
	未治療		不耐容		再燃		無効	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	167		13		47		31	
有害事象あり	106	(63.5)	9	(69.2)	38	(80.9)	17	(54.8)
有害事象なし	61	(36.5)	4	(30.8)	9	(19.1)	14	(45.2)
副作用†	42	(25.1)	6	(46.2)	14	(29.8)	5	(16.1)
重篤な有害事象	9	(5.4)	2	(15.4)	1	(2.1)	0	(0.0)
重篤な副作用	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§パート1のグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ

	GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	未治療		不耐容		再燃		無効	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	49		3		13		9	
有害事象あり	33	(67.3)	2	(66.7)	7	(53.8)	8	(88.9)
有害事象なし	16	(32.7)	1	(33.3)	6	(46.2)	1	(11.1)
副作用†	10	(20.4)	0	(0.0)	1	(7.7)	3	(33.3)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§パート1のグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

ISP：

前治療未治療（PEG-IFN 及びリバビリンによる抗 HCV 治療を未経験の患者）と既治療別の有害事象の要約を[表 2.7.4-89]に、発現率10%以上の有害事象を[付録 2.7.4-81]に示す。グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群の有害事象の発現率は、既治療患者［74.3%（217/292例）］の方が未治療患者［70.3%（521/741例）］よりやや高かった。副作用の発現率は、既治療患者［46.2%（135/292例）］の方が未治療患者［37.7%（279/741例）］よりも高かった。重篤な有害事象及び副作用、治験薬の中止に至った有害事象の発現率は低く、未治療患者と既治療患者で明確な違いはなかった。

グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群で、10%以上に発現した有害事象のうち、未治療患者と比較して既治療患者で発現率が高かったものは、疲労（14.8%及び19.5%）及び頭痛（16.3%及び22.3%）であった[付録 2.7.4-81]。

Confidential

表 2.7.4-89　前治療の有無別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo[§]			
	Treatment Naïve		Treatment Experienced		Treatment Naïve		Treatment Experienced		Treatment Naïve		Treatment Experienced		Treatment Naïve		Treatment Experienced	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	741		292		303		354		1,044		646		105		0	
有害事象あり	521	(70.3)	217	(74.3)	248	(81.8)	301	(85.0)	769	(73.7)	518	(80.2)	72	(68.6)	0	
有害事象なし	220	(29.7)	75	(25.7)	55	(18.2)	53	(15.0)	275	(26.3)	128	(19.8)	33	(31.4)	0	
副作用[†]	279	(37.7)	135	(46.2)	202	(66.7)	242	(68.4)	481	(46.1)	377	(58.4)	41	(39.0)	0	
重篤な有害事象	15	(2.0)	10	(3.4)	4	(1.3)	13	(3.7)	19	(1.8)	23	(3.6)	3	(2.9)	0	
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.1)	3	(0.5)	0	(0.0)	0	
死亡	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った有害事象[‡]	4	(0.5)	1	(0.3)	3	(1.0)	8	(2.3)	7	(0.7)	9	(1.4)	1	(1.0)	0	
投与中止に至った副作用	3	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.8)	5	(0.5)	3	(0.5)	1	(1.0)	0	
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	0	
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
[†]治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
[‡]治験薬の中止
[§]060試験のプラセボ先行群から成る
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.5.2.4　　腎機能障害

<u>ステージ4又は5の慢性腎臓病（CKD）患者</u>

ISP にはステージ4又は5の CKD 患者は含まれなかったが、海外052試験では、血液透析中の患者を含むステージ4又は5の CKD 患者についても検討した。海外052試験は、透析中ではない eGFR29 mL/min/1.73 m^2以下の患者、並びに血液透析中の患者（腎臓移植待機中の患者を含む）を組み入れたプラセボ対照試験であった。概要を以下に示し、詳細は[2.7.6 項]に記載する。

本試験では、患者を1：1の比で実薬群（MK-5172A を12週間投与）とプラセボ先行群（プラセボ投与後に MK-5172A を12週間投与）にランダムに割り付けた。

発現率が高かった有害事象は、実薬群では頭痛17.1%（19/111例）及び悪心15.3%（17/111例）並びにプラセボ先行群では頭痛16.8%（19/113例）、悪心15.9%（18/113例）、浮動性めまい15.9%（18/113例）、疲労15.0%（17/113例）、下痢13.3%（15/113例）及び不眠症10.6%（12/113例）であった。実薬群とプラセボ先行群で、有害事象（75.7%及び84.1%）、副作用（34.2%及び34.5%）、重篤な有害事象（14%及び17%）の発現率が類似していた。実薬群では重篤な副作用及び治験中止に至った有害事象は認められなかったが、プラセボ先行群では重篤な副作用が1例及び治験中止に至った有害事象が5例（うち3例は治験薬の副作用）に認められた。治療期及び経過観察期に5例（実薬群：1例及びプラセボ先行群：4例）の死亡があったが、いずれも潜在的な心血管疾患によるものと考えられた。海外052試験の結果、腎機能障害のある HCV 感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与した際の忍容性は良好であった。以下に簡単な叙述を記載する。

1)　実薬群

- AN607050：心停止

66歳、女性。2型糖尿病、高コレステロール血症及び高血圧の病歴あり。患者は10週間の治験薬の投与を完了した。投与開始85日目（経過観察期中）、患者は予定されていた来院日に受診しなかった。投与開始84日目、透析から帰宅後、自宅のバスルームで意識消失及び無反応の状態で倒れているのを家族に発見された。救急車で病院へ運ばれたが意識は戻らず、そのまま入院となった。投与開始97日目、生命維持装置が外され患者は死亡した。治験責任医師等は本事象（心停止）の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

2)　プラセボ先行群

- AN607037：死亡

48歳、男性。2型糖尿病、ニューロパチー、網膜症、高血圧及び冠動脈閉塞の病歴あり。患者は12週間の治験薬の投与を完了した。投与開始100日目（経過観察期中）に透析が予定されていたが患者は来院しなかった。病院スタッフが電話をしたが繋がらなかったため警察に連絡したところ、投与開始99日目に自宅で死亡しているのを警察に発見されていた。検視は実施されなかった。死因は不明とされた。本事象（死亡）について追加情報は得られていない。治験責任医師等は本事象（死亡）の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

Confidential

- AN607726：出血性ショック

58歳、女性。2002年に2回心筋梗塞を発症。投与開始8週目、患者は心筋梗塞のため治験薬の投与を中止した。投与開始190日目（経過観察期）、患者は入院し手術を受けたが、術後に出血性ショックを発現し死亡した。治験責任医師等は本事象（出血性ショック）の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN607712：大動脈瘤

67歳、男性。高血圧、脂質異常、心不整脈及び脳卒中の病歴あり。投与開始44日目、患者は胸痛のため救急で受診した。臨床検査の結果、心筋梗塞を示すトロポニン上昇が認められた。また、心電図及び CT 検査の結果、心房細動及び胸部大動脈瘤が認められた。患者は入院し心臓カテーテル検査を受けた。投与開始56日目、患者は治験薬の投与を中止した。投与開始65日目、患者は心房細動及び動脈瘤の手術を受けたが、翌日（投与開始66日目）に死亡した。治験責任医師等は本事象（大動脈瘤）の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

- AN607452：肺炎

56歳、男性。2型糖尿病及び高血圧の病歴あり。投与開始90日目、患者は軽度の息切れ及びめまいを伴う悪心、嘔吐、高血糖、虚弱のため救急で受診した。血糖値は400 mg/dL、吐血を認めた。検査の結果、肺炎が疑われた。血糖値は改善したが、肺炎の症状は悪化。多臓器不全を伴う敗血性ショックのため死亡した。検査の結果、肺炎桿菌陽性であった。治験責任医師等は本事象（肺炎）の程度を重度、転帰を未回復、治験薬との因果関係なしと判断した。

2.7.4.5.3　外因性要因

2.7.4.5.3.1　食事の影響

<u>058試験パート1及びパート2：</u>

食事の有無別の有害事象の要約を[表 2.7.4-90]に示す。治療期及び経過観察期4週の5%以上に発現した有害事象を[付録 2.7.4-82]に示す。

食事あり及び食事なしの患者数で差があるため厳密な比較はできないが、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で、有害事象の発現率は、食事なしで75.0%（6/8例）、食事ありで65.4%（164/250例）と大きな差はなかった。また、日本人の健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（MK-5172-078試験）で、グラゾプレビル及びエルバスビルに対する食事の影響を検討したところ、食事による薬物動態への影響の程度（AUC は1.5倍、C_{max} は1.8倍）は臨床的に意味のあるものではなかった[2.7.1.2.3.6項]。

Confidential

表 2.7.4-90　食事の有無別の有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks§				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	Without Meal		With Meal		Without Meal		With Meal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	8		250		3		71	
有害事象あり	6	(75.0)	164	(65.6)	2	(66.7)	48	(67.6)
有害事象なし	2	(25.0)	86	(34.4)	1	(33.3)	23	(32.4)
副作用†	5	(62.5)	62	(24.8)	2	(66.7)	12	(16.9)
重篤な有害事象	1	(12.5)	11	(4.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
重篤な副作用	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.4)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§パート1のグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群とパート2の実薬群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

ISP：

ISP に含まれるすべての試験では、食事に関係なく投与したため、食事の影響は評価していない。

2.7.4.5.3.2　リバビリンとの併用

貧血や発疹などの有害事象とリバビリンの関連性は良く知られている。評価資料である058試験ではリバビリンを併用投与した患者は含まれていないが、参考情報として、ISP のリバビリン非併用とリバビリン併用の有害事象の発現状況及び臨床検査値異常を比較した。有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象及び副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象及び副作用の発現率、並びに器官別大分類ごとの有害事象（いずれかの群で10%以上の発現）を[表 2.7.4-34]及び[表 2.7.4-36]に示す。また、ISP で、リバビリン非併用とリバビリン併用の臨床検査値の解析を要約し、[2.7.4.3.2 項]に示す。

有害事象の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群（71.4%）と比較して、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群（83.6%）で増加していた。同様に、副作用の発現率は、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群（40.1%）と比較して、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群（67.6%）で増加していた。リバビリンの併用により、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が増加したが、死亡の発現率に違いはなかった。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン併用）群で、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg（リバビリン非併用）群より発現率が5%以上高かった有害事象は、疲労（28.5%及び

Confidential

16.2%）、悪心（15.2%及び7.9%）、無力症（11.3%及び5.7%）、不眠症（10.8%及び4.1%）、そう痒症（10.7%及び2.4%）、偶発的過量投与（9.6%及び1.9%）、貧血（9.1%及び0.2%）、発疹（7.9%及び1.1%）及び呼吸困難（7.6%及び1.1%）であった。

臨床検査値では、ヘモグロビン値が「8.5 g/dL から10.0 g/dL 未満」へ減少した患者の割合は、リバビリン併用で9.1%であったが、リバビリン非併用では0.5%であった。ヘモグロビン値が「8.5 g/dL 未満」へ減少した患者の割合は、リバビリン併用で0.9%であったが、リバビリン非併用では0.0%であった。また、Grade 3の総ビリルビン上昇の発現率は、リバビリン併用で5.6%であったが、リバビリン非併用では0.3%であった。Grade 4の総ビリルビン上昇の発現率は、リバビリン併用で0.3%であったが、リバビリン非併用では0.0%であった。

2.7.4.5.3.3　薬物相互作用

<u>058試験</u>

強力及び中程度の CYP3A 阻害薬の定義を[付録 2.7.4-83][付録 2.7.4-84]に示す。

グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した058試験で、併用薬として強力及び中程度の CYP3A 阻害薬を服用した患者は、それぞれ325例中8例（2.5%）及び325例中8例（2.5%）であった。また、OCPs（経口避妊薬）、テノホビル、スタチン（アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン及びフルバスタチン）を併用投与した患者はいなかった。症例数に限界があるため、併用薬に関する部分集団での安全性解析は実施しなかったが、強力及び中程度の CYP3A 阻害薬を服用した患者に、薬物相互作用と明確な関連があると思われる重篤な副作用は認められなかった。

薬物相互作用試験については、[2.7.2 3.4 項]に示す。

<u>ISP</u>

強力及び中程度の CYP3A 阻害薬の定義を[付録 2.7.4-85][付録 2.7.4-86]に示す。

グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与（リバビリン併用又は非併用）した ISP の患者で、併用薬として強力及び中程度の CYP3A 阻害薬を服用した患者は、それぞれ1690例中9例及び1690例中35例であった。症例数が少ないため、データの解釈に制限はあるが、強力及び中程度の CYP3A 阻害薬を服用しなかった患者と比較して、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った副作用の発現に明らかな違いはなかった[付録 2.7.4-87] [付録 2.7.4-88]。

ISP の女性患者652例中35例が併用薬として OCPs を服用した。症例数が少ないためデータの解釈に制限はあるが、経口避妊薬を服用しなかった患者と比較して、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現に明らかな違いはなかった[付録 2.7.4-89]。

1,690例中232例が、併用薬としてテノホビルを連続7日間服用した。テノホビルを服用しなかった患者と比較して、テノホビルを服用した患者で有害事象及び副作用の発現がわずかに低かった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現に明らかな違いは認められなかった[付録 2.7.4-90]。

1,690例中34例が、併用薬としてスタチン（アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン及びフルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン）を連続7日間服用した。

Confidential

服用していない患者と比較して、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った副作用の発現に明らかな違いはなかった[付録 2.7.4-91]。

1,690例中39例が併用薬としてメサドンを、13例がブプレノルフィンを服用した（058試験ではメサドン及びブプレノルフィンは併用禁止薬である）。症例数が少ないため解釈に限界があるが、これらの併用薬を服用していない患者と比較して、有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った副作用の発現に明らかな違いはなかった[付録 2.7.4-92] [付録 2.7.4-93]。

2.7.4.5.4　グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態

<u>058試験</u>

グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態が治験薬の安全性に及ぼす影響について検討した。058試験のパート1とパート2の非肝硬変患者及び肝硬変患者の併合データを使用した。

グラゾプレビルとエルバスビルの AUC の四分位別に（最低四分位には AUC 値が最低値の患者が含まれる。最高四分位には AUC 値が最高値の患者が含まれる。）有害事象の要約を[表 2.7.4-91]及び[表 2.7.4-92]に示す。有害事象、副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率に明確な違いはなかった。

なお、グラゾプレビルの最高四分位の AUC 幾何平均値は、グラゾプレビルを100 mg 投与した時の約2.2倍である。また、エルバスビルの最高四分位の AUC 幾何平均値は、エルバスビルを50 mg 投与した時の約1.7倍である。

Confidential

表 2.7.4-91　グラゾプレビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks§							
	1st Quartile		2nd Quartile		3rd Quartile		4th Quartile	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	74		73		73		73	
有害事象あり	50	(67.6)	54	(74.0)	39	(53.4)	55	(75.3)
有害事象なし	24	(32.4)	19	(26.0)	34	(46.6)	18	(24.7)
副作用†	14	(18.9)	25	(34.2)	13	(17.8)	28	(38.4)
重篤な有害事象	0	(0.0)	4	(5.5)	4	(5.5)	4	(5.5)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§パート1のグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群、パート2の実薬群及び肝硬変群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

表 2.7.4-92　エルバスビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ
（治療期及び経過観察期 4 週）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks§							
	1st Quartile		2nd Quartile		3rd Quartile		4th Quartile	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	74		73		73		73	
有害事象あり	51	(68.9)	44	(60.3)	53	(72.6)	50	(68.5)
有害事象なし	23	(31.1)	29	(39.7)	20	(27.4)	23	(31.5)
副作用†	19	(25.7)	16	(21.9)	25	(34.2)	20	(27.4)
重篤な有害事象	5	(6.8)	2	(2.7)	2	(2.7)	3	(4.1)
重篤な副作用	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
§パート1のグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群、パート2の実薬群及び肝硬変群の併合データ

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

ISP

グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC の四分位別に（最低四分位には AUC 値が最低値の患者が含まれる。最高四分位には AUC 値が最高値の患者が含まれる。）、有害事象の要約を[表 2.7.4-93]及び[表 2.7.4-94]に示す。有害事象、副作用、重篤な有害事象及び副作用、死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率に明確な違いはなかった。

なお、グラゾプレビルの最高四分位の AUC 幾何平均値は、グラゾプレビルを100 mg 投与した時の約2.6倍である。また、エルバスビルの最高四分位の AUC 幾何平均値は、エルバスビルを50 mg 投与した時の約1.6倍である。

Confidential

表 2.7.4-93　グラゾプレビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg										GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV									
	GZR AUC 1st Quartile		GZR AUC 2nd Quartile		GZR AUC 3rd Quartile		GZR AUC 4th Quartile		Unknown		GZR AUC 1st Quartile		GZR AUC 2nd Quartile		GZR AUC 3rd Quartile		GZR AUC 4th Quartile		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	266		258		249		255		5		155		162		171		166		3	
有害事象あり	188	(70.7)	183	(70.9)	173	(69.5)	189	(74.1)	5	(100.0)	125	(80.6)	130	(80.2)	153	(89.5)	140	(84.3)	1	(33.3)
有害事象なし	78	(29.3)	75	(29.1)	76	(30.5)	66	(25.9)	0	(0.0)	30	(19.4)	32	(19.8)	18	(10.5)	26	(15.7)	2	(66.7)
副作用†	110	(41.4)	102	(39.5)	99	(39.8)	101	(39.6)	2	(40.0)	100	(64.5)	112	(69.1)	125	(73.1)	107	(64.5)	0	(0.0)
重篤な有害事象	4	(1.5)	10	(3.9)	3	(1.2)	8	(3.1)	0	(0.0)	2	(1.3)	5	(3.1)	5	(2.9)	5	(3.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(20.0)	1	(0.6)	2	(1.2)	5	(2.9)	2	(1.2)	1	(33.3)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-93　グラゾプレビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV									
	GZR AUC 1st Quartile		GZR AUC 2nd Quartile		GZR AUC 3rd Quartile		GZR AUC 4th Quartile		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	421		420		420		421		8	
有害事象あり	313	(74.3)	313	(74.5)	326	(77.6)	329	(78.1)	6	(75.0)
有害事象なし	108	(25.7)	107	(25.5)	94	(22.4)	92	(21.9)	2	(25.0)
副作用†	210	(49.9)	214	(51.0)	224	(53.3)	208	(49.4)	2	(25.0)
重篤な有害事象	6	(1.4)	15	(3.6)	8	(1.9)	13	(3.1)	0	(0.0)
重篤な副作用	1	(0.2)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	1	(0.2)	2	(0.5)	7	(1.7)	4	(1.0)	2	(25.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(1.2)	1	(0.2)	1	(12.5)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

表 2.7.4-94　エルバスビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg										GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV									
	EBR AUC 1st Quartile		EBR AUC 2nd Quartile		EBR AUC 3rd Quartile		EBR AUC 4th Quartile		Unknown		EBR AUC 1st Quartile		EBR AUC 2nd Quartile		EBR AUC 3rd Quartile		EBR AUC 4th Quartile		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	215		256		272		285		5		206		164		148		136		3	
有害事象あり	154	(71.6)	179	(69.9)	189	(69.5)	211	(74.0)	5	(100.0)	166	(80.6)	137	(83.5)	126	(85.1)	119	(87.5)	1	(33.3)
有害事象なし	61	(28.4)	77	(30.1)	83	(30.5)	74	(26.0)	0	(0.0)	40	(19.4)	27	(16.5)	22	(14.9)	17	(12.5)	2	(66.7)
副作用†	92	(42.8)	100	(39.1)	107	(39.3)	113	(39.6)	2	(40.0)	141	(68.4)	106	(64.6)	102	(68.9)	95	(69.9)	0	(0.0)
重篤な有害事象	6	(2.8)	7	(2.7)	7	(2.6)	5	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.5)	4	(2.4)	5	(3.4)	5	(3.7)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(20.0)	3	(1.5)	3	(1.8)	2	(1.4)	2	(1.5)	1	(33.3)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(20.0)	2	(1.0)	1	(0.6)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-94　エルバスビル AUC の四分位別の有害事象の要約（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV									
	EBR AUC 1st Quartile		EBR AUC 2nd Quartile		EBR AUC 3rd Quartile		EBR AUC 4th Quartile		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	421		420		420		421		8	
有害事象あり	320	(76.0)	316	(75.2)	315	(75.0)	330	(78.4)	6	(75.0)
有害事象なし	101	(24.0)	104	(24.8)	105	(25.0)	91	(21.6)	2	(25.0)
副作用†	233	(55.3)	206	(49.0)	209	(49.8)	208	(49.4)	2	(25.0)
重篤な有害事象	9	(2.1)	11	(2.6)	12	(2.9)	10	(2.4)	0	(0.0)
重篤な副作用	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象‡	3	(0.7)	4	(1.0)	3	(0.7)	4	(1.0)	2	(25.0)
投与中止に至った副作用	2	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.7)	1	(0.2)	1	(12.5)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

EBR=エルバスビル；GZR=グラゾプレビル；RBV=リバビリン
†治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象
‡治験薬の中止
GZR 100 mg with EBR 50 mg：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 単剤併用投与と MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）投与を含む
ISP は、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg を単剤併用投与又は MK-5172A を服用した患者から構成される：035、047、048、058（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 投与群のみ）、059（グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群のみ）、060（実薬群のみ）、061及び068試験（12及び16週群）

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

グラゾプレビルとエルバスビルを併用した生殖発生毒性試験は実施されていないが、それぞれ単剤での動物試験（ラット及びウサギ）では、臨床用量におけるヒト曝露量よりも高い曝露量でも、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった[2.6.6 項]。また、グラゾプレビル及びエルバスビルがヒト乳汁中へ移行するかは不明であるが、動物実験（ラット）では、乳汁への移行が認められている[2.6.6 項]

058試験及び ISP に含まれる試験では、妊婦、妊娠の可能性のある女性及び授乳婦は組入れ対象としていない。058試験では妊娠の報告はない。一方で、ISP では女性患者から3件（治療期間中：2件、スクリーニング期間中投与前：1件）、男性患者の女性パートナーから2件の妊娠が報告された。治療期間中に妊娠した女性患者2例のうち、1例については妊娠の転帰は未報告であるが、もう1例については患者が人工流産を選択したとの報告があった。男性患者の女性パートナーの2例のうち1例については、妊娠の転帰が未報告であるが、もう1例は健康児を出産した。詳細は各試験の治験総括報告書に記載する[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.3: 5172P038] [資料5.3.5.2.4: 5172P039]。

2.7.4.5.6　過量投与

058試験では、過量投与は規定された1日の服用量を超えた用量（各ボトルから1錠を超えた錠数を服用した場合）と定義した。過量投与がパート1で3例、パート2で6例報告された[付録 2.7.4-26] [付録 2.7.4-27]。過量投与に伴う有害事象は認められなかった。

ISP では、過量投与は、規定されたグラゾプレビル又はエルバスビルの1日の服用量を超えた用量と定義する。ISP 全体（プラセボ群を除く）の4.8%（81/1,690例）に過量投与が認められた。これらの患者に、過量投与に伴う有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.7　薬物乱用

058試験及び ISP で薬物乱用の報告はなかった。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

058試験及び ISP で、離脱症状又は反跳現象を示唆する有害事象は報告されていない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本項目に該当する試験は実施しなかった。なお、058試験及び ISP に含まれる試験ともこれらの安全性情報は得られなかった。

2.7.4.6　市販後データ

グラゾプレビル及びエルバスビルの配合剤は2016年1月19日にカナダで最初に承認され、2016年7月末現在、5つの国と地域［カナダ、米国、欧州連合（EU）、スイス及びイスラエル］で承認

Confidential

されているが、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）は発行されていない。

2.7.4.7　結論

- GT1の日本人C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者に対するグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mg 1日1回12週間併用投与は概して安全であり、忍容性は良好であった。
- 国内058試験において、大多数の患者がグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの1日1回12週間併用投与を完了し、有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は1.3%（3/227例）のみであった。
- 国内058試験で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であったが、プラセボ先行群と同程度の発現率であった。
- 国内058試験で、遅発性ALT/AST増加の母数の基準に該当した患者（実薬群：222例、肝硬変群：34例）のうち、遅発性ALT/AST増加を発現した患者の割合は、実薬群で1.8%（4例）及び肝硬変群で5.9%（2例）であった。また、ISPの1,690例のうち0.8%（13例）が遅発性ALT/AST増加を発現した。
- 遅発性ALT/AST増加は、概して治療期8週時に発現し、一過性であった。国内058試験では、6例中5例で治療継続中に、残り1例は治験薬投与中止後に回復した。
- グラゾプレビルの薬物動態と遅発性ALT/AST増加リスクの予測を、主に非日本人患者のデータを用いた薬物動態－安全性モデルで検討した。その結果、日本人HCV感染患者におけるグラゾプレビル100 mg 1日1回投与時の血漿中曝露量での遅発性ALT/AST増加の発現率は5%以下と予測された。関連するすべての内因性要因及び外因性要因（グラゾプレビルの薬物動態を増加させるすべての要因）を有する患者でも、遅発性ALT/AST増加の発現率は5%以下と予測された。
- 国内058試験では、臨床検査に関するECIは、実薬群の3.5%（8/227例）及び肝硬変群の8.6%（3/35例）に認められた。臨床検査に関するECIは全例回復した。
- 性別、年齢、BMI、肝硬変の有無、前治療の有無及び反応性並びに食事の有無などの背景因子により、グラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの1日1回12週間併用投与の安全性プロファイルに違いはみられなかった。
- 海外臨床試験（052試験）の結果から、腎機能障害のあるHCV感染患者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回12週間投与した際の忍容性は良好であり、透析の有無にかかわらず、腎機能障害のあるHCV 感染患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルの用量調節は必要ないと考えられた。
- 海外臨床試験の結果から、HIV/HCV重複感染患者にMK-5172Aを1日1回12週間投与した際の全般的な安全性プロファイルは、HCV単独感染患者と概して類似していた。

Confidential

2.7.4.8　付録

Confidential

付録 2.7.4-1　ISP に含まれる各試験の ECI の定義

試験	ECI の定義
035試験	• 治験実施計画書で定義した治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの • ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ） • ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ） • ALP が基準値上限の3倍を超える場合（初回のみ） • HIV-1 RNA 量が200コピー／mL 以上（パート B の ArmB12～B13のみ）
047試験	• 治験実施計画書で定義した治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの • ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ） • ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ） • ALP が基準値上限の3倍を超える場合（初回のみ）
048試験	• 治験実施計画書で定義した治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの • ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（治療非奏効でない場合） • ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（治療非奏効でない場合） • ALP が基準値上限の3倍を超える場合（治療非奏効でない場合）
059試験	• 治験実施計画書で定義した治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効ではない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALP が基準値上限の3倍を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、総ビリルビン値がベースライン値の2倍を超えかつ治験薬投与開始時の値の3倍を超える場合（初回のみ）で、治験責任医師等により肝臓と関連すると判断される場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、INR がベースライン値の2倍かつ2.3を超える場合で（初回のみ）、治験責任医師等により肝臓と関連すると判断される場合
060試験 061試験 068試験	• 治験実施計画書で定義した治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALP が基準値上限の3倍を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合
052試験	• 治験実施計画書で定義した治験薬の過量投与のうち、臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALT 又は AST が500 IU/L を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALT 又は AST がベースライン値の3倍を超えかつ100 IU/L を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合 • 投与開始から投与終了後14日目までの期間で、ALP が基準値上限の3倍を超える場合（初回のみ）、ただし治療非奏効でない場合

Confidential

付録 2.7.4-2　有害事象及び副作用の要約（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		31		62	
with one or more adverse events	23	(74.2)	23	(74.2)	46	(74.2)
with no adverse event	8	(25.8)	8	(25.8)	16	(25.8)
with drug-related† adverse events	10	(32.3)	9	(29.0)	19	(30.6)
with serious adverse events	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-3　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		31		62	
with one or more adverse events	23	(74.2)	23	(74.2)	46	(74.2)
with no adverse events	8	(25.8)	8	(25.8)	16	(25.8)
Blood and lymphatic system disorders	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Leukopenia	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Neutropenia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Neutrophilia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Cardiac disorders	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
Acute coronary syndrome	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Angina pectoris	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Atrioventricular block second degree	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Ear and labyrinth disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Vertigo	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Eye disorders	4	(12.9)	1	(3.2)	5	(8.1)
Blepharitis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Conjunctival haemorrhage	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
Dry eye	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
Gastrointestinal disorders	12	(38.7)	9	(29.0)	21	(33.9)
Abdominal discomfort	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Abdominal distension	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Abdominal pain	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Abdominal pain upper	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
Colitis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Constipation	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Dental caries	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Dental cyst	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Diarrhoea	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Eructation	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Gingival bleeding	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Haematochezia	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Haemorrhoids	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Large intestine polyp	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)

Confidential

付録 2.7.4-3　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	12	(38.7)	9	(29.0)	21	(33.9)
Nausea	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Periodontal disease	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Stomatitis	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Vomiting	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
General disorders and administration site conditions	5	(16.1)	2	(6.5)	7	(11.3)
Fatigue	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Malaise	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Oedema peripheral	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Pyrexia	3	(9.7)	1	(3.2)	4	(6.5)
Infections and infestations	9	(29.0)	14	(45.2)	23	(37.1)
Cystitis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Enteritis infectious	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Gastroenteritis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Nasopharyngitis	8	(25.8)	11	(35.5)	19	(30.6)
Periodontitis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Upper respiratory tract infection	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Injury, poisoning and procedural complications	4	(12.9)	2	(6.5)	6	(9.7)
Accidental overdose	1	(3.2)	2	(6.5)	3	(4.8)
Ligament sprain	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
Vaccination complication	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Investigations	5	(16.1)	6	(19.4)	11	(17.7)
Alanine aminotransferase increased	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Blood urine present	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Lipase increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Low density lipoprotein increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)

Confidential

付録 2.7.4-3　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	5	(16.1)	6	(19.4)	11	(17.7)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Occult blood positive	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
White blood cell count decreased	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
White blood cell count increased	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Metabolism and nutrition disorders	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
Hypertriglyceridaemia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Hypoglycaemia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
Arthralgia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Arthritis	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Intervertebral disc protrusion	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Musculoskeletal pain	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Myalgia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Pain in extremity	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Adenocarcinoma of colon	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Nervous system disorders	8	(25.8)	3	(9.7)	11	(17.7)
Headache	5	(16.1)	3	(9.7)	8	(12.9)
Hypoaesthesia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Migraine	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Somnolence	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Reproductive system and breast disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Dysmenorrhoea	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
Allergic bronchitis	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Cough	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)

