CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 19]	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）（平成26年7月8日）	厚生労働省医薬食品局審査管理課	-
[資料5.4: 8]	慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド　2013	日本肝臓学会	-
[資料5.4: 9]	Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin.	Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al.	Hepatology. 2010; 51: 1122-6.
[資料5.4: 10]	透析患者のC 型ウイルス肝炎治療ガイドライン	日本透析医学会	日本透析医学会雑誌 44：481-531，2011
[資料5.4: 11]	KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)	Kidney Int Suppl. 2008;(109):S1-99
[資料5.4: 12]	Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al.	Lancet. 2014;384(9941):403-13.
[資料5.4: 13]	Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.	Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al.	Lancet. 2014;384(9941):414-26.
[資料5.4: 14]	Guidance for industry: bioanalytical method validation, May/2001.	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-
[資料5.4: 15]	Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009), 21/Jul/2011.	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).	-
[資料5.4: 16]	U.S. Prescribing Information: PEPCID® (famotidine) tablets: 6/2011.	Merck & Co., Inc.	-
[資料5.4: 17]	U.S. Prescribing Information: PROTONIX (pantoprazole sodium) delayed-release tablets, PROTONIX (pantoprazole sodium) for delayed-release oral suspension: 2000 (Revised 12/2014).	Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.	-
[資料5.4: 18]	Guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations, Feb/2012.	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).	-

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 19]	Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma.	Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(3):815-23.
[資料5.4: 20]	Hepatitis C virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters.	Ogasawara K, Terada T, Katsura T, et al.	Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25(2):190-9.
[資料5.4: 21]	Liver function in acute viral hepatitis as determined by a hepatocyte-specific ligand: ^{99}mTc-galactosyl-neoglycoalbumin.	Virgolini I, Müller C, Höbart J, et al.	Hepatology. 1992;15(4):593-8.
[資料5.4: 22]	Increased hepatic arterial blood flow in acute viral hepatitis: assessment by color Doppler sonography.	Tanaka K, Mitsui K, Morimoto M, et al.	Hepatology. 1993;18(1):21-7.
[資料5.4: 23]	Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler color sonography: relationship to histological features.	Walsh KM, Leen E, MacSween RN, et al.	Dig Dis Sci. 1998;43(12):2584-90.
[資料5.4: 24]	Liver blood flow, antipyrine clearance, and antipyrine metabolite formation clearance in patients with chronic active hepatitis and alcoholic cirrhosis.	Bauer LA, O'Sullivan T, Reiss WG, Horn JR, Opheim K, Strandness DE, et al.	Br J Clin Pharmacol. 1994;37(4):375-81.
[資料5.4: 25]	Pitavastatin is a more sensitive and selective organic anion-transporting polypeptide 1B clinical probe than rosuvastatin.	Prueksaritanont T, Chu X, Evers R, Klopfer SO, Caro L, Kothare PA, et al.	Br J Clin Pharmacol. 2014;78(3):587-98.
[資料5.4: 26]	Transporter pharmacogenetics and statin toxicity.	Niemi M.	Clin Pharmacol Ther. 2010;87(1):130-3.
[資料5.4: 27]	U.S. Prescribing Information: SOVALDI™ (sofosbuvir) tablets for oral use: 2013 (Revised 12/2013).	Gilead Sciences, Inc.	-
[資料5.4: 28]	U.S. Prescribing Information: REBETOL® (ribavirin USP) capsules for oral use, REBETOL® (ribavirin USP) oral solution: 1998	Merck & Co., Inc.	-
[資料5.4: 29]	Steady-state pharmacokinetics of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate administered alone and in combination in healthy volunteers.	Blum MR, Chittick GE, Begley JA, Zong J.	J Clin Pharmacol. 2007;47(6):751-9.
[資料5.4: 30]	U.S. Prescribing Information: TIVICAY (dolutegravir) tablets for oral use: 2013 (Revised 8/2013).	ViiV Healthcare.	-
[資料5.4: 31]	U.S. Prescribing Information: EDURANT (rilpivirine) tablets for oral use: 2011 (Revised 6/2013).	Janssen Products, LP.	-
[資料5.4: 32]	U.S. Prescribing Information: EPIVIR (lamivudine) tablets and oral solution: 1995 (Revised 1/2013).	ViiV Healthcare.	-
[資料5.4: 33]	U.S. Prescribing Information: ZIAGEN (abacavir sulfate) tablets, for oral use and oral solution: 1998 (Revised 3/2012).	ViiV Healthcare.	-

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 34]	U.S. Prescribing Information: BARACLUDE® (entecavir) tablets, for oral use, BARACLUDE® (entecavir) oral solution: 2005 (Revised 8/2015).	Bristol-Myers Squibb.	-
[資料5.4: 35]	U.S. Prescribing Information: CRESTOR (rosuvastatin calcium) tablets: 2003 (Revised 8/2013).	AstraZeneca.	-
[資料5.4: 36]	U.S. Prescribing Information: LIPITOR (atorvastatin calcium) Tablets for oral administration: Revised: 6/2009.	-	-
[資料5.4: 37]	U. S. Prescribing Information: LIPITOR® (atorvastatin calcium) tablets for oral administration: 1996 (Revised 3/2015).	Park-Davis Division of Pfizer Inc.	-
[資料5.4: 38]	U.S. Prescribing Information: ZOCOR (simvastatin) tablets: 1991 (Revised 3/2015).	Merck & Co., Inc.	-
[資料5.4: 39]	U.S. Prescribing Information: Lescol® (fluvastatin sodium) capsules / Lescol® XL (fluvastatin sodium) extended-release tablets for oral use: 1993/2000 (Revised 10/2012).	Novartis.	-
[資料5.4: 40]	PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway.	Lamba V, Sangkuhl K, Sanghavi K, Fish A, Altman RB, Klein TE.	Pharmacogenet Genomics. 2014;24(1):73-9.
[資料5.4: 41]	U.S. Prescribing Information: PREDNISONE tablets, USP: (Revised 12/2013).	West-Ward Pharmaceutical Corp.	-
[資料5.4: 42]	Prednisone has no effect on the pharmacokinetics of CYP3A4 metabolized drugs - midazolam and odanacatib.	Marcantonio EE, Ballard J, Gibson CR et al.	J Clin Pharmacol. 2014;54(11):1280-9.
[資料5.4: 43]	Effect of a single cyclosporine dose on the single-dose pharmacokinetics of sitagliptin (MK-0431), a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy male subjects.	Krishna R, Bergman A, Larson P, Cote J, Lasseter K, Dilzer S, et al.	J Clin Pharmacol. 2007;47(2):165-74.
[資料5.4: 44]	U.S. Prescribing Information: DOLOPHINE® (methadone hydrochloride) tablets, for oral use: 1947 (Revised 4/2014).	Roxane Laboratories Inc.	-
[資料5.4: 45]	U.S. Prescribing Information: SUBOXONE® (buprenorphine and naloxone) sublingual film for sublingual administration: 2002 (Revised 4/2014).	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc.	-
[資料5.4: 46]	Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe.	Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, et al.	J Infect Dis. 2008;198(9):1337-44.
[資料5.4: 47]	Viral hepatitis in HIV infection.	Koziel MJ, Peters MG.	N Engl J Med. 2007;356(14):1445-54.
[資料5.4: 48]	HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges.	Lacombe K, Rockstroh J.	Gut. 2012;61 Suppl 1:i47-58.
[資料5.4: 49]	HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective.	Peters L, Mocroft A, Lundgren J, et al.	BMC Infect Dis. 2014;14 Suppl 6:S13.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 50]	Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study.	Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, et al.	Ann Intern Med. 2014;160(6):369-79.
[資料5.4: 51]	Does hepatitis C viremia or genotype predict the risk of mortality in individuals co-infected with HIV?	Rockstroh JK, Peters L, Grint D, et al.	J Hepatol. 2013;59(2):213-20.
[資料5.4: 52]	Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection.	Bica I, McGovern B, Dhar R et al.	Clin Infect Dis 2001;32:492-7.
[資料5.4: 53]	The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients.	Puoti M, Moioli MC, Travi G, et al.	Semin Liver Dis. 2012;32(2):103-13.
[資料5.4: 54]	抗 HIV 治療ガイドライン2015年3月	平成26年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業(エイズ対策政策研究事業) ＨＩＶ 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班	-
[資料5.4: 55]	HIV 感染症「治療の手引き」第18版	日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会	-
[資料5.4: 56]	National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002	Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al.	Semin Dial. 2005;18(1):52-61.
[資料5.4: 57]	Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality?	Fabrizi F, Dixit V, Messa P.	J Viral Hepat. 2012;19:601-7.
[資料5.4: 58]	HCV infection and the incidence of CKD.	Butt AA, Wang X, Fried LF.	Am J Kidney Dis. 2011;57(3):396-402.
[資料5.4: 59]	Hepatitis C increases the risk of progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis.	Noureddine LA, Usman SA, Yu Z, et al.	Am J Nephrol. 2010;32:311-6.
[資料5.4: 60]	Association of Hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease.	Tsui JI, Vittinghoff E, Shilpak MG, et al.	Arch Intern Med. 2007;167:1271-6.
[資料5.4: 61]	HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C	American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America.	-
[資料5.4: 62]	Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C	Alberti A	Liver Int. 2011; 31 Suppl 1: 18-22.
[資料5.4: 63]	MRL Statistical Report: A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects with Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with Grazoprevir (MK-5172) in a Prior Clinical Trial	Merck Research Laboratories.	-

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 64]	Etifoxine-induced acute hepatitis: a case series.	Moch C, Rocher F, Laine P, et al.	Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(5):e85-8.
[資料5.4: 65]	HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms.	Taylor LE, Swan T, Mayer KH.	Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 1:S33-42.
[資料5.4: 66]	U.S. Prescribing Information: PROGRAF® (tacrolimus) capsules, USP: PROGRAF® (tacrolimus) injection, (for intravenous use): 1994 (Revised 9/2013).	Astellas.	-

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 17
図一覧 46
付録一覧 47
略号及び用語の定義 49
2.7.6.1　臨床試験一覧表 52
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 69
2.7.6.2.1　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試験（MK-5172-027試験）［参考資料］ 69
2.7.6.2.1.1　試験方法 69
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 72
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 73
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 74
2.7.6.2.1.5　結論 74
2.7.6.2.2　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（MK-5172-040試験）［参考資料］ 76
2.7.6.2.2.1　試験方法 76
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 80
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 80
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 87
2.7.6.2.2.5　結論 87
2.7.6.2.3　非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aの食事の影響試験（MK-5172-069試験）［参考資料］ 88
2.7.6.2.3.1　試験方法 88
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景 90
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果 91
2.7.6.2.3.4　安全性の結果 93
2.7.6.2.3.5　結論 93
2.7.6.2.4　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の影響試験（MK-5172-072試験）［参考資料］ 94
2.7.6.2.4.1　試験方法 94
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景 96
2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果 97
2.7.6.2.4.4　安全性の結果 100
2.7.6.2.4.5　結論 100

Confidential

2.7.6.2.5　日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの食事の影響試験（MK-5172-078試験）［評価資料］ 101
2.7.6.2.5.1　試験方法 101
2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景 103
2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果 103
2.7.6.2.5.4　安全性の結果 104
2.7.6.2.5.5　結論 105
2.7.6.2.6　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試験（MK-8742-005試験）［参考資料］ 106
2.7.6.2.6.1　試験方法 106
2.7.6.2.6.2　被験者の内訳及び背景 108
2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果 109
2.7.6.2.6.4　安全性の結果 109
2.7.6.2.6.5　結論 109
2.7.6.2.7　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試験（MK-8742-018試験）［参考資料］ 111
2.7.6.2.7.1　試験方法 111
2.7.6.2.7.2　被験者の内訳及び背景 113
2.7.6.2.7.3　薬物動態の結果 113
2.7.6.2.7.4　安全性の結果 114
2.7.6.2.7.5　結論 115
2.7.6.2.8　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（MK-8742-020試験）［参考資料］ 116
2.7.6.2.8.1　試験方法 116
2.7.6.2.8.2　被験者の内訳及び背景 119
2.7.6.2.8.3　薬物動態の結果 119
2.7.6.2.8.4　安全性の結果 120
2.7.6.2.8.5　結論 120
2.7.6.2.9　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤比較試験（MK-5172-002試験）［参考資料］ 122
2.7.6.2.9.1　試験方法 122
2.7.6.2.9.2　被験者の内訳及び背景 124
2.7.6.2.9.3　薬物動態の結果 125
2.7.6.2.9.4　安全性の結果 127
2.7.6.2.9.5　結論 127
2.7.6.2.10　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤比較試験（MK-5172-008試験）［参考資料］ 128

Confidential

2.7.6.2.10.1　試験方法 128
2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景 130
2.7.6.2.10.3　薬物動態の結果 131
2.7.6.2.10.4　安全性の結果 132
2.7.6.2.10.5　結論 132
2.7.6.2.11　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 のバイオアベイラビリティ比較試験（MK-5172-045試験）［参考資料］ 134
2.7.6.2.11.1　試験方法 134
2.7.6.2.11.2　被験者の内訳及び背景 140
2.7.6.2.11.3　薬物動態の結果 141
2.7.6.2.11.3.1　第1群 141
2.7.6.2.11.3.2　第2群 143
2.7.6.2.11.3.3　第3群 145
2.7.6.2.11.4　安全性の結果 149
2.7.6.2.11.5　結論 149
2.7.6.2.12　非日本人健康被験者を対象とした MK-5172A のバイオアベイラビリティ比較試験（MK-5172-055試験）［参考資料］ 151
2.7.6.2.12.1　試験方法 151
2.7.6.2.12.2　被験者の内訳及び背景 154
2.7.6.2.12.3　薬物動態の結果 154
2.7.6.2.12.4　安全性の結果 158
2.7.6.2.12.5　結論 158
2.7.6.2.13　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤比較試験（MK-5172-080試験）［参考資料］ 159
2.7.6.2.13.1　試験方法 159
2.7.6.2.13.2　被験者の内訳及び背景 161
2.7.6.2.13.3　薬物動態の結果 162
2.7.6.2.13.4　安全性の結果 164
2.7.6.2.13.5　結論 164
2.7.6.2.14　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの単回及び反復経口投与試験（MK-5172-001試験）［参考資料］ 165
2.7.6.2.14.1　試験方法 165
2.7.6.2.14.2　被験者の内訳及び背景 171
2.7.6.2.14.3　薬物動態の結果 173
2.7.6.2.14.3.1　パート1 173
2.7.6.2.14.3.2　パート2 175