Confidential

付録 2.7.4-3　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
Dysphonia	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Haemoptysis	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Oropharyngeal pain	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Rhinorrhoea	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(3.2)	2	(6.5)	3	(4.8)
Dermatitis contact	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Rash	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Skin fissures	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Vascular disorders	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Hypertension	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-4　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	227		74		301	
with one or more adverse events	147	(64.8)	50	(67.6)	197	(65.4)
with no adverse events	80	(35.2)	24	(32.4)	104	(34.6)
Blood and lymphatic system disorders	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)
Anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Neutropenia	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Cardiac disorders	7	(3.1)	1	(1.4)	8	(2.7)
Arrhythmia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Atrial fibrillation	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cardiac sarcoidosis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Palpitations	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Supraventricular extrasystoles	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Ear and labyrinth disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eustachian tube dysfunction	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eye disorders	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
Age-related macular degeneration	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Asthenopia	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cataract	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Conjunctival haemorrhage	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dry eye	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eye inflammation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Glaucoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Iritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Meibomianitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vitreous floaters	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	37	(16.3)	21	(28.4)	58	(19.3)
Abdominal discomfort	6	(2.6)	1	(1.4)	7	(2.3)
Abdominal pain	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Abdominal pain upper	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
Cheilitis	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Constipation	8	(3.5)	3	(4.1)	11	(3.7)

Confidential

付録 2.7.4-4　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	37	(16.3)	21	(28.4)	58	(19.3)
Dental caries	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
Diarrhoea	11	(4.8)	2	(2.7)	13	(4.3)
Dry mouth	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Dyspepsia	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Faeces soft	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Gastritis	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Gingival bleeding	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Gingival pain	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Glossitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemorrhagic erosive gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Inguinal hernia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Large intestine polyp	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lip dry	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lip swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nausea	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
Paraesthesia oral	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Stomatitis	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Toothache	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.7)
Vomiting	3	(1.3)	3	(4.1)	6	(2.0)
General disorders and administration site conditions	18	(7.9)	6	(8.1)	24	(8.0)
Chest discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Chest pain	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.7)
Chills	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Device dislocation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Fatigue	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Feeling abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Malaise	7	(3.1)	3	(4.1)	10	(3.3)
Oedema peripheral	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Pyrexia	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
Hepatobiliary disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cholelithiasis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Immune system disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Allergy to arthropod bite	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Infections and infestations	52	(22.9)	18	(24.3)	70	(23.3)

Confidential

付録 2.7.4-4　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	52	(22.9)	18	(24.3)	70	(23.3)
Bronchitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cellulitis	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Cystitis	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
Gastroenteritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Genital herpes	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gingivitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Infectious colitis	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Nasopharyngitis	34	(15.0)	12	(16.2)	46	(15.3)
Oral herpes	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Otitis externa	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Periodontitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pharyngitis	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
Pneumonia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sinusitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Upper respiratory tract infection	5	(2.2)	2	(2.7)	7	(2.3)
Urinary tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	12	(5.3)	3	(4.1)	15	(5.0)
Accidental overdose	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)
Arthropod bite	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Arthropod sting	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Contusion	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Ligament sprain	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Patella fracture	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Tendon rupture	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Investigations	25	(11.0)	10	(13.5)	35	(11.6)
Alanine aminotransferase increased	13	(5.7)	1	(1.4)	14	(4.7)
Amylase increased	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Aspartate aminotransferase increased	11	(4.8)	2	(2.7)	13	(4.3)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Blood bilirubin increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood creatine phosphokinase increased	6	(2.6)	4	(5.4)	10	(3.3)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

付録 2.7.4-4　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	25	(11.0)	10	(13.5)	35	(11.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Blood potassium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood potassium increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood urea increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood uric acid increased	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Blood urine present	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Haemoglobin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lipase increased	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
Platelet count decreased	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Prothrombin time prolonged	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
White blood cell count increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
Decreased appetite	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Hyperlipidaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21	(9.3)	7	(9.5)	28	(9.3)
Arthralgia	7	(3.1)	0	(0.0)	7	(2.3)
Arthritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Back pain	3	(1.3)	3	(4.1)	6	(2.0)
Muscle spasms	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Myalgia	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Neck pain	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Pain in extremity	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
Plantar fasciitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Synovial cyst	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Benign anorectal neoplasm	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hepatocellular carcinoma	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Renal cell carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

付録 2.7.4-4　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	22	(9.7)	4	(5.4)	26	(8.6)
Cerebral infarction	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dizziness	5	(2.2)	2	(2.7)	7	(2.3)
Dizziness postural	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dysgeusia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Epilepsy	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
Intercostal neuralgia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Migraine	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sciatica	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Somnolence	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders	4	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.3)
Insomnia	4	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.3)
Renal and urinary disorders	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dysuria	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Proteinuria	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Reproductive system and breast disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Genital haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14	(6.2)	3	(4.1)	17	(5.6)
Asthma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Cough	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
Epistaxis	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Oropharyngeal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oropharyngeal pain	4	(1.8)	2	(2.7)	6	(2.0)
Rhinitis allergic	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rhinorrhoea	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Upper respiratory tract inflammation	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19	(8.4)	6	(8.1)	25	(8.3)
Acne	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Alopecia	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Dermatitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dermatitis allergic	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

付録 2.7.4-4　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19	(8.4)	6	(8.1)	25	(8.3)
Dry skin	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eczema	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)
Eczema asteatotic	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemorrhage subcutaneous	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nail disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pustular psoriasis	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Rash	9	(4.0)	1	(1.4)	10	(3.3)
Skin exfoliation	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Urticaria	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Vitiligo	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vascular disorders	6	(2.6)	1	(1.4)	7	(2.3)
Haematoma	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypertension	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-5　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
Subjects in population	35	
with one or more adverse events	28	(80.0)
with no adverse events	7	(20.0)
Blood and lymphatic system disorders	2	(5.7)
Anaemia	2	(5.7)
Ear and labyrinth disorders	2	(5.7)
Ear discomfort	1	(2.9)
Tinnitus	1	(2.9)
Vertigo	1	(2.9)
Eye disorders	1	(2.9)
Conjunctival haemorrhage	1	(2.9)
Gastrointestinal disorders	10	(28.6)
Abdominal discomfort	1	(2.9)
Cheilitis	1	(2.9)
Constipation	3	(8.6)
Diarrhoea	3	(8.6)
Enterocolitis	1	(2.9)
Nausea	1	(2.9)
Stomatitis	1	(2.9)
Vomiting	1	(2.9)
General disorders and administration site conditions	3	(8.6)
Malaise	2	(5.7)
Pyrexia	1	(2.9)
Immune system disorders	1	(2.9)
Allergy to arthropod sting	1	(2.9)
Infections and infestations	9	(25.7)
Cystitis	1	(2.9)
Nasopharyngitis	5	(14.3)
Oral herpes	1	(2.9)
Pharyngitis	1	(2.9)
Sinusitis	1	(2.9)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(5.7)
Laceration	1	(2.9)
Ligament sprain	1	(2.9)

Confidential

付録 2.7.4-5　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(5.7)
Tooth fracture	1	(2.9)
Investigations	8	(22.9)
Alanine aminotransferase increased	5	(14.3)
Aspartate aminotransferase increased	5	(14.3)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(2.9)
Blood glucose increased	1	(2.9)
Blood pressure increased	1	(2.9)
Blood urine present	1	(2.9)
Protein urine present	1	(2.9)
Metabolism and nutrition disorders	1	(2.9)
Decreased appetite	1	(2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(8.6)
Back pain	1	(2.9)
Musculoskeletal chest pain	1	(2.9)
Musculoskeletal pain	1	(2.9)
Musculoskeletal stiffness	1	(2.9)
Neck pain	1	(2.9)
Pain in extremity	1	(2.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(2.9)
Haemangioma of liver	1	(2.9)
Nervous system disorders	3	(8.6)
Dizziness	1	(2.9)
Headache	2	(5.7)
Psychiatric disorders	1	(2.9)
Insomnia	1	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(8.6)
Cough	1	(2.9)
Epistaxis	1	(2.9)
Oropharyngeal discomfort	1	(2.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(17.1)
Alopecia	1	(2.9)
Dermatitis allergic	1	(2.9)

Confidential

付録 2.7.4-5　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(17.1)
Eczema	1	(2.9)
Haemorrhage subcutaneous	1	(2.9)
Rash	3	(8.6)
Vascular disorders	1	(2.9)
Hypertension	1	(2.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-6　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		31		62	
with one or more drug-related adverse events	10	(32.3)	9	(29.0)	19	(30.6)
with no drug-related adverse events	21	(67.7)	22	(71.0)	43	(69.4)
Blood and lymphatic system disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Neutropenia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Gastrointestinal disorders	3	(9.7)	3	(9.7)	6	(9.7)
Abdominal pain upper	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Constipation	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Diarrhoea	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Nausea	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Stomatitis	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
General disorders and administration site conditions	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
Fatigue	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
Pyrexia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Infections and infestations	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Nasopharyngitis	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Investigations	2	(6.5)	4	(12.9)	6	(9.7)
Alanine aminotransferase increased	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Lipase increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Low density lipoprotein increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
White blood cell count decreased	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Metabolism and nutrition disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Hypertriglyceridaemia	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Nervous system disorders	4	(12.9)	3	(9.7)	7	(11.3)

Confidential

付録 2.7.4-6　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	4	(12.9)	3	(9.7)	7	(11.3)
Headache	4	(12.9)	3	(9.7)	7	(11.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-7　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	227		74		301	
with one or more drug-related adverse events	58	(25.6)	14	(18.9)	72	(23.9)
with no drug-related adverse events	169	(74.4)	60	(81.1)	229	(76.1)
Blood and lymphatic system disorders	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Neutropenia	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cardiac disorders	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Atrial fibrillation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Eye disorders	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Asthenopia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Vitreous floaters	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	11	(4.8)	5	(6.8)	16	(5.3)
Abdominal discomfort	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
Constipation	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Diarrhoea	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gingival bleeding	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Glossitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lip dry	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nausea	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
Vomiting	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions	7	(3.1)	3	(4.1)	10	(3.3)
Fatigue	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Malaise	4	(1.8)	3	(4.1)	7	(2.3)
Oedema peripheral	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Infections and infestations	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Nasopharyngitis	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Investigations	17	(7.5)	4	(5.4)	21	(7.0)

Confidential

付録 2.7.4-7　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	17	(7.5)	4	(5.4)	21	(7.0)
Alanine aminotransferase increased	12	(5.3)	1	(1.4)	13	(4.3)
Aspartate aminotransferase increased	9	(4.0)	2	(2.7)	11	(3.7)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood potassium increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood uric acid increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Haemoglobin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lipase increased	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Platelet count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Prothrombin time prolonged	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Hyperlipidaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Muscle spasms	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pain in extremity	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Synovial cyst	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
Cerebral infarction	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dizziness	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Dysgeusia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
Migraine	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sciatica	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Somnolence	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Insomnia	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)

Confidential

付録 2.7.4-7　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
Oropharyngeal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Oropharyngeal pain	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
Rhinorrhoea	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	(3.5)	1	(1.4)	9	(3.0)
Alopecia	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
Dry skin	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eczema	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
Nail disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rash	5	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.7)
Vitiligo	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-8　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
Subjects in population	35	
with one or more drug-related adverse events	13	(37.1)
with no drug-related adverse events	22	(62.9)
Blood and lymphatic system disorders	1	(2.9)
Anaemia	1	(2.9)
Gastrointestinal disorders	6	(17.1)
Cheilitis	1	(2.9)
Constipation	2	(5.7)
Diarrhoea	3	(8.6)
Nausea	1	(2.9)
Stomatitis	1	(2.9)
General disorders and administration site conditions	2	(5.7)
Malaise	2	(5.7)
Investigations	6	(17.1)
Alanine aminotransferase increased	5	(14.3)
Aspartate aminotransferase increased	5	(14.3)
Blood pressure increased	1	(2.9)
Metabolism and nutrition disorders	1	(2.9)
Decreased appetite	1	(2.9)
Nervous system disorders	1	(2.9)
Headache	1	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(5.7)
Cough	1	(2.9)
Oropharyngeal discomfort	1	(2.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(2.9)
Alopecia	1	(2.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-9　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）
＜グラゾプレビル 50 mg + エルバスビル 50 mg 群＞

Subjects in population	GZR 50 mg + EBR 50 mg							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Subjects in population	31		31		31		31	
With one or more adverse events	12	(38.7)	1	(3.2)	4	(12.9)	4	(12.9)
With no adverse events	19	(61.3)	30	(96.8)	27	(87.1)	27	(87.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Neutrophilia	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	2	(6.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	5	(16.1)	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)
Abdominal discomfort	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Diarrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
Gingival bleeding	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
General disorders and administration site conditions	3	(9.7)	1	(3.2)	1	(3.2)	0	(0.0)
Fatigue	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	2	(6.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）
＜グラゾプレビル 50 mg + エルバスビル 50 mg 群＞（続き）

Subjects in population	GZR 50 mg + EBR 50 mg							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Infections and infestations	3	(9.7)	1	(3.2)	2	(6.5)	2	(6.5)
Nasopharyngitis	3	(9.7)	0	(0.0)	2	(6.5)	2	(6.5)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(6.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Accidental overdose	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaccination complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Investigations	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(6.5)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
White blood cell count increased	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(3.2)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthralgia	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthritis	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	6	(19.4)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Headache	4	(12.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Somnolence	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysmenorrhoea	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
Allergic bronchitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)

Confidential

付録 2.7.4-9　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）
＜グラゾプレビル 50 mg + エルバスビル 50 mg 群＞（続き）

Subjects in population	GZR 50 mg + EBR 50 mg							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cough	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)

Every subject is counted the very first occurred AE only.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the counts columns meets the incidence criterion in the report title after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-9　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）
＜グラゾプレビル 100 mg + エルバスビル 50 mg 群＞

Subjects in population	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 1							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Subjects in population	31		31		31		31	
With one or more adverse events	10	(32.3)	5	(16.1)	3	(9.7)	5	(16.1)
With no adverse events	21	(67.7)	26	(83.9)	28	(90.3)	26	(83.9)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Cardiac disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Atrioventricular block second degree	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Eye disorders	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blepharitis	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	4	(12.9)	2	(6.5)	0	(0.0)	3	(9.7)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Constipation	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dental cyst	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eructation	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Nausea	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Fatigue	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	2	(6.5)	5	(16.1)	3	(9.7)	3	(9.7)
Gastroenteritis	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）
＜グラゾプレビル 100 mg + エルバスビル 50 mg 群＞（続き）

Subjects in population	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 1							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nasopharyngitis	2	(6.5)	3	(9.7)	2	(6.5)	3	(9.7)
Periodontitis	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Accidental overdose	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	3	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Blood uric acid increased	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Low density lipoprotein increased	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	3	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	3	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
Vascular disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)

Every subject is counted the very first occurred AE only.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the counts columns meets the incidence criterion in the report title after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Subjects in population	227		227		227		227		74		73		73		73	
With one or more adverse events	64	(28.2)	39	(17.2)	27	(11.9)	17	(7.5)	20	(27.0)	13	(17.8)	11	(15.1)	6	(8.2)
With no adverse events	163	(71.8)	188	(82.8)	200	(88.1)	210	(92.5)	54	(73.0)	60	(82.2)	62	(84.9)	67	(91.8)
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.4)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Arrhythmia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac sarcoidosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Supraventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

Confidential

付録 2.7.4-10　　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eustachian tube dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	3	(1.3)	1	(0.4)	5	(2.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Age-related macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenopia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glaucoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Meibomianitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Gastrointestinal disorders	21	(9.3)	4	(1.8)	6	(2.6)	6	(2.6)	8	(10.8)	5	(6.8)	5	(6.8)	3	(4.1)
Abdominal discomfort	4	(1.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Abdominal pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	4	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Diarrhoea	7	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Gingival bleeding	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Glossitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhagic erosive gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
Vomiting	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	10	(4.4)	6	(2.6)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.7)	3	(4.1)	1	(1.4)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chills	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device dislocation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Feeling abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Malaise	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholelithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Allergy to arthropod bite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	10	(4.4)	23	(10.1)	12	(5.3)	7	(3.1)	7	(9.5)	2	(2.7)	4	(5.5)	5	(6.8)
Bronchitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Gastroenteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nasopharyngitis	8	(3.5)	16	(7.0)	8	(3.5)	2	(0.9)	6	(8.1)	1	(1.4)	3	(4.1)	2	(2.7)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
Urinary tract infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	3	(1.3)	3	(1.3)	4	(1.8)	2	(0.9)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
Accidental overdose	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthropod bite	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthropod sting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Patella fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon rupture	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	3	(1.3)	10	(4.4)	6	(2.6)	6	(2.6)	4	(5.4)	4	(5.5)	0	(0.0)	2	(2.7)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(2.2)	6	(2.6)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	3	(1.3)	4	(1.8)	4	(1.8)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(4.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prothrombin time prolonged	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	(3.1)	7	(3.1)	4	(1.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	2	(2.7)	4	(5.5)	1	(1.4)
Arthralgia	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthritis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.7)	0	(0.0)
Muscle spasms	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Musculoskeletal stiffness	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Plantar fasciitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Benign anorectal neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatocellular carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	15	(6.6)	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.8)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)
Cerebral infarction	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Dizziness postural	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dysgeusia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	6	(2.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Intercostal neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(2.2)	2	(0.9)	5	(2.2)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(2.6)	7	(3.1)	3	(1.3)	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(5.5)	1	(1.4)
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	1	(0.4)	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10　　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks								Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk		<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Eczema asteatotic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Rash	4	(1.8)	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	2	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

Every subject is counted the very first occurred AE only.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the counts columns meets the incidence criterion in the report title after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-11　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）

Subjects in population	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Subjects in population	35		35		35		35	
With one or more adverse events	15	(42.9)	6	(17.1)	5	(14.3)	2	(5.7)
With no adverse events	20	(57.1)	29	(82.9)	30	(85.7)	33	(94.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)
Anaemia	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Tinnitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Vertigo	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	6	(17.1)	1	(2.9)	2	(5.7)	1	(2.9)
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Cheilitis	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Diarrhoea	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterocolitis	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Allergy to arthropod sting	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	2	(5.7)	5	(14.3)	1	(2.9)	1	(2.9)
Cystitis	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-11　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nasopharyngitis	2	(5.7)	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)	3	(8.6)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.7)	3	(8.6)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood pressure increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Protein urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Metabolism and nutrition disorders	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Haemangioma of liver	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Nervous system disorders	2	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-11　期間別有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）（続き）

Subjects in population	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks							
	<4wk		4wk-8wk		8wk-12wk		>=12wk	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dizziness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
Headache	2	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(8.6)	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	0	(0.0)	3	(8.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted the very first occurred AE only.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the counts columns meets the incidence criterion in the report title after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-12　　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		31		62	
with one or more serious adverse events	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
with no serious adverse events	29	(93.5)	30	(96.8)	59	(95.2)
Cardiac disorders	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Acute coronary syndrome	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Gastrointestinal disorders	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Haematochezia	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Large intestine polyp	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
Adenocarcinoma of colon	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-13　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）

058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 24 週）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken		Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR	GZR	EBR			
GZR 50 mg + EBR 50 mg													
Trial Number=5172-058, Site Number=0001, Subject ID=110067, Gender=F, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110067	Follow-Up	217	Adenocarcinoma of colon	12 Hours	Moderate	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	4 months 11 days since last dose	
Trial Number=5172-058, Site Number=0028, Subject ID=110127, Gender=F, Race=Asian, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110127	Treatment	34	Acute coronary syndrome	4.47 Months	Moderate	Y	N	N	Interrupted	Interrupted	Resolved	MK-5172 MK-8742	50.00 milligram 50.00 milligram
GZR 100 mg + EBR 50 mg													
Trial Number=5172-058, Site Number=0001, Subject ID=110062, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110062	Follow-Up	94	Large intestine polyp	2 Days	Mild	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	10 days since last dose	
		104	Haematochezia	4 Days	Moderate	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	20 days since last dose	