Confidential

2.7.6.2.14.3.3　パート3 177
2.7.6.2.14.4　安全性の結果 177
2.7.6.2.14.4.1　パート1 177
2.7.6.2.14.4.2　パート2 178
2.7.6.2.14.4.3　パート3 178
2.7.6.2.14.5　結論 178
2.7.6.2.15　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの ADME 試験（MK-5172-007試験）［参考資料］ 180
2.7.6.2.15.1　試験方法 180
2.7.6.2.15.2　被験者の内訳及び背景 183
2.7.6.2.15.3　薬物動態の結果 184
2.7.6.2.15.4　安全性の結果 186
2.7.6.2.15.5　結論 186
2.7.6.2.16　日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの単回及び反復経口投与試験（MK-5172-009試験）［評価資料］ 188
2.7.6.2.16.1　試験方法 188
2.7.6.2.16.2　被験者の内訳及び背景 193
2.7.6.2.16.3　薬物動態の結果 193
2.7.6.2.16.4　安全性の結果 195
2.7.6.2.16.4.1　臨床症状の有害事象及び副作用 195
2.7.6.2.16.4.2　臨床検査値の有害事象及び副作用 195
2.7.6.2.16.5　結論 197
2.7.6.2.17　日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの単回及び反復経口投与並びにバニプレビルとの薬物相互作用試験（MK-7009-050試験）［評価資料］ 198
2.7.6.2.17.1　試験方法 198
2.7.6.2.17.2　被験者の内訳及び背景 202
2.7.6.2.17.3　薬物動態の結果 203
2.7.6.2.17.3.1　パート1 203
2.7.6.2.17.3.2　パート2 204
2.7.6.2.17.4　安全性の結果 208
2.7.6.2.17.4.1　臨床症状の有害事象及び副作用 208
2.7.6.2.17.4.1.1　パート1 208
2.7.6.2.17.4.1.2　パート2 209
2.7.6.2.17.4.2　臨床検査値の有害事象及び副作用 211
2.7.6.2.17.4.2.1　パート1 211
2.7.6.2.17.4.2.2　パート2 211
2.7.6.2.17.5　結論 212

Confidential

2.7.6.2.18　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの単回及び反復経口投与試験（MK-8742-001試験）［参考資料］ 213
2.7.6.2.18.1　試験方法 213
2.7.6.2.18.2　被験者の内訳及び背景 218
2.7.6.2.18.3　薬物動態の結果 219
2.7.6.2.18.3.1　パート1 219
2.7.6.2.18.3.2　パート2 221
2.7.6.2.18.4　安全性の結果 222
2.7.6.2.18.4.1　パート1 222
2.7.6.2.18.4.2　パート2 223
2.7.6.2.18.5　結論 223
2.7.6.2.19　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの反復経口投与試験（MK-8742-006試験）［参考資料］ 224
2.7.6.2.19.1　試験方法 224
2.7.6.2.19.2　被験者の内訳及び背景 226
2.7.6.2.19.3　薬物動態の結果 226
2.7.6.2.19.4　安全性の結果 227
2.7.6.2.19.5　結論 229
2.7.6.2.20　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの ADME 試験（MK-8742-014試験）［参考資料］ 230
2.7.6.2.20.1　試験方法 230
2.7.6.2.20.2　被験者の内訳及び背景 233
2.7.6.2.20.3　薬物動態の結果 233
2.7.6.2.20.4　安全性の結果 235
2.7.6.2.20.5　結論 236
2.7.6.2.21　非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-004試験）［参考資料］ 237
2.7.6.2.21.1　試験方法 237
2.7.6.2.21.2　患者の内訳及び背景 241
2.7.6.2.21.3　薬物動態の結果 243
2.7.6.2.21.4　薬力学の結果 243
2.7.6.2.21.5　安全性の結果 245
2.7.6.2.21.6　結論 245
2.7.6.2.22　非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビルの反復経口投与試験（MK-8742-002試験）［参考資料］ 247
2.7.6.2.22.1　試験方法 247
2.7.6.2.22.2　患者の内訳及び背景 252

Confidential

2.7.6.2.22.3　薬物動態の結果 253
2.7.6.2.22.4　薬力学の結果 254
2.7.6.2.22.5　安全性の結果 257
2.7.6.2.22.6　結論 257
2.7.6.2.23　非日本人肝機能障害者を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-013試験）［参考資料］ 258
2.7.6.2.23.1　試験方法 258
2.7.6.2.23.2　被験者の内訳及び背景 261
2.7.6.2.23.3　薬物動態の結果 262
2.7.6.2.23.4　安全性の結果 267
2.7.6.2.23.5　結論 267
2.7.6.2.24　非日本人健康高齢男女を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-014試験）［参考資料］ 268
2.7.6.2.24.1　試験方法 268
2.7.6.2.24.2　被験者の内訳及び背景 271
2.7.6.2.24.3　薬物動態の結果 271
2.7.6.2.24.4　安全性の結果 273
2.7.6.2.24.5　結論 273
2.7.6.2.25　中国人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-042試験）［参考資料］ 274
2.7.6.2.25.1　試験方法 274
2.7.6.2.25.2　被験者の内訳及び背景 276
2.7.6.2.25.3　薬物動態の結果 277
2.7.6.2.25.4　安全性の結果 280
2.7.6.2.25.5　結論 280
2.7.6.2.26　非日本人腎機能障害者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの反復経口投与試験（MK-5172-050試験）［参考資料］ 282
2.7.6.2.26.1　試験方法 282
2.7.6.2.26.2　被験者の内訳及び背景 288
2.7.6.2.26.3　薬物動態の結果 288
2.7.6.2.26.4　安全性の結果 296
2.7.6.2.26.5　結論 296
2.7.6.2.27　非日本人健康高齢男女を対象としたエルバスビルの単回経口投与試験（MK-8742-004試験）［参考資料］ 297
2.7.6.2.27.1　試験方法 297
2.7.6.2.27.2　被験者の内訳及び背景 300
2.7.6.2.27.3　薬物動態の結果 300

Confidential

2.7.6.2.27.4　安全性の結果 302
2.7.6.2.27.5　結論 302
2.7.6.2.28　非日本人肝機能障害者を対象としたエルバスビルの単回経口投与試験（MK-8742-009試験）［参考資料］ 303
2.7.6.2.28.1　試験方法 303
2.7.6.2.28.2　被験者の内訳及び背景 306
2.7.6.2.28.3　薬物動態の結果 306
2.7.6.2.28.4　安全性の結果 307
2.7.6.2.28.5　結論 308
2.7.6.2.29　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとリトナビルの薬物相互作用試験（MK-5172-006試験）［参考資料］ 309
2.7.6.2.29.1　試験方法 309
2.7.6.2.29.2　被験者の内訳及び背景 311
2.7.6.2.29.3　薬物動態の結果 312
2.7.6.2.29.4　安全性の結果 312
2.7.6.2.29.5　結論 313
2.7.6.2.30　非日本人健康被験者を対象とした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又はラルテグラビルの薬物相互作用試験（MK-5172-026試験）［参考資料］ 314
2.7.6.2.30.1　試験方法 314
2.7.6.2.30.2　被験者の内訳及び背景 318
2.7.6.2.30.3　薬物動態の結果 319
2.7.6.2.30.4　安全性の結果 323
2.7.6.2.30.5　結論 323
2.7.6.2.31　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとロピナビル／リトナビル、アタザナビル／リトナビル又はダルナビル／リトナビルとの薬物相互作用試験（MK-5172-029試験）［参考資料］ 325
2.7.6.2.31.1　試験方法 325
2.7.6.2.31.2　被験者の内訳及び背景 329
2.7.6.2.31.3　薬物動態の結果 330
2.7.6.2.31.4　安全性の結果 335
2.7.6.2.31.5　結論 336
2.7.6.2.32　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象としたグラゾプレビルとメサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用試験（MK-5172-030試験）［参考資料］ 337
2.7.6.2.32.1　試験方法 337
2.7.6.2.32.2　被験者の内訳及び背景 342

Confidential

2.7.6.2.32.3　薬物動態の結果 342
2.7.6.2.32.4　安全性の結果 350
2.7.6.2.32.5　結論 350
2.7.6.2.33　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとリファンピシン又はエファビレンツの薬物相互作用試験（MK-5172-031試験）［参考資料］ 352
2.7.6.2.33.1　試験方法 352
2.7.6.2.33.2　被験者の内訳及び背景 357
2.7.6.2.33.3　薬物動態の結果 357
2.7.6.2.33.3.1　パート1 357
2.7.6.2.33.3.2　パート2 361
2.7.6.2.33.4　安全性の結果 363
2.7.6.2.33.5　結論 364
2.7.6.2.34　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン又はピタバスタチンの薬物相互作用試験（MK-5172-032試験）［参考資料］ 365
2.7.6.2.34.1　試験方法 365
2.7.6.2.34.2　被験者の内訳及び背景 370
2.7.6.2.34.3　薬物動態の結果 370
2.7.6.2.34.4　安全性の結果 375
2.7.6.2.34.5　結論 376
2.7.6.2.35　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルと経口避妊薬の薬物相互作用試験（MK-5172-046試験）［参考資料］ 377
2.7.6.2.35.1　試験方法 377
2.7.6.2.35.2　被験者の内訳及び背景 380
2.7.6.2.35.3　薬物動態の結果 380
2.7.6.2.35.4　安全性の結果 381
2.7.6.2.35.5　結論 382
2.7.6.2.36　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-053試験）［参考資料］ 383
2.7.6.2.36.1　試験方法 383
2.7.6.2.36.2　被験者の内訳及び背景 387
2.7.6.2.36.3　薬物動態の結果 387
2.7.6.2.36.4　安全性の結果 390
2.7.6.2.36.5　結論 390
2.7.6.2.37　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルとロスバスタチン又はプラバスタチンの薬物相互作用試験（MK-5172-054試験）［参考資料］ 392

Confidential

2.7.6.2.37.1　試験方法 392
2.7.6.2.37.2　被験者の内訳及び背景 398
2.7.6.2.37.3　薬物動態の結果 398
2.7.6.2.37.4　安全性の結果 407
2.7.6.2.37.5　結論 407
2.7.6.2.38　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルと炭酸セベラマー又は酢酸カルシウムの薬物相互作用試験（MK-5172-056試験）［参考資料］ 409
2.7.6.2.38.1　試験方法 409
2.7.6.2.38.2　被験者の内訳及び背景 413
2.7.6.2.38.3　薬物動態の結果 413
2.7.6.2.38.4　安全性の結果 420
2.7.6.2.38.5　結論 420
2.7.6.2.39　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-057試験）［参考資料］ 422
2.7.6.2.39.1　試験方法 422
2.7.6.2.39.2　被験者の内訳及び背景 425
2.7.6.2.39.3　薬物動態の結果 426
2.7.6.2.39.4　安全性の結果 428
2.7.6.2.39.5　結論 428
2.7.6.2.40　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-063試験）［参考資料］ 430
2.7.6.2.40.1　試験方法 430
2.7.6.2.40.2　被験者の内訳及び背景 432
2.7.6.2.40.3　薬物動態の結果 432
2.7.6.2.40.4　安全性の結果 434
2.7.6.2.40.5　結論 435
2.7.6.2.41　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとモンテルカストの薬物相互作用試験（MK-5172-070試験）［参考資料］ 436
2.7.6.2.41.1　試験方法 436
2.7.6.2.41.2　被験者の内訳及び背景 438
2.7.6.2.41.3　薬物動態の結果 439
2.7.6.2.41.4　安全性の結果 441
2.7.6.2.41.5　結論 441
2.7.6.2.42　非日本人健康被験者を対象とした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又はプレドニゾンの薬物相互作用試験（MK-5172-073試験）［参考資料］ 443

Confidential

2.7.6.2.42.1　試験方法 443
2.7.6.2.42.2　被験者の内訳及び背景 451
2.7.6.2.42.3　薬物動態の結果 451
2.7.6.2.42.4　安全性の結果 465
2.7.6.2.42.5　結論 466
2.7.6.2.43　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-076試験）［参考資料］ 468
2.7.6.2.43.1　試験方法 468
2.7.6.2.43.2　被験者の内訳及び背景 471
2.7.6.2.43.3　薬物動態の結果 471
2.7.6.2.43.4　安全性の結果 474
2.7.6.2.43.5　結論 475
2.7.6.2.44　非日本人健康被験者を対象とした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／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合錠の薬物相互作用試験（MK-5172-081試験）［参考資料］ 476
2.7.6.2.44.1　試験方法 476
2.7.6.2.44.2　被験者の内訳及び背景 482
2.7.6.2.44.3　薬物動態の結果 483
2.7.6.2.44.3.1　パート1 483
2.7.6.2.44.3.2　パート2 484
2.7.6.2.44.4　安全性の結果 490
2.7.6.2.44.4.1　パート1 490
2.7.6.2.44.4.2　パート2 490
2.7.6.2.44.5　結論 491
2.7.6.2.45　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとケトコナゾールの薬物相互作用試験（MK-8742-003試験）［参考資料］ 492
2.7.6.2.45.1　試験方法 492
2.7.6.2.45.2　被験者の内訳及び背景 494
2.7.6.2.45.3　薬物動態の結果 494
2.7.6.2.45.4　安全性の結果 495
2.7.6.2.45.5　結論 496
2.7.6.2.46　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとグラゾプレビルの薬物相互作用試験（MK-8742-008試験）［参考資料］ 497
2.7.6.2.46.1　試験方法 497
2.7.6.2.46.2　被験者の内訳及び背景 500
2.7.6.2.46.3　薬物動態の結果 500

Confidential

2.7.6.2.46.4　安全性の結果 502
2.7.6.2.46.5　結論 503
2.7.6.2.47　メサドン投与中の非日本人被験者を対象としたエルバスビルとメサドンの薬物相互作用試験（MK-8742-010試験）［参考資料］ 504
2.7.6.2.47.1　試験方法 504
2.7.6.2.47.2　被験者の内訳及び背景 507
2.7.6.2.47.3　薬物動態の結果 507
2.7.6.2.47.4　安全性の結果 510
2.7.6.2.47.5　結論 511
2.7.6.2.48　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとリファンピシンの薬物相互作用試験（MK-8742-011試験）［参考資料］ 512
2.7.6.2.48.1　試験方法 512
2.7.6.2.48.2　被験者の内訳及び背景 515
2.7.6.2.48.3　薬物動態の結果 516
2.7.6.2.48.4　安全性の結果 519
2.7.6.2.48.5　結論 520
2.7.6.2.49　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルと経口避妊薬の薬物相互作用試験（MK-8742-013試験）［参考資料］ 521
2.7.6.2.49.1　試験方法 521
2.7.6.2.49.2　被験者の内訳及び背景 523
2.7.6.2.49.3　薬物動態の結果 524
2.7.6.2.49.4　安全性の結果 525
2.7.6.2.49.5　結論 526
2.7.6.2.50　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとテノホビル、エファビレンツ又はラルテグラビルの薬物相互作用試験（MK-8742-016試験）［参考資料］ 527
2.7.6.2.50.1　試験方法 527
2.7.6.2.50.2　被験者の内訳及び背景 533
2.7.6.2.50.3　薬物動態の結果 534
2.7.6.2.50.4　安全性の結果 540
2.7.6.2.50.5　結論 541
2.7.6.2.51　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとアタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル又はダルナビル／リトナビルとの薬物相互作用試験（MK-8742-017試験）［参考資料］ 542
2.7.6.2.51.1　試験方法 542
2.7.6.2.51.2　被験者の内訳及び背景 548
2.7.6.2.51.3　薬物動態の結果 548