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	31		834		105		63		60	
with one or more adverse events	17	(54.8)	592	(71.0)	77	(73.3)	52	(82.5)	49	(81.7)
with no adverse events	14	(45.2)	242	(29.0)	28	(26.7)	11	(17.5)	11	(18.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	6	(0.7)	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
Anaemia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypochromic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Increased tendency to bruise	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macrocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Splenomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	0	(0.0)	17	(2.0)	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
Angina pectoris	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Angina unstable	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aortic valve sclerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arrhythmia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	405		106		86		1,690		105	
with one or more adverse events	326	(80.5)	95	(89.6)	79	(91.9)	1,287	(76.2)	72	(68.6)
with no adverse events	79	(19.5)	11	(10.4)	7	(8.1)	403	(23.8)	33	(31.4)
Blood and lymphatic system disorders	40	(9.9)	19	(17.9)	11	(12.8)	80	(4.7)	2	(1.9)
Anaemia	33	(8.1)	17	(16.0)	9	(10.5)	62	(3.7)	0	(0.0)
Haemolytic anaemia	1	(0.2)	2	(1.9)	1	(1.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Hypochromic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Increased tendency to bruise	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(1.9)
Lymphocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Macrocytosis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Splenomegaly	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac disorders	10	(2.5)	5	(4.7)	5	(5.8)	41	(2.4)	5	(4.8)
Angina pectoris	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aortic valve sclerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arrhythmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	1	(1.0)
Atrial fibrillation	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	0	(0.0)	17	(2.0)	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bundle branch block left	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Coronary artery disease	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	0	(0.0)	7	(0.8)	1	(1.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Pericarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Ventricular arrhythmia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)	20	(2.4)	5	(4.8)	2	(3.2)	3	(5.0)
Cerumen impaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear pain	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Meniere's disease	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Motion sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Sudden hearing loss	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	10	(2.5)	5	(4.7)	5	(5.8)	41	(2.4)	5	(4.8)
Atrial flutter	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Bundle branch block left	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiomegaly	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Coronary artery disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Palpitations	7	(1.7)	2	(1.9)	2	(2.3)	21	(1.2)	3	(2.9)
Pericarditis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Ventricular arrhythmia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	7	(1.7)	1	(0.9)	1	(1.2)	39	(2.3)	3	(2.9)
Cerumen impaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ear pain	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.2)	6	(0.4)	1	(1.0)
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Meniere's disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Motion sickness	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Otorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sudden hearing loss	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)	20	(2.4)	5	(4.8)	2	(3.2)	3	(5.0)
Tinnitus	0	(0.0)	8	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Vertigo	0	(0.0)	10	(1.2)	4	(3.8)	1	(1.6)	0	(0.0)
Vertigo positional	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Endocrine disorders	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	0	(0.0)	21	(2.5)	2	(1.9)	1	(1.6)	1	(1.7)
Blepharitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blepharospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Blindness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Eye inflammation	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	7	(1.7)	1	(0.9)	1	(1.2)	39	(2.3)	3	(2.9)
Tinnitus	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.7)	1	(1.0)
Vertigo	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(1.1)	1	(1.0)
Vertigo positional	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Endocrine disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye disorders	13	(3.2)	5	(4.7)	6	(7.0)	49	(2.9)	5	(4.8)
Blepharitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blepharospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Blindness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctival irritation	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diplopia	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(1.0)
Dry eye	3	(0.7)	1	(0.9)	2	(2.3)	11	(0.7)	0	(0.0)
Eye inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	0	(0.0)	21	(2.5)	2	(1.9)	1	(1.6)	1	(1.7)
Eyelid pain	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macular fibrosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macular hole	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Miosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular icterus	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitreous detachment	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	7	(22.6)	230	(27.6)	22	(21.0)	23	(36.5)	23	(38.3)
Abdominal discomfort	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	12	(1.4)	2	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
Abdominal pain	0	(0.0)	25	(3.0)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	13	(3.2)	5	(4.7)	6	(7.0)	49	(2.9)	5	(4.8)
Eyelid pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Macular fibrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Macular hole	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Miosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ocular discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ocular icterus	1	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Photophobia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photopsia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vision blurred	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(1.9)
Visual acuity reduced	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Visual impairment	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vitreous detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	137	(33.8)	39	(36.8)	42	(48.8)	523	(30.9)	28	(26.7)
Abdominal discomfort	4	(1.0)	1	(0.9)	1	(1.2)	14	(0.8)	2	(1.9)
Abdominal distension	6	(1.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	22	(1.3)	2	(1.9)
Abdominal pain	16	(4.0)	3	(2.8)	7	(8.1)	53	(3.1)	3	(2.9)
Abdominal pain lower	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	7	(22.6)	230	(27.6)	22	(21.0)	23	(36.5)	23	(38.3)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	32	(3.8)	2	(1.9)	5	(7.9)	3	(5.0)
Abdominal tenderness	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abnormal faeces	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Anal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Change of bowel habit	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Colitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	0	(0.0)	30	(3.6)	7	(6.7)	2	(3.2)	2	(3.3)
Dental caries	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	2	(6.5)	46	(5.5)	7	(6.7)	8	(12.7)	6	(10.0)
Dry mouth	0	(0.0)	12	(1.4)	0	(0.0)	2	(3.2)	3	(5.0)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyschezia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(3.2)	8	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eructation	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Faeces discoloured	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces hard	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	137	(33.8)	39	(36.8)	42	(48.8)	523	(30.9)	28	(26.7)
Abdominal pain upper	19	(4.7)	1	(0.9)	8	(9.3)	70	(4.1)	3	(2.9)
Abdominal tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Abnormal faeces	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anal fistula	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	4	(1.0)	1	(0.9)	1	(1.2)	7	(0.4)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Change of bowel habit	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cheilitis	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(0.2)	1	(1.0)
Colitis	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Constipation	12	(3.0)	5	(4.7)	4	(4.7)	62	(3.7)	3	(2.9)
Dental caries	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Diarrhoea	21	(5.2)	9	(8.5)	7	(8.1)	106	(6.3)	7	(6.7)
Dry mouth	14	(3.5)	2	(1.9)	4	(4.7)	37	(2.2)	2	(1.9)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dyschezia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dyspepsia	14	(3.5)	7	(6.6)	6	(7.0)	38	(2.2)	1	(1.0)
Dysphagia	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Enteritis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Faeces discoloured	1	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Faeces hard	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	7	(22.6)	230	(27.6)	22	(21.0)	23	(36.5)	23	(38.3)
Faeces pale	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	0	(0.0)	9	(1.1)	2	(1.9)	2	(3.2)	1	(1.7)
Frequent bowel movements	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
Gastric ulcer	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal hypomotility	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	0	(0.0)	7	(0.8)	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(3.3)
Gingival pain	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Haemorrhoids	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia strangulated	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Infrequent bowel movements	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Intestinal haematoma	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Irritable bowel syndrome	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine polyp	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth cyst	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	137	(33.8)	39	(36.8)	42	(48.8)	523	(30.9)	28	(26.7)
Faeces pale	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flatulence	7	(1.7)	2	(1.9)	3	(3.5)	26	(1.5)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Gastric ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Gastritis	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal hypomotility	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal inflammation	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	5	(1.2)	2	(1.9)	4	(4.7)	22	(1.3)	2	(1.9)
Gingival pain	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(1.2)	7	(0.4)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hiatus hernia strangulated	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infrequent bowel movements	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intestinal haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip dry	1	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Mouth cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	7	(22.6)	230	(27.6)	22	(21.0)	23	(36.5)	23	(38.3)
Mouth ulceration	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Nausea	3	(9.7)	71	(8.5)	4	(3.8)	4	(6.3)	13	(21.7)
Odynophagia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Plicated tongue	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Poor dental condition	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radicular cyst	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Salivary hypersecretion	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Teeth brittle	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth impacted	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Umbilical hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varices oesophageal	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	26	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
General disorders and administration site conditions	6	(19.4)	210	(25.2)	26	(24.8)	28	(44.4)	32	(53.3)
Asthenia	2	(6.5)	39	(4.7)	9	(8.6)	9	(14.3)	2	(3.3)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	137	(33.8)	39	(36.8)	42	(48.8)	523	(30.9)	28	(26.7)
Mouth ulceration	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Nausea	55	(13.6)	18	(17.0)	14	(16.3)	182	(10.8)	8	(7.6)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Oral pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Plicated tongue	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Poor dental condition	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Radicular cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Salivary hypersecretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stomatitis	5	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Teeth brittle	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth impacted	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Toothache	3	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	8	(0.5)	1	(1.0)
Umbilical hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Varices oesophageal	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Vomiting	24	(5.9)	9	(8.5)	9	(10.5)	71	(4.2)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	154	(38.0)	49	(46.2)	45	(52.3)	550	(32.5)	23	(21.9)
Asthenia	48	(11.9)	10	(9.4)	14	(16.3)	133	(7.9)	2	(1.9)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	6	(19.4)	210	(25.2)	26	(24.8)	28	(44.4)	32	(53.3)
Chest discomfort	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain	0	(0.0)	9	(1.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chills	1	(3.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(3.2)	1	(1.7)
Crying	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Device occlusion	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Energy increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Fatigue	3	(9.7)	133	(15.9)	17	(16.2)	14	(22.2)	25	(41.7)
Feeling abnormal	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Feeling hot	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Feeling jittery	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthermia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	0	(0.0)	9	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(3.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema peripheral	0	(0.0)	6	(0.7)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	7	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	154	(38.0)	49	(46.2)	45	(52.3)	550	(32.5)	23	(21.9)
Chest discomfort	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(2.3)	7	(0.4)	1	(1.0)
Chest pain	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(0.8)	1	(1.0)
Chills	1	(0.2)	2	(1.9)	3	(3.5)	12	(0.7)	0	(0.0)
Crying	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Energy increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fatigue	103	(25.4)	32	(30.2)	27	(31.4)	354	(20.9)	18	(17.1)
Feeling abnormal	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Feeling cold	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(1.0)
Feeling jittery	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Hyperthermia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Influenza like illness	4	(1.0)	1	(0.9)	3	(3.5)	18	(1.1)	0	(0.0)
Malaise	2	(0.5)	1	(0.9)	2	(2.3)	11	(0.7)	1	(1.0)
Mucosal dryness	1	(0.2)	1	(0.9)	1	(1.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Pain	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	9	(0.5)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	8	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	6	(19.4)	210	(25.2)	26	(24.8)	28	(44.4)	32	(53.3)
Product taste abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(3.2)	14	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thirst	1	(3.2)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vessel puncture site reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	4	(0.5)	2	(1.9)	1	(1.6)	4	(6.7)
Biliary colic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Hepatic pain	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Hepatomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Jaundice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Immune system disorders	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
Allergy to arthropod bite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	2	(6.5)	171	(20.5)	23	(21.9)	8	(12.7)	10	(16.7)
Abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abscess limb	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	154	(38.0)	49	(46.2)	45	(52.3)	550	(32.5)	23	(21.9)
Product taste abnormal	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pyrexia	6	(1.5)	2	(1.9)	1	(1.2)	26	(1.5)	0	(0.0)
Temperature intolerance	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	6	(0.4)	0	(0.0)
Vessel puncture site reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	8	(2.0)	2	(1.9)	2	(2.3)	23	(1.4)	0	(0.0)
Biliary colic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
Hepatomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	5	(1.2)	2	(1.9)	1	(1.2)	11	(0.7)	0	(0.0)
Jaundice	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Immune system disorders	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Allergy to arthropod bite	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seasonal allergy	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	71	(17.5)	25	(23.6)	33	(38.4)	343	(20.3)	19	(18.1)
Abscess	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Abscess limb	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(6.5)	171	(20.5)	23	(21.9)	8	(12.7)	10	(16.7)
Anal chlamydia infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Appendicitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Bacterial infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bone abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Borrelia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Boutonneuse fever	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis	0	(0.0)	7	(0.8)	2	(1.9)	1	(1.6)	2	(3.3)
Bronchitis viral	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bullous impetigo	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chikungunya virus infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chlamydial infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(1.9)	1	(1.6)	0	(0.0)
Cystitis bacterial	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
Erysipelas	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Escherichia infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	71	(17.5)	25	(23.6)	33	(38.4)	343	(20.3)	19	(18.1)
Anal chlamydia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Appendicitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bacterial infection	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bone abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Borrelia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Boutonneuse fever	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bronchitis	5	(1.2)	0	(0.0)	6	(7.0)	23	(1.4)	1	(1.0)
Bronchitis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bullous impetigo	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(1.0)
Chikungunya virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chlamydial infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctivitis	3	(0.7)	2	(1.9)	1	(1.2)	9	(0.5)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	1	(1.0)
Cystitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diverticulitis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Erysipelas	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Escherichia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Eye infection	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(6.5)	171	(20.5)	23	(21.9)	8	(12.7)	10	(16.7)
Gastroenteritis	0	(0.0)	9	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes simplex	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gonorrhoea	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin abscess	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter gastritis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes simplex	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hordeolum	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infected bites	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intertrigo candida	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Labyrinthitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Latent syphilis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Lyme disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	0	(0.0)	37	(4.4)	4	(3.8)	4	(6.3)	1	(1.7)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	71	(17.5)	25	(23.6)	33	(38.4)	343	(20.3)	19	(18.1)
Gastroenteritis	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(3.5)	17	(1.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Genital herpes simplex	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.3)	6	(0.4)	0	(0.0)
Gonorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Groin abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Helicobacter gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Herpes simplex	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(1.0)
Herpes zoster	4	(1.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Hordeolum	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Infected bites	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infectious colitis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Influenza	9	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	15	(0.9)	0	(0.0)
Intertrigo candida	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Labyrinthitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Latent syphilis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lyme disease	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	14	(3.5)	3	(2.8)	5	(5.8)	68	(4.0)	6	(5.7)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(6.5)	171	(20.5)	23	(21.9)	8	(12.7)	10	(16.7)
Oral candidiasis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peritonitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis streptococcal	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pilonidal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulpitis dental	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	0	(0.0)	5	(0.6)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scrotal abscess	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	2	(6.5)	10	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syphilis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	71	(17.5)	25	(23.6)	33	(38.4)	343	(20.3)	19	(18.1)
Oral candidiasis	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Oral herpes	4	(1.0)	2	(1.9)	3	(3.5)	13	(0.8)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Periodontitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peritonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngitis	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(0.3)	1	(1.0)
Pharyngitis bacterial	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngitis streptococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Pilonidal cyst	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Pulpitis dental	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Rhinitis	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	12	(0.7)	1	(1.0)
Scrotal abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinusitis	5	(1.2)	2	(1.9)	2	(2.3)	22	(1.3)	0	(0.0)
Skin infection	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Syphilis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth abscess	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	6	(0.4)	1	(1.0)
Tooth infection	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(6.5)	171	(20.5)	23	(21.9)	8	(12.7)	10	(16.7)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	37	(4.4)	6	(5.7)	1	(1.6)	3	(5.0)
Urethritis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	16	(1.9)	4	(3.8)	1	(1.6)	1	(1.7)
Vaginal infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varicella	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	49	(5.9)	7	(6.7)	0	(0.0)	9	(15.0)
Accidental overdose	0	(0.0)	19	(2.3)	1	(1.0)	0	(0.0)	5	(8.3)
Animal bite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ankle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Arthropod bite	0	(0.0)	6	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthropod sting	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bone contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Burns second degree	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Chest injury	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	71	(17.5)	25	(23.6)	33	(38.4)	343	(20.3)	19	(18.1)
Upper respiratory tract infection	7	(1.7)	5	(4.7)	8	(9.3)	67	(4.0)	1	(1.0)
Urethritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection	5	(1.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	29	(1.7)	1	(1.0)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginitis bacterial	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Varicella	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Viral infection	1	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	1	(1.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	45	(11.1)	18	(17.0)	14	(16.3)	142	(8.4)	7	(6.7)
Accidental overdose	37	(9.1)	14	(13.2)	7	(8.1)	83	(4.9)	2	(1.9)
Animal bite	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ankle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arthropod bite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	7	(0.4)	1	(1.0)
Arthropod sting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Bone contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Burns second degree	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chest injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contusion	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	1	(1.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	49	(5.9)	7	(6.7)	0	(0.0)	9	(15.0)
Exposure to communicable disease	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Foot fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Head injury	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hip fracture	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation of wound	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ligament rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Multiple fractures	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle contusion	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Muscle strain	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural contusion	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radius fracture	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Road traffic accident	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	45	(11.1)	18	(17.0)	14	(16.3)	142	(8.4)	7	(6.7)
Exposure to communicable disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fall	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Foot fracture	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Head injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Inflammation of wound	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Laceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	1	(1.0)
Ligament rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Multiple fractures	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle rupture	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Muscle strain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(1.0)
Radius fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Road traffic accident	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	49	(5.9)	7	(6.7)	0	(0.0)	9	(15.0)
Scratch	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin abrasion	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tibia fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Traumatic haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wrist fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	0	(0.0)	52	(6.2)	11	(10.5)	3	(4.8)	5	(8.3)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	11	(1.3)	4	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amylase decreased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amylase increased	0	(0.0)	5	(0.6)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	6	(0.7)	3	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial test positive	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood HIV RNA increased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	45	(11.1)	18	(17.0)	14	(16.3)	142	(8.4)	7	(6.7)
Scratch	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendon injury	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tibia fracture	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth fracture	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(1.0)
Traumatic haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Wound secretion	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wrist fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Investigations	23	(5.7)	14	(13.2)	5	(5.8)	113	(6.7)	5	(4.8)
Alanine aminotransferase increased	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(1.0)	0	(0.0)
Amylase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Amylase increased	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)
Bacterial test positive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood HIV RNA increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	4	(1.0)	1	(0.9)	1	(1.2)	6	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	0	(0.0)	52	(6.2)	11	(10.5)	3	(4.8)	5	(8.3)
Blood bilirubin unconjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	16	(1.9)	3	(2.9)	1	(1.6)	1	(1.7)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose decreased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood pressure increased	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Lipase decreased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	7	(0.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Low density lipoprotein increased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	23	(5.7)	14	(13.2)	5	(5.8)	113	(6.7)	5	(4.8)
Blood bilirubin unconjugated increased	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	4	(1.0)	1	(0.9)	1	(1.2)	27	(1.6)	1	(1.0)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood glucose decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood pressure increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	1	(1.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac murmur	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	5	(1.2)	7	(6.6)	1	(1.2)	14	(0.8)	0	(0.0)
Heart rate increased	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
International normalised ratio increased	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lipase abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lipase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lipase increased	2	(0.5)	2	(1.9)	0	(0.0)	13	(0.8)	1	(1.0)
Low density lipoprotein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	1	(1.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	0	(0.0)	52	(6.2)	11	(10.5)	3	(4.8)	5	(8.3)
Prothrombin time prolonged	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Red cell distribution width increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Weight decreased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight increased	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	44	(5.3)	3	(2.9)	9	(14.3)	8	(13.3)
Decreased appetite	0	(0.0)	24	(2.9)	1	(1.0)	3	(4.8)	5	(8.3)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid overload	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Hyperlipasaemia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	23	(5.7)	14	(13.2)	5	(5.8)	113	(6.7)	5	(4.8)
Prothrombin time prolonged	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Red cell distribution width increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Weight decreased	1	(0.2)	1	(0.9)	2	(2.3)	5	(0.3)	0	(0.0)
Weight increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	25	(6.2)	12	(11.3)	6	(7.0)	107	(6.3)	6	(5.7)
Decreased appetite	14	(3.5)	6	(5.7)	3	(3.5)	56	(3.3)	2	(1.9)
Dehydration	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Diabetes mellitus	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Fluid overload	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(1.0)
Hyperlipasaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperphagia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	44	(5.3)	3	(2.9)	9	(14.3)	8	(13.3)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased appetite	0	(0.0)	6	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
Polydipsia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(16.1)	129	(15.5)	18	(17.1)	20	(31.7)	6	(10.0)
Arthralgia	1	(3.2)	44	(5.3)	7	(6.7)	5	(7.9)	2	(3.3)
Arthritis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	26	(3.1)	5	(4.8)	7	(11.1)	0	(0.0)
Bone pain	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bursitis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Intervertebral disc degeneration	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	25	(6.2)	12	(11.3)	6	(7.0)	107	(6.3)	6	(5.7)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	9	(0.5)	1	(1.0)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Increased appetite	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.2)	13	(0.8)	1	(1.0)
Polydipsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Vitamin D deficiency	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52	(12.8)	19	(17.9)	23	(26.7)	272	(16.1)	22	(21.0)
Arthralgia	13	(3.2)	3	(2.8)	6	(7.0)	81	(4.8)	6	(5.7)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Back pain	13	(3.2)	3	(2.8)	5	(5.8)	59	(3.5)	3	(2.9)
Bone pain	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Groin pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intervertebral disc degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(16.1)	129	(15.5)	18	(17.1)	20	(31.7)	6	(10.0)
Joint crepitation	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint swelling	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
Limb discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Mastication disorder	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metatarsalgia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle contracture	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	0	(0.0)	9	(1.1)	0	(0.0)	2	(3.2)	1	(1.7)
Muscle tightness	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	0	(0.0)	11	(1.3)	1	(1.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Myalgia	3	(9.7)	26	(3.1)	8	(7.6)	4	(6.3)	1	(1.7)
Myofascial pain syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	7	(0.8)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Osteonecrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	11	(1.3)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Pain in jaw	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriatic arthropathy	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52	(12.8)	19	(17.9)	23	(26.7)	272	(16.1)	22	(21.0)
Joint crepitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Joint stiffness	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Limb discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	3	(0.2)	0	(0.0)
Mastication disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metatarsalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle contracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	6	(1.5)	2	(1.9)	3	(3.5)	23	(1.4)	5	(4.8)
Muscle tightness	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Muscular weakness	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(1.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	17	(1.0)	4	(3.8)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Myalgia	13	(3.2)	7	(6.6)	6	(7.0)	68	(4.0)	3	(2.9)
Myofascial pain syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neck pain	3	(0.7)	1	(0.9)	2	(2.3)	14	(0.8)	1	(1.0)
Osteoarthritis	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(1.0)
Osteonecrosis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	3	(0.7)	1	(0.9)	1	(1.2)	18	(1.1)	3	(2.9)
Pain in jaw	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(1.0)
Psoriatic arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(16.1)	129	(15.5)	18	(17.1)	20	(31.7)	6	(10.0)
Rotator cuff syndrome	1	(3.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Synovial cyst	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trigger finger	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	6	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Acrochordon	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Benign hepatic neoplasm	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Transitional cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uterine leiomyoma	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	6	(19.4)	190	(22.8)	28	(26.7)	26	(41.3)	21	(35.0)
Amnesia	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52	(12.8)	19	(17.9)	23	(26.7)	272	(16.1)	22	(21.0)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendon discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Trigger finger	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Acrochordon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Benign hepatic neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Laryngeal squamous cell carcinoma	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Transitional cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Uterine leiomyoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	117	(28.9)	30	(28.3)	33	(38.4)	451	(26.7)	31	(29.5)
Amnesia	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	6	(19.4)	190	(22.8)	28	(26.7)	26	(41.3)	21	(35.0)
Cognitive disorder	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Coordination abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	8	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(5.0)
Dizziness	0	(0.0)	31	(3.7)	5	(4.8)	4	(6.3)	5	(8.3)
Dysgeusia	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
Head discomfort	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	5	(16.1)	141	(16.9)	20	(19.0)	20	(31.7)	13	(21.7)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	0	(0.0)	4	(0.5)	2	(1.9)	1	(1.6)	1	(1.7)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(3.2)	3	(0.4)	0	(0.0)	2	(3.2)	1	(1.7)
Mental impairment	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Morton's neuralgia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Orthostatic intolerance	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
Parosmia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	117	(28.9)	30	(28.3)	33	(38.4)	451	(26.7)	31	(29.5)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Coordination abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Disturbance in attention	7	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.2)	20	(1.2)	0	(0.0)
Dizziness	26	(6.4)	6	(5.7)	5	(5.8)	82	(4.9)	7	(6.7)
Dysgeusia	7	(1.7)	3	(2.8)	3	(3.5)	18	(1.1)	3	(2.9)
Head discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Headache	82	(20.2)	20	(18.9)	22	(25.6)	323	(19.1)	19	(18.1)
Hemiparesis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hypersomnia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Lethargy	6	(1.5)	2	(1.9)	2	(2.3)	18	(1.1)	0	(0.0)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Memory impairment	4	(1.0)	2	(1.9)	1	(1.2)	14	(0.8)	0	(0.0)
Mental impairment	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Morton's neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Orthostatic intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	6	(0.4)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	6	(19.4)	190	(22.8)	28	(26.7)	26	(41.3)	21	(35.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychomotor hyperactivity	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus headache	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	10	(1.2)	3	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
Syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tension headache	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue biting	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	1	(3.2)	107	(12.8)	15	(14.3)	8	(12.7)	15	(25.0)
Abnormal dreams	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Affect lability	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
Aggression	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Agitation	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Alcoholism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	0	(0.0)	17	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Apathy	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	117	(28.9)	30	(28.3)	33	(38.4)	451	(26.7)	31	(29.5)
Poor quality sleep	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(2.3)	5	(0.3)	1	(1.0)
Psychomotor hyperactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinus headache	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Somnolence	3	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	18	(1.1)	2	(1.9)
Syncope	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue biting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)	4	(0.2)	1	(1.0)
VIIth nerve paralysis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Psychiatric disorders	88	(21.7)	28	(26.4)	23	(26.7)	285	(16.9)	17	(16.2)
Abnormal dreams	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
Affect lability	3	(0.7)	2	(1.9)	3	(3.5)	12	(0.7)	0	(0.0)
Aggression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Agitation	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Alcoholism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anxiety	8	(2.0)	3	(2.8)	4	(4.7)	34	(2.0)	5	(4.8)
Apathy	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	1	(3.2)	107	(12.8)	15	(14.3)	8	(12.7)	15	(25.0)
Attention deficit/hyperactivity disorder	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bipolar disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Daydreaming	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depressed mood	0	(0.0)	10	(1.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	1	(3.2)	15	(1.8)	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
Drug dependence	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Euphoric mood	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Food aversion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Initial insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	0	(0.0)	35	(4.2)	6	(5.7)	1	(1.6)	4	(6.7)
Irritability	0	(0.0)	18	(2.2)	2	(1.9)	3	(4.8)	3	(5.0)
Libido decreased	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Listless	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mood altered	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mood swings	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(5.0)
Nervousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Nightmare	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Schizophrenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	88	(21.7)	28	(26.4)	23	(26.7)	285	(16.9)	17	(16.2)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Bipolar disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Confusional state	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Daydreaming	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed mood	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	14	(0.8)	2	(1.9)
Depression	9	(2.2)	4	(3.8)	3	(3.5)	36	(2.1)	2	(1.9)
Drug dependence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Euphoric mood	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.2)	1	(1.0)
Food aversion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Initial insomnia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Insomnia	44	(10.9)	10	(9.4)	13	(15.1)	113	(6.7)	6	(5.7)
Irritability	16	(4.0)	8	(7.5)	2	(2.3)	52	(3.1)	4	(3.8)
Libido decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(1.0)
Listless	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Mood altered	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Mood swings	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	9	(0.5)	0	(0.0)
Nervousness	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(1.0)
Nightmare	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Schizophrenia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	1	(3.2)	107	(12.8)	15	(14.3)	8	(12.7)	15	(25.0)
Sleep disorder	0	(0.0)	10	(1.2)	2	(1.9)	1	(1.6)	1	(1.7)
Substance abuse	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Suicidal ideation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	24	(2.9)	4	(3.8)	2	(3.2)	4	(6.7)
Bladder discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bladder mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Dysuria	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glycosuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematuria	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydronephrosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Microalbuminuria	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Polyuria	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
Proteinuria	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal artery stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal colic	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal pain	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	88	(21.7)	28	(26.4)	23	(26.7)	285	(16.9)	17	(16.2)
Sleep disorder	13	(3.2)	3	(2.8)	1	(1.2)	31	(1.8)	1	(1.0)
Substance abuse	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Suicidal ideation	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	13	(3.2)	5	(4.7)	2	(2.3)	54	(3.2)	1	(1.0)
Bladder discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bladder mass	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chromaturia	4	(1.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.2)	2	(1.9)	1	(1.2)	9	(0.5)	1	(1.0)
Glycosuria	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	6	(0.4)	0	(0.0)
Hydronephrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Incontinence	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Microalbuminuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Pollakiuria	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Polyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal artery stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal colic	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Renal failure acute	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Renal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	24	(2.9)	4	(3.8)	2	(3.2)	4	(6.7)
Urethral discharge	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary incontinence	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	6	(0.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adnexa uteri pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysfunctional uterine bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital tract inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menstruation irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metrorrhagia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nipple disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oligomenorrhoea	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Premenstrual syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prostatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prostatitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	13	(3.2)	5	(4.7)	2	(2.3)	54	(3.2)	1	(1.0)
Urethral discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	10	(2.5)	2	(1.9)	4	(4.7)	23	(1.4)	1	(1.0)
Adnexa uteri pain	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Breast pain	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breast tenderness	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dysfunctional uterine bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Genital tract inflammation	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Menstruation irregular	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metrorrhagia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Nipple disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oligomenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Premenstrual syndrome	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Prostatic disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Prostatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	6	(0.7)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uterine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	72	(8.6)	12	(11.4)	6	(9.5)	13	(21.7)
Allergic sinusitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catarrh	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	0	(0.0)	28	(3.4)	4	(3.8)	2	(3.2)	1	(1.7)
Dry throat	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphonia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea	0	(0.0)	9	(1.1)	1	(1.0)	1	(1.6)	6	(10.0)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.0)
Emphysema	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperventilation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	0	(0.0)	5	(0.6)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	10	(2.5)	2	(1.9)	4	(4.7)	23	(1.4)	1	(1.0)
Uterine polyp	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal discomfort	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	67	(16.5)	26	(24.5)	35	(40.7)	231	(13.7)	8	(7.6)
Allergic sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Asthma	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Catarrh	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Cough	33	(8.1)	9	(8.5)	12	(14.0)	89	(5.3)	4	(3.8)
Dry throat	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.2)	1	(1.0)
Dysphonia	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dyspnoea	20	(4.9)	10	(9.4)	14	(16.3)	61	(3.6)	2	(1.9)
Dyspnoea exertional	7	(1.7)	8	(7.5)	5	(5.8)	27	(1.6)	0	(0.0)
Emphysema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Epistaxis	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(3.5)	10	(0.6)	0	(0.0)
Hyperventilation	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lung disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal congestion	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	9	(0.5)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	72	(8.6)	12	(11.4)	6	(9.5)	13	(21.7)
Nasal dryness	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Nasal oedema	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal polyps	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	17	(2.0)	4	(3.8)	2	(3.2)	2	(3.3)
Paranasal sinus hypersecretion	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngeal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Respiratory disorder	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
Sinus congestion	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Throat tightness	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(6.5)	99	(11.9)	11	(10.5)	11	(17.5)	16	(26.7)
Acne	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Alopecia	0	(0.0)	15	(1.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	67	(16.5)	26	(24.5)	35	(40.7)	231	(13.7)	8	(7.6)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nasal oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal polyps	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(0.7)	2	(1.9)	3	(3.5)	33	(2.0)	0	(0.0)
Paranasal sinus hypersecretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Pharyngeal erythema	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Productive cough	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(4.7)	8	(0.5)	0	(0.0)
Respiratory disorder	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(2.3)	6	(0.4)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	3	(0.7)	1	(0.9)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Sinus congestion	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(1.0)
Sneezing	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Throat tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	80	(19.8)	31	(29.2)	34	(39.5)	284	(16.8)	18	(17.1)
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Alopecia	10	(2.5)	5	(4.7)	2	(2.3)	34	(2.0)	4	(3.8)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(6.5)	99	(11.9)	11	(10.5)	11	(17.5)	16	(26.7)
Angioedema	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Dermatitis contact	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Dry skin	1	(3.2)	6	(0.7)	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(5.0)
Ecchymosis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Erythema	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hand dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Hirsutism	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(3.2)	3	(0.4)	1	(1.0)	1	(1.6)	1	(1.7)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ingrown hair	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lentigo	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Macule	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Madarosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neurodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	80	(19.8)	31	(29.2)	34	(39.5)	284	(16.8)	18	(17.1)
Angioedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Dermatitis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	5	(0.3)	1	(1.0)
Dry skin	12	(3.0)	5	(4.7)	9	(10.5)	39	(2.3)	2	(1.9)
Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Eczema	1	(0.2)	1	(0.9)	5	(5.8)	12	(0.7)	0	(0.0)
Erythema	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	1	(1.0)
Hair texture abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hand dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hirsutism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	3	(0.7)	1	(0.9)	1	(1.2)	12	(0.7)	1	(1.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ingrown hair	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lentigo	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Madarosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neurodermatitis	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(6.5)	99	(11.9)	11	(10.5)	11	(17.5)	16	(26.7)
Night sweats	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Onychomalacia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Petechiae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	0	(0.0)	17	(2.0)	5	(4.8)	3	(4.8)	10	(16.7)
Pruritus allergic	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	1	(3.2)	17	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	3	(5.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash papular	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
Seborrhoea	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin atrophy	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	80	(19.8)	31	(29.2)	34	(39.5)	284	(16.8)	18	(17.1)
Night sweats	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Onychomalacia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Petechiae	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.2)	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(1.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus	31	(7.7)	11	(10.4)	18	(20.9)	95	(5.6)	8	(7.6)
Pruritus allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(0.2)	2	(1.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(1.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Rash	29	(7.2)	8	(7.5)	12	(14.0)	71	(4.2)	1	(1.0)
Rash erythematous	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(0.5)	2	(1.9)	1	(1.2)	6	(0.4)	0	(0.0)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(1.0)
Seborrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(6.5)	99	(11.9)	11	(10.5)	11	(17.5)	16	(26.7)
Skin discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Skin fissures	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin irritation	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin maceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin odour abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin ulcer	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spider naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Swelling face	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	0	(0.0)	27	(3.2)	7	(6.7)	2	(3.2)	1	(1.7)
Cryoglobulinaemia	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flushing	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
Haematoma	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(1.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypertension	0	(0.0)	14	(1.7)	5	(4.8)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypertensive crisis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	80	(19.8)	31	(29.2)	34	(39.5)	284	(16.8)	18	(17.1)
Skin discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin fissures	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin irritation	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Skin lesion	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Skin maceration	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin odour abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spider naevus	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Swelling face	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Xeroderma	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Vascular disorders	18	(4.4)	1	(0.9)	2	(2.3)	58	(3.4)	3	(2.9)
Cryoglobulinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flushing	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	1	(1.0)
Haematoma	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hot flush	3	(0.7)	0	(0.0)	1	(1.2)	8	(0.5)	1	(1.0)
Hypertension	6	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	27	(1.6)	1	(1.0)
Hypertensive crisis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	0	(0.0)	27	(3.2)	7	(6.7)	2	(3.2)	1	(1.7)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pallor	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	18	(4.4)	1	(0.9)	2	(2.3)	58	(3.4)	3	(2.9)
Orthostatic hypotension	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Pallor	2	(0.5)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-15　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,033		657		1,690		105	
with one or more drug-related adverse events	414	(40.1)	444	(67.6)	858	(50.8)	41	(39.0)
with no drug-related adverse events	619	(59.9)	213	(32.4)	832	(49.2)	64	(61.0)
Blood and lymphatic system disorders	3	(0.3)	68	(10.4)	71	(4.2)	0	(0.0)
Anaemia	0	(0.0)	60	(9.1)	60	(3.6)	0	(0.0)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	4	(0.6)	4	(0.2)	0	(0.0)
Hypochromic anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Increased tendency to bruise	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Macrocytosis	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac disorders	5	(0.5)	8	(1.2)	13	(0.8)	0	(0.0)
Palpitations	3	(0.3)	7	(1.1)	10	(0.6)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	13	(1.3)	6	(0.9)	19	(1.1)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperacusis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinnitus	4	(0.4)	2	(0.3)	6	(0.4)	0	(0.0)
Vertigo	9	(0.9)	2	(0.3)	11	(0.7)	0	(0.0)
Eye disorders	9	(0.9)	15	(2.3)	24	(1.4)	0	(0.0)
Blepharitis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctival irritation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diplopia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dry eye	3	(0.3)	6	(0.9)	9	(0.5)	0	(0.0)
Eyelid irritation	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid pain	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	9	(0.9)	15	(2.3)	24	(1.4)	0	(0.0)
Lacrimation increased	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Miosis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ocular icterus	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	161	(15.6)	170	(25.9)	331	(19.6)	18	(17.1)
Abdominal discomfort	4	(0.4)	3	(0.5)	7	(0.4)	1	(1.0)
Abdominal distension	8	(0.8)	6	(0.9)	14	(0.8)	2	(1.9)
Abdominal pain	14	(1.4)	13	(2.0)	27	(1.6)	1	(1.0)
Abdominal pain lower	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	18	(1.7)	16	(2.4)	34	(2.0)	2	(1.9)
Aphthous stomatitis	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cheilitis	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	1	(1.0)
Constipation	25	(2.4)	12	(1.8)	37	(2.2)	3	(2.9)
Dental caries	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	34	(3.3)	24	(3.7)	58	(3.4)	2	(1.9)
Dry mouth	11	(1.1)	15	(2.3)	26	(1.5)	2	(1.9)
Dyspepsia	6	(0.6)	22	(3.3)	28	(1.7)	1	(1.0)
Epigastric discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eructation	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faeces discoloured	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faeces hard	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flatulence	7	(0.7)	7	(1.1)	14	(0.8)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
Gastrointestinal hypomotility	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.2)	10	(1.5)	12	(0.7)	2	(1.9)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	161	(15.6)	170	(25.9)	331	(19.6)	18	(17.1)
Infrequent bowel movements	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Irritable bowel syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mouth ulceration	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nausea	51	(4.9)	83	(12.6)	134	(7.9)	5	(4.8)
Oral discomfort	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stomatitis	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Toothache	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vomiting	10	(1.0)	23	(3.5)	33	(2.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	172	(16.7)	228	(34.7)	400	(23.7)	12	(11.4)
Asthenia	48	(4.6)	61	(9.3)	109	(6.4)	2	(1.9)
Chest discomfort	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chest pain	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chills	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
Crying	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Discomfort	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fatigue	124	(12.0)	162	(24.7)	286	(16.9)	10	(9.5)
Feeling abnormal	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Influenza like illness	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Malaise	1	(0.1)	6	(0.9)	7	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain	3	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Product taste abnormal	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pyrexia	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	3	(0.3)	13	(2.0)	16	(0.9)	0	(0.0)
Biliary colic	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	3	(0.3)	13	(2.0)	16	(0.9)	0	(0.0)
Hepatic pain	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	9	(1.4)	9	(0.5)	0	(0.0)
Jaundice	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	13	(1.3)	14	(2.1)	27	(1.6)	0	(0.0)
Bone abscess	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cystitis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Folliculitis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.1)	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)
Herpes simplex	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Influenza	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Laryngitis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Sinusitis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Scratch	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sunburn	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Investigations	22	(2.1)	36	(5.5)	58	(3.4)	1	(1.0)
Alanine aminotransferase increased	5	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Amylase increased	5	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	22	(2.1)	36	(5.5)	58	(3.4)	1	(1.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	6	(0.9)	6	(0.4)	0	(0.0)
Blood bilirubin unconjugated increased	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	3	(0.3)	4	(0.6)	7	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood pressure increased	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	14	(2.1)	14	(0.8)	0	(0.0)
Heart rate increased	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lipase abnormal	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lipase increased	5	(0.5)	3	(0.5)	8	(0.5)	0	(0.0)
Low density lipoprotein increased	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Prothrombin time prolonged	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Weight decreased	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Weight increased	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	25	(2.4)	31	(4.7)	56	(3.3)	1	(1.0)
Decreased appetite	18	(1.7)	23	(3.5)	41	(2.4)	0	(0.0)
Gout	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperphagia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Increased appetite	6	(0.6)	4	(0.6)	10	(0.6)	1	(1.0)
Polydipsia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	64	(6.2)	56	(8.5)	120	(7.1)	3	(2.9)
Arthralgia	28	(2.7)	19	(2.9)	47	(2.8)	2	(1.9)
Back pain	5	(0.5)	5	(0.8)	10	(0.6)	0	(0.0)
Bone pain	2	(0.2)	2	(0.3)	4	(0.2)	0	(0.0)
Fibromyalgia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(0.4)	5	(0.8)	9	(0.5)	1	(1.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(0.1)	4	(0.6)	5	(0.3)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	3	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Myalgia	23	(2.2)	22	(3.3)	45	(2.7)	0	(0.0)
Neck pain	3	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(0.1)	4	(0.6)	5	(0.3)	0	(0.0)
Pain in jaw	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Trigger finger	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	152	(14.7)	153	(23.3)	305	(18.0)	15	(14.3)
Amnesia	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
Balance disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Burning sensation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Coordination abnormal	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Disturbance in attention	7	(0.7)	8	(1.2)	15	(0.9)	0	(0.0)
Dizziness	23	(2.2)	28	(4.3)	51	(3.0)	4	(3.8)
Dysgeusia	3	(0.3)	14	(2.1)	17	(1.0)	3	(2.9)
Head discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Headache	119	(11.5)	107	(16.3)	226	(13.4)	9	(8.6)
Hemiparesis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lethargy	6	(0.6)	11	(1.7)	17	(1.0)	0	(0.0)
Memory impairment	5	(0.5)	6	(0.9)	11	(0.7)	0	(0.0)
Mental impairment	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Migraine	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Poor quality sleep	3	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.2)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Psychomotor hyperactivity	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Somnolence	7	(0.7)	4	(0.6)	11	(0.7)	1	(1.0)
Syncope	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	84	(8.1)	114	(17.4)	198	(11.7)	9	(8.6)
Abnormal dreams	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Affect lability	1	(0.1)	6	(0.9)	7	(0.4)	0	(0.0)
Aggression	2	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
Agitation	1	(0.1)	4	(0.6)	5	(0.3)	0	(0.0)
Anxiety	10	(1.0)	9	(1.4)	19	(1.1)	2	(1.9)
Apathy	1	(0.1)	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	84	(8.1)	114	(17.4)	198	(11.7)	9	(8.6)
Attention deficit/hyperactivity disorder	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Confusional state	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Daydreaming	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed mood	6	(0.6)	1	(0.2)	7	(0.4)	1	(1.0)
Depression	10	(1.0)	10	(1.5)	20	(1.2)	1	(1.0)
Drug dependence	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Euphoric mood	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Food aversion	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Insomnia	26	(2.5)	58	(8.8)	84	(5.0)	3	(2.9)
Irritability	20	(1.9)	22	(3.3)	42	(2.5)	2	(1.9)
Mental status changes	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Middle insomnia	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Mood altered	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mood swings	3	(0.3)	5	(0.8)	8	(0.5)	0	(0.0)
Nervousness	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	1	(1.0)
Nightmare	2	(0.2)	2	(0.3)	4	(0.2)	0	(0.0)
Panic attack	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sleep disorder	10	(1.0)	13	(2.0)	23	(1.4)	1	(1.0)
Suicidal ideation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	6	(0.6)	9	(1.4)	15	(0.9)	0	(0.0)
Chromaturia	0	(0.0)	4	(0.6)	4	(0.2)	0	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glycosuria	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Incontinence	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nocturia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pollakiuria	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
Polyuria	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gynaecomastia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nipple disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oligomenorrhoea	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15	(1.5)	89	(13.5)	104	(6.2)	2	(1.9)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cough	7	(0.7)	30	(4.6)	37	(2.2)	1	(1.0)
Dyspnoea	4	(0.4)	42	(6.4)	46	(2.7)	1	(1.0)
Dyspnoea exertional	2	(0.2)	20	(3.0)	22	(1.3)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hyperventilation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lung disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal dryness	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	52	(5.0)	128	(19.5)	180	(10.7)	9	(8.6)
Acne	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Alopecia	10	(1.0)	10	(1.5)	20	(1.2)	1	(1.0)
Dermatitis	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dry skin	6	(0.6)	27	(4.1)	33	(2.0)	0	(0.0)
Ecchymosis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	4	(0.6)	4	(0.2)	0	(0.0)
Erythema	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	1	(1.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hand dermatitis	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hirsutism	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	4	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)	0	(0.0)
Macule	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Night sweats	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Onychomalacia	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Petechiae	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.1)	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP 全体（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV		All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV		Placebo	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	52	(5.0)	128	(19.5)	180	(10.7)	9	(8.6)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus	14	(1.4)	58	(8.8)	72	(4.3)	7	(6.7)
Pruritus allergic	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	0	(0.0)
Rash	7	(0.7)	45	(6.8)	52	(3.1)	0	(0.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	5	(0.8)	5	(0.3)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	1	(1.0)
Skin fissures	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin irritation	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin odour abnormal	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.1)	3	(0.5)	4	(0.2)	0	(0.0)
Vascular disorders	15	(1.5)	12	(1.8)	27	(1.6)	1	(1.0)
Cryoglobulinaemia	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flushing	2	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
Hot flush	3	(0.3)	3	(0.5)	6	(0.4)	1	(1.0)
Hypertension	9	(0.9)	2	(0.3)	11	(0.7)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pallor	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.2)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-16　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0106, Subject ID=151461, Gender=M, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
151461	Treatment	7	Scrotal abscess	1.43 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-035, Site Number=0202, Subject ID=150445, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
150445	Treatment	18	Abdominal pain	4 Days	Severe	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-035, Site Number=0202, Subject ID=151614, Gender=M, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86										
151614	Treatment	27	Staphylococcal infection	3.71 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-035, Site Number=0202, Subject ID=151634, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=80										
151634	Follow-Up	111	Hydronephrosis	10.35 Hours	Severe	N	None	Resolved	1 month since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0324, Subject ID=150418, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
150418	Treatment	81	Transitional cell carcinoma	23 Hours	Severe	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0001, Subject ID=110062, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
110062	Follow-Up	94 104	Large intestine polyp Haematochezia	2 Days 4 Days	Mild Moderate	N N	N/A N/A	Resolved Resolved	10 days since last dose 20 days since last dose	
Trial Number=5172-058, Site Number=0002, Subject ID=110008, Gender=M, Race=Asian, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
110008	Treatment	1	Gastrointestinal haemorrhage	Continuing	Moderate	N	None	Resolving	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0149, Subject ID=435146, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
435146	Treatment	13	Meniere's disease	Continuing	Severe	N	None	Not Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-060, Site Number=0262, Subject ID=436033, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
436033	Treatment	11	Renal colic	5 Days	Moderate	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0335, Subject ID=436609, Gender=M, Race=Asian, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=88										
436609	Treatment	59	Multiple fractures	4.29 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0386, Subject ID=435130, Gender=F, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=90										
435130	Treatment	25	Skin ulcer	5.03 Months	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0390, Subject ID=435611, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
435611	Follow-Up	152	Tooth abscess	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	2 months 7 days since last dose	
Trial Number=5172-060, Site Number=0390, Subject ID=436130, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
436130	Treatment	74	Abdominal pain upper	4 Days	Moderate	N	Interrupted	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-060, Site Number=0397, Subject ID=435081, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
435081	Treatment	51	Accidental overdose	4 Days	Severe	N	Interrupted	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0399, Subject ID=435089, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
435089	Follow-Up	143	Chest pain	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	1 month 27 days since last dose	
Trial Number=5172-060, Site Number=0401, Subject ID=437019, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
437019	Follow-Up	178	Asthenia	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	3 months 1 day since last dose	
		190	Hypotension	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	3 months 13 days since last dose	
		194	Pancreatitis acute	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	3 months 17 days since last dose	
Trial Number=5172-060, Site Number=0409, Subject ID=436086, Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
436086	Follow-Up	208	Pancreatic mass	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	4 months 1 day since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-061, Site Number=0569, Subject ID=191616, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=88										
191616	Follow-Up	164	Erysipelas	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	2 months 15 days since last dose	
Trial Number=5172-061, Site Number=0584, Subject ID=191597, Gender=M, Race=White, Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
191597	Treatment	13	Convulsion	1.86 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-061, Site Number=0722, Subject ID=191687, Gender=M, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
191687	Follow-Up	154	Peritonitis bacterial	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	2 months 9 days since last dose	
Trial Number=5172-061, Site Number=0722, Subject ID=191713, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
191713	Follow-Up	129	Acute psychosis	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	1 month 14 days since last dose	
		129	Urinary retention	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	1 month 14 days since last dose	
Trial Number=5172-061, Site Number=0782, Subject ID=191583, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
191583	Follow-Up	132	Ulna fracture	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	1 month 17 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-061, Site Number=0794, Subject ID=191668, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86										
191668	Treatment	42	Pneumonia	1.29 Weeks	Severe	N	None	Resolved	1 month 10 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1404, Subject ID=681296, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
681296	Follow-Up	158	Pneumonia	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	2 months 12 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1416, Subject ID=681287, Gender=M, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
681287	Treatment	46	Angina unstable	2 Days	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
		46	Coronary artery disease	4 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1422, Subject ID=682042, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
682042	Treatment	16	Hip fracture	5.29 Months	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1481, Subject ID=682045, Gender=F, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
682045	Treatment	45	Sudden hearing loss	5 Days	Severe	N	None	Sequelae	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-068, Site Number=1510, Subject ID=681606, Gender=M, Race=White, Age=26 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
681606	Follow-Up	239	Femoral artery occlusion	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	5 months 1 day since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1593, Subject ID=680405, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=27										
680405	Treatment	16	Ascites	Continuing	Severe	N	Discontinued	Not Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks										
Trial Number=5172-068, Site Number=1414, Subject ID=682022, Gender=F, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=64										
682022	Follow-Up	68	Overdose	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	4 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1511, Subject ID=681616, Gender=M, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=113										
681616	Treatment	81	Lymphocytosis	Continuing	Severe	N	None	Resolving	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1700, Subject ID=681645, Gender=M, Race=White, Age=31 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=116										
681645	Treatment	3	Loss of consciousness	5 Hours	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0100, Subject ID=150664, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127										
150664	Follow-Up	150	Chest pain	1.29 Weeks	Severe	N	None	Resolved	23 days since last dose	
Trial Number=5172-035, Site Number=0103, Subject ID=150830, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127										
150830	Treatment	30	Abdominal pain	3 Days	Severe	Y	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0351, Subject ID=152260, Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=54										
152260	Treatment	50	Cholangitis	1.57 Weeks	Severe	N	Interrupted	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
	Follow-Up	55	Bacteraemia	6 Days	Severe	N	None	Resolved	1 day since last dose	
		108	Abdominal pain	2 Days	Severe	N	None	Resolved	1 month 23 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0111, Subject ID=151621, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
151621	Treatment	21	Asthenia	1.14 Weeks	Severe	Y	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-035, Site Number=0320, Subject ID=150437, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
150437	Follow-Up	219	Hepatic cancer	3.94 Months	Severe	N	None	Resolved	4 months 13 days since last dose	
Trial Number=5172-035, Site Number=0435, Subject ID=151219, Gender=M, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11										
151219	Treatment	9	Atrial fibrillation	2 Days	Moderate	N	Discontinued	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-047, Site Number=0010, Subject ID=101101, Gender=F, Race=White, Age=24 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11										
101101	Follow-Up	13	Renal failure acute	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	2 days since last dose	
		13	Urinary tract infection	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	2 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-048, Site Number=0003, Subject ID=480025, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=80										
480025	Treatment	24	Laryngeal squamous cell carcinoma	4.53 Months	Severe	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-048, Site Number=0003, Subject ID=480040, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
480040	Treatment	14	Pharyngitis bacterial	1.29 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-048, Site Number=0009, Subject ID=480035, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86										
480035	Treatment	58	Chronic obstructive pulmonary disease	1.91 Months	Severe	N	N/A	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-048, Site Number=0029, Subject ID=480018, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
480018	Follow-Up	105	Appendicitis	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	20 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-048, Site Number=0030, Subject ID=480021, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
480021	Follow-Up	90	Urinary tract infection	1.22 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	5 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1412, Subject ID=680827, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
680827	Follow-Up	121	Hepatocellular carcinoma	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	1 month 6 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1423, Subject ID=680415, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
680415	Follow-Up	195	Non-cardiac chest pain	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	3 months 19 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1436, Subject ID=681215, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
681215	Treatment	36 76	Abdominal pain Transient ischaemic attack	1 Weeks 3 Days	Severe Severe	Y Y	None None	Resolved Sequelae	MK-5172A MK-5172A	150.00 milligram 150.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1503, Subject ID=681209, Gender=M, Race=Asian, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
681209	Treatment	1	Infectious colitis	1.14 Weeks	Severe	N	Interrupted	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-068, Site Number=1542, Subject ID=680008, Gender=M, Race=White, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=88										
680008	Follow-Up	120	Schizophrenia	1.12 Months	Severe	N	N/A	Resolved	1 month 1 day since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1567, Subject ID=682041, Gender=F, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=89										
682041	Treatment	30	Uterine polyp	1.57 Weeks	Moderate	N	Interrupted	Resolved	29 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1590, Subject ID=680803, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
680803	Follow-Up	108	Diarrhoea	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	23 days since last dose	
		119	Parotitis	2.57 Weeks	Mild	N	N/A	Sequelae	1 month 3 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1672, Subject ID=680822, Gender=F, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=83										
680822	Follow-Up	149	Varices oesophageal	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	2 months 5 days since last dose	
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks										
Trial Number=5172-068, Site Number=1431, Subject ID=682103, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=111										
682103	Treatment	58	Tibia fracture	Continuing	Severe	N	None	Resolving	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks										
Trial Number=5172-068, Site Number=1510, Subject ID=680006, Gender=M, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=114										
680006	Follow-Up	191	Herpes simplex oesophagitis	1.84 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	2 months 16 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1511, Subject ID=680018, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=113										
680018	Treatment	11	Rib fracture	3.29 Months	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1540, Subject ID=682030, Gender=M, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=41										
682030	Follow-Up	135	Nephrolithiasis	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	3 months 2 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1580, Subject ID=681625, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=111										
681625	Treatment	1	Anaemia	2.14 Weeks	Mild	Y	Reduced	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1672, Subject ID=680809, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=105										
680809	Treatment	17	Colitis	1.71 Weeks	Severe	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
		97	Gastrointestinal inflammation	1.43 Weeks	Severe	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0113, Subject ID=152426, Gender=F, Race=White, Age=42 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=110										
152426	Follow-Up	150	Depression	Continuing	Severe	N	None	Not Resolved	1 month 9 days since last dose	
Trial Number=5172-035, Site Number=0368, Subject ID=150489, Gender=F, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127										
150489	Treatment	7	Gastritis	6 Days	Severe	N	Interrupted	Resolved	1 day since last dose	
Placebo for 12 Weeks										
Trial Number=5172-060, Site Number=0157, Subject ID=436091, Gender=F, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=83										
436091	Treatment	27	Retinal haemorrhage	4 Days	Severe	N	None	Sequelae	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0386, Subject ID=435112, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86										
435112	Treatment	48	Myocardial infarction	1.14 Weeks	Severe	N	None	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-16　　重篤な有害事象の一覧（ASaT）ISP（治療期及び経過観察期）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Placebo for 12 Weeks										
Trial Number=5172-060, Site Number=0390, Subject ID=436134, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
436134	Treatment	80	Osteoarthritis	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
In the Related column, Y signifies the adverse event was attributed to one or more of the following: MK-5172 (GZR), MK-5172 (EBR), or ribavirin.
The Action Taken column reflects the action taken with at least one study medication in the following priority order: Discontinued, Interrupted, Reduced, Increased, None, N/A, Unknown.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	768		264		1		464		193		0	
with one or more non-fatal serious adverse events	16	(2.1)	7	(2.7)	0	(0.0)	11	(2.4)	5	(2.6)	0	
with no non-fatal serious adverse events	752	(97.9)	257	(97.3)	1	(100.0)	453	(97.6)	188	(97.4)	0	
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Lymphocytosis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Cardiac disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Angina unstable	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Coronary artery disease	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Ear and labyrinth disorders	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Meniere's disease	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Sudden hearing loss	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Eye disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Retinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal disorders	3	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(1.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,232		457		1		83		22		0	
with one or more non-fatal serious adverse events	27	(2.2)	12	(2.6)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)	0	
with no non-fatal serious adverse events	1,205	(97.8)	445	(97.4)	1	(100.0)	80	(96.4)	22	(100.0)	0	
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Lymphocytosis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Cardiac disorders	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
Angina unstable	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Atrial fibrillation	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Coronary artery disease	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
Ear and labyrinth disorders	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Meniere's disease	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Sudden hearing loss	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Eye disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
Retinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal disorders	4	(0.3)	5	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	3	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(1.0)	0	
Abdominal pain	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Abdominal pain upper	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Ascites	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	
Large intestine polyp	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Asthenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Infections and infestations	2	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(1.0)	0	
Bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Pharyngitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	
Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Scrotal abscess	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Staphylococcal infection	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	4	(0.3)	5	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Abdominal pain	1	(0.1)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Abdominal pain upper	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Ascites	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Colitis	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Gastritis	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal inflammation	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Large intestine polyp	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
General disorders and administration site conditions	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Asthenia	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Hepatobiliary disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Cholangitis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Infections and infestations	5	(0.4)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Bacteraemia	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Infectious colitis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Pharyngitis bacterial	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Scrotal abscess	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Staphylococcal infection	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	2	(1.0)	0	
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.5)	0	
Injury, poisoning and procedural complications	3	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.5)	0	
Accidental overdose	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Hip fracture	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Multiple fractures	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Overdose	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	
Tibia fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Muscular weakness	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Transitional cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Nervous system disorders	1	(0.1)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	5	(0.4)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Urinary tract infection	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Injury, poisoning and procedural complications	4	(0.3)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Accidental overdose	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Hip fracture	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Multiple fractures	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Overdose	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Rib fracture	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Tibia fracture	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
Muscular weakness	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Laryngeal squamous cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Transitional cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Nervous system disorders	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	1	(0.1)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Convulsion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Loss of consciousness	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Renal and urinary disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Renal colic	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Renal failure acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Uterine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Skin ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-17　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Convulsion	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Loss of consciousness	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Transient ischaemic attack	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Renal and urinary disorders	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Renal colic	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Renal failure acute	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Reproductive system and breast disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Uterine polyp	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Skin ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-18　重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	768		264		1		464		193		0	
with one or more non-fatal serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	
with no non-fatal serious drug-related adverse events	768	(100.0)	263	(99.6)	1	(100.0)	461	(99.4)	193	(100.0)	0	
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal disorders	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Abdominal pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Asthenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Nervous system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	