Confidential

2.7.6.2.51.4　安全性の結果 554
2.7.6.2.51.5　結論 555
2.7.6.2.52　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用試験（MK-8742-021試験）［参考資料］ 557
2.7.6.2.52.1　試験方法 557
2.7.6.2.52.2　被験者の内訳及び背景 561
2.7.6.2.52.3　薬物動態の結果 561
2.7.6.2.52.4　安全性の結果 566
2.7.6.2.52.5　結論 567
2.7.6.2.53　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとジゴキシンとの薬物相互作用試験（MK-8742-023試験）［参考資料］ 568
2.7.6.2.53.1　試験方法 568
2.7.6.2.53.2　被験者の内訳及び背景 570
2.7.6.2.53.3　薬物動態の結果 570
2.7.6.2.53.4　安全性の結果 571
2.7.6.2.53.5　結論 572
2.7.6.2.54　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの thorough QT/QTc 試験（MK-5172-049試験）［評価資料］ 573
2.7.6.2.54.1　試験方法 573
2.7.6.2.54.2　被験者の内訳及び背景 576
2.7.6.2.54.3　薬物動態の結果 577
2.7.6.2.54.4　薬力学の結果 578
2.7.6.2.54.5　安全性の結果 579
2.7.6.2.54.6　結論 582
2.7.6.2.55　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの thorough QT/QTc 試験（MK-8742-015試験）［評価資料］ 583
2.7.6.2.55.1　試験方法 583
2.7.6.2.55.2　被験者の内訳及び背景 587
2.7.6.2.55.3　薬物動態の結果 587
2.7.6.2.55.4　薬力学の結果 588
2.7.6.2.55.5　安全性の結果 590
2.7.6.2.55.6　結論 593
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 594
2.7.6.3.1　日本人のC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）［評価資料］ 594
2.7.6.3.1.1　試験方法 594
2.7.6.3.1.2　患者の内訳及び患者背景 608

Confidential

2.7.6.3.1.3　有効性の結果 622
2.7.6.3.1.3.1　パート1の有効性 622
2.7.6.3.1.3.2　パート2の有効性 624
2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果 629
2.7.6.3.1.4.1　パート１の薬物動態 629
2.7.6.3.1.4.2　パート2の薬物動態 630
2.7.6.3.1.5　安全性の結果 630
2.7.6.3.1.5.1　パート1（治療期及び経過観察期4週まで）の安全性 630
2.7.6.3.1.5.1.1　有害事象の要約 630
2.7.6.3.1.5.1.2　有害事象及び副作用の表示 631
2.7.6.3.1.5.2　パート1（治療期及び経過観察期24週まで）の安全性 637
2.7.6.3.1.5.2.1　有害事象の要約 637
2.7.6.3.1.5.2.2　有害事象及び副作用の表示 637
2.7.6.3.1.5.3　パート2の安全性 638
2.7.6.3.1.5.3.1　非肝硬変患者 638
2.7.6.3.1.5.3.1.1　有害事象の要約 638
2.7.6.3.1.5.3.1.2　有害事象及び副作用の表示 639
2.7.6.3.1.5.3.2　肝硬変患者 650
2.7.6.3.1.5.3.2.1　有害事象の要約 650
2.7.6.3.1.5.3.2.2　有害事象及び副作用の表示 650
2.7.6.3.1.6　結論 656
2.7.6.3.1.7　付録 657
2.7.6.3.2　非日本人の未治療C型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験（MK-5172-003試験）［参考資料］ 669
2.7.6.3.2.1　試験方法 669
2.7.6.3.2.2　患者の内訳及び患者背景 679
2.7.6.3.2.3　有効性の結果 694
2.7.6.3.2.4　薬物動態の結果 698
2.7.6.3.2.5　安全性の結果 698
2.7.6.3.2.6　結論 710
2.7.6.3.2.7　付録 711
2.7.6.3.3　非日本人の慢性腎臓病を有するC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-052試験）［評価資料］ 723
2.7.6.3.3.1　試験方法 723
2.7.6.3.3.2　患者の内訳及び患者背景 731
2.7.6.3.3.3　有効性の結果 734
2.7.6.3.3.4　薬物動態の結果 736

Confidential

2.7.6.3.3.5　安全性の結果 736
2.7.6.3.3.6　結論 740
2.7.6.3.3.7　付録 741
2.7.6.3.4　非日本人の未治療 genotype（GT）1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（MK-5172-060試験）［参考資料］ 746
2.7.6.3.4.1　試験方法 746
2.7.6.3.4.2　患者の内訳及び患者背景 753
2.7.6.3.4.3　有効性の結果 755
2.7.6.3.4.4　薬物動態の結果 758
2.7.6.3.4.5　安全性の結果 758
2.7.6.3.4.6　結論 761
2.7.6.3.4.7　付録 763
2.7.6.3.5　非日本人の未治療又は既治療、非肝硬変又は肝硬変の C 型慢性肝炎患者を対象とした第 II 相試験（MK-5172-035試験）［参考資料］ 770
2.7.6.3.5.1　試験方法 770
2.7.6.3.5.2　患者の内訳及び患者背景 787
2.7.6.3.5.3　有効性の結果 805
2.7.6.3.5.4　薬物動態の結果 809
2.7.6.3.5.5　健康関連 QOL の結果 809
2.7.6.3.5.6　安全性の結果 809
2.7.6.3.5.7　結論 832
2.7.6.3.5.8　付録 834
2.7.6.3.6　非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験（MK-5172-038試験）［参考資料］ 845
2.7.6.3.6.1　試験方法 845
2.7.6.3.6.2　患者の内訳及び患者背景 852
2.7.6.3.6.3　有効性の結果 854
2.7.6.3.6.4　薬物動態の結果 856
2.7.6.3.6.5　安全性の結果 856
2.7.6.3.6.6　結論 861
2.7.6.3.6.7　付録 862
2.7.6.3.7　非日本人の C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとリバビリンを併用投与する第Ⅱ相ランダム化試験（MK-5172-039試験）［参考資料］ 866
2.7.6.3.7.1　試験方法 866
2.7.6.3.7.2　患者の内訳及び患者背景 872
2.7.6.3.7.3　有効性の結果 874
2.7.6.3.7.4　薬物動態の結果 876

Confidential

2.7.6.3.7.5　安全性の結果 876
2.7.6.3.7.6　結論 880
2.7.6.3.8　非日本人の未治療 genotype（GT）2、4、5又は6の C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-5172-047試験）［参考資料］ 882
2.7.6.3.8.1　試験方法 882
2.7.6.3.8.2　患者の内訳及び患者背景 889
2.7.6.3.8.3　有効性の結果 897
2.7.6.3.8.4　薬物動態の結果 899
2.7.6.3.8.5　安全性の結果 899
2.7.6.3.8.6　結論 907
2.7.6.3.8.7　付録 908
2.7.6.3.9　直接作用型抗ウイルス薬、ペグインターフェロン及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容の非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-5172-048試験）［参考資料］ 910
2.7.6.3.9.1　試験方法 910
2.7.6.3.9.2　患者の内訳及び患者背景 917
2.7.6.3.9.3　有効性の結果 919
2.7.6.3.9.4　薬物動態の結果 922
2.7.6.3.9.5　安全性の結果 922
2.7.6.3.9.6　結論 924
2.7.6.3.9.7　付録 925
2.7.6.3.10　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第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-059試験）［参考資料］ 928
2.7.6.3.10.1　試験方法 928
2.7.6.3.10.2　患者の内訳及び患者背景 937
2.7.6.3.10.3　有効性の結果 940
2.7.6.3.10.4　薬物動態の結果 944
2.7.6.3.10.5　安全性の結果 952
2.7.6.3.10.6　結論 958
2.7.6.3.10.7　付録 959
2.7.6.3.11　非日本人の HIV/HCV 重複感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（MK-5172-061試験）［参考資料］ 962
2.7.6.3.11.1　試験方法 962
2.7.6.3.11.2　患者の内訳及び患者背景 970
2.7.6.3.11.3　有効性の結果 972
2.7.6.3.11.4　薬物動態の結果 975
2.7.6.3.11.5　安全性の結果 975

Confidential

2.7.6.3.11.6　結論 977
2.7.6.3.11.7　付録 978
2.7.6.3.12　ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法に対して治療非奏効の非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（MK-5172-068試験）［参考資料］ 980
2.7.6.3.12.1　試験方法 980
2.7.6.3.12.2　患者の内訳及び患者背景 988
2.7.6.3.12.3　有効性の結果 992
2.7.6.3.12.4　薬物動態の結果 996
2.7.6.3.12.5　安全性の結果 996
2.7.6.3.12.6　結論 1000
2.7.6.3.12.7　付録 1002
2.7.6.3.13　非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたソホスブビル併用下の第 II 相試験（MK-5172-074試験）［参考資料］ 1013
2.7.6.3.13.1　試験方法 1013
2.7.6.3.13.2　患者の内訳及び患者背景 1020
2.7.6.3.13.3　有効性の結果 1026
2.7.6.3.13.4　薬物動態の結果 1028
2.7.6.3.13.5　安全性の結果 1028
2.7.6.3.13.6　結論 1031
2.7.6.3.13.7　付録 1032

Confidential

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 53
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（MK-5172-027試験） 71
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-027試験） 72
表 2.7.6.2.1-3　非日本人健康被験者に空腹時にグラゾプレビル100 mg を単独単回投与（処置 B）及びグラゾプレビル100 mg の単回投与時にファモチジン20 mg を併用（処置 C）した際の グラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-027試験） 73
表 2.7.6.2.1-4　非日本人健康被験者に食後及び空腹時にグラゾプレビル100 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-027試験） 74
表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（MK-5172-040試験） 78
表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-040試験） 80
表 2.7.6.2.2-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期）、200 mg を反復経口投与（第2期）又は25 mg を単回経口投与（第3期）並びに第1期及び 第3期の1日目及び第2期の7日目の経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の 要約統計量 （主要解析1、MK-5172-040試験） 82
表 2.7.6.2.2-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期）、200 mg を反復経口投与（第2期）又は25 mg を単回経口投与（第3期）並びに第1期及び 第3期の1日目及び第2期の7日目の経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の 要約統計量 （主要解析2、MK-5172-040試験） 83
表 2.7.6.2.2-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期）、200 mg を反復経口投与（第2期）又は25 mg を単回経口投与（第3期）並びに第1期及び第3期の 1日目及び第2期の7日目の経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量 （主要解析、MK-5172-040試験） 84
表 2.7.6.2.2-6　非日本人健康被験者に第1期及び第3期の1日目のグラゾプレビル200 mg 及び25 mg 単回経口投与並びに第2期の7日目のグラゾプレビル200 mg 反復経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の [^{14}C]グラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（主要解析1、MK-5172-040試験） 85

Confidential

表 2.7.6.2.2-7　非日本人健康被験者に第1期及び第3期の1日目のグラゾプレビル200 mg及び25 mg 単回経口投与並びに第2期の7日目のグラゾプレビル200 mg 反復経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の [^{14}C]グラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（主要解析2、MK-5172-040試験）..... 86
表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（MK-5172-069試験）..... 89
表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-069試験）..... 91
表 2.7.6.2.3-3　非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約（26例）　（MK-5172-069試験）..... 92
表 2.7.6.2.3-4　非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約（26例）　（MK-5172-069試験）..... 92
表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（MK-5172-072試験）..... 95
表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-072試験）..... 97
表 2.7.6.2.4-3　非日本人健康被験者にファモチジン20 mg 併用及び非併用下でMK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072試験）..... 98
表 2.7.6.2.4-4　非日本人健康被験者にファモチジン20 mg 併用及び非併用下でMK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072試験）..... 98
表 2.7.6.2.4-5　非日本人健康被験者に pantoprazole 反復投与併用及び非併用下でMK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072試験）..... 99
表 2.7.6.2.4-6　非日本人健康被験者に pantoprazole 反復投与併用及び非併用下でMK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072試験）..... 100
表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（MK-5172-078試験）..... 102
表 2.7.6.2.5-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-078試験）..... 103
表 2.7.6.2.5-3　日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を空腹時及び標準的和朝食摂取後に併用単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-078試験）..... 104
表 2.7.6.2.5-4　日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を空腹時及び標準的和朝食摂取後に併用単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-078試験）..... 104
表 2.7.6.2.5-5　器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）（MK-5172-078試験）..... 105
表 2.7.6.2.6-1　治験薬の内容（MK-8742-005試験）..... 107
表 2.7.6.2.6-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-005試験）..... 108

Confidential

表 2.7.6.2.6-3　非日本人健康被験者にエルバスビル100 mg を単独単回投与並びにファモチジン 20 mg の反復投与及びエルバスビル100 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-005試験） 109
表 2.7.6.2.7-1　治験薬の内容（MK-8742-018試験） 112
表 2.7.6.2.7-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-018試験） 113
表 2.7.6.2.7-3　非日本人健康被験者に食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を 単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較 （MK-8742-018試験） 114
表 2.7.6.2.8-1　治験薬の内容（MK-8742-020試験） 117
表 2.7.6.2.8-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-020試験） 119
表 2.7.6.2.8-3　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を単回経口投与並びに[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル100 µg（マイクロドーズ）を単回静注投与した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-020試験） 120
表 2.7.6.2.9-1　治験薬の内容（MK-5172-002試験） 123
表 2.7.6.2.9-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-002試験） 124
表 2.7.6.2.9-3　非日本人健康被験者に製剤001（FFP 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量100 mg）、製剤002（PMF 製剤の OCT： 薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）、製剤003（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）及び製剤004（PMF 製剤の[redacted]：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）でグラゾプレビル600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-002試験） 126
表 2.7.6.2.10-1　治験薬の内容（MK-5172-008試験） 129
表 2.7.6.2.10-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-008試験） 130
表 2.7.6.2.10-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル PMF005（試験製剤）及び FFP001（標準製剤）600 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの 統計的比較（MK-5172-008試験） 131
表 2.7.6.2.10-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル PMF006（試験製剤）及び FFP001（標準製剤）600 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの 統計的比較（MK-5172-008試験） 132
表 2.7.6.2.11-1　治験薬の内容（MK-5172-045試験） 138
表 2.7.6.2.11-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-045試験） 141
表 2.7.6.2.11-3　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 B（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF1製剤50 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第1群、MK-5172-045試験） 142
表 2.7.6.2.11-4　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバス

Confidential

ビル FFP 製剤50 mg）及び処置 C（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF1製剤50 mg+ファモチジン20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（第1群、MK-5172-045試験）..... 142
表 2.7.6.2.11-5　非日本人健康被験者に処置 B（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF1製剤50 mg）及び処置 C（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF1製剤50 mg+ファモチジン20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（第1群、MK-5172-045試験）..... 143
表 2.7.6.2.11-6　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 D（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF2製剤50 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第2群、MK-5172-045試験）..... 144
表 2.7.6.2.11-7　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 E（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF2製剤50 mg+ファモチジン20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（第2群、MK-5172-045試験）..... 144
表 2.7.6.2.11-8　非日本人健康被験者に処置 D（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF2製剤50 mg）及び処置 E（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF2製剤50 mg+ファモチジン20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（第2群、MK-5172-045試験）..... 145
表 2.7.6.2.11-9　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 F（MK-5172A）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第3群、MK-5172-045試験）..... 146
表 2.7.6.2.11-10　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン20 mg）を投与した際の エルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第3群、MK-5172-045試験）..... 146
表 2.7.6.2.11-11　非日本人健康被験者に処置 F（MK-5172A）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（第3群、MK-5172-045試験）..... 147
表 2.7.6.2.11-12　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 F（MK-5172A）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第3群、MK-5172-045試験）..... 148
表 2.7.6.2.11-13　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン20 mg）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第3群、MK-5172-045試験）..... 148
表 2.7.6.2.11-14　非日本人健康被験者に処置 F（MK-5172A）及び処置 G（MK-5172A +フ

Confidential

ァモチジン20 mg）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（第3群、MK-5172-045試験）..... 149
表 2.7.6.2.12-1　治験薬の内容（MK-5172-055試験）..... 153
表 2.7.6.2.12-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-055試験）..... 154
表 2.7.6.2.12-3　非日本人健康被験者に MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）FDC2製剤を単回投与　（試験製剤）並びにエルバスビルPMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-055試験）..... 156
表 2.7.6.2.12-4　非日本人健康被験者に MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）FDC2製剤を単回投与　（試験製剤）並びにエルバスビルPMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際のグラゾプレビルの 血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-055試験）..... 157
表 2.7.6.2.13-1　治験薬の内容（MK-5172-080試験）..... 160
表 2.7.6.2.13-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-080試験）..... 162
表 2.7.6.2.13-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル50 mg（高溶出率製剤、低溶出率製剤及び標準製剤）を投与した際の グラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-080試験）..... 163
表 2.7.6.2.14-1　治験薬の内容（MK-5172-001試験）..... 168
表 2.7.6.2.14-2　被験者の内訳及び背景（パート1、MK-5172-001試験）..... 172
表 2.7.6.2.14-3　被験者の内訳及び背景（パート2、MK-5172-001試験）..... 172
表 2.7.6.2.14-4　被験者の内訳及び背景（パート3、MK-5172-001試験）..... 173
表 2.7.6.2.14-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル25～1600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の 要約統計量（パート1、MK-5172-001試験）..... 174
表 2.7.6.2.14-6　非日本人健康被験者にグラゾプレビル100～1000 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの 血漿中薬物動態の要約統計量（パート2、MK-5172-001試験）..... 176
表 2.7.6.2.14-7　非日本人健康被験者にケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復投与し、2日目にグラゾプレビル100 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート3、MK-5172-001試験）..... 177
表 2.7.6.2.15-1　治験薬の内容（MK-5172-007試験）..... 182
表 2.7.6.2.15-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-007試験）..... 184
表 2.7.6.2.15-3　非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能に対するグラゾプレビルの薬物動態パラメータの統計的比較及び 放射能排泄率（MK-5172-007試験）..... 185

Confidential

表 2.7.6.2.15-4　非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際のグラゾプレビル及び総放射能の血漿中薬物動態パラメータの個別値　（MK-5172-007試験）..... 186
表 2.7.6.2.16-1　治験薬の内容（MK-5172-009試験）..... 190
表 2.7.6.2.16-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-009試験）..... 193
表 2.7.6.2.16-3　日本人健康被験者にグラゾプレビル100～1200 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-009試験）..... 194
表 2.7.6.2.16-4　日本人健康被験者にグラゾプレビル400 mg 及び800 mg を1日1回10日間反復投与した際の血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-009試験）..... 195
表 2.7.6.2.16-5　器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）（単回投与、MK-5172-009試験）..... 196
表 2.7.6.2.16-6　器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）（反復投与、MK-5172-009試験）..... 196
表 2.7.6.2.17-1　治験薬の内容（MK-7009-050試験）..... 200
表 2.7.6.2.17-2　被験者の内訳及び背景（パート1、MK-7009-050試験）..... 202
表 2.7.6.2.17-3　被験者の内訳及び背景（パート2、MK-7009-050試験）..... 203
表 2.7.6.2.17-4　日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の要約統計量（パート1、MK-7009-050試験）..... 204
表 2.7.6.2.17-5　日本人健康被験者にバニプレビル750 mg の1日2回投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート2、MK-7009-050試験）..... 206
表 2.7.6.2.17-6　日本人健康被験者にエルバスビル50 mg の1日1回投与の併用（10日間）又は非併用（4日間）下でバニプレビル750 mg を1日2回反復経口投与した際のバニプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート2、MK-7009-050試験）..... 207
表 2.7.6.2.17-7　器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）　（パート1、MK-7009-050試験）..... 208
表 2.7.6.2.17-8　器官別大分類ごとの臨床症状の副作用発現例数（%）　（パート1、MK-7009-050試験）..... 209
表 2.7.6.2.17-9　器官別大分類ごとの臨床症状及び臨床検査値の有害事象発現例数（%）（パート2、MK-7009-050試験）..... 210
表2.7.6.2.17-10　器官別大分類ごとの臨床症状及び臨床検査値の副作用発現例数（%）（パート2、MK-7009-050試験）..... 211
表 2.7.6.2.18-1　治験薬の内容（MK-8742-001試験）..... 215
表 2.7.6.2.18-2　被験者の内訳及び背景（パート1、MK-8742-001試験）..... 218
表 2.7.6.2.18-3　被験者の内訳及び背景（パート2、MK-8742-001試験）..... 218
表 2.7.6.2.18-4　非日本人健康被験者にエルバスビル5～400 mg を単回経口投与した際の

Confidential

エルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量　（パート1、MK-8742-001試験）..... 220
表 2.7.6.2.18-5　非日本人健康被験者に空腹時及び標準的高脂肪朝食摂取後にエルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量　（パート1、MK-8742-001試験）..... 221
表 2.7.6.2.18-6　非日本人健康被験者にエルバスビル10～200 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート2、MK-8742-001試験）..... 222
表 2.7.6.2.19-1　治験薬の内容（MK-8742-006試験）..... 225
表 2.7.6.2.19-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-006試験）..... 226
表 2.7.6.2.19-3　非日本人健康被験者にエルバスビルを1日1回28日間反復投与した際の 1日目及び28日目のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（MK-8742-006）..... 227
表 2.7.6.2.19-4　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回28日間反復投与した際の ALT 値の ベースラインとの比の要約（MK-8742-006試験）..... 228
表 2.7.6.2.20-1　治験薬の内容（MK-8742-014試験）..... 231
表 2.7.6.2.20-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-014試験）..... 233
表 2.7.6.2.20-3　非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を 単回経口投与した際のエルバスビル及び総放射能の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較 並びに放射能排泄率（MK-8742-014試験）..... 235
表 2.7.6.2.21-1　治験薬の内容（MK-5172-004試験）..... 239
表 2.7.6.2.21-2　患者の内訳及び背景（MK-5172-004試験）..... 242
表 2.7.6.2.21-3　GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル10～800 mg を1日1回7日間反復経口投与、並びに GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100～800 mg を1日1回7日間反復経口投与した際の7日目のグラゾプレビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)及び $C_{24\ hr}$ (nM)の幾何平均（90%信頼区間）（MK-5172-004試験）..... 243
表 2.7.6.2.21-4　GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル10～800 mg 又はプラセボを1日1回7日間反復経口投与、並びに GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル 100～800 mg 又はプラセボを1日1回7日間反復経口投与した際の HCV RNA の最大減少量の 統計的比較（GT1と GT3のプラセボ併合データ）（MK-5172-004試験）..... 245
表 2.7.6.2.22-1　治験薬の内容（MK-8742-002試験）..... 249
表 2.7.6.2.22-2　患者の内訳及び背景（MK-8742-002試験）..... 253
表 2.7.6.2.22-3　GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg を1日1回5日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物

Confidential

動態パラメータ 及び累積係数の要約統計量（MK-8742-002試験）.....254
表 2.7.6.2.22-4　GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg 又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した際の5日目の投与後24時間の HCV RNA の 減少量の統計的比較（MK-8742-002試験）.....256
表 2.7.6.2.22-5　GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg 又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した際の HCV RNA の最大減少量の 統計的比較（MK-8742-002試験）.....256
表 2.7.6.2.23-1　治験薬の内容（MK-5172-013試験）.....259
表 2.7.6.2.23-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-013試験）軽度肝機能障害者（パート1）.....261
表 2.7.6.2.23-3　被験者の内訳及び背景（MK-5172-013試験）中等度肝機能障害者（パート2）.....262
表 2.7.6.2.23-4　被験者の内訳及び背景（MK-5172-013試験）重度肝機能障害者（パート3）.....262
表 2.7.6.2.23-5　被験者の内訳及び背景（MK-5172-013試験） 対照健康被験者（パート1、2及び3）.....262
表 2.7.6.2.23-6　軽度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-013試験）.....264
表 2.7.6.2.23-7　中等度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル100 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-013試験）.....264
表 2.7.6.2.23-8　重度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル50 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-013試験）.....265
表 2.7.6.2.23-9　肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビルを1日1回10日間反復経口投与した際の1日目及び10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の累積係数（10日目／1日目）の評価（パート別）（MK-5172-013試験）.....266
表 2.7.6.2.24-1　治験薬の内容（MK-5172-014試験）.....269
表 2.7.6.2.24-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-014試験）.....271
表 2.7.6.2.24-3　非日本人高齢男性及び女性にグラゾプレビル400 mg を1日1回7日間投与した際のグラゾプレビルの7日目の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-014試験）.....272
表 2.7.6.2.24-4　非日本人高齢男性に7日間、非日本人若年男性に10日間（MK-5172-001試験、パート2）、グラゾプレビル400 mg を1日1回投与した際のグラゾプレビルの定常状態での血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-014試験）...273
表 2.7.6.2.25-1　治験薬の内容（MK-5172-042試験）.....275

Confidential

表 2.7.6.2.25-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-042試験）.....276
表 2.7.6.2.25-3　中国人健康被験者にグラゾプレビル100 mg を反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び累積係数（10日目／1日目）（MK-5172-042試験）.....278
表 2.7.6.2.25-4　中国人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg を反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び累積係数（10日目／1日目）（MK-5172-042試験）.....278
表 2.7.6.2.25-5　血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較 中国人（MK-5172-042試験）と非アジア人（MK-5172-001試験）の比較（グラゾプレビル100 mg）（MK-5172-042試験）.....279
表 2.7.6.2.25-6　血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較 中国人（MK-5172-042試験）と非アジア人（MK-5172-001試験）の比較（グラゾプレビル200 mg）（MK-5172-042試験）.....279
表 2.7.6.2.25-7　血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較 中国人（MK-5172-042試験）と日本人（MK-5172-009試験）の比較（グラゾプレビル100 mg）（MK-5172-042試験）.....280
表 2.7.6.2.26-1　治験薬の内容（MK-5172-050試験）.....284
表 2.7.6.2.26-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-050試験）.....288
表 2.7.6.2.26-3　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較： ESRD 患者における HD 実施日（10日目）と非実施日（9日目）との比較（MK-5172-050試験）.....291
表 2.7.6.2.26-4　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較： HD 非実施日（9日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050試験）.....291
表 2.7.6.2.26-5　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較： HD 実施日（10日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050試験）.....292
表 2.7.6.2.26-6　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：ESRD 患者における HD 実施日（10日目）と非実施日（9日目）との比較（MK-5172-050試験）.....292
表 2.7.6.2.26-7　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：HD 非実施日（9日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050

Confidential

試験）..... 293
表 2.7.6.2.26-8　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：HD 実施日（10日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050試験）..... 294
表 2.7.6.2.26-9　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較： 重度腎機能障害者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050試験）..... 295
表 2.7.6.2.26-10　グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：重度腎機能障害者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050試験）..... 295
表 2.7.6.2.27-1　治験薬の内容（MK-8742-004試験）..... 298
表 2.7.6.2.27-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-004試験）..... 300
表 2.7.6.2.27-3　非日本人健康高齢被験者にエルバスビル100 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-004試験）..... 301
表 2.7.6.2.27-4　非日本人健康高齢男性被験者及び非日本人健康若年男性被験者（パネル C 及び既存の対照データ）にエルバスビル100 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-004試験）..... 302
表 2.7.6.2.28-1　治験薬の内容（MK-8742-009試験）..... 304
表 2.7.6.2.28-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-009試験）..... 306
表 2.7.6.2.28-3　肝機能障害患者及び対照健康被験者にエルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-009試験）..... 307
表 2.7.6.2.29-1　治験薬の内容（MK-5172-006試験）..... 310
表 2.7.6.2.29-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-006試験）..... 311
表 2.7.6.2.29-3　非日本人健康被験者にリトナビル100 mg1日2回の15日間反復経口投与の併用又は非併用下でグラゾプレビル200 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-006試験）..... 312
表 2.7.6.2.30-1　治験薬の内容（MK-5172-026試験）..... 316
表 2.7.6.2.30-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-026試験）　（パート1）..... 319
表 2.7.6.2.30-3　被験者の内訳及び背景（MK-5172-026試験）　（パート2）..... 319
表 2.7.6.2.30-4　テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg を1日1回とグラゾプレビル 200 mg を1日1回10日間併用投与（第3期）及びグラゾプレビル 200 mg を1日1回7日間単独投与（第2期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026試験）..... 320
表 2.7.6.2.30-5　テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 1日1回とグラゾプレビル