Confidential

付録 2.7.4-18　重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）肝硬変の有無別（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown		Non-Cirrhotic		Cirrhotic		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,232		457		1		83		22		0	
with one or more non-fatal serious drug-related adverse events	3	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
with no non-fatal serious drug-related adverse events	1,229	(99.8)	456	(99.8)	1	(100.0)	83	(100.0)	22	(100.0)	0	
Blood and lymphatic system disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal disorders	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Abdominal pain	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
General disorders and administration site conditions	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Asthenia	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Nervous system disorders	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Transient ischaemic attack	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-19　基準値上限 5 倍超の ALT 増加の発現時期（ASaT）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

Treatment	N	Time Point										
		TW1 n (%)	TW2 n (%)	TW4 n (%)	TW6 n (%)	TW8 n (%)	TW10 n (%)	TW12 n (%)	TW14 n (%)	TW16 n (%)	TW18 n (%)	FW2 n (%)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks	31	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks	834	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks	105	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks	63	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	405	3 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks	106	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks	86	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo for 12 Weeks	105	8 (7.6)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects in each treatment group.
n (%) = Number of subjects with first achievement of the ALT >5 x ULN criterion at the specific time point, and the percentage calculated as (n/N)*100.
On-treatment time points: TW1 = Day 2 to Day 11, TW2 = Day 12 to Day 21, TW4 = Day 22 to 35, TW6 = Day 36 to Day 49, TW8 = Day 50 to Day 63, TW10 = Day 64 to Day 77, TW12 = Day 78 to Day 91, TW14 = Day 92 to Day 105, TW16 = Day 106 to Day 119, TW18 = Day 120 to Day 140.
Follow-up time point: FW2 = first 14 days of Follow-Up.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース:[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-20　基準値上限 5 倍超の AST 増加の発現時期（ASaT）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

Treatment	N	Time Point										
		TW1 n (%)	TW2 n (%)	TW4 n (%)	TW6 n (%)	TW8 n (%)	TW10 n (%)	TW12 n (%)	TW14 n (%)	TW16 n (%)	TW18 n (%)	FW2 n (%)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 8 Weeks	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 12 Weeks	834	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 16 Weeks	105	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg for 18 Weeks	63	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 8 Weeks	60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	405	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 16 Weeks	106	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV for 18 Weeks	86	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placebo for 12 Weeks	105	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = Number of subjects in each treatment group.
n (%) = Number of subjects with first achievement of the AST >5 x ULN criterion at the specific time point, and the percentage calculated as (n/N)*100.
On-treatment time points: TW1 = Day 2 to Day 11, TW2 = Day 12 to Day 21, TW4 = Day 22 to 35, TW6 = Day 36 to Day 49, TW8 = Day 50 to Day 63, TW10 = Day 64 to Day 77, TW12 = Day 78 to Day 91, TW14 = Day 92 to Day 105, TW16 = Day 106 to Day 119, TW18 = Day 120 to Day 140.
Follow-up time point: FW2 = first 14 days of Follow-Up.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01][資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-21　ALT、AST 及び総ビリルビンの Worst grade 及びベースラインからの変化 ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

					Worst Grade During Postbaseline Period of Interest									
		Baseline Grade			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
Treatment	N	Grade Criterion	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Alanine Aminotransferase (IU/L)														
GZR 100 mg with EBR 50 mg	1033	Grade 0: <1.25 x ULN	384	(37.2)	365	(35.3)	15	(1.5)	1	(0.1)	3	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	419	(40.6)	330	(31.9)	75	(7.3)	8	(0.8)	2	(0.2)	4	(0.4)
		Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	176	(17.0)	53	(5.1)	103	(10.0)	14	(1.4)	5	(0.5)	1	(0.1)
		Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	50	(4.8)	1	(0.1)	27	(2.6)	19	(1.8)	3	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 4: >10.0 x ULN	4	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Total	1033	(100.0)	749	(72.5)	220	(21.3)	45	(4.4)	13	(1.3)	6	(0.6)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV	656	Grade 0: <1.25 x ULN	228	(34.8)	222	(33.8)	5	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	270	(41.2)	202	(30.8)	66	(10.1)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	122	(18.6)	25	(3.8)	82	(12.5)	13	(2.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	34	(5.2)	1	(0.2)	15	(2.3)	15	(2.3)	3	(0.5)	0	(0.0)
		Grade 4: >10.0 x ULN	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)
		Total	656	(100.0)	450	(68.6)	168	(25.6)	31	(4.7)	6	(0.9)	1	(0.2)
Placebo	105	Grade 0: <1.25 x ULN	47	(44.8)	36	(34.3)	11	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	28	(26.7)	0	(0.0)	22	(21.0)	5	(4.8)	1	(1.0)	0	(0.0)
		Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	23	(21.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	17	(16.2)	5	(4.8)	0	(0.0)
		Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	7	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(6.7)	0	(0.0)
		Grade 4: >10.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	105	(100.0)	36	(34.3)	34	(32.4)	22	(21.0)	13	(12.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-21　ALT、AST 及び総ビリルビンの Worst grade 及びベースラインからの変化 ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

					Worst Grade During Postbaseline Period of Interest									
		Baseline Grade			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
Treatment	N	Grade Criterion	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)														
GZR 100 mg with EBR 50 mg	1033	Grade 0: <1.25 x ULN	545	(52.8)	519	(50.2)	18	(1.7)	5	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.2)
		Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	337	(32.6)	270	(26.1)	58	(5.6)	6	(0.6)	2	(0.2)	1	(0.1)
		Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	137	(13.3)	70	(6.8)	56	(5.4)	8	(0.8)	3	(0.3)	0	(0.0)
		Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	14	(1.4)	4	(0.4)	8	(0.8)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4: >10.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	1033	(100.0)	863	(83.5)	140	(13.6)	21	(2.0)	6	(0.6)	3	(0.3)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV	656	Grade 0: <1.25 x ULN	333	(50.8)	325	(49.5)	5	(0.8)	3	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	217	(33.1)	183	(27.9)	32	(4.9)	2	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	96	(14.6)	46	(7.0)	43	(6.6)	7	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	10	(1.5)	2	(0.3)	5	(0.8)	2	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)
		Grade 4: >10.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	656	(100.0)	556	(84.8)	85	(13.0)	14	(2.1)	1	(0.2)	0	(0.0)
Placebo	105	Grade 0: <1.25 x ULN	54	(51.4)	47	(44.8)	7	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	35	(33.3)	1	(1.0)	23	(21.9)	11	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	14	(13.3)	0	(0.0)	1	(1.0)	11	(10.5)	2	(1.9)	0	(0.0)
		Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
		Grade 4: >10.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	105	(100.0)	48	(45.7)	31	(29.5)	23	(21.9)	2	(1.9)	1	(1.0)

Confidential

付録 2.7.4-21　ALT、AST 及び総ビリルビンの Worst grade 及びベースラインからの変化 ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

Treatment	N	Baseline Grade			Worst Grade During Postbaseline Period of Interest									
					Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
		Grade Criterion	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bilirubin (mg/dL)														
GZR 100 mg with EBR 50 mg	1033	Grade 0: <1.1 x ULN	993	(96.1)	931	(90.1)	48	(4.6)	12	(1.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	28	(2.7)	7	(0.7)	11	(1.1)	10	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	9	(0.9)	1	(0.1)	2	(0.2)	5	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)
		Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4: >5.0 x ULN	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
		Total	1033	(100.0)	939	(90.9)	61	(5.9)	29	(2.8)	3	(0.3)	1	(0.1)
GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV	656	Grade 0: <1.1 x ULN	632	(96.3)	370	(56.4)	146	(22.3)	89	(13.6)	26	(4.0)	1	(0.2)
		Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	17	(2.6)	2	(0.3)	1	(0.2)	7	(1.1)	7	(1.1)	0	(0.0)
		Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	6	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	4	(0.6)	0	(0.0)
		Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
		Grade 4: >5.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	656	(100.0)	372	(56.7)	147	(22.4)	98	(14.9)	37	(5.6)	2	(0.3)

Confidential

付録 2.7.4-21　ALT、AST 及び総ビリルビンの Worst grade 及びベースラインからの変化 ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

Treatment	N	Baseline Grade			Worst Grade During Postbaseline Period of Interest									
					Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
		Grade Criterion	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bilirubin (mg/dL)														
Placebo	105	Grade 0: <1.1 x ULN	101	(96.2)	95	(90.5)	4	(3.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	2	(1.9)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Grade 4: >5.0 x ULN	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		Total	105	(100.0)	96	(91.4)	4	(3.8)	5	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

N = Number of subjects in the analysis population who had a graded baseline test result and at least one graded postbaseline result during the period of interest.
n = Number of subjects with a test result that met the grade criterion.
(%) = Percentage of subjects with a test result that met the grade criterion, computed as n/N multiplied by 100.
LLN = Lower limit of normal range.　ULN = Upper limit of normal range.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

Data Source:　[Ref. 5.3.5.2: P035V01] [Ref. 5.3.5.2: P047] [Ref. 5.3.5.2: P048V01] [Ref. 5.3.5.2: P058V01] [Ref. 5.3.5.2: P059V01] [Ref. 5.3.5.1: P060V01] [Ref. 5.3.5.2: P061V01] [Ref. 5.3.5.2: P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-22　事前に規定した臨床検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（非肝硬変患者）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 768)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 464)		Placebo (N = 83)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
CHEMISTRY							
Alanine Aminotransferase (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	22/768	(2.9)	10/463	(2.2)	20/83	(24.1)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	7/768	(0.9)	5/463	(1.1)	15/83	(18.1)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	6/768	(0.8)	2/463	(0.4)	6/83	(7.2)
	Grade 4: >10.0 x ULN	5/768	(0.7)	1/463	(0.2)	0/83	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	31/768	(4.0)	12/463	(2.6)	45/83	(54.2)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	3/768	(0.4)	3/463	(0.6)	2/83	(2.4)
	>5.0 x Baseline	7/768	(0.9)	0/463	(0.0)	0/83	(0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	20/768	(2.6)	9/463	(1.9)	21/83	(25.3)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	9/768	(1.2)	6/463	(1.3)	12/83	(14.5)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	4/768	(0.5)	1/463	(0.2)	1/83	(1.2)
	Grade 4: >10.0 x ULN	2/768	(0.3)	0/463	(0.0)	0/83	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	39/768	(5.1)	19/463	(4.1)	36/83	(43.4)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	7/768	(0.9)	3/463	(0.6)	2/83	(2.4)
	>5.0 x Baseline	3/768	(0.4)	0/463	(0.0)	0/83	(0.0)
Bilirubin (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	32/768	(4.2)	95/463	(20.5)	2/83	(2.4)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	10/768	(1.3)	51/463	(11.0)	2/83	(2.4)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	2/768	(0.3)	25/463	(5.4)	0/83	(0.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/768	(0.0)	1/463	(0.2)	0/83	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	14/768	(1.8)	103/463	(22.2)	0/83	(0.0)
	>5.0 -10.0 x Baseline	2/768	(0.3)	26/463	(5.6)	0/83	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-22　事前に規定した臨床検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（非肝硬変患者）（続き）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 768)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 464)		Placebo (N = 83)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Bilirubin (mg/dL)	>10.0 x Baseline	0/768	(0.0)	1/463	(0.2)	0/83	(0.0)

†A subject was included in the highest applicable toxicity grade per test as determined by his/her worst postbaseline test result (for the specified study phase(s)) that was also worse than baseline.　For tests with additional non-graded criterion categories, a subject was also included in the highest applicable non-graded category as determined by his/her worst postbaseline abnormal test result for the specified study phase(s).
The baseline test result is the result from the latest sample before the start of study therapy.
N = Number of subjects randomized in the treatment group.
n = Number of subjects with test results that met predetermined criteria and were worse than baseline.
m = Number of subjects with a baseline test result and at least one postbaseline result.
LLN = Lower limit of normal range.　ULN = Upper limit of normal range.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-23　事前に規定した臨床検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（肝硬変患者）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 264)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 193)		Placebo (N = 22)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
CHEMISTRY							
Alanine Aminotransferase (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	5/264	(1.9)	2/193	(1.0)	6/22	(27.3)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	3/264	(1.1)	0/193	(0.0)	5/22	(22.7)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	5/264	(1.9)	1/193	(0.5)	3/22	(13.6)
	Grade 4: >10.0 x ULN	1/264	(0.4)	0/193	(0.0)	0/22	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	10/264	(3.8)	3/193	(1.6)	13/22	(59.1)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	0/264	(0.0)	0/193	(0.0)	0/22	(0.0)
	>5.0 x Baseline	1/264	(0.4)	0/193	(0.0)	0/22	(0.0)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	8/264	(3.0)	1/193	(0.5)	5/22	(22.7)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	5/264	(1.9)	0/193	(0.0)	6/22	(27.3)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	2/264	(0.8)	0/193	(0.0)	1/22	(4.5)
	Grade 4: >10.0 x ULN	1/264	(0.4)	0/193	(0.0)	1/22	(4.5)
	1.1 - 2.5 x Baseline	14/264	(5.3)	1/193	(0.5)	13/22	(59.1)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	1/264	(0.4)	0/193	(0.0)	0/22	(0.0)
	>5.0 x Baseline	1/264	(0.4)	0/193	(0.0)	0/22	(0.0)
Bilirubin (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	26/264	(9.8)	51/193	(26.4)	2/22	(9.1)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	14/264	(5.3)	47/193	(24.4)	2/22	(9.1)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	1/264	(0.4)	12/193	(6.2)	0/22	(0.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/264	(0.0)	1/193	(0.5)	0/22	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	7/264	(2.7)	59/193	(30.6)	0/22	(0.0)
	>5.0 -10.0 x Baseline	0/264	(0.0)	3/193	(1.6)	0/22	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-23　事前に規定した臨床検査値（ALT、AST 及び総ビリルビン）の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（肝硬変患者）（続き）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 264)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 193)		Placebo (N = 22)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Bilirubin (mg/dL)	>10.0 x Baseline	0/264	(0.0)	0/193	(0.0)	0/22	(0.0)