Confidential

200 mg1日1回を10日間併用投与（第3期）及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg1日1回を7日間単独投与（第1期）した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026試験）.....321
表 2.7.6.2.30-6　ラルテグラビル400 mg1日2回とグラゾプレビル 200 mg1日1回を7日間併用投与（第3期）及びグラゾプレビル 200 mg1日1回を7日間単独投与（第2期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026試験）.....322
表 2.7.6.2.30-7　ラルテグラビル400 mg 1日2回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回を7日間併用投与（第3期）及びラルテグラビル400 mg 1日2回を4日間単独投与（第1期）した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026試験）.....323
表 2.7.6.2.31-1　治験薬の内容（MK-5172-029試験）.....327
表 2.7.6.2.31-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-029試験）.....329
表 2.7.6.2.31-3　非日本人健康被験者にアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg 1日1回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回を併用投与した際（第3期7日目）及びグラゾプレビル 200 mg 1日1回を単独投与した際（第1期7日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029試験）.....330
表 2.7.6.2.31-4　非日本人健康被験者にアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg 1日1回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回を併用投与した際（第3期7日目）及びアタザナビル300 mg／リトナビル100 mg 1日1回のみを投与した際（第2期14日目）のアタザナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029試験）.....331
表 2.7.6.2.31-5　非日本人健康被験者にロピナビル400 mg／リトナビル100 mg1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際（第3期7日目）及びグラゾプレビル200 mg 1日1回を単独投与した際（第1期7日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029試験）.....332
表 2.7.6.2.31-6　非日本人健康被験者にロピナビル400 mg／リトナビル100 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際（第3期7日目）及びロピナビル400 mg／リトナビル100 mg 1日2回のみを投与した際（第2期14日目）のロピナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029試験）...333
表 2.7.6.2.31-7　非日本人健康被験者にダルナビル600 mg／リトナビル100 mg1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際（第3期7日目）及びグラゾプレビル200 mg 1日1回を単独投与した際（第1期7日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029試験）.....334
表 2.7.6.2.31-8　非日本人健康被験者にダルナビル600 mg／リトナビル100 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際（第3期7日目）及びダルナビル600 mg／リトナビル100 mg 1日2回のみを投与した際（第2期14日

Confidential

目）のダルナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029試験）...335
表 2.7.6.2.32-1　治験薬の内容（MK-5172-030試験）.....339
表 2.7.6.2.32-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-030試験）.....342
表 2.7.6.2.32-3　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル200 mg1日1回反復投与の併用又は非併用下でメサドン20～150 mg を1日1回安定維持量で10日間投与した際の R メサドンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030試験）.....343
表 2.7.6.2.32-4　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル200 mg1日1回反復投与の併用又は非併用下でメサドン20～150 mg を1日1回安定維持量で10日間投与した際の S メサドンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030試験）.....344
表 2.7.6.2.32-5　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル200 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下でメサドン20～150 mg を1日1回安定維持量で10日間投与した際の総メサドンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030試験）.....345
表 2.7.6.2.32-6　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にメサドン20～150 mg を安定維持量で1日1回併用又は非併用下（MK-5172-001試験）でグラゾプレビル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血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030試験）.....346
表 2.7.6.2.32-7　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回安定維持量で10日間投与した際のブプレノルフィンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030試験）.....347
表 2.7.6.2.32-8　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン8～24　mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回安定維持量で10日間投与した際のノルブプレノルフィンの血漿中薬物動態に関する 統計的比較（MK-5172-030試験）.....348
表 2.7.6.2.32-9　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回安定維持量で10日間投与した際のナロキソンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030試験）.....349
表 2.7.6.2.32-10　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を安定維持量で1日1回併用又は非併用下（MK-5172-001試験）でグラゾプレビル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血漿中薬物動態に関する 統計的比較（MK-5172-030試験）.....350
表 2.7.6.2.33-1　治験薬の内容（MK-5172-031試験）.....355

Confidential

表 2.7.6.2.33-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-031試験）.....357
表 2.7.6.2.33-3　非日本人健康被験者にリファンピシン600 mg を30分かけて静脈内投与した後グラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期の1日目）及びグラゾプレビル200 mg を 単回経口投与（第2期の1日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較 （パート1、MK-5172-031試験）.....359
表 2.7.6.2.33-4　非日本人健康被験者にリファンピシン600 mg の単回経口投与と グラゾプレビル200 mg の1日1回反復経口投与を併用（第3期の1日目）及び グラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与（第2期の9日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート1、MK-5172-031試験）.....360
表 2.7.6.2.33-5　非日本人健康被験者にリファンピシン600 mg とグラゾプレビル200 mg の 反復経口投与を1日1回14日間併用投与（第3期の14日目）及びグラゾプレビル200 mg を 1日1回7日間反復経口投与（第2期の9日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の 統計的比較（パート1、MK-5172-031試験）.....360
表 2.7.6.2.33-6　非日本人健康被験者にエファビレンツ600 mg とグラゾプレビル200 mg を 1日1回7日間併用投与（第3期）及びグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間単独投与（第1期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート2、MK-5172-031試験）.....362
表 2.7.6.2.33-7　非日本人健康被験者にエファビレンツ600 mg とグラゾプレビル200 mg を 1日1回7日間併用投与（第3期）及びエファビレンツ600 mg を1日1回14日間単独投与 （第2期）した際のエファビレンツの血漿中薬物動態の統計的比較 （パート2、MK-5172-031試験）.....363
表 2.7.6.2.34-1　治験薬の内容（MK-5172-032試験）.....367
表 2.7.6.2.34-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-032試験）.....370
表 2.7.6.2.34-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 1日1回7日間経口投与の併用下及び非併用下でミダゾラム2 mg を単回経口投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032試験）.....371
表 2.7.6.2.34-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 1日1回8日間経口投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン20 mg を単回経口投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032試験）.....372
表 2.7.6.2.34-5　非日本人健康被験者にアトルバスタチン20 mg 単回経口投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル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血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032試験）.....373
表 2.7.6.2.34-6　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 1日1回9日間経口投与の併用下及び非併用下でピタバスタチン1 mg を単回経口投与した際のピタバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032試験）.....374

Confidential

表 2.7.6.2.34-7　非日本人健康被験者にピタバスタチン1 mg 単回経口投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル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血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032試験）.....375
表 2.7.6.2.35-1　治験薬の内容（MK-5172-046試験）.....378
表 2.7.6.2.35-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-046試験）.....380
表 2.7.6.2.35-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 反復投与の併用下及び非併用下で[redacted]を投与した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-046試験）.....381
表 2.7.6.2.36-1　治験薬の内容（MK-5172-053試験）.....385
表 2.7.6.2.36-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-053試験）.....387
表 2.7.6.2.36-3　非日本人健康被験者にリルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-053試験）.....389
表 2.7.6.2.36-4　非日本人健康被験者にリルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-053試験）.....389
表 2.7.6.2.36-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でリルピビリン25 mg 1日1回を反復投与した際のリルピビリンの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-053試験）.....390
表 2.7.6.2.37-1　治験薬の内容（MK-5172-054試験）.....394
表 2.7.6.2.37-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-054試験）.....398
表 2.7.6.2.37-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン10 mg を単回投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）...400
表 2.7.6.2.37-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン10 mg を単回投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）.....401
表 2.7.6.2.37-5　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン10 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 反復投与を併用した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）.....402
表 2.7.6.2.37-6　非日本人健康被験者にロスバスタチン10 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）.....403

Confidential

表 2.7.6.2.37-7　非日本人健康被験者にロスバスタチン10 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg の反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）..... 403
表 2.7.6.2.37-8　非日本人健康被験者にロスバスタチン10 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg の反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）..... 404
表 2.7.6.2.37-9　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg の反復投与の併用下及び非併用下でプラバスタチン40 mg を単回投与した際のプラバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）..... 405
表 2.7.6.2.37-10　非日本人健康被験者にプラバスタチン40 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg の反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）..... 406
表 2.7.6.2.37-11　非日本人健康被験者にプラバスタチン40 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg の反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）..... 406
表 2.7.6.2.38-1　治験薬の内容（MK-5172-056試験）..... 411
表 2.7.6.2.38-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-056試験）..... 413
表 2.7.6.2.38-3　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム2668 mg の1時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）..... 414
表 2.7.6.2.38-4　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム2668 mg の1時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）..... 415
表 2.7.6.2.38-5　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム2668 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）..... 415
表 2.7.6.2.38-6　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム2668 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較及び要約統計量

Confidential

（MK-5172-056試験）.....416
表 2.7.6.2.38-7　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の1時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）.....417
表 2.7.6.2.38-8　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の1時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）.....418
表 2.7.6.2.38-9　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）.....419
表 2.7.6.2.38-10　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）.....419
表 2.7.6.2.39-1　治験薬の内容（MK-5172-057試験）.....423
表 2.7.6.2.39-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-057試験）.....426
表 2.7.6.2.39-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でドルテグラビル50 mg を単回投与した際のドルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-057試験）...427
表 2.7.6.2.39-4　非日本人健康被験者にドルテグラビル50 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-057試験）...427
表 2.7.6.2.39-5　非日本人健康被験者にドルテグラビル50 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-057試験）.....428
表 2.7.6.2.40-1　治験薬の内容（MK-5172-063試験）.....431
表 2.7.6.2.40-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-063試験）.....432
表 2.7.6.2.40-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でソホスブビル400 mg を単回投与した際のソホスブビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-063試験）.....433
表 2.7.6.2.40-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でソホスブビル400 mg を単回投与した際の GS-331007の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-063試験）

Confidential

.....434
表 2.7.6.2.41-1　治験薬の内容（MK-5172-070試験）.....437
表 2.7.6.2.41-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-070試験）.....439
表 2.7.6.2.41-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 1日1回10日間経口投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト10 mg を単回経口投与した際のモンテルカストの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-070試験）.....440
表 2.7.6.2.41-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 1日1回10日間経口投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト10 mg を単回経口投与した際の M6 の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-070試験）.....441
表 2.7.6.2.42-1　治験薬の内容（MK-5172-073試験）.....448
表 2.7.6.2.42-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-073試験）.....451
表 2.7.6.2.42-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でシクロスポリン400 mg を単回投与した際のシクロスポリンの全血中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）...452
表 2.7.6.2.42-4　非日本人健康被験者にシクロスポリン400 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）...453
表 2.7.6.2.42-5　非日本人健康被験者にシクロスポリン400 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....454
表 2.7.6.2.42-6　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でタクロリムス2 mg を単回投与した際のタクロリムスの 全血中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....455
表 2.7.6.2.42-7　非日本人健康被験者にタクロリムス2 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....456
表 2.7.6.2.42-8　非日本人健康被験者にタクロリムス2 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....457
表 2.7.6.2.42-9　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でミコフェノール酸モフェチル1 g を単回投与した際の ミコフェノール酸の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....458
表 2.7.6.2.42-10　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でミコフェノール酸モフェチル1 g を単回投与した際の ミコフェノール酸グルクロニドの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....459

Confidential

表 2.7.6.2.42-11　非日本人健康被験者にミコフェノール酸モフェチル1 g 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際の グラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....460
表 2.7.6.2.42-12　非日本人健康被験者にミコフェノール酸モフェチル1 g 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....461
表 2.7.6.2.42-13　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でプレドニゾン40 mg を単回投与した際のプレドニゾンの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....462
表 2.7.6.2.42-14　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でプレドニゾン40 mg を単回投与した際のプレドニゾロンの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....463
表 2.7.6.2.42-15　非日本人健康被験者にプレドニゾン40 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....464
表 2.7.6.2.42-16　非日本人健康被験者にプレドニゾン40 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を反復投与した際のエルバスビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）.....465
表 2.7.6.2.43-1　治験薬の内容（MK-5172-076試験）.....469
表 2.7.6.2.43-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-076試験）.....471
表 2.7.6.2.43-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン10 mg を単回投与した際のアトルバスタチンの 血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-076試験）.....472
表 2.7.6.2.43-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン10 mg を単回投与した際のオルトヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-076試験）.....473
表 2.7.6.2.43-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン10 mg を単回投与した際のパラヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-076試験）.....474
表 2.7.6.2.44-1　治験薬の内容（MK-5172-081試験）.....479
表 2.7.6.2.44-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-081試験）.....483
表 2.7.6.2.44-3　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で テ

Confidential

ノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg を反復投与した際のテノホビルの 血漿中薬物動態の統計的比較（パート1、MK-5172-081試験）.....484
表 2.7.6.2.44-4　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で [redacted]配合錠を反復投与した際のエルビテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2、MK-5172-081試験）.....485
表 2.7.6.2.44-5　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で [redacted]®配合錠を反復投与した際のエムトリシタビンの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2、MK-5172-081試験）.....486
表 2.7.6.2.44-6　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で [redacted]配合錠を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2、MK-5172-081試験）.....487
表 2.7.6.2.44-7　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のコビシスタットの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2、MK-5172-081試験）.....488
表 2.7.6.2.44-8　非日本人健康被験者に[redacted]®配合錠の反復投与の併用又は非併用下で MK-5172A を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2、MK-5172-081試験）.....489
表 2.7.6.2.44-9　非日本人健康被験者に[redacted]配合錠の反復投与の併用又は非併用下で MK-5172A を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2、MK-5172-081試験）.....490
表 2.7.6.2.45-1　治験薬の内容（MK-8742-003試験）.....493
表 2.7.6.2.45-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-003試験）.....494
表 2.7.6.2.45-3　非日本人健康男性被験者にエルバスビル50 mg を単独単回経口投与した際（第1期）とエルバスビル50 mg 単回経口投与とケトコナゾール400 mg 反復経口投与を併用した際（第2期）のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-003試験）.....495
表 2.7.6.2.46-1　治験薬の内容（MK-8742-008試験）.....498
表 2.7.6.2.46-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-008試験）.....500
表 2.7.6.2.46-3　非日本人健康被験者にエルバスビル20 mg 及びグラゾプレビル200 mg を1日1回併用反復投与した際（8日目）及びエルバスビル20 mg を1日1回反復投与した際（7日目）のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-008試験）.....501
表 2.7.6.2.46-4　非日本人健康被験者にエルバスビル20 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用反復投与した際（8日目）及びグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与した際（7日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-008試験）.....502
表 2.7.6.2.47-1　治験薬の内容（MK-8742-010試験）.....505

Confidential

表 2.7.6.2.47-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-010試験）.....507
表 2.7.6.2.47-3　メサドン投与中の非日本人被験者にメサドン維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で1日1回10日間投与した際の R メサドンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010試験）.....508
表 2.7.6.2.47-4　メサドン投与中の非日本人被験者にメサドン維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で1日1回10日間投与した際の S メサドンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010試験）.....509
表 2.7.6.2.47-5　メサドン投与中の非日本人被験者にメサドン維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で1日1回10日間投与した際の総メサドンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010試験）.....509
表 2.7.6.2.47-6　メサドン投与中の非日本人被験者にエルバスビル50 mg を1日1回10日間投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（MK-8742-001試験データ）及びエルバスビル50 mg をメサドン維持量20～120 mg と1日1回10日間併用投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010試験）.....510
表 2.7.6.2.48-1　治験薬の内容（MK-8742-011試験）.....513
表 2.7.6.2.48-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-011試験）.....516
表 2.7.6.2.48-3　非日本人健康被験者にリファンピシン600 mg の静脈内単回投与による併用又は非併用下でエルバスビル50 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-011試験）.....517
表 2.7.6.2.48-4　非日本人健康被験者にリファンピシン600 mg の経口単回投与による併用又は非併用下でエルバスビル50 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-011試験）.....518
表 2.7.6.2.48-5　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を単回投与した際にリファンピシン600 mg を経口又は静脈内単回投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-011試験）.....519
表 2.7.6.2.49-1　治験薬の内容（MK-8742-013試験）.....522
表 2.7.6.2.49-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-013試験）.....523
表 2.7.6.2.49-3　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回13日間反復投与の併用又は非併用下で[redacted]（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg）を単回投与した際の エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-013試験）.....525
表 2.7.6.2.50-1　治験薬の内容（MK-8742-016試験）.....530
表 2.7.6.2.50-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-016試験）.....534
表 2.7.6.2.50-3　非日本人健康被験者にテノホビル300 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート1）（MK-8742-016試験）.....535

Confidential

表 2.7.6.2.50-4　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下でテノホビル300 mg 1日1回を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート1）（MK-8742-016試験）.....536
表 2.7.6.2.50-5　非日本人健康被験者にラルテグラビル400 mg 単回投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート2）（MK-8742-016試験）.....537
表 2.7.6.2.50-6　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 単回投与の併用又は非併用下で ラルテグラビル400 mg を単回投与した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート2）（MK-8742-016試験）.....538
表 2.7.6.2.50-7　非日本人健康被験者にエファビレンツ600 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート3）（MK-8742-016試験）.....539
表 2.7.6.2.50-8　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下でエファビレンツ600 mg 1日1回を反復投与した際のエファビレンツの血漿中薬物動態の統計的比較（パート3）（MK-8742-016試験）.....540
表 2.7.6.2.51-1　治験薬の内容（MK-8742-017試験）.....545
表 2.7.6.2.51-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-017試験）.....548
表 2.7.6.2.51-3　非日本人健康被験者に ATV/r 1日1回を反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート1）（MK-8742-017試験）.....549
表 2.7.6.2.51-4　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下で ATV/r 1日1回反復投与した際のアタザナビルの血漿中薬物動態の統計的比較　（パート1）（MK-8742-017試験）.....550
表 2.7.6.2.51-5　非日本人健康被験者に LPV/r 1日2回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg 1日1回反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート2）（MK-8742-017試験）.....551
表 2.7.6.2.51-6　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下で LPV/r 1日2回反復投与した際のロピナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート2）（MK-8742-017試験）.....552
表 2.7.6.2.51-7　非日本人健康被験者に DRV/r 1日2回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg 1日1回反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート3）（MK-8742-017試験）.....553
表 2.7.6.2.51-8　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下で DRV/r 1日2回反復投与した際のダルナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート3）（MK-8742-017試験）.....554
表 2.7.6.2.52-1　治験薬の内容（MK-8742-021試験）.....559
表 2.7.6.2.52-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-021試験）.....561

Confidential

表 2.7.6.2.52-3　非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 単回経口投与をブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 単独舌下投与と併用及び非併用下で投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021試験）...563
表 2.7.6.2.52-4　非日本人健康被験者にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 単回舌下投与をエルバスビル50 mg 単回経口投与と併用及び非併用下で投与した際のブプレノルフィンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021試験）...564
表 2.7.6.2.52-5　非日本人健康被験者にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 単回舌下投与をエルバスビル50 mg 単回経口投与と併用及び非併用下で投与した際のノルブプレノルフィンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021試験）...565
表 2.7.6.2.52-6　非日本人健康被験者にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 単回舌下投与をエルバスビル50 mg 単回経口投与と併用及び非併用下で投与した際の遊離型ナロキソンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021試験）...566
表 2.7.6.2.53-1　治験薬の内容（MK-8742-023試験）...569
表 2.7.6.2.53-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-023試験）...570
表 2.7.6.2.53-3　非日本人健康被験者にジゴキシン0.25 mg 単独投与をエルバスビル50 mg 1日1回反復経口投与と併用及び非併用下で投与した際のジゴキシンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-023試験）...571
表 2.7.6.2.54-1　治験薬の内容（MK-5172-049試験）...574
表 2.7.6.2.54-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-049試験）...577
表 2.7.6.2.54-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル1,600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-049試験）...578
表 2.7.6.2.54-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル1,600 mg、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回投与した際の QTcF 間隔（msec）のベースラインからの変化量及び 変化量のプラセボとの差の統計的比較（投与群及び測定時点別）（MK-5172-049試験）...579
表 2.7.6.2.54-5　臨床症状の有害事象発現例数（%）（器官別大分類）（MK-5172-049試験）...581
表 2.7.6.2.54-6　臨床症状の副作用発現例数（%）（器官別大分類）（MK-5172-049試験）...582
表 2.7.6.2.55-1　治験薬の内容（MK-8742-015試験）...585
表 2.7.6.2.55-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-015試験）...587
表 2.7.6.2.55-3　非日本人健康被験者にエルバスビル200、400及び800 mg を空腹時に 単回経口投与した際の薬物動態パラメータの統計的比較（パート1、MK-8742-015試験）...588

Confidential

表 2.7.6.2.55-4　非日本人健康被験者にエルバスビル700 mg、モキシフロキサシン400 mg又はプラセボを単回投与した際の QTcF 間隔（msec）のベースラインからの変化量及び 変化量のプラセボとの差の統計的比較（投与群及び測定時点別）（パート2、MK-8742-015試験） 590
表 2.7.6.2.55-5　臨床症状の有害事象発現例数（%）（器官別大分類）　（パート1、MK-8742-015試験） 592
表 2.7.6.2.55-6　臨床症状の有害事象発現例数（%）（器官別大分類）　（パート2、MK-8742-015試験） 592
表 2.7.6.2.55-7　臨床症状の副作用発現例数（%）（器官別大分類）（パート1、MK-8742-015試験） 593
表 2.7.6.2.55-8　臨床症状の副作用発現例数（%）（器官別大分類）（パート2、MK-8742-015試験） 593
表 2.7.6.3.1-1　治験薬の内容、パート1（MK-5172-058試験） 600
表 2.7.6.3.1-2　治験薬の内容、パート2（MK-5172-058試験） 600
表 2.7.6.3.1-3　患者の内訳、パート1、非肝硬変患者（MK-5172-058試験） 608
表 2.7.6.3.1-4　患者背景、パート1、非肝硬変患者（MK-5172-058試験） 609
表 2.7.6.3.1-5　患者の内訳、パート2、非肝硬変患者（MK-5172-058試験） 613
表 2.7.6.3.1-6　患者の内訳、パート2、肝硬変患者（MK-5172-058試験） 613
表 2.7.6.3.1-7　患者背景、パート2、非肝硬変患者（MK-5172-058試験） 615
表 2.7.6.3.1-8　患者背景、パート2、肝硬変患者（MK-5172-058試験） 619
表 2.7.6.3.1-9　時点ごとの HCV RNA 陰性化率並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合、 パート1、非肝硬変患者（FAS）（MK-5172-058試験） 623
表 2.7.6.3.1-10　SVR_{12}率（TND）、パート2、実薬群、未治療、非肝硬変患者 (FAS)（MK-5172-058試験） 624
表 2.7.6.3.1-11　時点ごとの HCV RNA 陰性化率、 並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合 パート2、非肝硬変患者、実薬群（FAS）（MK-5172-058試験） 625
表 2.7.6.3.1-12　時点ごとの HCV RNA 陰性化率、 並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合 パート2、肝硬変群患者（FAS）（MK-5172-058試験） 627
表 2.7.6.3.1-13　有害事象の要約（ASaT）パート1、非肝硬変患者 治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験） 631
表 2.7.6.3.1-14　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%超）パート1 治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験） 633
表 2.7.6.3.1-15　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%超）パート1 治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験） 636
表 2.7.6.3.1-16　有害事象の要約（ASaT）パート1、非肝硬変患者 治療期及び経過観察期24週（MK-5172-058試験） 637
表 2.7.6.3.1-17　有害事象の要約（ASaT）パート2、非肝硬変患者 治療期及び経過観察期

Confidential

4週（MK-5172-058試験）.....639
表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%以上）　パート2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）.....641
表 2.7.6.3.1-19　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%以上）　パート2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）.....647
表 2.7.6.3.1-20　有害事象の要約（ASaT）パート2、肝硬変患者 治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）.....650
表 2.7.6.3.1-21　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%以上）　パート2、肝硬変患者、治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）.....652
表 2.7.6.3.1-22　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%以上）　パート2、肝硬変患者、治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）.....655
表 2.7.6.3.2-1　治験薬の内容（MK-5172-003試験）.....675
表 2.7.6.3.2-2　試験に割り付けられた患者の内訳（MK-5172-003試験）.....681
表 2.7.6.3.2-3　グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳（MK-5172-003試験）.....683
表 2.7.6.3.2-4　ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳（MK-5172-003試験）.....685
表 2.7.6.3.2-5　患者背景（FAS）（MK-5172-003試験）.....688
表 2.7.6.3.2-6　グラゾプレビル群の治療期12週時点でTNDを達成した患者の割合（cEVR率）　及び対照群における治療期16週時点で TND を達成した患者の割合（FAS）（MK-5172-003試験）.....695
表 2.7.6.3.2-7　投与終了後12週時点における持続的ウイルス陰性化（HCV RNA 検出せず［TND］）（SVR_{12}）を達成した患者の割合　（FAS）（MK-5172-003試験）.697
表 2.7.6.3.2-8　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-003試験）.....700
表 2.7.6.3.2-9　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-003試験）.....702
表 2.7.6.3.3-1　治験薬の内容（MK-5172-052試験）.....727
表 2.7.6.3.3-2　患者の内訳（MK-5172-052試験）.....732
表 2.7.6.3.3-3　患者背景（FAS）（MK-5172-052試験）.....733
表 2.7.6.3.3-4　SVR_{12}率（mFAS）（MK-5172-052試験）.....735
表 2.7.6.3.3-5　SVR_{12}率の主な部分集団解析（mFAS）（MK-5172-052試験）.....735
表 2.7.6.3.3-6　有害事象の要約 最初の投与期†及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-052試験）.....738
表 2.7.6.3.3-7　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）　最初の投与期†及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-052試験）.....739
表 2.7.6.3.4-1　治験薬の内容（MK-5172-060試験）.....748

Confidential

表 2.7.6.3.4-2　患者の内訳（MK-5172-060試験）..... 754
表 2.7.6.3.4-3　患者背景（FAS）（MK-5172-060試験）..... 755
表 2.7.6.3.4-4　SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-060試験）..... 756
表 2.7.6.3.4-5　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-060試験）..... 760
表 2.7.6.3.4-6　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率5%以上） 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-060試験）..... 761
表 2.7.6.3.5-1　治験薬の内容（MK-5172-035試験）..... 780
表 2.7.6.3.5-2　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035試験）..... 788
表 2.7.6.3.5-3　患者の内訳（GT3 HCV 患者、パート D）（MK-5172-035試験）..... 794
表 2.7.6.3.5-4　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035試験）..... 795
表 2.7.6.3.5-5　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者）（FAS）（MK-5172-035試験）..... 799
表 2.7.6.3.5-6　患者背景（未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035試験）..... 800
表 2.7.6.3.5-7　患者背景（前治療無反応、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035試験）.. 802
表 2.7.6.3.5-8　患者背景（未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035試験）..... 804
表 2.7.6.3.5-9　SVR_{12}率（GT1 HCV 患者、PP 集団）（MK-5172-035試験）..... 806
表 2.7.6.3.5-10　SVR_{12}率（GT3 HCV 患者、PP 集団）（MK-5172-035試験）..... 807
表 2.7.6.3.5-11　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の14日間） 未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 812
表 2.7.6.3.5-12　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の14日間） 未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 814
表 2.7.6.3.5-13　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の14日間） 未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 815
表 2.7.6.3.5-14　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の14日間） 前治療無反応、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 816
表 2.7.6.3.5-15　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の14日間） 未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 817
表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上） 治療期及び経過観察期の最初の14日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 818
表 2.7.6.3.5-17　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率10%以上） 治療期及び経過観察期の最初の14日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 824

Confidential

表 2.7.6.3.5-18　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間、未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 825
表 2.7.6.3.5-19　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間、前治療無反応、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 828
表 2.7.6.3.5-20　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間、未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者　（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 831
表 2.7.6.3.6-1　治験薬の内容（MK-5172-038試験）..... 849
表 2.7.6.3.6-2　患者の内訳（MK-5172-038試験）..... 853
表 2.7.6.3.6-3　患者背景（ASaT）（MK-5172-038試験）..... 854
表 2.7.6.3.6-4　SVR_{12}率（PP）（MK-5172-038試験）..... 855
表 2.7.6.3.6-5　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-038試験）..... 858
表 2.7.6.3.6-6　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-038試験）..... 859
表 2.7.6.3.7-1　治験薬の内容（MK-5172-039試験）..... 869
表 2.7.6.3.7-2　患者の内訳（MK-5172-039試験）..... 873
表 2.7.6.3.7-3　患者背景（ASaT）（MK-5172-039試験）..... 874
表 2.7.6.3.7-4　SVR_{12}率（PP）(MK-5172-039試験)..... 875
表 2.7.6.3.7-5　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-039試験）..... 877
表 2.7.6.3.7-6　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）　治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-039試験）..... 878
表 2.7.6.3.8-1　治験薬の内容（MK-5172-047試験）..... 886
表 2.7.6.3.8-2　患者の内訳（MK-5172-047試験）..... 890
表 2.7.6.3.8-3　患者背景（MK-5172-047試験）..... 892
表 2.7.6.3.8-4　SVR_{12}率（PP 集団）（MK-5172-047試験）..... 898
表 2.7.6.3.8-5　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-047試験）..... 901
表 2.7.6.3.8-6　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-047試験）..... 904
表 2.7.6.3.9-1　治験薬の内容（MK-5172-048試験）..... 912
表 2.7.6.3.9-2　患者の内訳（MK-5172-048試験）..... 917
表 2.7.6.3.9-3　患者背景（FAS）（MK-5172-048試験）..... 918
表 2.7.6.3.9-4　DAA と PR 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