†A subject was included in the highest applicable toxicity grade per test as determined by his/her worst postbaseline test result (for the specified study phase(s)) that was also worse than baseline.　For tests with additional non-graded criterion categories, a subject was also included in the highest applicable non-graded category as determined by his/her worst postbaseline abnormal test result for the specified study phase(s).
The baseline test result is the result from the latest sample before the start of study therapy.
N = Number of subjects randomized in the treatment group.
n = Number of subjects with test results that met predetermined criteria and were worse than baseline.
m = Number of subjects with a baseline test result and at least one postbaseline result.
LLN = Lower limit of normal range.　ULN = Upper limit of normal range.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-24　事前に規定した臨床検査値の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 1033)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 657)		Placebo (N = 105)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
CHEMISTRY							
Albumin (gm/dL)	Grade 1: 3.0 - <LLN	26/1033	(2.5)	13/656	(2.0)	3/105	(2.9)
	Grade 2: 2.0 - 2.9	3/1033	(0.3)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	Grade 3: <2.0	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	Grade 4: Not Applicable	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
Alkaline Phosphatase (IU/L)	Grade 1: 1.25 - 2.5 x ULN	50/1033	(4.8)	24/656	(3.7)	1/105	(1.0)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	1/1033	(0.1)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 5.1 - 10.0 x ULN	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	Grade 4: >10.0 x ULN	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	1.1 - 2.5 x Baseline	106/1033	(10.3)	37/656	(5.6)	9/105	(8.6)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	2/1033	(0.2)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	>5.0 x Baseline	1/1033	(0.1)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
Amylase (IU/L)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	150/1021	(14.7)	72/628	(11.5)	9/105	(8.6)
	Grade 2: 1.6 - 2.0 x ULN	26/1021	(2.5)	15/628	(2.4)	2/105	(1.9)
	Grade 3: 2.1 - 5.0 x ULN	23/1021	(2.3)	11/628	(1.8)	4/105	(3.8)
	Grade 4: >5.0 x ULN	1/1021	(0.1)	0/628	(0.0)	1/105	(1.0)
Creatine Kinase (IU/L)	Grade 1: 3.0 - 5.9 x ULN	67/1033	(6.5)	13/656	(2.0)	4/105	(3.8)
	Grade 2: 6.0 - 9.9 x ULN	15/1033	(1.5)	5/656	(0.8)	1/105	(1.0)
	Grade 3: 10.0 - 19.9 x ULN	5/1033	(0.5)	3/656	(0.5)	0/105	(0.0)
	Grade 4: >=20.0 x ULN	5/1033	(0.5)	3/656	(0.5)	1/105	(1.0)

Confidential

付録 2.7.4-24　事前に規定した臨床検査値の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 1033)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 657)		Placebo (N = 105)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Creatinine (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.3 x ULN	13/1033	(1.3)	5/656	(0.8)	1/105	(1.0)
	Grade 2: 1.4 - 1.8 x ULN	1/1033	(0.1)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 1.9 - 3.4 x ULN	1/1033	(0.1)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	Grade 4: >=3.5 x ULN	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	>2.5 x Baseline	1/1033	(0.1)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
Direct Bilirubin (mg/dL)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	32/1033	(3.1)	100/656	(15.2)	5/105	(4.8)
	Grade 2: 1.6 - 2.5 x ULN	16/1033	(1.5)	60/656	(9.1)	1/105	(1.0)
	Grade 3: 2.6 - 5.0 x ULN	3/1033	(0.3)	13/656	(2.0)	1/105	(1.0)
	Grade 4: >5.0 x ULN	0/1033	(0.0)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	>2.5 - 5.0 x Baseline	8/1033	(0.8)	71/656	(10.8)	0/105	(0.0)
	>5.0 - 10.0 x Baseline	2/1033	(0.2)	3/656	(0.5)	0/105	(0.0)
	>10.0 x Baseline	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)	Grade 1: 1.1 - 2.5 x ULN	44/1033	(4.3)	29/655	(4.4)	26/105	(24.8)
	Grade 2: 2.6 - 5.0 x ULN	22/1033	(2.1)	13/655	(2.0)	12/105	(11.4)
	Grade 3: 5.1 - 20.0 x ULN	4/1033	(0.4)	9/655	(1.4)	8/105	(7.6)
	Grade 4: >20.0 x ULN	0/1033	(0.0)	0/655	(0.0)	0/105	(0.0)
Triacylglycerol Lipase (IU/L)	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	196/1021	(19.2)	119/628	(18.9)	17/105	(16.2)
	Grade 2: 1.6 - 3.0 x ULN	132/1021	(12.9)	53/628	(8.4)	8/105	(7.6)
	Grade 3: 3.1 - 5.0 x ULN	32/1021	(3.1)	19/628	(3.0)	2/105	(1.9)
	Grade 4: >5.0 x ULN	19/1021	(1.9)	7/628	(1.1)	3/105	(2.9)

Confidential

付録 2.7.4-24　事前に規定した臨床検査値の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 1033)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 657)		Placebo (N = 105)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
HEMATOLOGY							
Eosinophils/Leukocytes (%)	>5% and Baseline <5%	131/1017	(12.9)	57/637	(8.9)	11/105	(10.5)
	>5% and Baseline >=5%	63/1017	(6.2)	48/637	(7.5)	7/105	(6.7)
Hemoglobin (gm/dL)	Grade 1: 10.0 - 10.9	19/1033	(1.8)	121/656	(18.4)	4/105	(3.8)
	Grade 2: 9.0 - 9.9	5/1033	(0.5)	48/656	(7.3)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 7.0 - 8.9	0/1033	(0.0)	18/656	(2.7)	0/105	(0.0)
	Grade 4: <7.0	0/1033	(0.0)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	8.5 - <10.0	5/1033	(0.5)	60/656	(9.1)	0/105	(0.0)
	<8.5	0/1033	(0.0)	7/656	(1.1)	0/105	(0.0)
Leukocytes (10[3]/microL)	Grade 1: 2.0 - 2.5	8/1033	(0.8)	6/656	(0.9)	1/105	(1.0)
	Grade 2: 1.5 - 1.999	2/1033	(0.2)	2/656	(0.3)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 1.0 - 1.499	0/1033	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
	Grade 4: <1.0	0/1033	(0.0)	2/656	(0.3)	0/105	(0.0)
Lymphocytes (10[3]/microL)	Grade 1: 0.60 - 0.65	7/1030	(0.7)	16/656	(2.4)	0/105	(0.0)
	Grade 2: 0.50 - 0.599	4/1030	(0.4)	6/656	(0.9)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 0.35 - 0.499	1/1030	(0.1)	2/656	(0.3)	0/105	(0.0)
	Grade 4: <0.35	0/1030	(0.0)	0/656	(0.0)	0/105	(0.0)
Neutrophils (10[3]/microL)	Grade 1: 1.00 - 1.3	33/1030	(3.2)	9/656	(1.4)	4/105	(3.8)
	Grade 2: 0.75 - 0.999	8/1030	(0.8)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 0.50 - 0.749	0/1030	(0.0)	1/656	(0.2)	1/105	(1.0)

Confidential

付録 2.7.4-24　事前に規定した臨床検査値の変動範囲（PDLC）を示した患者の割合

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

Test Name (Unit)	Criterion†	GZR 100 mg with EBR 50 mg (N = 1033)		GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV (N = 657)		Placebo (N = 105)	
		n/m	(%)	n/m	(%)	n/m	(%)
Neutrophils (10[3]/microL)	Grade 4: <0.50	2/1030	(0.2)	1/656	(0.2)	0/105	(0.0)
Platelet (10[3]/microL)	Grade 1: 100 - 124.999	57/1031	(5.5)	21/653	(3.2)	6/105	(5.7)
	Grade 2: 50 - 99.999	69/1031	(6.7)	15/653	(2.3)	14/105	(13.3)
	Grade 3: 25 - 49.999	3/1031	(0.3)	3/653	(0.5)	2/105	(1.9)
	Grade 4: <25	0/1031	(0.0)	0/653	(0.0)	0/105	(0.0)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	Grade 1: 1.1 - 1.5 x ULN	125/1033	(12.1)	129/656	(19.7)	14/105	(13.3)
	Grade 2: 1.6 - 2.0 x ULN	16/1033	(1.5)	11/656	(1.7)	0/105	(0.0)
	Grade 3: 2.1 - 3.0 x ULN	6/1033	(0.6)	2/656	(0.3)	1/105	(1.0)
	Grade 4: >3.0 x ULN	2/1033	(0.2)	2/656	(0.3)	0/105	(0.0)

†A subject was included in the highest applicable toxicity grade per test as determined by his/her worst postbaseline test result (for the specified study phase(s)) that was also worse than baseline.　For tests with additional non-graded criterion categories, a subject was also included in the highest applicable non-graded category as determined by his/her worst postbaseline abnormal test result for the specified study phase(s).

The baseline test result is the result from the latest sample before the start of study therapy.

N = Number of subjects randomized in the treatment group.

n = Number of subjects with test results that met predetermined criteria and were worse than baseline.

m = Number of subjects with a baseline test result and at least one postbaseline result.

LLN = Lower limit of normal range.　ULN = Upper limit of normal range.

This analysis includes an erroneous Grade 4 hemoglobin result of 1.02 gm/dL for Protocol 068 Subject ID 681275 (GZR/EBR + RBV for 16 Weeks) at Treatment Week 8; the value was corrected after database lock to be 10.2 gm/dL (a Grade 1 decrease).

GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.

The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-25　部分集団別の遅発性 ALT/AST 増加の発現率（ISP）

	N	Subjects with Late ALT/AST Elevation Events n (%)	Subjects with Late ALT/AST Elevation Events Without Identified Potential Alternative Etiologies n (%)
Subjects in population	1690	13	11
INTRINSIC			
Gender			
Male	1038	2 (0.2)	1 (0.1)
Female	652	11 (1.7)	10 (1.5)
Race			
White	1276	7 (0.5)	6 (0.5)
Black	218	2 (0.9)	2 (0.9)
Asian	165	4 (2.4)	3 (1.8)
Other	31	0 (0.0)	0 (0.0)
Race by Gender			
Asian - Female	77	3 (3.9)	3 (3.9)
Asian - Male	88	1 (1.1)	0 (0.0)
Black - Female	78	2 (2.6)	2 (2.6)
Black - Male	140	0 (0.0)	0 (0.0)
Other - Female	8	0 (0.0)	0 (0.0)
Other - Male	23	0 (0.0)	0 (0.0)
White - Female	489	6 (1.2)	5 (1.0)
White - Male	787	1 (0.1)	1 (0.1)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	130	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	1524	12 (0.8)	11 (0.7)
Not Reported	27	1 (3.7)	0 (0.0)
Unknown	9	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)			
18 to 64	1503	10 (0.7)	8 (0.5)
65 and above	187	3 (1.6)	3 (1.6)
BMI			
<30 kg/m[2]	1363	12 (0.9)	10 (0.7)
>=30 kg/m[2]	326	1 (0.3)	1 (0.3)
Unknown	1	0 (0.0)	0 (0.0)
BMI Category			
<20 kg/m[2]	102	1 (1.0)	1 (1.0)
20 to <25 kg/m[2]	623	7 (1.1)	5 (0.8)
25 to <30 kg/m[2]	638	4 (0.6)	4 (0.6)
>=30 kg/m[2]	326	1 (0.3)	1 (0.3)
Unknown	1	0 (0.0)	0 (0.0)
Cirrhosis Status†			
Non-Cirrhotic	1232	9 (0.7)	7 (0.6)

Confidential

付録 2.7.4-25　部分集団別の遅発性 ALT/AST 増加の発現（ISP）（続き）

	N	Subjects with Late ALT/AST Elevation Events n (%)	Subjects with Late ALT/AST Elevation Events Without Identified Potential Alternative Etiologies n (%)
Cirrhosis Status†			
Cirrhotic	457	4 (0.9)	4 (0.9)
Unknown	1	0 (0.0)	0 (0.0)
HIV Co-Infection Status			
HCV Mono-Infected	1392	11 (0.8)	9 (0.6)
HCV/HIV Co-Infected	298	2 (0.7)	2 (0.7)
Prior Treatment Status			
Treatment Naïve	1044	8 (0.8)	7 (0.7)
Treatment Experienced	646	5 (0.8)	4 (0.6)
EXTRINSIC			
Peg-IFN Co-administration			
No	1690	13 (0.8)	11 (0.7)
Ribavirin Co-administration			
Yes	657	3 (0.5)	3 (0.5)
No	1033	10 (1.0)	8 (0.8)
Sofosbuvir Co-administration			
No	1690	13 (0.8)	11 (0.7)
Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors‡			
Yes	35	1 (2.9)	1 (2.9)
No	1655	12 (0.7)	10 (0.6)
Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors‡			
Yes	9	0 (0.0)	0 (0.0)
No	1681	13 (0.8)	11 (0.7)

† Cirrhosis was defined as any of the following: liver biopsy showing cirrhosis (F4), fibroscan > 12.5 kPa, or Fibrosure (Fibrotest) ≥ 0.75 AND APRI >2.
‡ Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors are defined in [Sec. 2.7.4.5.3.3].
Percentages are calculated based on the N for the given row.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース:[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-26　　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken		Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR	GZR	EBR			
GZR 50 mg + EBR 50 mg													
Trial Number=5172-058, Site Number=0017, Subject ID=110066, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110066	Treatment	10	Accidental overdose	5 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	50.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0029, Subject ID=110186, Gender=F, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110186	Follow-Up	85	Alanine aminotransferase increased	1.12 Months	Mild	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	
GZR 100 mg + EBR 50 mg													
Trial Number=5172-058, Site Number=0004, Subject ID=110068, Gender=F, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110068	Treatment	36	Accidental overdose	1 Hours		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=110189, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110189	Treatment	50	Accidental overdose	1 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172	200.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-26　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 1（治療期及び経過観察期 4 週）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken		Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR	GZR	EBR			
GZR 100 mg + EBR 50 mg													
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=110189, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110189	Treatment	50	Accidental overdose	1 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	MK-8742	100.00 milligram
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.													

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-27　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related GZR	Related EBR	Action Taken GZR	Action Taken EBR	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0007, Subject ID=105589, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105589	Treatment	71	Alanine aminotransferase increased	4.14 Weeks	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
												MK-8742	50.00 milligram
		71	Aspartate aminotransferase increased	4.14 Weeks	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
												MK-8742	50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0011, Subject ID=105134, Gender=F, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105134	Treatment	28	Blood alkaline phosphatase increased	1.29 Weeks	Moderate	N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
												MK-8742	50.00 milligram
	Follow-Up	85	Alanine aminotransferase increased	4.14 Weeks	Moderate	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	
		85	Aspartate aminotransferase increased	2.57 Weeks	Moderate	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-27　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related GZR	Related EBR	Action Taken GZR	Action Taken EBR	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0012, Subject ID=104230, Gender=M, Race=Asian, Age=47 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
104230	Treatment	57	Alanine aminotransferase increased	2.04 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0013, Subject ID=104149, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
104149	Treatment	66	Accidental overdose	1 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0021, Subject ID=104852, Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=82													
104852	Treatment	71	Alanine aminotransferase increased	1.54 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
		71	Aspartate aminotransferase increased	2.71 Weeks	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-27　　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken		Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR	GZR	EBR			
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0028, Subject ID=105139, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105139	Treatment	57	Alanine aminotransferase increased	1.41 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
		57	Aspartate aminotransferase increased	1.41 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=105122, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=51													
105122	Treatment	50	Alanine aminotransferase increased	1.18 Months	Severe	Y	Y	Y	Discontinued	Discontinued	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
		50	Aspartate aminotransferase increased	1.18 Months	Severe	Y	Y	Y	Discontinued	Discontinued	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-27　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related GZR	Related EBR	Action Taken GZR	Action Taken EBR	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=105808, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105808	Treatment	9	Accidental overdose	1 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0038, Subject ID=104220, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
104220	Treatment	80	Accidental overdose	2.5 Hours		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	200.00 milligram 100.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0040, Subject ID=104167, Gender=M, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
104167	Treatment	42	Accidental overdose	1 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	200.00 milligram 100.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0043, Subject ID=105127, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=83													
105127	Treatment	24	Accidental overdose	2.5 Hours		N	N	N	None	None	Resolved	MK-5172	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-27　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related GZR	Related EBR	Action Taken GZR	Action Taken EBR	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0043, Subject ID=105127, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=83													
105127	Treatment	24	Accidental overdose	2.5 Hours		N	N	N	None	None	Resolved	MK-8742	50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0046, Subject ID=105564, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=78													
105564	Treatment	71	Alanine aminotransferase increased	1.18 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
		71	Aspartate aminotransferase increased	1.18 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0047, Subject ID=105581, Gender=M, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105581	Follow-Up	85	Alanine aminotransferase increased	4.29 Weeks	Mild	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	
		85	Aspartate aminotransferase increased	4.29 Weeks	Mild	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	

Confidential

付録 2.7.4-27　　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken		Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR	GZR	EBR			
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0024, Subject ID=105137, Gender=F, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=154													
105137	Treatment	22	Accidental overdose	1 Minutes		N	N	N	None	None	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-28　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related GZR	Related EBR	Action Taken GZR	Action Taken EBR	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0001, Subject ID=110325, Gender=M, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110325	Follow-Up	113	Alanine aminotransferase increased	2 Weeks	Mild	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	29 days since last dose	
Trial Number=5172-058, Site Number=0019, Subject ID=110317, Gender=F, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
110317	Follow-Up	85	Alanine aminotransferase increased	1.05 Months	Mild	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	
		85	Aspartate aminotransferase increased	1.05 Months	Mild	N	Y	Y	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	
Trial Number=5172-058, Site Number=0046, Subject ID=110307, Gender=F, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=78													
110307	Treatment	71	Alanine aminotransferase increased	1.41 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
		71	Aspartate aminotransferase increased	1.41 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-5172	100.00 milligram

Confidential

付録 2.7.4-28　ECI を発現した患者の一覧（ASaT）058 試験パート 2（治療期及び経過観察期 4 週）（肝硬変患者）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken		Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR	GZR	EBR			
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0046, Subject ID=110307, Gender=F, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=78													
110307	Treatment	71	Aspartate aminotransferase increased	1.41 Months	Mild	N	Y	Y	None	None	Resolved	MK-8742	50.00 milligram

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-29　ECI（過量投与を除く）を発現した患者の叙述

ECI（過量投与を除く）の基準のみに該当した患者の叙述を以下に示す[資料5.3.5.1.1: 5172P058]。なお、ECI と遅発性 ALT/AST 増加の両方の基準に該当した患者の叙述は[2.7.4.3.3.4.1 項]に示した。

1)　058試験パート1　グラゾプレビル50 mg+エルバスビル50 mg 群

- AN110186：ALT 増加

67歳、女性。ベースラインの ALT は54 IU/L、AST は50 IU/L であった。投与開始85日目（投与終了翌日）に ALT が176 IU/L、AST が99 IU/L まで増加し ECI の基準を満たした。同日の好中球数が7.7%とわずかに高かった。総ビリルビン及び ALP は基準値内であった。また、投与1日目から投与開始85日目の間の INR は、基準値よりわずかに高い傾向で推移した（1.10～1.18）。患者は治験薬の投与を完了した。投与開始90日目の ALT は118 IU/L、AST は65 IU/L まで減少し、投与開始97日目にはベースラインまで回復した。治験責任医師等は、本事象（ALT 増加）の程度を軽度、転帰は回復、治験薬との因果関係ありと判断した。

2)　058試験パート2　実薬群

- AN105589：ALT 増加及び AST 増加

74歳、女性。ベースラインの ALT は32 IU/L、AST は36 IU/L であった。投与開始71日目、ALT は190 IU/L、AST は124 IU/L まで増加し ECI の規準を満たした。同日の ALP、総ビリルビン、INR 及び好酸球数は基準値内であった。患者は治験薬の投与を完了した。投与開始99日目（投与終了16日目）、来院時の ALT は26 IU/L、AST は27 IU/L まで処置なく減少した。治験責任医師等は、これらの事象（ALT 増加及び AST 増加）の程度を軽度、転帰は回復、治験薬との因果関係ありと判断した。

- AN104230：ALT 増加

47歳、男性。ベースラインの ALT は33 IU/L、AST は25 IU/L であった。投与開始57日目、ALT は109 IU/L、AST は80 IU/L まで増加した。ALT が ECI の規準を満たした。同日の ALP、総ビリルビン、INR は基準値内であったが、好酸球数は8.2%と高かった。患者は治験薬の投与を完了した。投与開始85日目（投与終了2日目）、ALT は34 IU/L、AST は31 IU/L まで処置なく減少した。治験責任医師等は、本事象（ALT 増加）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。

- AN105139：ALT 増加及び AST 増加

71歳、女性。ベースラインの ALT は36 IU/L、AST は33 IU/L であった。投与開始57日目、ALT が144 IU/L、AST が123 IU/L まで増加し ECI の規準を満たした。同日の ALP は365 IU/L と高く、好酸球数は6.2%とわずかに基準値を超えたが、総ビリルビン、INR は基準値内であった。患者は治験薬の投与を完了した。投与開始116日目（投与終了33日目）、ALT は14 IU/L、AST は20 IU/L

Confidential

まで処置なく減少した。治験責任医師等は、これらの事象（ALT 増加及び AST 増加）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。

- AN105564：ALT 増加及び AST 増加

75歳、女性。ベースラインの ALT は27 IU/L、AST は31 IU/L であった。投与開始71日目、ALT は111 IU/L、AST は94 IU/L まで増加し、ECI の規準を満たした。同日の ALP、総ビリルビン、INR 及び好酸球数は基準値内であった。患者は治験薬の投与を完了した。投与開始106日目（投与終了29日目）、ALT は13 IU/L、AST は22 IU/L まで処置なく減少した。治験責任医師等は、これらの事象（ALT 増加及び AST 増加）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。

3)　肝硬変群

- AN110325：ALT 増加

75歳、男性。ベースラインの ALT は24 IU/L であった。患者は治験薬の投与を完了した。投与開始113日目（投与終了30日目）に ALT が103 IU/L まで増加し、ECI の規準を満たした。この時の AST は97 IU/L、ALP は498 IU/L と高かった。同日の INR は1.33とわずかに高かったが、総ビリルビン及び好酸球数は基準値内であった。投与終了43日目、処置なく ALT は21 IU/L まで減少した。治験責任医師等は、本事象（ALT 増加）の程度を軽度、転帰を回復、治験薬との因果関係ありと判断した。

Confidential

付録 2.7.4-30　　バイタルサイン（058 試験パート 1）

拡張期血圧（mmHg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	79.42 (9.74)	-2.26 (7.25)	-1.00	-18.00 to 9.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	76.06 (12.66)	-4.16 (12.65)	-1.00	-32.00 to 18.00
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	77.00 (11.52)	-4.68 (9.36)	-2.00	-27.00 to 9.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	76.52 (11.03)	-3.71 (10.13)	-1.00	-33.00 to 13.00
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	78.55 (10.81)	-3.13 (8.87)	-1.00	-20.00 to 14.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	76.32 (13.78)	-3.90 (12.52)	-2.00	-38.00 to 16.00
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	81.03 (9.20)	-0.65 (8.18)	-1.00	-14.00 to 15.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	75.48 (12.52)	-4.74 (10.49)	-4.00	-38.00 to 16.00
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	80.00 (10.21)	-1.68 (9.02)	-2.00	-23.00 to 24.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	73.45 (12.27)	-6.77 (9.94)	-7.00	-34.00 to 11.00
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	80.23 (12.30)	-1.45 (10.55)	-4.00	-19.00 to 20.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	73.58 (10.22)	-6.65 (10.74)	-6.00	-35.00 to 12.00
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	78.00 (10.77)	-3.68 (9.79)	-5.00	-29.00 to 17.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	73.71 (11.50)	-6.52 (11.56)	-6.00	-41.00 to 12.00
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	79.00 (9.45)	-2.68 (9.58)	-2.00	-19.00 to 16.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	73.94 (9.68)	-6.29 (10.89)	-5.00	-36.00 to 16.00

Confidential

付録 2.7.4-30　　バイタルサイン（058 試験パート 1）
拡張期血圧（mmHg）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	77.74 (10.13)	-3.94 (9.02)	-5.00	-19.00 to 15.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	76.77 (11.61)	-3.45 (10.10)	0.00	-28.00 to 13.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	79.52 (9.43)	-2.16 (9.88)	-4.00	-20.00 to 17.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	75.84 (10.92)	-4.39 (9.88)	-5.00	-20.00 to 19.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	81.68 (11.06)	78.26 (9.38)	-3.42 (9.22)	-3.00	-22.00 to 15.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	80.23 (11.20)	76.61 (10.52)	-3.61 (10.12)	-2.00	-27.00 to 18.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-31　　バイタルサイン（058 試験パート 1）

収縮期血圧（mmHg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	134.19 (12.80)	2.16 (16.38)	3.00	-30.00 to 29.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	124.55 (15.20)	-4.32 (14.66)	-3.00	-32.00 to 28.00
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	130.42 (15.05)	-1.61 (15.07)	-3.00	-33.00 to 34.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	124.74 (16.89)	-4.13 (10.34)	-6.00	-28.00 to 18.00
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	132.77 (13.55)	0.74 (13.85)	3.00	-25.00 to 33.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	125.74 (17.83)	-3.13 (13.44)	-3.00	-33.00 to 23.00
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	135.16 (15.23)	3.13 (14.28)	4.00	-20.00 to 34.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	124.97 (15.70)	-3.90 (13.06)	-3.00	-33.00 to 15.00
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	133.13 (12.89)	1.10 (14.73)	2.00	-36.00 to 34.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	123.29 (18.82)	-5.58 (14.98)	-6.00	-30.00 to 23.00
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	132.58 (12.23)	0.55 (15.11)	2.00	-32.00 to 26.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	124.52 (16.31)	-4.35 (14.89)	-1.00	-35.00 to 21.00
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	128.68 (15.32)	-3.35 (16.01)	-3.00	-40.00 to 33.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	123.97 (17.11)	-4.90 (16.10)	-7.00	-34.00 to 27.00
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	128.19 (15.33)	-3.84 (15.57)	1.00	-40.00 to 23.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	125.00 (16.55)	-3.87 (13.27)	-4.00	-34.00 to 21.00

Confidential

付録 2.7.4-31　　バイタルサイン（058 試験パート 1）

収縮期血圧（mmHg）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	132.42 (13.27)	0.39 (13.10)	0.00	-30.00 to 27.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	129.90 (19.44)	1.03 (11.37)	2.00	-24.00 to 25.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	134.06 (16.37)	2.03 (15.42)	3.00	-35.00 to 31.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	125.71 (18.42)	-3.16 (11.91)	-3.00	-27.00 to 18.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	132.03 (16.16)	132.29 (15.63)	0.26 (11.94)	-1.00	-19.00 to 36.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	128.87 (15.61)	129.16 (18.40)	0.29 (15.53)	0.00	-37.00 to 26.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-32　　バイタルサイン（058 試験パート 1）

脈拍数（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	75.19 (11.17)	-0.32 (8.72)	0.00	-19.00 to 27.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	71.55 (8.44)	-0.42 (8.02)	2.00	-20.00 to 12.00
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	74.13 (10.30)	-1.39 (6.33)	-1.00	-19.00 to 13.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	71.35 (8.77)	-0.61 (11.04)	1.00	-33.00 to 17.00
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	76.13 (9.93)	0.61 (8.76)	2.00	-18.00 to 19.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	72.32 (6.89)	0.35 (9.55)	4.00	-21.00 to 13.00
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	74.74 (9.40)	-0.77 (8.17)	-1.00	-17.00 to 16.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	72.19 (8.78)	0.23 (11.61)	1.00	-29.00 to 30.00
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	75.19 (9.55)	-0.32 (7.88)	-3.00	-11.00 to 22.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	72.68 (8.70)	0.71 (10.21)	2.00	-22.00 to 20.00
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	76.13 (8.05)	0.61 (9.54)	2.00	-20.00 to 24.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	72.81 (8.09)	0.84 (8.91)	1.00	-20.00 to 18.00
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	76.52 (7.93)	1.00 (6.87)	1.00	-13.00 to 18.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	73.97 (9.73)	2.00 (11.77)	3.00	-26.00 to 23.00
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	74.90 (9.53)	-0.61 (10.78)	0.00	-17.00 to 24.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	70.97 (8.35)	-1.00 (12.28)	1.00	-30.00 to 20.00

Confidential

付録 2.7.4-32　　バイタルサイン（058 試験パート 1）
脈拍数（beats/min）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	74.45 (9.38)	-1.06 (8.51)	-2.00	-23.00 to 16.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	76.65 (9.28)	4.68 (11.73)	5.00	-21.00 to 29.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	74.48 (8.77)	-1.03 (9.30)	-1.00	-32.00 to 20.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	73.39 (8.25)	1.42 (8.00)	2.00	-20.00 to 14.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	75.52 (8.93)	72.97 (11.97)	-2.55 (9.34)	-2.00	-24.00 to 22.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	71.97 (10.22)	72.58 (7.14)	0.61 (10.11)	0.00	-20.00 to 19.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-33　　バイタルサイン（058 試験パート 1）

体温（°C）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.30 (0.39)	-0.01 (0.47)	0.00	-1.20 to 1.20
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.29 (0.46)	-0.11 (0.34)	-0.10	-0.90 to 0.70
TW2						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.38 (0.35)	0.07 (0.43)	0.00	-0.90 to 1.10
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.27 (0.40)	-0.13 (0.25)	-0.10	-0.60 to 0.50
TW3						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.24 (0.46)	-0.07 (0.45)	0.00	-1.10 to 1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.26 (0.44)	-0.14 (0.39)	-0.10	-1.20 to 0.50
TW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.22 (0.51)	-0.09 (0.42)	-0.10	-1.00 to 0.70
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.34 (0.44)	-0.06 (0.33)	-0.10	-0.80 to 0.80
TW6						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.27 (0.40)	-0.03 (0.40)	-0.10	-0.70 to 0.90
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.26 (0.48)	-0.14 (0.33)	-0.20	-0.80 to 0.40
TW8						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.24 (0.36)	-0.07 (0.34)	-0.10	-0.60 to 0.80
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.26 (0.44)	-0.14 (0.34)	-0.10	-0.80 to 0.60
TW10						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.28 (0.33)	-0.02 (0.31)	0.00	-0.90 to 0.60
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.31 (0.45)	-0.09 (0.35)	0.00	-1.00 to 0.50
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.32 (0.36)	0.02 (0.36)	0.10	-1.00 to 0.70
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.30 (0.34)	-0.10 (0.35)	-0.10	-1.10 to 0.50

Confidential

付録 2.7.4-33　　バイタルサイン（058 試験パート 1）
体温（°C）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.31 (0.39)	0.00 (0.34)	0.00	-0.70 to 0.60
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.37 (0.41)	-0.03 (0.33)	0.00	-0.80 to 0.60
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.30 (0.35)	-0.01 (0.39)	0.00	-1.00 to 1.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.35 (0.39)	-0.05 (0.36)	-0.10	-0.80 to 0.60
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	36.31 (0.39)	36.36 (0.34)	0.06 (0.41)	0.00	-0.70 to 1.10
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	36.40 (0.40)	36.41 (0.37)	0.01 (0.37)	-0.10	-0.60 to 1.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-34　　バイタルサイン（058 試験パート 1）

体重（Kg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	58.27 (9.75)	58.25 (9.69)	-0.02 (1.58)	-0.20	-5.80 to 4.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	60.69 (11.30)	60.65 (11.45)	-0.05 (1.35)	0.10	-3.10 to 2.20
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	58.27 (9.75)	58.28 (9.54)	0.01 (1.82)	-0.10	-6.50 to 3.40
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	60.69 (11.30)	60.84 (11.54)	0.15 (1.25)	0.00	-2.90 to 2.70
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	58.27 (9.75)	58.18 (9.42)	-0.10 (2.33)	0.30	-9.50 to 3.70
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	60.69 (11.30)	60.95 (11.71)	0.26 (1.47)	0.20	-4.20 to 2.80
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	58.27 (9.75)	58.08 (9.72)	-0.20 (1.77)	-0.10	-5.00 to 3.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	60.69 (11.30)	61.09 (11.64)	0.40 (1.63)	0.50	-3.30 to 4.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-35　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）
拡張期血圧（mmHg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	75.60 (11.02)	75.38 (11.08)	-0.22 (7.88)	-1.00	-25.00 to 28.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	76.64 (11.67)	75.43 (10.64)	-1.20 (8.44)	-2.00	-21.00 to 17.00
TW2						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	75.59 (11.04)	75.87 (11.14)	0.28 (9.16)	0.00	-36.00 to 22.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	76.64 (11.67)	75.07 (11.00)	-1.57 (8.33)	-3.00	-16.00 to 19.00
TW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	225	75.57 (11.06)	74.92 (10.13)	-0.65 (8.53)	-1.00	-30.00 to 23.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	73	76.53 (11.72)	74.15 (10.02)	-2.38 (9.62)	-2.00	-23.00 to 16.00
TW6						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	217	75.75 (11.10)	75.30 (10.00)	-0.45 (9.04)	-1.00	-33.00 to 20.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	69	77.13 (11.58)	74.30 (10.60)	-2.83 (10.07)	-4.00	-31.00 to 24.00
TW8						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	221	75.67 (11.13)	73.53 (10.78)	-2.14 (9.60)	-2.00	-36.00 to 18.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	76.72 (11.69)	73.39 (10.99)	-3.33 (8.77)	-4.50	-26.00 to 22.00

Confidential

付録 2.7.4-35　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）
拡張期血圧（mmHg）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW10						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	222	75.55 (11.07)	73.45 (10.04)	-2.10 (8.42)	-1.00	-25.00 to 19.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	76.72 (11.69)	71.50 (11.58)	-5.22 (8.87)	-5.00	-28.00 to 19.00
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	75.62 (11.06)	74.79 (10.30)	-0.83 (9.10)	-1.00	-31.00 to 26.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	76.72 (11.69)	73.86 (11.12)	-2.86 (8.69)	-3.50	-26.00 to 22.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	75.59 (11.04)	73.49 (10.08)	-2.10 (9.82)	-2.00	-40.00 to 19.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	76.64 (11.67)	74.24 (9.44)	-2.39 (9.94)	-3.00	-33.00 to 17.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-36　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

拡張期血圧（mmHg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	77.34 (10.71)	-1.06 (10.01)	-1.00	-21.00 to 19.00
TW2						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	77.26 (11.87)	-1.14 (9.99)	1.00	-20.00 to 20.00
TW3						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	76.54 (11.89)	-1.86 (11.02)	-3.00	-24.00 to 18.00
TW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	75.83 (9.82)	-2.57 (8.90)	-3.00	-24.00 to 18.00
TW6						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	76.83 (11.25)	-1.57 (9.26)	-2.00	-22.00 to 21.00
TW8						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	34	77.91 (10.71)	77.15 (9.69)	-0.76 (9.42)	-3.00	-24.00 to 16.00
TW10						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	77.26 (9.45)	-1.14 (9.07)	-1.00	-18.00 to 16.00

Confidential

付録 2.7.4-36　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）
拡張期血圧（mmHg）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	76.09 (10.49)	-2.31 (10.09)	-1.00	-27.00 to 19.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	78.40 (10.94)	75.51 (8.93)	-2.89 (8.95)	-3.00	-19.00 to 16.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-37　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

収縮期血圧（mmHg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	128.69 (16.73)	128.63 (16.24)	-0.06 (11.17)	0.00	-53.00 to 32.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	128.78 (17.30)	126.51 (16.12)	-2.27 (11.60)	-2.00	-28.00 to 29.00
TW2						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	128.68 (16.77)	128.50 (16.64)	-0.18 (12.34)	1.00	-45.00 to 34.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	128.78 (17.30)	125.31 (16.70)	-3.47 (14.06)	-4.00	-44.00 to 39.00
TW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	225	128.74 (16.78)	127.64 (15.44)	-1.10 (12.37)	-1.00	-45.00 to 32.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	73	128.56 (17.32)	126.26 (15.72)	-2.30 (14.18)	-2.00	-34.00 to 28.00
TW6						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	217	128.78 (16.74)	127.62 (14.38)	-1.16 (13.43)	0.00	-44.00 to 30.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	69	128.71 (16.98)	124.28 (15.82)	-4.43 (14.54)	-4.00	-42.00 to 29.00
TW8						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	221	128.97 (16.77)	124.97 (15.79)	-4.00 (13.59)	-3.00	-46.00 to 32.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	128.97 (17.08)	124.14 (17.81)	-4.83 (13.81)	-3.00	-32.00 to 30.00

Confidential

付録 2.7.4-37　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）
収縮期血圧（mmHg）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW10						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	222	128.72 (16.89)	125.78 (15.35)	-2.94 (12.69)	-3.00	-44.00 to 33.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	128.97 (17.08)	122.04 (16.59)	-6.93 (11.20)	-8.00	-32.00 to 18.00
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	128.71 (16.82)	126.23 (15.92)	-2.49 (12.83)	-1.00	-48.00 to 35.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	128.97 (17.08)	124.83 (18.09)	-4.14 (12.99)	-3.00	-40.00 to 32.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	128.68 (16.77)	125.20 (15.66)	-3.48 (13.12)	-3.00	-44.00 to 37.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	128.78 (17.30)	125.22 (14.47)	-3.57 (15.36)	-4.00	-37.00 to 37.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-38　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

収縮期血圧（mmHg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	137.43 (17.34)	-1.54 (13.92)	-2.00	-55.00 to 27.00
TW2						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	135.60 (19.58)	-3.37 (14.74)	-1.00	-33.00 to 30.00
TW3						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	132.51 (19.06)	-6.46 (15.22)	-6.00	-41.00 to 23.00
TW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	131.34 (16.37)	-7.63 (18.34)	-7.00	-79.00 to 34.00
TW6						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	133.06 (13.59)	-5.91 (17.99)	-7.00	-66.00 to 29.00
TW8						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	34	139.09 (18.04)	134.18 (16.10)	-4.91 (15.55)	-7.50	-40.00 to 23.00
TW10						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	131.71 (13.48)	-7.26 (15.81)	-5.00	-39.00 to 17.00

Confidential

付録 2.7.4-38　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）
収縮期血圧（mmHg）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	132.06 (16.12)	-6.91 (17.76)	-7.00	-69.00 to 26.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	138.97 (17.79)	131.66 (13.91)	-7.31 (16.24)	-5.00	-63.00 to 18.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-39　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

脈拍数（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	75.95 (11.54)	75.27 (11.10)	-0.68 (8.27)	-1.00	-30.00 to 22.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	74.81 (11.05)	74.16 (9.78)	-0.65 (8.28)	-0.50	-24.00 to 16.00
TW2						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	75.95 (11.56)	76.34 (11.20)	0.39 (8.15)	0.00	-23.00 to 28.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	74.81 (11.05)	73.43 (10.31)	-1.38 (7.99)	-0.50	-28.00 to 19.00
TW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	225	76.02 (11.54)	75.93 (10.87)	-0.09 (8.76)	0.00	-30.00 to 28.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	73	74.90 (11.10)	74.15 (10.44)	-0.75 (9.40)	0.00	-35.00 to 24.00
TW6						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	217	75.76 (11.40)	75.49 (12.03)	-0.27 (9.57)	-1.00	-27.00 to 73.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	69	75.32 (11.27)	74.42 (10.62)	-0.90 (9.16)	0.00	-31.00 to 24.00
TW8						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	221	75.96 (11.57)	74.59 (10.34)	-1.37 (9.39)	-1.00	-36.00 to 31.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	75.15 (10.97)	73.81 (10.88)	-1.35 (9.41)	-1.00	-30.00 to 24.00

Confidential

付録 2.7.4-39　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）
脈拍数（beats/min）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW10						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	222	76.02 (11.56)	74.64 (10.22)	-1.38 (8.99)	-2.00	-28.00 to 23.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	75.15 (10.97)	72.92 (9.97)	-2.24 (10.14)	-2.00	-41.00 to 24.00
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	75.96 (11.53)	72.89 (10.66)	-3.07 (9.32)	-3.00	-30.00 to 23.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	75.15 (10.97)	72.10 (9.55)	-3.06 (9.41)	-2.50	-36.00 to 22.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	75.95 (11.56)	74.27 (11.28)	-1.68 (8.99)	-1.00	-34.00 to 23.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	74.81 (11.05)	74.07 (10.81)	-0.74 (12.32)	-1.00	-34.00 to 42.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-40　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

脈拍数（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	75.91 (9.58)	0.86 (8.63)	2.00	-23.00 to 12.00
TW2						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	78.03 (9.34)	2.97 (7.98)	2.00	-12.00 to 21.00
TW3						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	77.09 (10.19)	2.03 (9.03)	1.00	-17.00 to 23.00
TW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	75.11 (8.58)	0.06 (8.50)	-2.00	-16.00 to 17.00
TW6						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	77.63 (10.34)	2.57 (9.12)	2.00	-14.00 to 22.00
TW8						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	34	75.35 (10.27)	75.91 (10.48)	0.56 (7.92)	0.50	-17.00 to 17.00
TW10						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	75.00 (8.42)	-0.06 (8.91)	1.00	-20.00 to 16.00

Confidential

付録 2.7.4-40　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）
脈拍数（beats/min）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	75.31 (10.48)	0.26 (10.85)	1.00	-22.00 to 30.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	75.06 (10.26)	74.37 (9.59)	-0.69 (9.46)	-2.00	-23.00 to 24.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-41　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

体温（°C）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	227	36.30 (0.40)	36.33 (0.40)	0.03 (0.41)	0.00	-1.20 to 1.20
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	36.21 (0.40)	36.25 (0.42)	0.03 (0.42)	0.00	-0.90 to 1.20
TW2						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	36.30 (0.40)	36.34 (0.40)	0.04 (0.42)	0.00	-1.60 to 1.60
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	36.21 (0.40)	36.25 (0.40)	0.04 (0.41)	0.00	-0.70 to 1.10
TW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	225	36.30 (0.40)	36.32 (0.39)	0.02 (0.42)	0.00	-1.30 to 1.60
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	73	36.22 (0.40)	36.24 (0.46)	0.02 (0.41)	0.10	-1.00 to 0.90
TW6						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	217	36.30 (0.40)	36.32 (0.39)	0.02 (0.44)	0.00	-1.50 to 1.40
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	69	36.23 (0.40)	36.26 (0.44)	0.03 (0.43)	0.00	-0.80 to 1.30
TW8						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	221	36.30 (0.40)	36.29 (0.43)	-0.01 (0.43)	0.00	-1.20 to 1.40
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	36.22 (0.41)	36.26 (0.42)	0.04 (0.38)	0.00	-1.10 to 1.00

Confidential

付録 2.7.4-41　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）
体温（°C）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW10						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	222	36.31 (0.40)	36.35 (0.41)	0.04 (0.43)	0.10	-1.20 to 1.20
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	36.22 (0.41)	36.28 (0.40)	0.06 (0.37)	0.10	-1.20 to 0.80
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	36.31 (0.40)	36.31 (0.36)	0.00 (0.45)	0.00	-1.40 to 1.70
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	36.22 (0.41)	36.22 (0.41)	-0.00 (0.40)	0.00	-1.20 to 1.20
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	36.30 (0.40)	36.33 (0.38)	0.02 (0.45)	0.00	-1.20 to 1.20
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	36.21 (0.40)	36.31 (0.38)	0.10 (0.40)	0.05	-1.20 to 1.60

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-42　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

体温（°C）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW1						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.39 (0.35)	0.07 (0.42)	0.00	-0.70 to 0.80
TW2						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.37 (0.43)	0.05 (0.45)	0.10	-1.10 to 0.80
TW3						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.38 (0.38)	0.06 (0.38)	0.10	-1.00 to 1.00
TW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.43 (0.32)	0.11 (0.37)	0.20	-0.70 to 0.70
TW6						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.39 (0.35)	0.07 (0.43)	0.20	-1.40 to 0.70
TW8						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	34	36.33 (0.42)	36.36 (0.32)	0.04 (0.46)	0.00	-1.40 to 1.00
TW10						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.33 (0.37)	0.01 (0.39)	0.10	-1.00 to 0.60

Confidential

付録 2.7.4-42　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）
体温（°C）（続き）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.34 (0.37)	0.02 (0.35)	0.10	-1.00 to 0.70
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	36.32 (0.42)	36.32 (0.35)	0.00 (0.40)	0.10	-0.80 to 0.90

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-43　バイタルサイン（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

体重（kg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	57.82 (10.38)	57.54 (10.30)	-0.28 (1.33)	-0.30	-4.40 to 4.60
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	55.78 (10.67)	55.50 (10.35)	-0.28 (1.33)	-0.45	-3.10 to 3.70
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	57.78 (10.38)	57.52 (10.29)	-0.25 (1.42)	-0.30	-5.00 to 5.60
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	55.91 (10.64)	55.78 (10.39)	-0.13 (1.32)	-0.15	-2.90 to 3.40

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-44　　バイタルサイン（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

体重（kg）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	61.38 (11.63)	61.05 (11.10)	-0.33 (1.80)	0.00	-6.00 to 3.70
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	61.38 (11.63)	61.42 (11.32)	0.04 (1.91)	0.40	-4.30 to 4.90

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-45　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

Atrial Rate（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.77 (8.87)	65.42 (8.51)	-3.35 (8.81)	-4.00	-25.00 to 14.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.61 (9.47)	62.94 (7.81)	-1.68 (7.23)	-1.00	-17.00 to 18.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.77 (8.87)	66.81 (8.58)	-1.97 (7.70)	-1.00	-17.00 to 17.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.61 (9.47)	66.13 (9.28)	1.52 (7.63)	2.00	-16.00 to 23.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.77 (8.87)	67.81 (6.80)	-0.97 (9.53)	0.00	-22.00 to 23.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.61 (9.47)	65.58 (6.71)	0.97 (7.12)	1.00	-19.00 to 13.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.77 (8.87)	66.42 (9.38)	-2.35 (6.50)	-4.00	-14.00 to 14.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.61 (9.47)	64.97 (7.33)	0.35 (7.41)	1.00	-15.00 to 16.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-46　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

PR 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	160.65 (19.14)	163.32 (22.85)	2.68 (11.79)	6.00	-26.00 to 24.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	154.48 (16.85)	157.68 (21.30)	3.19 (14.36)	1.00	-22.00 to 70.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	160.65 (19.14)	161.16 (22.04)	0.52 (9.60)	0.00	-18.00 to 24.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	154.48 (16.85)	157.39 (20.35)	2.90 (13.34)	2.00	-24.00 to 56.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	160.65 (19.14)	161.55 (20.26)	0.90 (8.36)	0.00	-13.00 to 19.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	154.48 (16.85)	154.19 (19.58)	-0.29 (10.68)	0.00	-28.00 to 23.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	160.65 (19.14)	160.87 (20.96)	0.23 (8.18)	-2.00	-18.00 to 22.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	154.48 (16.85)	156.90 (19.56)	2.42 (11.10)	4.00	-19.00 to 40.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-47　　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

QRS 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	90.42 (9.25)	91.45 (10.35)	1.03 (3.08)	0.00	-3.00 to 12.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	97.39 (23.64)	98.06 (24.17)	0.68 (5.17)	0.00	-18.00 to 17.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	90.42 (9.25)	91.23 (9.56)	0.81 (3.32)	0.00	-5.00 to 8.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	97.39 (23.64)	98.48 (24.17)	1.10 (4.44)	1.00	-6.00 to 19.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	90.42 (9.25)	92.55 (10.18)	2.13 (3.03)	2.00	-4.00 to 8.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	97.39 (23.64)	98.29 (25.20)	0.90 (4.44)	2.00	-13.00 to 9.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	90.42 (9.25)	91.55 (9.14)	1.13 (3.61)	1.00	-10.00 to 10.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	97.39 (23.64)	97.90 (22.44)	0.52 (4.33)	0.00	-8.00 to 10.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-48　　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

QRS Axis（degrees）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	38.77 (32.22)	39.97 (38.55)	1.19 (13.68)	3.00	-55.00 to 31.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.74 (42.37)	36.61 (42.19)	2.87 (5.82)	3.00	-9.00 to 20.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	38.77 (32.22)	43.61 (32.51)	4.84 (15.09)	1.00	-30.00 to 54.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.74 (42.37)	37.48 (41.35)	3.74 (7.78)	3.00	-9.00 to 30.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	38.77 (32.22)	42.55 (28.21)	3.77 (9.56)	1.00	-7.00 to 41.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.74 (42.37)	30.55 (46.69)	-3.19 (29.66)	0.00	-160.00 to 18.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	38.77 (32.22)	37.26 (37.27)	-1.52 (10.63)	0.00	-32.00 to 17.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	33.74 (42.37)	33.68 (40.81)	-0.06 (9.01)	0.00	-38.00 to 13.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-49　　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

QT 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	401.26 (24.01)	405.32 (23.57)	4.06 (20.38)	6.00	-36.00 to 47.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	410.13 (38.34)	411.58 (32.27)	1.45 (18.65)	1.00	-32.00 to 34.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	401.26 (24.01)	399.03 (23.89)	-2.23 (22.83)	2.00	-56.00 to 36.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	410.13 (38.34)	403.87 (35.35)	-6.26 (19.40)	-10.00	-38.00 to 44.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	401.26 (24.01)	399.68 (20.81)	-1.58 (21.19)	-2.00	-46.00 to 40.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	410.13 (38.34)	404.65 (35.33)	-5.48 (18.92)	-3.00	-44.00 to 41.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	401.26 (24.01)	407.23 (25.83)	5.97 (17.11)	10.00	-42.00 to 34.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	410.13 (38.34)	408.45 (34.37)	-1.68 (18.97)	0.00	-42.00 to 38.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-50　　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

QTc 間隔 Bazett（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	428.84 (15.30)	422.35 (17.88)	-6.48 (13.02)	-7.00	-32.00 to 22.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	424.16 (36.47)	421.06 (36.08)	-3.10 (14.00)	-1.00	-37.00 to 19.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	428.84 (15.30)	420.84 (17.47)	-8.00 (14.35)	-6.00	-41.00 to 23.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	424.16 (36.47)	423.55 (37.97)	-0.61 (13.78)	-2.00	-21.00 to 32.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	428.84 (15.30)	425.79 (18.12)	-3.05 (15.99)	-2.50	-39.00 to 27.50
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	424.16 (36.47)	423.92 (37.53)	-0.24 (12.39)	-1.00	-29.00 to 28.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	428.84 (15.30)	427.08 (20.73)	-1.76 (14.00)	-1.50	-33.00 to 31.50
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	424.16 (36.47)	424.39 (35.97)	0.23 (10.42)	0.00	-25.00 to 24.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-51　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

QTc 間隔 Fridericia（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	419.50 (14.19)	416.60 (15.77)	-2.90 (9.81)	-4.00	-21.00 to 19.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	419.26 (34.20)	417.76 (32.84)	-1.50 (12.40)	-1.00	-35.00 to 17.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	419.50 (14.19)	413.79 (15.53)	-5.71 (13.68)	-3.50	-46.00 to 21.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	419.26 (34.20)	416.74 (34.48)	-2.52 (11.73)	-1.50	-24.00 to 20.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	419.50 (14.19)	416.92 (16.34)	-2.58 (12.41)	-4.00	-38.50 to 22.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	419.26 (34.20)	417.27 (35.47)	-1.98 (11.16)	-2.00	-19.50 to 21.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	419.50 (14.19)	419.89 (17.68)	0.39 (11.92)	2.50	-30.50 to 23.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	419.26 (34.20)	419.15 (33.90)	-0.11 (8.87)	0.00	-15.00 to 23.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-52　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

RR 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	880.42 (110.25)	927.19 (116.76)	46.77 (117.24)	48.00	-168.00 to 372.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	942.42 (137.43)	962.77 (112.35)	20.35 (97.84)	8.00	-195.00 to 236.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	880.42 (110.25)	904.32 (115.99)	23.90 (96.52)	6.00	-196.00 to 207.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	942.42 (137.43)	917.52 (130.54)	-24.90 (105.85)	-28.00	-284.00 to 227.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	880.42 (110.25)	884.39 (94.52)	3.97 (113.79)	-4.00	-280.00 to 211.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	942.42 (137.43)	915.55 (91.64)	-26.87 (95.20)	-16.00	-222.00 to 177.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	880.42 (110.25)	919.29 (140.40)	38.87 (90.92)	48.00	-164.00 to 218.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	942.42 (137.43)	930.35 (106.02)	-12.06 (107.21)	-10.00	-222.00 to 216.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-53　　心電図パラメータ（058 試験パート 1）

Ventricular Rate（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.74 (8.85)	65.39 (8.51)	-3.35 (8.80)	-4.00	-25.00 to 14.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.55 (9.49)	63.00 (7.79)	-1.55 (7.23)	0.00	-16.00 to 18.00
FW4						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.74 (8.85)	66.94 (8.36)	-1.81 (7.55)	-1.00	-17.00 to 17.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.55 (9.49)	66.16 (9.24)	1.61 (7.50)	2.00	-15.00 to 23.00
FW12						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.74 (8.85)	68.13 (7.00)	-0.61 (9.19)	0.00	-17.00 to 23.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.55 (9.49)	65.77 (6.75)	1.23 (6.85)	2.00	-17.00 to 13.00
FW24						
GZR 50 mg + EBR 50 mg	31	68.74 (8.85)	66.39 (9.51)	-2.35 (6.50)	-4.00	-14.00 to 14.00
GZR 100 mg + EBR 50 mg	31	64.55 (9.49)	64.87 (7.32)	0.32 (7.50)	1.00	-15.00 to 16.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-54　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

Atrial Rate（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	219	67.80 (10.97)	65.19 (10.23)	-2.61 (8.07)	-2.00	-28.00 to 19.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	71	66.73 (10.04)	64.04 (10.57)	-2.69 (5.45)	-3.00	-15.00 to 11.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	221	67.80 (10.94)	65.55 (10.39)	-2.25 (8.22)	-2.00	-30.00 to 23.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	73	66.48 (10.02)	66.25 (9.61)	-0.23 (7.61)	0.00	-15.00 to 22.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-55　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

Atrial Rate（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	70.31 (12.38)	68.69 (11.26)	-1.63 (11.49)	-1.00	-25.00 to 29.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	70.31 (12.38)	69.40 (10.18)	-0.91 (9.69)	0.00	-23.00 to 20.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-56　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

PR 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	159.87 (23.72)	160.74 (23.97)	0.87 (9.49)	1.00	-36.00 to 26.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	161.11 (19.18)	161.74 (20.75)	0.63 (8.54)	1.50	-22.00 to 22.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	159.96 (23.78)	161.51 (23.89)	1.55 (8.74)	2.00	-32.00 to 32.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	161.92 (19.70)	163.12 (20.63)	1.20 (8.20)	0.00	-17.00 to 28.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-57　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

PR 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	32	161.06 (19.96)	165.44 (21.50)	4.38 (8.37)	2.00	-16.00 to 32.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	33	161.15 (19.65)	165.79 (20.46)	4.64 (8.96)	3.00	-10.00 to 24.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-58　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

QRS 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	93.59 (13.53)	93.47 (12.62)	-0.12 (6.98)	0.00	-68.00 to 34.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	92.96 (12.89)	92.60 (13.02)	-0.36 (4.41)	0.00	-17.00 to 8.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	93.54 (13.52)	93.31 (13.13)	-0.23 (6.06)	0.00	-63.00 to 33.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	92.88 (12.74)	92.26 (12.53)	-0.62 (4.14)	0.00	-16.00 to 8.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-59　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

QRS 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	97.26 (21.35)	98.37 (19.87)	1.11 (6.55)	0.00	-6.00 to 36.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	97.26 (21.35)	98.51 (20.91)	1.26 (7.31)	0.00	-8.00 to 36.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-60　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

QRS Axis（degrees）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Change from Baseline Median	Change from Baseline Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	44.77 (37.25)	44.75 (36.91)	-0.03 (8.46)	-0.50	-20.00 to 41.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	36.36 (37.76)	36.06 (37.64)	-0.31 (9.10)	1.00	-39.00 to 20.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	44.93 (37.18)	44.58 (36.30)	-0.35 (8.40)	0.00	-26.00 to 37.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	36.69 (37.40)	38.22 (36.74)	1.53 (9.68)	1.00	-26.00 to 39.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-61　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

QRS Axis（degrees）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	24.83 (38.08)	27.29 (36.04)	2.46 (10.92)	4.00	-33.00 to 21.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	24.83 (38.08)	27.63 (36.06)	2.80 (12.35)	2.00	-37.00 to 31.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-62　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

QT 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	400.13 (27.19)	406.78 (26.34)	6.65 (19.36)	7.50	-76.00 to 53.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	405.38 (25.92)	416.58 (28.39)	11.21 (16.65)	8.00	-19.00 to 52.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	399.95 (27.17)	404.49 (27.65)	4.54 (20.79)	4.00	-83.00 to 78.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	405.58 (25.65)	408.08 (26.41)	2.50 (20.00)	3.50	-44.00 to 57.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-63　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

QT 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	408.31 (33.67)	416.97 (31.07)	8.66 (29.69)	8.00	-30.00 to 130.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	408.31 (33.67)	406.89 (30.00)	-1.43 (21.96)	-4.00	-60.00 to 44.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-64　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

QTc 間隔 Bazett（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	424.04 (20.42)	421.92 (22.34)	-2.13 (15.62)	-2.00	-64.00 to 60.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	425.89 (23.79)	427.78 (25.17)	1.90 (12.47)	2.00	-31.00 to 29.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	423.85 (20.45)	421.25 (21.02)	-2.60 (13.97)	-2.00	-59.50 to 39.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	425.32 (23.73)	426.89 (22.38)	1.56 (15.15)	1.00	-30.00 to 56.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-65　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

QTc 間隔 Bazett（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	438.67 (20.83)	444.46 (31.89)	5.79 (24.98)	0.50	-37.00 to 86.50
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	438.67 (20.83)	435.79 (22.67)	-2.89 (19.99)	-2.00	-44.00 to 75.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-66　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

QTc 間隔 Fridericia（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	415.70 (17.41)	416.57 (18.32)	0.86 (11.77)	2.00	-36.00 to 29.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	418.83 (19.68)	423.71 (21.13)	4.88 (11.74)	5.50	-21.50 to 26.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	415.52 (17.44)	415.41 (18.35)	-0.10 (11.43)	0.00	-39.00 to 34.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	418.52 (19.54)	420.35 (19.58)	1.83 (12.98)	1.00	-22.00 to 34.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-67　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

QTc 間隔 Fridericia（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	428.04 (20.27)	434.67 (25.92)	6.63 (19.35)	4.00	-33.00 to 64.50
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	428.04 (20.27)	425.37 (20.62)	-2.67 (15.42)	-2.00	-29.00 to 55.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-68　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

PR 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	898.61 (136.94)	939.83 (147.08)	41.21 (114.12)	38.00	-268.00 to 552.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	915.19 (139.92)	960.51 (153.58)	45.32 (81.54)	40.50	-149.00 to 362.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	898.62 (136.67)	929.82 (138.07)	31.21 (109.80)	22.50	-269.00 to 486.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	918.57 (139.55)	921.23 (128.92)	2.66 (105.18)	6.50	-417.00 to 192.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-69　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

PR 間隔（msec）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	874.63 (140.16)	890.46 (142.97)	15.83 (141.81)	18.00	-290.00 to 351.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	874.63 (140.16)	881.43 (135.03)	6.80 (120.41)	-10.00	-260.00 to 316.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-70　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（非肝硬変患者）

Ventricular Rate（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	224	67.98 (11.07)	65.15 (10.23)	-2.83 (8.42)	-3.00	-32.00 to 19.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	72	66.57 (10.25)	63.64 (10.61)	-2.93 (5.28)	-3.00	-15.00 to 11.00
FW4						
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	226	67.98 (11.04)	65.58 (10.37)	-2.40 (8.73)	-2.00	-42.00 to 23.00
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks	74	66.32 (10.22)	65.92 (9.58)	-0.41 (7.31)	0.00	-15.00 to 22.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-71　　心電図パラメータ（058 試験パート 2）（肝硬変患者）

Ventricular Rate（beats/min）

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	70.83 (12.53)	68.89 (11.54)	-1.94 (11.48)	-1.00	-25.00 to 29.00
FW4						
Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	35	70.83 (12.53)	69.03 (10.01)	-1.80 (10.06)	-1.00	-24.00 to 19.00

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
The baseline value is value from the latest sample between Days -28 and Day 1 (predose).