Confidential

SVR$_{12}$率（PP）（MK-5172-048試験）.....919
表 2.7.6.3.9-5　DAA と PR 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 SVR$_{12}$率の主な部分集団別解析（PP）（MK-5172-048試験）.....920
表 2.7.6.3.9-6　DAA と PR 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 SVR$_{24}$率（PP）（MK-5172-048試験）.....921
表 2.7.6.3.9-7　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（MK-5172-048試験）.....923
表 2.7.6.3.9-8　有害事象の要約 治療期及びすべての経過観察期（MK-5172-048試験）.....923
表 2.7.6.3.9-9　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率10%以上） 治療期及び経過観察期の最初の14日間（MK-5172-048試験）.....924
表 2.7.6.3.10-1　治験薬の内容（MK-5172-059試験）.....932
表 2.7.6.3.10-2　患者の内訳（MK-5172-059試験）.....937
表 2.7.6.3.10-3　患者背景（FAS）（MK-5172-059試験）.....938
表 2.7.6.3.10-4　SVR$_{12}$率（FAS）（MK-5172-059試験）.....941
表 2.7.6.3.10-5　SVR$_{12}$率（PP）（MK-5172-059試験）.....941
表 2.7.6.3.10-6　SVR$_{4}$率（FAS）（MK-5172-059試験）.....942
表 2.7.6.3.10-7　SVR$_{4}$率（PP）（MK-5172-059試験）.....942
表 2.7.6.3.10-8　SVR$_{24}$率（FAS）（MK-5172-059試験）.....942
表 2.7.6.3.10-9　CP-B 肝硬変患者における投与終了時点及び経過観察期での ベースラインからの MELD スコアの平均変化量（FAS）（MK-5172-059試験）.....943
表 2.7.6.3.10-10　CP-B 肝硬変患者における投与終了時点及び経過観察期での ベースラインからの Child-Pugh 分類スコアの平均変化量（FAS）（MK-5172-059試験）.....943
表 2.7.6.3.10-11　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者にグラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）を1日1回 併用投与した際の定常状態におけるグラゾプレビルの PK パラメータの要約統計量（インテンシブ PK、24時間の PK データ収集、治療期4週時）.....948
表 2.7.6.3.10-12　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に、グラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）と エルバスビル50 mg を1日1回併用投与した際の定常状態におけるグラゾプレビルの PK パラメータの要約統計量（スパース PK）.....949
表 2.7.6.3.10-13　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者にグラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）と エルバスビル50 mg を1日1回併用投与した際の定常状態におけるエルバスビルの PK パラメータの要約統計量.....950
表 2.7.6.3.10-14　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者にグラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）と エルバスビル50 mg を1日1回併用投

Confidential

与した際の定常状態におけるエルバスビルの PK パラメータの要約統計量（スパース PK）..... 951
表 2.7.6.3.10-15　有害事象の要約 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059試験）..... 955
表 2.7.6.3.10-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上） 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059試験）..... 956
表 2.7.6.3.11-1　治験薬の内容（MK-5172-061試験）..... 964
表 2.7.6.3.11-2　患者の内訳（MK-5172-061試験）..... 970
表 2.7.6.3.11-3　患者背景（FAS）（MK-5172-061試験）..... 971
表 2.7.6.3.11-4　SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-061試験）..... 972
表 2.7.6.3.11-5　SVR_{24}率（FAS）（MK-5172-061試験）..... 973
表 2.7.6.3.11-6　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-061試験）..... 976
表 2.7.6.3.11-7　有害事象の要約 治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-061試験）..... 976
表 2.7.6.3.11-8　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上） 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-061試験）..... 977
表 2.7.6.3.12-1　治験薬の内容（MK-5172-068試験）..... 983
表 2.7.6.3.12-2　患者の内訳（MK-5172-068試験）..... 988
表 2.7.6.3.12-3　患者背景（FAS）（MK-5172-068試験）..... 990
表 2.7.6.3.12-4　PR による前治療非奏効例での SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-068試験）..... 992
表 2.7.6.3.12-5　PR による前治療非奏効例での SVR_{12}率の主な部分集団解析（FAS）（MK-5172-068試験）..... 993
表 2.7.6.3.12-6　PR による前治療非奏効例での SVR_{24}率（FAS）（MK-5172-068試験）..... 994
表 2.7.6.3.12-7　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-068試験）..... 998
表 2.7.6.3.12-8　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上） 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-068試験）..... 999
表 2.7.6.3.12-9　有害事象の要約 治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068試験）..... 1000
表 2.7.6.3.13-1　治験薬の内容（MK-5172-074試験）..... 1016
表 2.7.6.3.13-2　患者の内訳 GT1患者（ASaT）（MK-5172-074試験）..... 1020
表 2.7.6.3.13-3　患者の内訳 GT3患者（ASaT）（MK-5172-074試験）..... 1021
表 2.7.6.3.13-4　患者背景 GT1患者（FAS）（MK-5172-074試験）..... 1022
表 2.7.6.3.13-5　患者背景 GT3患者（FAS）（MK-5172-074試験）..... 1024
表 2.7.6.3.13-6　SVR_{12}率、GT1患者（PP）（MK-5172-074試験）..... 1026
表 2.7.6.3.13-7　SVR_{12}率、GT3患者（PP）（MK-5172-074試験）..... 1027
表 2.7.6.3.13-8　有害事象の要約 治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）

Confidential

（MK-5172-074試験）..... 1029
表 2.7.6.3.13-9　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）　治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-074試験）..... 1030

Confidential

図一覧

図 2.7.6.3.1-1　試験デザイン（MK-5172-058試験パート1）.....599
図 2.7.6.3.1-2　試験デザイン（MK-5172-058試験パート2）.....599
図 2.7.6.3.1-3　耐性解析集団（RAP）に含まれる患者の詳細.....628
図 2.7.6.3.2-1　試験デザイン（MK-5172-003試験）.....673
図 2.7.6.3.3-1　試験デザイン（MK-5172-052試験）.....726
図 2.7.6.3.4-1　試験デザイン（MK-5172-060 試験）.....748
図 2.7.6.3.5-1　試験デザイン（パート A、MK-5172-035試験）.....775
図 2.7.6.3.5-2　試験デザイン（パート B、MK-5172-035試験）.....776
図 2.7.6.3.5-3　試験デザイン（パート C、MK-5172-035試験）.....777
図 2.7.6.3.5-4　試験デザイン（パート D、MK-5172-035試験）.....777
図 2.7.6.3.6-1　試験デザイン（MK-5172-038試験）.....848
図 2.7.6.3.7-1　試験デザイン（MK-5172-039試験）.....868
図 2.7.6.3.8-1　試験デザイン（MK-5172-047試験）.....885
図 2.7.6.3.9-1　試験デザイン（MK-5172-048試験）.....912
図 2.7.6.3.10-1　試験デザイン（MK-5172-059試験）.....931
図 2.7.6.3.10-2　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に グラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg） とエルバスビル50 mg を1日1回併用投与した際のグラゾプレビルの血漿中濃度推移 ［算術平均（SD)］（治療期4週時）.....946
図 2.7.6.3.10-3　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に グラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg） とエルバスビル50 mg を1日1回併用投与した際のエルバスビルの血漿中濃度推移 ［算術平均（SD)］（治療期4週時）.....947
図 2.7.6.3.11-1　試験デザイン（MK-5172-061試験）.....964
図 2.7.6.3.12-1　試験デザイン（MK-5172-068試験）.....982
図 2.7.6.3.13-1　試験デザイン（MK-5172-074試験）.....1015

Confidential

付録一覧

付録 2.7.6.3.1-1　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート1、非肝硬変患者）　治療期及び経過観察期24週（MK-5172-058試験）..... 657
付録 2.7.6.3.1-2　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%超）パート1 治療期及び経過観察期24週（MK-5172-058試験）..... 658
付録 2.7.6.3.1-3　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率0%超）パート1 治療期及び経過観察期24週（MK-5172-058試験）..... 662
付録 2.7.6.3.1-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート2、非肝硬変患者）　治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）..... 663
付録 2.7.6.3.1-5　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（パート2、非肝硬変患者）　治療期及び経過観察期4週（MK-5172-058試験）..... 667
付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率0%超）　治療期及び経過観察期の最初の14日間（ASaT）（MK-5172-003試験）..... 711
付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003試験）..... 717
付録 2.7.6.3.3-1　死亡に至った有害事象の一覧 最初の投与期†及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-052試験）..... 741
付録 2.7.6.3.3-2　重篤な副作用の一覧 最初の投与期†及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-052試験）..... 743
付録 2.7.6.3.3-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-052試験）..... 744
付録 2.7.6.3.4-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060試験）..... 763
付録 2.7.6.3.4-2　死亡に至った有害事象の一覧 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060試験）..... 767
付録 2.7.6.3.4-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-060試験）..... 768
付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 834
付録 2.7.6.3.5-2　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期、GT3 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 840
付録 2.7.6.3.5-3　死亡例の一覧、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 841
付録 2.7.6.3.5-4　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035試験）..... 842
付録 2.7.6.3.5-5　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧、GT3 HCV 患者（ASaT）

Confidential

（MK-5172-035試験） 844
付録 2.7.6.3.6-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-038試験） 862
付録 2.7.6.3.6-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-038試験） 863
付録 2.7.6.3.8-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-047試験） 908
付録 2.7.6.3.8-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-047試験） 909
付録 2.7.6.3.9-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-048試験） 925
付録 2.7.6.3.9-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-048試験） 927
付録 2.7.6.3.10-1　死亡に至った有害事象の一覧 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059試験） 959
付録 2.7.6.3.10-2　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059試験） 960
付録 2.7.6.3.11-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-061試験） 978
付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068試験） 1002
付録 2.7.6.3.12-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-068試験） 1009
付録 2.7.6.3.13-1　重篤な有害事象の一覧 治療期及び経過観察期、12週時点来院まで（ASaT）（MK-5172-074試験） 1032
付録 2.7.6.3.13-2　重篤な有害事象の一覧 1034
付録 2.7.6.3.13-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-074試験） 1035

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）
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
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
AM	Arithmetic mean	算術平均
AN	Allocation number	割付番号
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
API	Active pharmaceutical ingredient	原薬
APRI	AST to platelet ratio index	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼと血小板の比
ART	Antiretroviral therapy	抗レトロウイルス療法
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
ATV	Atazanavir	アタザナビル
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	Area under the concentration-time curve (0 to 12 hours)	投与後0から12時間までの血漿中濃度－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
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
b.i.d.	Twice-daily dosing	1日2回投与
BLQ	Below the limit of quantitation	定量限界未満
BMI	Body mass index	体格指数
BOC	Boceprevir	ボセプレビル
$C_{0\ hr}$	Plasma concentration at 0 hr postdose	投与後0時間の血漿中濃度
$C_{2\ hr}$	Plasma concentration at 2 hr postdose	投与後2時間の血漿中濃度
$C_{12\ hr}$	Plasma concentration at 12 hr postdose	投与後12時間の血漿中濃度
$C_{24\ hr}$	Plasma concentration at 24 hr postdose	投与後24時間の血漿中濃度
C-CASA	Columbia classification algorithm of suicide assessment	自殺評価のためのコロンビア分類アルゴリズム
C_{eoi}	Concentration at the end of infusion	静脈内投与終了時の血漿中濃度
cEVR	Complete early viral response	治療期12週時点の HCV RNA 陰性化
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL	Clearance	クリアランス
CLDQ	Chronic liver disease questionnaire	肝疾患特異的 QOL 尺度
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLIA	Chemiluminescence immunoassay	化学発光免疫測定法
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CP	Child-Pugh	チャイルド・ピュー
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale	コロンビア自殺重大度評価尺度
C_{trough}	Trough concentration	血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variance	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DAA	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
DFC	Dry-filled capsule	乾燥充填カプセル剤
DRV	Darunavir	ダルナビル
EBR	Elbasvir	エルバスビル（MK-8742）
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECI	Events of clinical interest	注目すべき事象
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール

Confidential

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EOT	End of treatment	投与終了時点
ESRD	End stage renal disease	末期腎疾患
F	Absolute bioavailability	絶対バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDC	Fixed-dose combination	固定用量配合剤
FFP	Fit-for purpose formulation	開発初期製剤
GGT	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
HD	Hemodialysis	血液透析
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
IU	International units	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
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
LFC	Liquid filled capsule	液体充てんカプセル
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
ln	Logarithm natural	自然対数
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
LOD	Limit of detection	検出限界
LOQ	Limit of quantification	定量限界
LPV	Lopinavir	ロピナビル
LS	Least square	最小二乗
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
LSM	Least square mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH 国際医薬品用語集
MELD	Model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
mFAS	Modified full analysis set	FAS から HCV RNA 量に欠測値がある患者を除外した部分集団
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
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NCA	Non-compartment analysis	ノンコンパートメント解析
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor	ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤
NS	Nonstructural protein	非構造蛋白質
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Oral compressed tablet	経口圧縮錠
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PDLC	Pre-defined limit of change	事前に規定した範囲を超える変動
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
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PI	Protease inhibitor	プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMF	Preliminary market formulation	市販候補製剤
P.O.	By mouth	経口
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	Peginterferon alfa-2b + ribavirin	ペグインターフェロン α-2b／リバビリン

Confidential

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
q.d.	Once-daily dosing	1日1回投与
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval Fridericia's correction	Fridericia 法の補正式を用いた QT 間隔
QTcP	Corrected QT interval population-specific correction	試験集団から求められた補正式を用いた補正法
q12h	Every 12 hours	12時間おき
r	Ritonavir	リトナビル
RAP	Resistance analysis population	耐性解析集団
RAVs	Resistance associated variants	耐性変異
RGT	Response-guided therapy	レスポンスガイドセラピー
rMSE	Residual mean square error	平均二乗誤差（残差）の平方根
RVR	Rapid viral response	治療期4週時点の HCV RNA 陰性化
SAS	Statistical analysis system	統計解析システム
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_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
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
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
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt	経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術
T_{last}	Time of the last measured concentration	最終測定可能時間
T_{max}	Time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TND	Target not detected	検出せず
TND at EOT	Target not detected at end of treatment	投与終了時点に検出せず
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
Very early RVR	Very early rapid viral response	治療期2週時点の HCV RNA 陰性化