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-72　　男女別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	101		157		21		53	
with one or more adverse events	62	(61.4)	108	(68.8)	12	(57.1)	38	(71.7)
with no adverse events	39	(38.6)	49	(31.2)	9	(42.9)	15	(28.3)
Eye disorders	5	(5.0)	6	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.9)
Gastrointestinal disorders	13	(12.9)	33	(21.0)	2	(9.5)	19	(35.8)
Constipation	1	(1.0)	8	(5.1)	0	(0.0)	3	(5.7)
Diarrhoea	5	(5.0)	7	(4.5)	0	(0.0)	2	(3.8)
Vomiting	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	3	(5.7)
General disorders and administration site conditions	9	(8.9)	11	(7.0)	2	(9.5)	4	(7.5)
Infections and infestations	22	(21.8)	43	(27.4)	5	(23.8)	13	(24.5)
Nasopharyngitis	18	(17.8)	26	(16.6)	3	(14.3)	9	(17.0)
Injury, poisoning and procedural complications	7	(6.9)	7	(4.5)	1	(4.8)	2	(3.8)
Investigations	14	(13.9)	15	(9.6)	3	(14.3)	7	(13.2)
Alanine aminotransferase increased	6	(5.9)	7	(4.5)	1	(4.8)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	5	(5.0)	6	(3.8)	1	(4.8)	1	(1.9)
Blood creatine phosphokinase increased	3	(3.0)	3	(1.9)	2	(9.5)	2	(3.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8	(7.9)	13	(8.3)	1	(4.8)	6	(11.3)
Back pain	1	(1.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(5.7)
Nervous system disorders	11	(10.9)	14	(8.9)	2	(9.5)	2	(3.8)
Headache	7	(6.9)	6	(3.8)	1	(4.8)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(2.0)	13	(8.3)	0	(0.0)	3	(5.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(4.0)	16	(10.2)	2	(9.5)	4	(7.5)

Confidential

付録 2.7.4-72　男女別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	(4.0)	16	(10.2)	2	(9.5)	4	(7.5)
Rash	1	(1.0)	8	(5.1)	0	(0.0)	1	(1.9)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
† Pooled data of the treatment groups, GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part1 and Immediate treatment arm GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part2 on PN058.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-73　　男女別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	658		375		380		277		1,038		652		56		49	
with one or more adverse events	447	(67.9)	291	(77.6)	301	(79.2)	248	(89.5)	748	(72.1)	539	(82.7)	35	(62.5)	37	(75.5)
with no adverse events	211	(32.1)	84	(22.4)	79	(20.8)	29	(10.5)	290	(27.9)	113	(17.3)	21	(37.5)	12	(24.5)
Blood and lymphatic system disorders	2	(0.3)	6	(1.6)	33	(8.7)	39	(14.1)	35	(3.4)	45	(6.9)	0	(0.0)	2	(4.1)
Anaemia	0	(0.0)	2	(0.5)	28	(7.4)	32	(11.6)	28	(2.7)	34	(5.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	165	(25.1)	117	(31.2)	118	(31.1)	123	(44.4)	283	(27.3)	240	(36.8)	11	(19.6)	17	(34.7)
Nausea	40	(6.1)	42	(11.2)	40	(10.5)	60	(21.7)	80	(7.7)	102	(15.6)	2	(3.6)	6	(12.2)
General disorders and administration site conditions	161	(24.5)	109	(29.1)	144	(37.9)	136	(49.1)	305	(29.4)	245	(37.6)	13	(23.2)	10	(20.4)
Asthenia	39	(5.9)	20	(5.3)	29	(7.6)	45	(16.2)	68	(6.6)	65	(10.0)	2	(3.6)	0	(0.0)
Fatigue	100	(15.2)	67	(17.9)	103	(27.1)	84	(30.3)	203	(19.6)	151	(23.2)	9	(16.1)	9	(18.4)
Infections and infestations	112	(17.0)	92	(24.5)	67	(17.6)	72	(26.0)	179	(17.2)	164	(25.2)	9	(16.1)	10	(20.4)

Confidential

付録 2.7.4-73　　男女別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）（ASaT）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Male		Female		Male		Female		Male		Female		Male		Female	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	32	(4.9)	24	(6.4)	55	(14.5)	31	(11.2)	87	(8.4)	55	(8.4)	3	(5.4)	4	(8.2)
Accidental overdose	12	(1.8)	8	(2.1)	40	(10.5)	23	(8.3)	52	(5.0)	31	(4.8)	1	(1.8)	1	(2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	104	(15.8)	68	(18.1)	48	(12.6)	52	(18.8)	152	(14.6)	120	(18.4)	9	(16.1)	13	(26.5)
Nervous system disorders	155	(23.6)	95	(25.3)	99	(26.1)	102	(36.8)	254	(24.5)	197	(30.2)	13	(23.2)	18	(36.7)
Headache	113	(17.2)	73	(19.5)	66	(17.4)	71	(25.6)	179	(17.2)	144	(22.1)	7	(12.5)	12	(24.5)
Psychiatric disorders	85	(12.9)	46	(12.3)	91	(23.9)	63	(22.7)	176	(17.0)	109	(16.7)	8	(14.3)	9	(18.4)
Insomnia	28	(4.3)	14	(3.7)	40	(10.5)	31	(11.2)	68	(6.6)	45	(6.9)	3	(5.4)	3	(6.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	51	(7.8)	39	(10.4)	75	(19.7)	66	(23.8)	126	(12.1)	105	(16.1)	2	(3.6)	6	(12.2)
Cough	14	(2.1)	20	(5.3)	26	(6.8)	29	(10.5)	40	(3.9)	49	(7.5)	0	(0.0)	4	(8.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	63	(9.6)	60	(16.0)	72	(18.9)	89	(32.1)	135	(13.0)	149	(22.9)	5	(8.9)	13	(26.5)
Pruritus	10	(1.5)	15	(4.0)	30	(7.9)	40	(14.4)	40	(3.9)	55	(8.4)	2	(3.6)	6	(12.2)
Rash	12	(1.8)	7	(1.9)	22	(5.8)	30	(10.8)	34	(3.3)	37	(5.7)	0	(0.0)	1	(2.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01][資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-74　　年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	< 65		>=65		< 65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	143		115		40		34	
with one or more adverse events	96	(67.1)	74	(64.3)	30	(75.0)	20	(58.8)
with no adverse events	47	(32.9)	41	(35.7)	10	(25.0)	14	(41.2)
Eye disorders	3	(2.1)	8	(7.0)	1	(2.5)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	26	(18.2)	20	(17.4)	13	(32.5)	8	(23.5)
Constipation	5	(3.5)	4	(3.5)	2	(5.0)	1	(2.9)
Dental caries	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(5.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	9	(6.3)	3	(2.6)	2	(5.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)
Vomiting	1	(0.7)	3	(2.6)	1	(2.5)	2	(5.9)
General disorders and administration site conditions	7	(4.9)	13	(11.3)	3	(7.5)	3	(8.8)
Malaise	5	(3.5)	2	(1.7)	1	(2.5)	2	(5.9)
Infections and infestations	42	(29.4)	23	(20.0)	7	(17.5)	11	(32.4)
Nasopharyngitis	31	(21.7)	13	(11.3)	7	(17.5)	5	(14.7)
Upper respiratory tract infection	2	(1.4)	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.9)
Injury, poisoning and procedural complications	6	(4.2)	8	(7.0)	1	(2.5)	2	(5.9)
Investigations	10	(7.0)	19	(16.5)	5	(12.5)	5	(14.7)
Alanine aminotransferase increased	4	(2.8)	9	(7.8)	1	(2.5)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(1.4)	9	(7.8)	1	(2.5)	1	(2.9)
Blood creatine phosphokinase increased	3	(2.1)	3	(2.6)	2	(5.0)	2	(5.9)
Lipase increased	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(5.9)
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12	(8.4)	9	(7.8)	3	(7.5)	4	(11.8)
Back pain	1	(0.7)	2	(1.7)	1	(2.5)	2	(5.9)
Nervous system disorders	21	(14.7)	4	(3.5)	2	(5.0)	2	(5.9)
Headache	11	(7.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10	(7.0)	5	(4.3)	2	(5.0)	1	(2.9)
Oropharyngeal pain	4	(2.8)	1	(0.9)	2	(5.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12	(8.4)	8	(7.0)	3	(7.5)	3	(8.8)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
† Pooled data of the treatment groups, GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part1 and Immediate treatment arm GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part2 on PN058.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-75　　年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	915		118		588		69		1,503		187		87		18	
with one or more adverse events	655	(71.6)	83	(70.3)	491	(83.5)	58	(84.1)	1,146	(76.2)	141	(75.4)	60	(69.0)	12	(66.7)
with no adverse events	260	(28.4)	35	(29.7)	97	(16.5)	11	(15.9)	357	(23.8)	46	(24.6)	27	(31.0)	6	(33.3)
Blood and lymphatic system disorders	8	(0.9)	0	(0.0)	59	(10.0)	13	(18.8)	67	(4.5)	13	(7.0)	2	(2.3)	0	(0.0)
Anaemia	2	(0.2)	0	(0.0)	48	(8.2)	12	(17.4)	50	(3.3)	12	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	18	(2.0)	6	(5.1)	17	(2.9)	8	(11.6)	35	(2.3)	14	(7.5)	4	(4.6)	1	(5.6)
Gastrointestinal disorders	255	(27.9)	27	(22.9)	213	(36.2)	28	(40.6)	468	(31.1)	55	(29.4)	20	(23.0)	8	(44.4)
Nausea	74	(8.1)	8	(6.8)	84	(14.3)	16	(23.2)	158	(10.5)	24	(12.8)	4	(4.6)	4	(22.2)
Vomiting	24	(2.6)	3	(2.5)	35	(6.0)	9	(13.0)	59	(3.9)	12	(6.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	242	(26.4)	28	(23.7)	246	(41.8)	34	(49.3)	488	(32.5)	62	(33.2)	20	(23.0)	3	(16.7)
Asthenia	54	(5.9)	5	(4.2)	61	(10.4)	13	(18.8)	115	(7.7)	18	(9.6)	2	(2.3)	0	(0.0)
Fatigue	154	(16.8)	13	(11.0)	168	(28.6)	19	(27.5)	322	(21.4)	32	(17.1)	15	(17.2)	3	(16.7)
Infections and infestations	188	(20.5)	16	(13.6)	124	(21.1)	15	(21.7)	312	(20.8)	31	(16.6)	17	(19.5)	2	(11.1)

Confidential

付録 2.7.4-75　　年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	51	(5.6)	5	(4.2)	79	(13.4)	7	(10.1)	130	(8.6)	12	(6.4)	6	(6.9)	1	(5.6)
Accidental overdose	16	(1.7)	4	(3.4)	59	(10.0)	4	(5.8)	75	(5.0)	8	(4.3)	2	(2.3)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	49	(5.4)	7	(5.9)	42	(7.1)	9	(13.0)	91	(6.1)	16	(8.6)	5	(5.7)	1	(5.6)
Decreased appetite	24	(2.6)	4	(3.4)	21	(3.6)	7	(10.1)	45	(3.0)	11	(5.9)	2	(2.3)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	155	(16.9)	17	(14.4)	83	(14.1)	17	(24.6)	238	(15.8)	34	(18.2)	18	(20.7)	4	(22.2)
Arthralgia	50	(5.5)	7	(5.9)	15	(2.6)	9	(13.0)	65	(4.3)	16	(8.6)	5	(5.7)	1	(5.6)
Muscle spasms	11	(1.2)	0	(0.0)	12	(2.0)	0	(0.0)	23	(1.5)	0	(0.0)	3	(3.4)	2	(11.1)
Nervous system disorders	218	(23.8)	32	(27.1)	180	(30.6)	21	(30.4)	398	(26.5)	53	(28.3)	24	(27.6)	7	(38.9)
Dizziness	33	(3.6)	7	(5.9)	37	(6.3)	5	(7.2)	70	(4.7)	12	(6.4)	4	(4.6)	3	(16.7)
Dysgeusia	2	(0.2)	1	(0.8)	14	(2.4)	1	(1.4)	16	(1.1)	2	(1.1)	1	(1.1)	2	(11.1)
Headache	164	(17.9)	22	(18.6)	123	(20.9)	14	(20.3)	287	(19.1)	36	(19.3)	17	(19.5)	2	(11.1)
Psychiatric disorders	123	(13.4)	8	(6.8)	139	(23.6)	15	(21.7)	262	(17.4)	23	(12.3)	14	(16.1)	3	(16.7)
Insomnia	39	(4.3)	3	(2.5)	66	(11.2)	5	(7.2)	105	(7.0)	8	(4.3)	5	(5.7)	1	(5.6)

Confidential

付録 2.7.4-75　　年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above		18 to 64		65 and above	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	77	(8.4)	13	(11.0)	116	(19.7)	25	(36.2)	193	(12.8)	38	(20.3)	7	(8.0)	1	(5.6)
Cough	26	(2.8)	8	(6.8)	42	(7.1)	13	(18.8)	68	(4.5)	21	(11.2)	3	(3.4)	1	(5.6)
Dyspnoea	9	(1.0)	2	(1.7)	41	(7.0)	9	(13.0)	50	(3.3)	11	(5.9)	2	(2.3)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	106	(11.6)	17	(14.4)	140	(23.8)	21	(30.4)	246	(16.4)	38	(20.3)	18	(20.7)	0	(0.0)
Dry skin	9	(1.0)	1	(0.8)	22	(3.7)	7	(10.1)	31	(2.1)	8	(4.3)	2	(2.3)	0	(0.0)
Pruritus	20	(2.2)	5	(4.2)	61	(10.4)	9	(13.0)	81	(5.4)	14	(7.5)	8	(9.2)	0	(0.0)
Rash	17	(1.9)	2	(1.7)	43	(7.3)	9	(13.0)	60	(4.0)	11	(5.9)	1	(1.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-76　　BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	< 25 kg/m[2]		>=25 kg/m[2]		< 25 kg/m[2]		>=25 kg/m[2]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	202		56		63		11	
with one or more adverse events	129	(63.9)	41	(73.2)	43	(68.3)	7	(63.6)
with no adverse events	73	(36.1)	15	(26.8)	20	(31.7)	4	(36.4)
Eye disorders	9	(4.5)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(9.1)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Gastrointestinal disorders	34	(16.8)	12	(21.4)	20	(31.7)	1	(9.1)
Abdominal pain upper	1	(0.5)	4	(7.1)	1	(1.6)	0	(0.0)
Diarrhoea	10	(5.0)	2	(3.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(9.1)
General disorders and administration site conditions	16	(7.9)	4	(7.1)	6	(9.5)	0	(0.0)
Infections and infestations	47	(23.3)	18	(32.1)	16	(25.4)	2	(18.2)
Cystitis	3	(1.5)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(9.1)
Nasopharyngitis	30	(14.9)	14	(25.0)	12	(19.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	5	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(9.1)
Injury, poisoning and procedural complications	10	(5.0)	4	(7.1)	3	(4.8)	0	(0.0)
Investigations	22	(10.9)	7	(12.5)	7	(11.1)	3	(27.3)
Alanine aminotransferase increased	11	(5.4)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(9.1)
Aspartate aminotransferase increased	10	(5.0)	1	(1.8)	1	(1.6)	1	(9.1)
Blood creatine phosphokinase increased	5	(2.5)	1	(1.8)	3	(4.8)	1	(9.1)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17	(8.4)	4	(7.1)	7	(11.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	15	(7.4)	10	(17.9)	3	(4.8)	1	(9.1)
Headache	5	(2.5)	8	(14.3)	1	(1.6)	0	(0.0)
Sciatica	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11	(5.4)	4	(7.1)	3	(4.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-76　BMI 別（25 kg/m2 未満、25 kg/m2 以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）

058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	< 25 kg/m[2]		>=25 kg/m[2]		< 25 kg/m[2]		>=25 kg/m[2]	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	18	(8.9)	2	(3.6)	4	(6.3)	2	(18.2)
Pustular psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)
Vascular disorders	4	(2.0)	3	(5.4)	1	(1.6)	0	(0.0)
Hypertension	3	(1.5)	3	(5.4)	1	(1.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
† Pooled data of the treatment groups, GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part1 and Immediate treatment arm GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part2 on PN058.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-77　　BMI 別（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown		<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	853		179		1		510		147		0	
with one or more adverse events	607	(71.2)	130	(72.6)	1	(100.0)	422	(82.7)	127	(86.4)	0	
with no adverse events	246	(28.8)	49	(27.4)	0	(0.0)	88	(17.3)	20	(13.6)	0	
Blood and lymphatic system disorders	5	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	57	(11.2)	15	(10.2)	0	
Gastrointestinal disorders	233	(27.3)	49	(27.4)	0	(0.0)	188	(36.9)	53	(36.1)	0	
Nausea	71	(8.3)	11	(6.1)	0	(0.0)	71	(13.9)	29	(19.7)	0	
General disorders and administration site conditions	225	(26.4)	44	(24.6)	1	(100.0)	210	(41.2)	70	(47.6)	0	
Asthenia	51	(6.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	59	(11.6)	15	(10.2)	0	
Fatigue	141	(16.5)	25	(14.0)	1	(100.0)	134	(26.3)	53	(36.1)	0	
Infections and infestations	172	(20.2)	32	(17.9)	0	(0.0)	110	(21.6)	29	(19.7)	0	
Injury, poisoning and procedural complications	40	(4.7)	16	(8.9)	0	(0.0)	69	(13.5)	17	(11.6)	0	
Accidental overdose	15	(1.8)	5	(2.8)	0	(0.0)	53	(10.4)	10	(6.8)	0	
Metabolism and nutrition disorders	45	(5.3)	11	(6.1)	0	(0.0)	34	(6.7)	17	(11.6)	0	

Confidential

付録 2.7.4-77　　BMI 別（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown		<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,363		326		1		78		27		0	
with one or more adverse events	1,029	(75.5)	257	(78.8)	1	(100.0)	53	(67.9)	19	(70.4)	0	
with no adverse events	334	(24.5)	69	(21.2)	0	(0.0)	25	(32.1)	8	(29.6)	0	
Blood and lymphatic system disorders	62	(4.5)	18	(5.5)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal disorders	421	(30.9)	102	(31.3)	0	(0.0)	23	(29.5)	5	(18.5)	0	
Nausea	142	(10.4)	40	(12.3)	0	(0.0)	5	(6.4)	3	(11.1)	0	
General disorders and administration site conditions	435	(31.9)	114	(35.0)	1	(100.0)	20	(25.6)	3	(11.1)	0	
Asthenia	110	(8.1)	23	(7.1)	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)	0	
Fatigue	275	(20.2)	78	(23.9)	1	(100.0)	16	(20.5)	2	(7.4)	0	
Infections and infestations	282	(20.7)	61	(18.7)	0	(0.0)	16	(20.5)	3	(11.1)	0	
Injury, poisoning and procedural complications	109	(8.0)	33	(10.1)	0	(0.0)	3	(3.8)	4	(14.8)	0	
Accidental overdose	68	(5.0)	15	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.4)	0	
Metabolism and nutrition disorders	79	(5.8)	28	(8.6)	0	(0.0)	5	(6.4)	1	(3.7)	0	

Confidential

付録 2.7.4-77　　BMI 別（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg						GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV					
	<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown		<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	142	(16.6)	30	(16.8)	0	(0.0)	79	(15.5)	21	(14.3)	0	
Nervous system disorders	207	(24.3)	43	(24.0)	0	(0.0)	153	(30.0)	48	(32.7)	0	
Dizziness	31	(3.6)	9	(5.0)	0	(0.0)	33	(6.5)	9	(6.1)	0	
Headache	154	(18.1)	32	(17.9)	0	(0.0)	102	(20.0)	35	(23.8)	0	
Psychiatric disorders	114	(13.4)	17	(9.5)	0	(0.0)	125	(24.5)	29	(19.7)	0	
Insomnia	38	(4.5)	4	(2.2)	0	(0.0)	59	(11.6)	12	(8.2)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	70	(8.2)	20	(11.2)	0	(0.0)	110	(21.6)	31	(21.1)	0	
Cough	26	(3.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	35	(6.9)	20	(13.6)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	103	(12.1)	20	(11.2)	0	(0.0)	127	(24.9)	34	(23.1)	0	
Pruritus	19	(2.2)	6	(3.4)	0	(0.0)	55	(10.8)	15	(10.2)	0	

Confidential

付録 2.7.4-77　BMI 別（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV						Placebo					
	<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown		<30 kg/m[2]		>=30 kg/m[2]		Unknown	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	221	(16.2)	51	(15.6)	0	(0.0)	15	(19.2)	7	(25.9)	0	
Nervous system disorders	360	(26.4)	91	(27.9)	0	(0.0)	24	(30.8)	7	(25.9)	0	
Dizziness	64	(4.7)	18	(5.5)	0	(0.0)	4	(5.1)	3	(11.1)	0	
Headache	256	(18.8)	67	(20.6)	0	(0.0)	14	(17.9)	5	(18.5)	0	
Psychiatric disorders	239	(17.5)	46	(14.1)	0	(0.0)	14	(17.9)	3	(11.1)	0	
Insomnia	97	(7.1)	16	(4.9)	0	(0.0)	4	(5.1)	2	(7.4)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	180	(13.2)	51	(15.6)	0	(0.0)	6	(7.7)	2	(7.4)	0	
Cough	61	(4.5)	28	(8.6)	0	(0.0)	3	(3.8)	1	(3.7)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	230	(16.9)	54	(16.6)	0	(0.0)	13	(16.7)	5	(18.5)	0	
Pruritus	74	(5.4)	21	(6.4)	0	(0.0)	6	(7.7)	2	(7.4)	0	

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg								GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	718		153		137		25		558		65		28		6	
with one or more adverse events	517	(72.0)	109	(71.2)	92	(67.2)	20	(80.0)	463	(83.0)	55	(84.6)	26	(92.9)	5	(83.3)
with no adverse events	201	(28.0)	44	(28.8)	45	(32.8)	5	(20.0)	95	(17.0)	10	(15.4)	2	(7.1)	1	(16.7)
Blood and lymphatic system disorders	6	(0.8)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	62	(11.1)	8	(12.3)	2	(7.1)	0	(0.0)
Anaemia	1	(0.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	51	(9.1)	7	(10.8)	2	(7.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	204	(28.4)	38	(24.8)	33	(24.1)	7	(28.0)	205	(36.7)	21	(32.3)	12	(42.9)	3	(50.0)
Abdominal discomfort	6	(0.8)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
Abdominal pain	21	(2.9)	4	(2.6)	2	(1.5)	0	(0.0)	22	(3.9)	3	(4.6)	1	(3.6)	0	(0.0)
Constipation	26	(3.6)	3	(2.0)	8	(5.8)	2	(8.0)	20	(3.6)	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(16.7)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(16.7)
Flatulence	9	(1.3)	2	(1.3)	2	(1.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(16.7)
Gastrooesophageal reflux disease	7	(1.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)	2	(7.1)	1	(16.7)
Nausea	63	(8.8)	14	(9.2)	3	(2.2)	2	(8.0)	87	(15.6)	8	(12.3)	4	(14.3)	1	(16.7)
Vomiting	22	(3.1)	2	(1.3)	2	(1.5)	1	(4.0)	36	(6.5)	5	(7.7)	3	(10.7)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	206	(28.7)	32	(20.9)	26	(19.0)	6	(24.0)	245	(43.9)	23	(35.4)	11	(39.3)	1	(16.7)
Asthenia	55	(7.7)	2	(1.3)	2	(1.5)	0	(0.0)	68	(12.2)	4	(6.2)	2	(7.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV								Placebo							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1,276		218		165		31		73		18		13		1	
with one or more adverse events	980	(76.8)	164	(75.2)	118	(71.5)	25	(80.6)	51	(69.9)	13	(72.2)	7	(53.8)	1	(100.0)
with no adverse events	296	(23.2)	54	(24.8)	47	(28.5)	6	(19.4)	22	(30.1)	5	(27.8)	6	(46.2)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	68	(5.3)	10	(4.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaemia	52	(4.1)	8	(3.7)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	409	(32.1)	59	(27.1)	45	(27.3)	10	(32.3)	20	(27.4)	5	(27.8)	2	(15.4)	1	(100.0)
Abdominal discomfort	11	(0.9)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	43	(3.4)	7	(3.2)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	46	(3.6)	5	(2.3)	8	(4.8)	3	(9.7)	1	(1.4)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	19	(1.5)	4	(1.8)	2	(1.2)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	17	(1.3)	1	(0.5)	3	(1.8)	1	(3.2)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)
Nausea	150	(11.8)	22	(10.1)	7	(4.2)	3	(9.7)	6	(8.2)	1	(5.6)	1	(7.7)	0	(0.0)
Vomiting	58	(4.5)	7	(3.2)	5	(3.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	451	(35.3)	55	(25.2)	37	(22.4)	7	(22.6)	15	(20.5)	3	(16.7)	4	(30.8)	1	(100.0)
Asthenia	123	(9.6)	6	(2.8)	4	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg								GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	206	(28.7)	32	(20.9)	26	(19.0)	6	(24.0)	245	(43.9)	23	(35.4)	11	(39.3)	1	(16.7)
Fatigue	129	(18.0)	18	(11.8)	17	(12.4)	3	(12.0)	159	(28.5)	18	(27.7)	9	(32.1)	1	(16.7)
Infections and infestations	157	(21.9)	14	(9.2)	30	(21.9)	3	(12.0)	124	(22.2)	10	(15.4)	2	(7.1)	3	(50.0)
Cellulitis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
Subcutaneous abscess	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
Upper respiratory tract infection	27	(3.8)	4	(2.6)	11	(8.0)	2	(8.0)	21	(3.8)	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(16.7)
Viral infection	4	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	35	(4.9)	10	(6.5)	8	(5.8)	3	(12.0)	72	(12.9)	7	(10.8)	5	(17.9)	2	(33.3)
Accidental overdose	12	(1.7)	3	(2.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	51	(9.1)	6	(9.2)	4	(14.3)	2	(33.3)
Investigations	37	(5.2)	15	(9.8)	13	(9.5)	1	(4.0)	33	(5.9)	4	(6.2)	7	(25.0)	3	(50.0)
Haemoglobin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)	3	(10.7)	1	(16.7)
Lipase increased	6	(0.8)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(4.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)
Metabolism and nutrition disorders	39	(5.4)	8	(5.2)	8	(5.8)	1	(4.0)	43	(7.7)	6	(9.2)	1	(3.6)	1	(16.7)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV								Placebo							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	451	(35.3)	55	(25.2)	37	(22.4)	7	(22.6)	15	(20.5)	3	(16.7)	4	(30.8)	1	(100.0)
Fatigue	288	(22.6)	36	(16.5)	26	(15.8)	4	(12.9)	11	(15.1)	2	(11.1)	4	(30.8)	1	(100.0)
Infections and infestations	281	(22.0)	24	(11.0)	32	(19.4)	6	(19.4)	16	(21.9)	1	(5.6)	2	(15.4)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	48	(3.8)	4	(1.8)	12	(7.3)	3	(9.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral infection	6	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	107	(8.4)	17	(7.8)	13	(7.9)	5	(16.1)	4	(5.5)	2	(11.1)	1	(7.7)	0	(0.0)
Accidental overdose	63	(4.9)	9	(4.1)	9	(5.5)	2	(6.5)	1	(1.4)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	70	(5.5)	19	(8.7)	20	(12.1)	4	(12.9)	1	(1.4)	4	(22.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	10	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	8	(0.6)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	82	(6.4)	14	(6.4)	9	(5.5)	2	(6.5)	4	(5.5)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg								GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	39	(5.4)	8	(5.2)	8	(5.8)	1	(4.0)	43	(7.7)	6	(9.2)	1	(3.6)	1	(16.7)
Decreased appetite	23	(3.2)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	26	(4.7)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	128	(17.8)	25	(16.3)	14	(10.2)	5	(20.0)	90	(16.1)	5	(7.7)	4	(14.3)	1	(16.7)
Back pain	26	(3.6)	8	(5.2)	0	(0.0)	4	(16.0)	18	(3.2)	1	(1.5)	1	(3.6)	1	(16.7)
Nervous system disorders	199	(27.7)	19	(12.4)	26	(19.0)	6	(24.0)	170	(30.5)	19	(29.2)	10	(35.7)	2	(33.3)
Dizziness	27	(3.8)	3	(2.0)	9	(6.6)	1	(4.0)	30	(5.4)	7	(10.8)	3	(10.7)	2	(33.3)
Headache	153	(21.3)	14	(9.2)	15	(10.9)	4	(16.0)	123	(22.0)	9	(13.8)	5	(17.9)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	111	(15.5)	11	(7.2)	6	(4.4)	3	(12.0)	140	(25.1)	8	(12.3)	4	(14.3)	2	(33.3)
Anxiety	15	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(4.0)	13	(2.3)	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(16.7)
Bipolar disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
Depression	13	(1.8)	4	(2.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	15	(2.7)	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(16.7)
Insomnia	38	(5.3)	3	(2.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	64	(11.5)	4	(6.2)	3	(10.7)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	22	(3.1)	2	(1.3)	4	(2.9)	2	(8.0)	16	(2.9)	4	(6.2)	4	(14.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV								Placebo							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	82	(6.4)	14	(6.4)	9	(5.5)	2	(6.5)	4	(5.5)	2	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	49	(3.8)	1	(0.5)	5	(3.0)	1	(3.2)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	218	(17.1)	30	(13.8)	18	(10.9)	6	(19.4)	16	(21.9)	4	(22.2)	1	(7.7)	1	(100.0)
Back pain	44	(3.4)	9	(4.1)	1	(0.6)	5	(16.1)	1	(1.4)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(100.0)
Nervous system disorders	369	(28.9)	38	(17.4)	36	(21.8)	8	(25.8)	23	(31.5)	4	(22.2)	4	(30.8)	0	(0.0)
Dizziness	57	(4.5)	10	(4.6)	12	(7.3)	3	(9.7)	3	(4.1)	1	(5.6)	3	(23.1)	0	(0.0)
Headache	276	(21.6)	23	(10.6)	20	(12.1)	4	(12.9)	16	(21.9)	3	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	251	(19.7)	19	(8.7)	10	(6.1)	5	(16.1)	11	(15.1)	2	(11.1)	3	(23.1)	1	(100.0)
Anxiety	28	(2.2)	3	(1.4)	1	(0.6)	2	(6.5)	3	(4.1)	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(100.0)
Bipolar disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)
Confusional state	2	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	28	(2.2)	6	(2.8)	1	(0.6)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(100.0)
Insomnia	102	(8.0)	7	(3.2)	4	(2.4)	0	(0.0)	3	(4.1)	1	(5.6)	2	(15.4)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	38	(3.0)	6	(2.8)	8	(4.8)	2	(6.5)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg								GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	64	(8.9)	15	(9.8)	10	(7.3)	1	(4.0)	118	(21.1)	12	(18.5)	8	(28.6)	3	(50.0)
Cough	25	(3.5)	4	(2.6)	5	(3.6)	0	(0.0)	48	(8.6)	3	(4.6)	3	(10.7)	1	(16.7)
Dyspnoea	9	(1.3)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	42	(7.5)	3	(4.6)	4	(14.3)	1	(16.7)
Epistaxis	3	(0.4)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	99	(13.8)	9	(5.9)	13	(9.5)	2	(8.0)	135	(24.2)	14	(21.5)	11	(39.3)	1	(16.7)
Alopecia	15	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	14	(2.5)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
Dry skin	7	(1.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	21	(3.8)	5	(7.7)	3	(10.7)	0	(0.0)
Pruritus	21	(2.9)	1	(0.7)	3	(2.2)	0	(0.0)	58	(10.4)	6	(9.2)	6	(21.4)	0	(0.0)
Vascular disorders	24	(3.3)	4	(2.6)	4	(2.9)	4	(16.0)	19	(3.4)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)
Hypertension	11	(1.5)	2	(1.3)	3	(2.2)	4	(16.0)	6	(1.1)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-78　　人種別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）
ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV								Placebo							
	White		Black		Asian		Other		White		Black		Asian		Other	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	182	(14.3)	27	(12.4)	18	(10.9)	4	(12.9)	5	(6.8)	1	(5.6)	2	(15.4)	0	(0.0)
Cough	73	(5.7)	7	(3.2)	8	(4.8)	1	(3.2)	2	(2.7)	1	(5.6)	1	(7.7)	0	(0.0)
Dyspnoea	51	(4.0)	4	(1.8)	5	(3.0)	1	(3.2)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	6	(0.5)	3	(1.4)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	234	(18.3)	23	(10.6)	24	(14.5)	3	(9.7)	13	(17.8)	2	(11.1)	2	(15.4)	1	(100.0)
Alopecia	29	(2.3)	0	(0.0)	5	(3.0)	0	(0.0)	3	(4.1)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	28	(2.2)	7	(3.2)	4	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	79	(6.2)	7	(3.2)	9	(5.5)	0	(0.0)	5	(6.8)	2	(11.1)	0	(0.0)	1	(100.0)
Vascular disorders	43	(3.4)	4	(1.8)	7	(4.2)	4	(12.9)	3	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	17	(1.3)	2	(0.9)	4	(2.4)	4	(12.9)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-79　　HIV の感染有無別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	773		260		619		38		1,392		298		105		0	
with one or more adverse events	553	(71.5)	185	(71.2)	522	(84.3)	27	(71.1)	1,075	(77.2)	212	(71.1)	72	(68.6)	0	
with no adverse events	220	(28.5)	75	(28.8)	97	(15.7)	11	(28.9)	317	(22.8)	86	(28.9)	33	(31.4)	0	
Blood and lymphatic system disorders	8	(1.0)	0	(0.0)	68	(11.0)	4	(10.5)	76	(5.5)	4	(1.3)	2	(1.9)	0	
Gastrointestinal disorders	214	(27.7)	68	(26.2)	234	(37.8)	7	(18.4)	448	(32.2)	75	(25.2)	28	(26.7)	0	
Nausea	61	(7.9)	21	(8.1)	99	(16.0)	1	(2.6)	160	(11.5)	22	(7.4)	8	(7.6)	0	
General disorders and administration site conditions	215	(27.8)	55	(21.2)	269	(43.5)	11	(28.9)	484	(34.8)	66	(22.1)	23	(21.9)	0	
Asthenia	48	(6.2)	11	(4.2)	68	(11.0)	6	(15.8)	116	(8.3)	17	(5.7)	2	(1.9)	0	
Fatigue	136	(17.6)	31	(11.9)	183	(29.6)	4	(10.5)	319	(22.9)	35	(11.7)	18	(17.1)	0	
Infections and infestations	140	(18.1)	64	(24.6)	135	(21.8)	4	(10.5)	275	(19.8)	68	(22.8)	19	(18.1)	0	

Confidential

付録 2.7.4-79　HIV の感染有無別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	36	(4.7)	20	(7.7)	84	(13.6)	2	(5.3)	120	(8.6)	22	(7.4)	7	(6.7)	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	132	(17.1)	40	(15.4)	94	(15.2)	6	(15.8)	226	(16.2)	46	(15.4)	22	(21.0)	0	
Nervous system disorders	202	(26.1)	48	(18.5)	195	(31.5)	6	(15.8)	397	(28.5)	54	(18.1)	31	(29.5)	0	
Headache	157	(20.3)	29	(11.2)	133	(21.5)	4	(10.5)	290	(20.8)	33	(11.1)	19	(18.1)	0	
Psychiatric disorders	100	(12.9)	31	(11.9)	146	(23.6)	8	(21.1)	246	(17.7)	39	(13.1)	17	(16.2)	0	
Insomnia	27	(3.5)	15	(5.8)	69	(11.1)	2	(5.3)	96	(6.9)	17	(5.7)	6	(5.7)	0	
Sleep disorder	12	(1.6)	1	(0.4)	12	(1.9)	6	(15.8)	24	(1.7)	7	(2.3)	1	(1.0)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	71	(9.2)	19	(7.3)	137	(22.1)	4	(10.5)	208	(14.9)	23	(7.7)	8	(7.6)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	90	(11.6)	33	(12.7)	157	(25.4)	4	(10.5)	247	(17.7)	37	(12.4)	18	(17.1)	0	

Confidential

付録 2.7.4-79　HIV の感染有無別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）

ISP（治療期及び経過観察期 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected		HCV Mono-Infected		HCV/HIV Co-Infected	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	90	(11.6)	33	(12.7)	157	(25.4)	4	(10.5)	247	(17.7)	37	(12.4)	18	(17.1)	0	
Pruritus	20	(2.6)	5	(1.9)	66	(10.7)	4	(10.5)	86	(6.2)	9	(3.0)	8	(7.6)	0	

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-80　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†							
	Naive		Intolerant		Relapse		Non-Responder	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	167		13		47		31	
with one or more adverse events	106	(63.5)	9	(69.2)	38	(80.9)	17	(54.8)
with no adverse events	61	(36.5)	4	(30.8)	9	(19.1)	14	(45.2)
Blood and lymphatic system disorders	5	(3.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	2	(1.2)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	6	(3.6)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	1	(0.6)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block second degree	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	7	(4.2)	1	(7.7)	3	(6.4)	0	(0.0)
Cataract	1	(0.6)	1	(7.7)	1	(2.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	30	(18.0)	4	(30.8)	8	(17.0)	4	(12.9)
Abdominal discomfort	5	(3.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
Abdominal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(4.3)	1	(3.2)
Constipation	5	(3.0)	0	(0.0)	3	(6.4)	1	(3.2)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	7	(4.2)	2	(15.4)	1	(2.1)	2	(6.5)
Dry mouth	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival bleeding	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine polyp	0	(0.0)	2	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	2	(1.2)	1	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.2)
General disorders and administration site conditions	11	(6.6)	3	(23.1)	6	(12.8)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	0	(0.0)	1	(7.7)	3	(6.4)	0	(0.0)
Feeling abnormal	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	4	(2.4)	1	(7.7)	2	(4.3)	0	(0.0)
Oedema peripheral	2	(1.2)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-80　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	Naive		Intolerant		Relapse		Non-Responder	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	49		3		13		9	
with one or more adverse events	33	(67.3)	2	(66.7)	7	(53.8)	8	(88.9)
with no adverse events	16	(32.7)	1	(33.3)	6	(46.2)	1	(11.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block second degree	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	12	(24.5)	2	(66.7)	5	(38.5)	2	(22.2)
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Abdominal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Constipation	3	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dental caries	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Diarrhoea	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Dry mouth	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Vomiting	2	(4.1)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	4	(8.2)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(11.1)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Feeling abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	2	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Oedema peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-80　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†							
	Naive		Intolerant		Relapse		Non-Responder	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	38	(22.8)	2	(15.4)	16	(34.0)	9	(29.0)
Cystitis	3	(1.8)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	27	(16.2)	1	(7.7)	8	(17.0)	8	(25.8)
Pharyngitis	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(2.1)	1	(3.2)
Injury, poisoning and procedural complications	10	(6.0)	0	(0.0)	2	(4.3)	2	(6.5)
Investigations	20	(12.0)	1	(7.7)	4	(8.5)	4	(12.9)
Alanine aminotransferase increased	9	(5.4)	0	(0.0)	3	(6.4)	1	(3.2)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	7	(4.2)	0	(0.0)	3	(6.4)	1	(3.2)
Blood creatine phosphokinase increased	5	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
Lipase increased	1	(0.6)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14	(8.4)	3	(23.1)	3	(6.4)	1	(3.2)
Back pain	2	(1.2)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.6)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatocellular carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal cell carcinoma	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	14	(8.4)	2	(15.4)	6	(12.8)	3	(9.7)
Dizziness	3	(1.8)	1	(7.7)	1	(2.1)	0	(0.0)
Dysgeusia	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-80　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	Naive		Intolerant		Relapse		Non-Responder	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	11	(22.4)	1	(33.3)	3	(23.1)	3	(33.3)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Infectious colitis	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	8	(16.3)	0	(0.0)	3	(23.1)	1	(11.1)
Pharyngitis	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Injury, poisoning and procedural complications	3	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	7	(14.3)	0	(0.0)	3	(23.1)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	3	(6.1)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Lipase increased	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5	(10.2)	1	(33.3)	1	(7.7)	0	(0.0)
Back pain	2	(4.1)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Hepatocellular carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Renal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	3	(6.1)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Dizziness	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Dysgeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-80　　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†							
	Naive		Intolerant		Relapse		Non-Responder	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	14	(8.4)	2	(15.4)	6	(12.8)	3	(9.7)
Headache	6	(3.6)	0	(0.0)	4	(8.5)	3	(9.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(3.0)	2	(15.4)	6	(12.8)	2	(6.5)
Cough	1	(0.6)	1	(7.7)	1	(2.1)	2	(6.5)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(6.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10	(6.0)	3	(23.1)	6	(12.8)	1	(3.2)
Alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(4.3)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	4	(2.4)	3	(23.1)	1	(2.1)	1	(3.2)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(4.3)	3	(9.7)
Hypertension	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(4.3)	3	(9.7)

Confidential

付録 2.7.4-80　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks							
	Naive		Intolerant		Relapse		Non-Responder	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	3	(6.1)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Headache	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	2	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(4.1)	0	(0.0)	3	(23.1)	1	(11.1)
Alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
Vascular disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(11.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
† Pooled data of the treatment groups, GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part1 and Immediate treatment arm GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part2 on PN058.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-81　　前治療反応性別の有害事象発現例数（%）（いずれかの群で発現率 10%以上）ISP（治療期及び経過観察期 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo*			
	Treatment Naïve		Treatment Experienced		Treatment Naïve		Treatment Experienced		Treatment Naïve		Treatment Experienced		Treatment Naïve		Treatment Experienced	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	741		292		303		354		1,044		646		105		0	
with one or more adverse events	521	(70.3)	217	(74.3)	248	(81.8)	301	(85.0)	769	(73.7)	518	(80.2)	72	(68.6)	0	
with no adverse events	220	(29.7)	75	(25.7)	55	(18.2)	53	(15.0)	275	(26.3)	128	(19.8)	33	(31.4)	0	
Blood and lymphatic system disorders	4	(0.5)	4	(1.4)	26	(8.6)	46	(13.0)	30	(2.9)	50	(7.7)	2	(1.9)	0	
Anaemia	2	(0.3)	0	(0.0)	18	(5.9)	42	(11.9)	20	(1.9)	42	(6.5)	0	(0.0)	0	
Gastrointestinal disorders	205	(27.7)	77	(26.4)	118	(38.9)	123	(34.7)	323	(30.9)	200	(31.0)	28	(26.7)	0	
Nausea	65	(8.8)	17	(5.8)	49	(16.2)	51	(14.4)	114	(10.9)	68	(10.5)	8	(7.6)	0	
General disorders and administration site conditions	174	(23.5)	96	(32.9)	120	(39.6)	160	(45.2)	294	(28.2)	256	(39.6)	23	(21.9)	0	
Asthenia	31	(4.2)	28	(9.6)	29	(9.6)	45	(12.7)	60	(5.7)	73	(11.3)	2	(1.9)	0	
Fatigue	110	(14.8)	57	(19.5)	84	(27.7)	103	(29.1)	194	(18.6)	160	(24.8)	18	(17.1)	0	
Infections and infestations	149	(20.1)	55	(18.8)	63	(20.8)	76	(21.5)	212	(20.3)	131	(20.3)	19	(18.1)	0	
Injury, poisoning and procedural complications	41	(5.5)	15	(5.1)	39	(12.9)	47	(13.3)	80	(7.7)	62	(9.6)	7	(6.7)	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	121	(16.3)	51	(17.5)	36	(11.9)	64	(18.1)	157	(15.0)	115	(17.8)	22	(21.0)	0	
Nervous system disorders	164	(22.1)	86	(29.5)	95	(31.4)	106	(29.9)	259	(24.8)	192	(29.7)	31	(29.5)	0	
Headache	121	(16.3)	65	(22.3)	65	(21.5)	72	(20.3)	186	(17.8)	137	(21.2)	19	(18.1)	0	
Psychiatric disorders	96	(13.0)	35	(12.0)	72	(23.8)	82	(23.2)	168	(16.1)	117	(18.1)	17	(16.2)	0	
Insomnia	26	(3.5)	16	(5.5)	35	(11.6)	36	(10.2)	61	(5.8)	52	(8.0)	6	(5.7)	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	62	(8.4)	28	(9.6)	61	(20.1)	80	(22.6)	123	(11.8)	108	(16.7)	8	(7.6)	0	
Skin and subcutaneous tissue disorders	86	(11.6)	37	(12.7)	78	(25.7)	83	(23.4)	164	(15.7)	120	(18.6)	18	(17.1)	0	
Pruritus	16	(2.2)	9	(3.1)	34	(11.2)	36	(10.2)	50	(4.8)	45	(7.0)	8	(7.6)	0	
Rash	13	(1.8)	6	(2.1)	31	(10.2)	21	(5.9)	44	(4.2)	27	(4.2)	1	(1.0)	0	

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only),
P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-82　　食事の有無別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	Without Meal		With Meal		Without Meal		With Meal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	8		250		3		71	
with one or more adverse events	6	(75.0)	164	(65.6)	2	(66.7)	48	(67.6)
with no adverse events	2	(25.0)	86	(34.4)	1	(33.3)	23	(32.4)
Blood and lymphatic system disorders	1	(12.5)	5	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Iron deficiency anaemia	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
Gastrointestinal disorders	1	(12.5)	45	(18.0)	0	(0.0)	21	(29.6)
Vomiting	1	(12.5)	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(4.2)
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)	20	(8.0)	1	(33.3)	5	(7.0)
Malaise	0	(0.0)	7	(2.8)	1	(33.3)	2	(2.8)
Infections and infestations	1	(12.5)	64	(25.6)	1	(33.3)	17	(23.9)
Nasopharyngitis	1	(12.5)	43	(17.2)	1	(33.3)	11	(15.5)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(12.5)	13	(5.2)	1	(33.3)	2	(2.8)
Accidental overdose	0	(0.0)	7	(2.8)	1	(33.3)	0	(0.0)
Tendon rupture	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	1	(12.5)	28	(11.2)	2	(66.7)	8	(11.3)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	13	(5.2)	1	(33.3)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	11	(4.4)	1	(33.3)	1	(1.4)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(33.3)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	6	(2.4)	0	(0.0)	4	(5.6)
Lipase increased	1	(12.5)	1	(0.4)	1	(33.3)	1	(1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(25.0)	19	(7.6)	1	(33.3)	6	(8.5)
Arthralgia	1	(12.5)	6	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthritis	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(33.3)	2	(2.8)

Confidential

付録 2.7.4-82　　食事の有無別の有害事象発現例数（%）
（いずれかの群で発現率 5%以上）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合データ（治療期及び経過観察期 4 週）（非肝硬変患者）（続き）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks†				GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks			
	Without Meal		With Meal		Without Meal		With Meal	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(25.0)	19	(7.6)	1	(33.3)	6	(8.5)
Muscle spasms	1	(12.5)	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(1.4)
Nervous system disorders	1	(12.5)	24	(9.6)	0	(0.0)	4	(5.6)
Headache	1	(12.5)	12	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.4)
Renal and urinary disorders	1	(12.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(12.5)	14	(5.6)	0	(0.0)	3	(4.2)
Epistaxis	1	(12.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(12.5)	19	(7.6)	0	(0.0)	6	(8.5)
Eczema	1	(12.5)	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
† Pooled data of the treatment groups, GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part1 and Immediate treatment arm GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part2 on PN058.

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058]

Confidential

付録 2.7.4-83　　強力な CYP3A 阻害薬の定義（058 試験）

MedDRA Preferred Term Included in Definition
clarithromycin ketoconazole

Confidential

付録 2.7.4-84　　中程度の CYP3A 阻害薬の定義（058 試験）

MedDRA Preferred Term Included in Definition
cassia (+) Chinese licorice (+) Chinese peony (+) Chinese wild ginger (+) ephedra (+) ginger (+) pinellia (+) schisandra
cassia (+) Chinese licorice (+) Chinese rhubarb (+) peach seed (+) sodium sulfate
cassia (+) Chinese peony (+) peach seed (+) poria (+) tree peony
diltiazem
verapamil

Confidential

付録 2.7.4-85　　強力な CYP3A 阻害薬の定義（ISP）

MedDRA Preferred Term Included in Definition
boceprevir clarithromycin cobicistat (+) elvitegravir (+) emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate conivaptan indinavir itraconazole ketoconazole lopinavir lopinavir (+) ritonavir mibefradil nefazodone nelfinavir peginterferon alfa-2a (+) ribavirin (+) telaprevir posaconazole ritonavir saquinavir telaprevir telithromycin troleandomycin voriconazole
Concomitant use with a Strong CYP 3A4 Inhibitors was defined as 7 consecutive days of use of any of the above preferred terms while on treatment.

Confidential

付録 2.7.4-86　　中程度の CYP3A 阻害薬の定義（ISP）

MedDRA Preferred Term Included in Definition
almorexant amprenavir aprepitant artichoke (+) ascorbic acid (+) burdock (+) dandelion (+) milk thistle (+) schisandra (+) taurine atazanavir sulfate casopitant cassia (+) Chinese licorice (+) Chinese peony (+) Chinese wild ginger (+) ephedra (+) ginger (+) pinellia (+) schisandra ciprofloxacin ciprofloxacin hydrochloride crizotinib cyclosporine darunavir diltiazem diltiazem hydrochloride dronedarone erythromycin erythromycin stearate fluconazole fosamprenavir grapefruit juice imatinib istradefylline lopinavir (+) ritonavir miconazole miconazole nitrate ritonavir schisandra sphenanthera extract tofisopam verapamil
Concomitant use with a Moderate CYP 3A4 Inhibitor was defined as 7 consecutive days of use of any of the above preferred terms while on treatment.

Confidential

付録 2.7.4-87　　強力な CYP3A 阻害薬の併用有無別の有害事象の要約

ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	8		1,025		1		656		9		1,681		0		105	
with one or more adverse events	5	(62.5)	733	(71.5)	1	(100.0)	548	(83.5)	6	(66.7)	1,281	(76.2)	0		72	(68.6)
with no adverse event	3	(37.5)	292	(28.5)	0	(0.0)	108	(16.5)	3	(33.3)	400	(23.8)	0		33	(31.4)
with drug-related† adverse events	4	(50.0)	410	(40.0)	1	(100.0)	443	(67.5)	5	(55.6)	853	(50.7)	0		41	(39.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	25	(2.4)	0	(0.0)	17	(2.6)	0	(0.0)	42	(2.5)	0		3	(2.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.2)	0		0	(0.0)
who died	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	5	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.7)	0	(0.0)	16	(1.0)	0		1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.5)	0		1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-87　　強力な CYP3A 阻害薬の併用有無別の有害事象の要約

ISP（治療期及び経過観察 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Strong CYP3A4 Inhibitors	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-88　　中程度の CYP3A 阻害薬の併用有無別の有害事象の要約

ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	20		1,013		15		642		35		1,655		0		105	
with one or more adverse events	16	(80.0)	722	(71.3)	12	(80.0)	537	(83.6)	28	(80.0)	1,259	(76.1)	0		72	(68.6)
with no adverse event	4	(20.0)	291	(28.7)	3	(20.0)	105	(16.4)	7	(20.0)	396	(23.9)	0		33	(31.4)
with drug-related† adverse events	8	(40.0)	406	(40.1)	9	(60.0)	435	(67.8)	17	(48.6)	841	(50.8)	0		41	(39.0)
with serious adverse events	1	(5.0)	24	(2.4)	5	(33.3)	12	(1.9)	6	(17.1)	36	(2.2)	0		3	(2.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.2)	0		0	(0.0)
who died	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	5	(0.5)	2	(13.3)	9	(1.4)	2	(5.7)	14	(0.8)	0		1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.5)	0		1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(13.3)	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(0.1)	0		0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-88　　中程度の CYP3A 阻害薬の併用有無別の有害事象の要約

ISP（治療期及び経過観察 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors		No Concomitant Use of Moderate CYP3A4 Inhibitors	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms).　The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-89　　経口避妊薬の併用有無別の有害事象の要約

ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives		Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives		Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives		Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		354		14		263		35		617		4		45	
with one or more adverse events	16	(76.2)	275	(77.7)	11	(78.6)	237	(90.1)	27	(77.1)	512	(83.0)	3	(75.0)	34	(75.6)
with no adverse event	5	(23.8)	79	(22.3)	3	(21.4)	26	(9.9)	8	(22.9)	105	(17.0)	1	(25.0)	11	(24.4)
with drug-related† adverse events	12	(57.1)	149	(42.1)	9	(64.3)	195	(74.1)	21	(60.0)	344	(55.8)	2	(50.0)	18	(40.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	6	(1.7)	1	(7.1)	6	(2.3)	1	(2.9)	12	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	4	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)	8	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	6	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-89　　経口避妊薬の併用有無別の有害事象の要約

ISP（治療期及び経過観察 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives		Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives		Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives		Concomitant Use of Oral Contraceptives		No Concomitant Use of Oral Contraceptives	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-90　　テノホビルの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Tenofovir		No Concomitant Use of Tenofovir		Concomitant Use of Tenofovir		No Concomitant Use of Tenofovir		Concomitant Use of Tenofovir		No Concomitant Use of Tenofovir		Concomitant Use of Tenofovir		No Concomitant Use of Tenofovir	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	201		832		31		626		232		1,458		0		105	
with one or more adverse events	140	(69.7)	598	(71.9)	22	(71.0)	527	(84.2)	162	(69.8)	1,125	(77.2)	0		72	(68.6)
with no adverse event	61	(30.3)	234	(28.1)	9	(29.0)	99	(15.8)	70	(30.2)	333	(22.8)	0		33	(31.4)
with drug-related† adverse events	67	(33.3)	347	(41.7)	16	(51.6)	428	(68.4)	83	(35.8)	775	(53.2)	0		41	(39.0)
with serious adverse events	4	(2.0)	21	(2.5)	1	(3.2)	16	(2.6)	5	(2.2)	37	(2.5)	0		3	(2.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(3.2)	2	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.2)	0		0	(0.0)
who died	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	5	(0.6)	0	(0.0)	11	(1.8)	0	(0.0)	16	(1.1)	0		1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.5)	0		1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-91　　スタチンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins		Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins		Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins		Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	25		1,008		9		648		34		1,656		5		100	
with one or more adverse events	16	(64.0)	722	(71.6)	9	(100.0)	540	(83.3)	25	(73.5)	1,262	(76.2)	3	(60.0)	69	(69.0)
with no adverse event	9	(36.0)	286	(28.4)	0	(0.0)	108	(16.7)	9	(26.5)	394	(23.8)	2	(40.0)	31	(31.0)
with drug-related† adverse events	7	(28.0)	407	(40.4)	7	(77.8)	437	(67.4)	14	(41.2)	844	(51.0)	2	(40.0)	39	(39.0)
with serious adverse events	2	(8.0)	23	(2.3)	0	(0.0)	17	(2.6)	2	(5.9)	40	(2.4)	1	(20.0)	2	(2.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	5	(0.5)	1	(11.1)	10	(1.5)	1	(2.9)	15	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(11.1)	4	(0.6)	1	(2.9)	7	(0.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-91　　スタチンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins		Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins		Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins		Concomitant Use of Selected Statins		No Concomitant Use of Selected Statins	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-92　　メサドンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone		Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone		Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone		Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	25		1,008		14		643		39		1,651		0		105	
with one or more adverse events	20	(80.0)	718	(71.2)	12	(85.7)	537	(83.5)	32	(82.1)	1,255	(76.0)	0		72	(68.6)
with no adverse event	5	(20.0)	290	(28.8)	2	(14.3)	106	(16.5)	7	(17.9)	396	(24.0)	0		33	(31.4)
with drug-related† adverse events	10	(40.0)	404	(40.1)	10	(71.4)	434	(67.5)	20	(51.3)	838	(50.8)	0		41	(39.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	25	(2.5)	1	(7.1)	16	(2.5)	1	(2.6)	41	(2.5)	0		3	(2.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.2)	0		0	(0.0)
who died	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	5	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.7)	0	(0.0)	16	(1.0)	0		1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.5)	0		1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0		0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-92　　メサドンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone		Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone		Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone		Concomitant Use of Methadone		No Concomitant Use of Methadone	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0		0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-93　ブプレノルフィンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine		Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine		Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine		Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	10		1,023		3		654		13		1,677		1		104	
with one or more adverse events	9	(90.0)	729	(71.3)	2	(66.7)	547	(83.6)	11	(84.6)	1,276	(76.1)	0	(0.0)	72	(69.2)
with no adverse event	1	(10.0)	294	(28.7)	1	(33.3)	107	(16.4)	2	(15.4)	401	(23.9)	1	(100.0)	32	(30.8)
with drug-related† adverse events	4	(40.0)	410	(40.1)	1	(33.3)	443	(67.7)	5	(38.5)	853	(50.9)	0	(0.0)	41	(39.4)
with serious adverse events	0	(0.0)	25	(2.4)	1	(33.3)	16	(2.4)	1	(7.7)	41	(2.4)	0	(0.0)	3	(2.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	5	(0.5)	0	(0.0)	11	(1.7)	0	(0.0)	16	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-93　ブプレノルフィンの併用有無別の有害事象の要約 ISP（治療期及び経過観察 14 日）（続き）

	GZR 100 mg with EBR 50 mg				GZR 100 mg with EBR 50 mg + RBV				All GZR 100 mg with EBR 50 mg +/- RBV				Placebo			
	Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine		Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine		Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine		Concomitant Use of Buprenorphine		No Concomitant Use of Buprenorphine	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
GZR 100 mg with EBR 50 mg includes GZR 100 mg + EBR 50 mg and GZR/EBR 100 mg/ 50 mg.
The Integrated Safety Population Pool includes all subjects with completed exposure to GZR 100 mg with EBR 50 mg from the following studies: P035, P047, P048, P058 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P059 (GZR 100 mg + EBR 50 mg subjects only), P060 (immediate treatment arm only), P061 and P068 (12 and 16-week arms). The placebo subjects included in the display are from P060 (deferred treatment arm).

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] [資料5.3.5.2.5: 5172P047] [資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] [資料5.3.5.1.1: 5172P058] [資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] [資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] [資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]

Confidential

付録 2.7.4-94　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合（治療期及び経過観察期 4 週）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 2		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 1		Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	227		31		35		293	
with one or more drug-related adverse events	58	(25.6)	9	(29.0)	13	(37.1)	80	(27.3)
with no drug-related adverse events	169	(74.4)	22	(71.0)	22	(62.9)	213	(72.7)
Blood and lymphatic system disorders	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(2.9)	4	(1.4)
Anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(0.7)
Neutropenia	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cardiac disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Atrial fibrillation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eye disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Asthenopia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gastrointestinal disorders	11	(4.8)	3	(9.7)	6	(17.1)	20	(6.8)
Abdominal discomfort	4	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
Cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.3)
Constipation	2	(0.9)	1	(3.2)	2	(5.7)	5	(1.7)
Diarrhoea	2	(0.9)	1	(3.2)	3	(8.6)	6	(2.0)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Gingival bleeding	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Glossitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lip dry	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nausea	1	(0.4)	1	(3.2)	1	(2.9)	3	(1.0)
Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.3)
Vomiting	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
General disorders and administration site conditions	7	(3.1)	1	(3.2)	2	(5.7)	10	(3.4)
Fatigue	2	(0.9)	1	(3.2)	0	(0.0)	3	(1.0)
Malaise	4	(1.8)	0	(0.0)	2	(5.7)	6	(2.0)
Oedema peripheral	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

付録 2.7.4-94　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合（治療期及び経過観察期 4 週）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 2		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 1		Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(0.9)	1	(3.2)	0	(0.0)	3	(1.0)
Nasopharyngitis	2	(0.9)	1	(3.2)	0	(0.0)	3	(1.0)
Investigations	17	(7.5)	4	(12.9)	6	(17.1)	27	(9.2)
Alanine aminotransferase increased	12	(5.3)	0	(0.0)	5	(14.3)	17	(5.8)
Aspartate aminotransferase increased	9	(4.0)	0	(0.0)	5	(14.3)	14	(4.8)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood potassium increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Blood pressure increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.3)
Blood uric acid increased	1	(0.4)	1	(3.2)	0	(0.0)	2	(0.7)
Haemoglobin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Lipase increased	1	(0.4)	1	(3.2)	0	(0.0)	2	(0.7)
Low density lipoprotein increased	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(0.3)
Platelet count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Prothrombin time prolonged	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metabolism and nutrition disorders	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(0.7)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.3)
Hyperlipidaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)

Confidential

付録 2.7.4-94　　副作用の発現例数（%）（いずれかの群で発現率 0%超）（ASaT）
058 試験パート 1 及びパート 2 併合（治療期及び経過観察期 4 週）（続き）

	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 2		GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks in Part 1		Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Muscle spasms	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pain in extremity	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Synovial cyst	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	10	(4.4)	3	(9.7)	1	(2.9)	14	(4.8)
Cerebral infarction	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Dizziness	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Dysgeusia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Headache	3	(1.3)	3	(9.7)	1	(2.9)	7	(2.4)
Migraine	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Somnolence	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Psychiatric disorders	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Insomnia	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(5.7)	4	(1.4)
Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.3)
Oropharyngeal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(2.9)	2	(0.7)
Oropharyngeal pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rhinorrhoea	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	(3.5)	0	(0.0)	1	(2.9)	9	(3.1)
Alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(0.3)
Dry skin	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Eczema	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Nail disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Rash	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)
Vitiligo	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Confidential