Confidential

2.7.6.1　臨床試験一覧表

Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-027 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、部分クロスオーバー	MK-5172 100 mg を空腹時、食後及びファモチジン 20 mg 併用下で単回経口投与	単回投与	10	[資料5.3.1.1.1: 5172P027]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-040 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、非無作為化、3期、投与順固定	MK-5172 200 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg を1日1回反復経口投与、[^{14}C]MK-5172 25 mg 単回静注投与	単回投与、7日間反復投与、単回投与	6	[資料5.3.1.1.2: 5172P040]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-069 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー	MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg を空腹時及び食後に単回経口投与	単回投与	26	[資料5.3.1.1.3: 5172P069]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-072 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、投与順固定	MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg をファモチジン20 mg 又は pantoprazole 40 mg を併用及び非併用下で単回経口投与	単回投与	16	[資料5.3.1.1.4: 5172P072]	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	MK-5172-078 （国内）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	日本人健康被験者	非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー	MK-5172 100 mg 及び MK-8742 50 mg を空腹時及び食後に単回経口投与	単回投与	30	[資料5.3.1.1.5: 5172P078]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-005 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、2期、投与順固定	MK-8742 100 mg をファモチジン20 mg 併用及び非併用下で単回経口投与	単回投与	10	[資料5.3.1.1.6: 8742P005]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-018 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー	MK-8742 50 mg を空腹時及び食後に単回経口投与	単回投与	14	[資料5.3.1.1.7: 8742P018]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-020 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、非無作為化	MK-8742 50 mg 単回経口投与後に[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$] MK-8742 100 μg 単回急速静脈内投与	単回投与	6	[資料5.3.1.1.8: 8742P020]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-002 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、4期、クロスオーバー	MK-5172 600 mg（FFP 製剤、PMF2製剤、PMF3製剤又は PMF4製剤）を単回経口投与	単回投与	24	[資料5.3.1.2.1: 5172P002]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-008 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー	MK-5172 600 mg（FFP 製剤、PMF5製剤又は PMF6製剤）を単回経口投与	単回投与	27	[資料5.3.1.2.2: 5172P008]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-045 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー	MK-5172 100 mg（FFP 製剤）及び MK-8742 50 mg（FFP 製剤）を単回経口投与、MK-5172 100 mg（FFP 製剤）及び MK-8742 50 mg（PMF1 製剤又は PMF2製剤）をファモチジン20 mg 併用及び非併用下で単回経口投与、又は MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg をファモチジン20 mg 併用及び非併用下で単回経口投与	単回投与	50	[資料5.3.1.2.3: 5172P045]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-055 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー	MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg 単回経口投与	単回投与	25	[資料5.3.1.2.4: 5172P055]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-080 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、3期、クロスオーバー	MK-5172 50 mg 単回経口投与	単回投与	24	[資料5.3.1.2.5: 5172P080]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-001 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：二重盲検、無作為化、プラセボ対照 パート2：二重盲検、無作為化、プラセボ対照 パート3：二重盲検、無作為化、プラセボ対照	パート1：MK-5172 2、5、10、25、50、100、200、400、800、1200、1600 mg 又はプラセボ単回経口投与 パート2：MK-5172 100、200、400、700、1000 mg 又はプラセボ1日1回反復経口投与 パート3：MK-5172 100 mg 又はプラセボ単回経口投与、ケトコナゾール400 mg 1日1回反復経口投与	パート1：単回投与 パート2：10日間反復投与 パート3：単回投与	パート1：25 パート2：41 パート3：10	[資料5.3.3.1.1: 5172P001]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-007 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検	[^{14}C]MK-5172 200 mg 単回経口投与	単回投与	6	[資料5.3.3.1.2: 5172P007]	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	MK-5172-009 （国内）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	MK-5172 100、400、800及び1200 mg 又はプラセボ単回経口投与、MK-5172 400 及び800 mg 又はプラセボを1日1回反復経口投与	単回投与 10日間反復投与	17	[資料5.3.3.1.3: 5172P009]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （評価資料）	MK-7009-050 （国内）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	日本人健康被験者	パート1：二重盲検、無作為化、プラセボ対照 パート2：二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与順固定	パート1：MK-8742 10、50及び100 mg 又はプラセボ単回経口投与 パート2：MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、バニプレビル750 mg 1日2回反復経口投与	パート1：単回投与 パート2：10日間反復投与	16	[資料5.3.3.1.4: 7009P050]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-001 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：二重盲検、無作為化、プラセボ対照 パート2：二重盲検、無作為化、プラセボ対照	パート1：MK-8742 5、10、25、50、100、200、300、400 mg 又はプラセボ単回経口投与 パート2：MK-8742 10、50、100、200 mg 又はプラセボ1日1回反復経口投与	パート1：単回投与 パート2：10日間反復投与	48	[資料5.3.3.1.5: 8742P001]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-006 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	MK-8742 50 mg 又はプラセボを1日1回反復経口投与	28日間反復投与	25	[資料5.3.3.1.6: 8742P006]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-014 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検	[^{14}C]MK-8742 50 mg 単回経口投与	単回投与	6	[資料5.3.3.1.7: 8742P014]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-004 （海外）	薬物動態、薬力学（HCV RNA 量）、安全性及び忍容性の評価	非日本人 C 型慢性肝炎患者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	MK-5172 10、30、50、100、200、400、600及び800 mg 又はプラセボ1日1回反復経口投与	7日間反復投与	91	[資料5.3.3.2.1: 5172P004]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-002 （海外）	薬物動態、薬力学（HCV RNA 量）、安全性及び忍容性の評価	非日本人 C 型慢性肝炎患者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	MK-8742 5、10、50及び100 mg 又はプラセボ1日1回反復経口投与	5日間反復投与	48	[資料5.3.3.2.2: 8742P002]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-013 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者及び肝機能障害者	パート1：非盲検 パート2：非盲検 パート3：非盲検	パート1（健康被験者及び軽度肝機能障害者）：MK-5172 200 mg を1日1回反復経口投与 パート2（健康被験者及び中等度肝機能障害者）：MK-5172 100 mg を1日1回反復経口投与 パート3（健康被験者及び重度肝機能障害者）：MK-5172 50 mg を1日1回反復経口投与	パート1：10日間反復投与 パート2：10日間反復投与 パート3：10日間反復投与	50	[資料5.3.3.3.1: 5172P013]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-5172-014 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	MK-5172 400 mg 又はプラセボ1日1回反復経口投与	7日間反復投与	16	[資料5.3.3.3.2: 5172P014]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-5172-042 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化	MK-5172 100及び200 mg 1日1回反復経口投与	10日間反復投与	17	[資料5.3.3.3.3: 5172P042]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-5172-050 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者及び腎機能障害者	非盲検、無作為化	MK-5172 100 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	10日間反復投与	24	[資料5.3.3.3.4: 5172P050]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-8742-004 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	MK-8742 100 mg 又はプラセボ単回経口投与	単回投与	36	[資料5.3.3.3.5: 8742P004]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-8742-009 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者及び腎機能障害者	非盲検、投与パネル固定	MK-8742 50 mg 単回経口投与	単回投与	軽度腎機能障害者：8 中等度腎機能障害者：11 重度腎機能障害者：7 健康被験者：8	[資料5.3.3.3.6: 8742P009]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-5172-006 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	MK-5172 200 mg 単回経口投与、リトナビル100 mg 1日2回反復経口投与	単回投与	10	[資料5.3.3.4.1: 5172P006]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-5172 -026 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、3期、投与順固定 パート2：非盲検、3期、投与順固定	パート1 : テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 1日1回反復経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与 パート2：ラルテグラビル400 mg 1日2回反復経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与	パート1:7及び10日間反復投与 パート2:7日間反復投与	パート1：12 パート2：12	[資料5.3.3.4.2: 5172P026]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	MK-5172-029 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定 パート3：非盲検、投与順固定	パート1 : MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、アタザナビル300 mg／リトナビル100 mg1日1回反復経口投与 パート2 : MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、ロピナビル400 mg／リトナビル100 mg1日2回反復経口投与 パート3 : MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、ダルナビル600 mg／リトナビル100 mg1日2回反復経口投与	パート1:7日間反復投与 パート2:7日間反復投与 パート3:7日間反復投与	39	[資料5.3.3.4.3: 5172P029]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-030 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人オピオイド使用被験者	非盲検、投与順固定	メサドン20-150 mg 反復経口投与、MK-5172 200 mg1日1回反復経口投与 ブプレノルフィン／ナロキソン8/2mg-24/6 mg 反復経口投与	10日間反復投与	24	[資料5.3.3.4.4: 5172P030]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-031 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定	パート1：MK-5172 200 mg 単回経口投与、リファンピシン600 mg 単回静脈内投与、　MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、リファンピシン600 mg1日1回反復経口投与 パート2：　MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、エファビレンツ600 mg 1日1回反復経口投与	パート1：単回投与、14日間反復投与 パート2:7日間反復投与	24	[資料5.3.3.4.5: 5172P031]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-032 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定 パート3：非盲検、投与順固定	パート1：ミダゾラム2 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与 パート2:アトルバスタチン20 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与 パート3：ピタバスタチン1 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与	パート1:7日間反復投与 パート2:8日間反復投与 パート3:9日間反復投与	29	[資料5.3.3.4.6: 5172P032]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-046 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	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 単回経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与	10日間反復投与	20	[資料5.3.3.4.7: 5172P046]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-053 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、リルピビリン25 mg 1日1回反復経口投与	8日間反復投与	20	[資料5.3.3.4.8: 5172P053]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-054 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定	パート1 : MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、ロスバスタチン10 mg 単回経口投与 パート2：MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、プラバスタチン40 mg 単回経口投与	パート1:9又は11日間反復投与 パート2:9日間反復投与	24	[資料5.3.3.4.9: 5172P054]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-056 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定	パート1：MK-5172 100 mg 及び MK-8742 50 mg 単回経口投与、酢酸カルシウム 2668 mg 単回経口投与 パート2：MK-5172 100 mg 及び MK-8742 50 mg 単回経口投与、炭酸セベラマ 2400 mg 単回経口投与	パート1：単回投与 パート2：単回投与	24	[資料5.3.3.4.10: 5172P056]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-057 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	ドルテグラビル50 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	11日間反復投与	12	[資料5.3.3.4.11: 5172P057]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-517-063 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	ソホスブビル400 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	15日間反復投与	16	[資料5.3.3.4.12: 5172P063]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-517-070 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、2期、投与順固定	モンテルカスト10 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与	10日間反復投与	23	[資料5.3.3.4.13: 5172P070]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-073 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定 パート3：非盲検、投与順固定 パート4：非盲検、投与順固定	パート1：シクロスポリン400 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与 パート2：タクロリムス2 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与 パート3：ミコフェノール酸モフェチル1 g 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与 パート4：プレドニゾン40 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	パート1：13日間反復投与 パート2：16日間反復投与 パート3：14日間反復投与 パート4：11日間反復投与	58	[資料5.3.3.4.14: 5172P073]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-076 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	アトルバスタチン10 mg 単回経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	13日間反復投与	16	[資料5.3.3.4.15: 5172P076]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-5172-081 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、2期、投与順固定 パート2：非盲検、3期、投与順固定	パート1：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 1日1回反復経口投与、MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与 パート2：エルビテグラビル150 mg／コビシスタット150 mg／エムトリシタビン200 mg／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 配合錠1日1回反復経口投与、MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	パート1：12日間反復投与 パート2：10日間反復投与	パート1：14 パート2：22	[資料5.3.3.4.16: 5172P081]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-003 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与順固定	MK-8742 50 mg 単回経口投与、ケトコナゾール400 mg 1日1回反復経口投与	単回投与	10	[資料5.3.3.4.17: 8742P003]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-008 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	MK-5172 200 mg 1日1回反復経口投与、MK-8742 20 mg 1日1回反復経口投与、MK-5172 200 mg 及び MK-8742 20 mg 1日1回反復経口投与	7又は8日間反復投与	10	[資料5.3.3.4.18: 8742P008]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-010 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人オピオイド使用被験者	非盲検、投与順固定	メサドン20-120 mg 定常状態での単回経口投与、MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	10日間反復投与	10	[資料5.3.3.4.19: 8742P010]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-011 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	MK-8742 50 mg 単回経口投与、リファンピシン600 mg 単回静脈内投与、リファンピシン600 mg 単回経口投与	単回投与	14	[資料5.3.3.4.20: 8742P011]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-013 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	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 単回経口投与、MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	13日間反復投与	20	[資料5.3.3.4.21: 8742P013]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-016 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定 パート3：非盲検、投与順固定	パート1:テノホビル300 mg 1日1回反復経口投与、MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与 パート2：ラルテグラビル 400 mg 単回経口投与、MK-8742 50 mg 単回経口投与 パート3：MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、エファビレンツ600 mg 1日1回反復経口投与	パート1:8日間反復投与 パート2：単回投与 パート3:8日間反復投与	パート1：10 パート2：10 パート3：10	[資料5.3.3.4.22: 8742P016]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-017 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：非盲検、投与順固定 パート2：非盲検、投与順固定 パート3：非盲検、投与順固定	パート1：MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、アタザナビル300 mg／リトナビル100 mg 1日1回反復経口投与 パート2：MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、ロピナビル400 mg／リトナビル100 mg 1日2回反復経口投与 パート3：MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与、ダルナビル600 mg／リトナビル100 mg 1日2回反復経口投与	パート1:7日間反復投与 パート2:7日間反復投与 パート3:7日間反復投与	パート1：10 パート2：10 パート3：10	[資料5.3.3.4.23:8742P017]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-021 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg 単回舌下投与、MK-8742 50 mg 単回経口投与	単回投与	16	[資料5.3.3.4.24:8742P021]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	MK-8742-023 （海外）	薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	非盲検、投与順固定	ジゴキシン0.25 mg 単回経口投与、MK-8742 50 mg 1日1回反復経口投与	14日間反復投与	18	[資料5.3.3.4.25:8742P023]	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	MK-5172-049 （海外）	薬物動態、薬力学（QTc間隔）、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	部分盲検、無作為化、プラセボ又は実薬対照、クロスオーバー	MK-5172 1600 mg 又はプラセボ単回経口投与、モキシフロキサシン400 mg 単回経口投与	単回投与	41	[資料5.3.4.1.1:5172P049]	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	MK-8742-015 （海外）	薬物動態、薬力学（QTc間隔）、安全性及び忍容性の評価	非日本人健康被験者	パート1：二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与順固定 パート2：部分盲検、無作為化、プラセボ又は実薬対照、クロスオーバー	パート1：MK-8742 200、400及び800 mg 又はプラセボ単回経口投与 パート2：MK-8742 700 mg、又はプラセボ単回経口投与、モキシフロキサシン400 mg 単回経口投与	パート1：単回投与 パート2：単回投与	パート1：11 パート2：42	[資料5.3.4.1.2:8742P015]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第Ⅱ／Ⅲ相 （評価資料）	MK-5172-058 パート1 （国内）	MK-5172及び MK-8742 併用投与の用量設定並びに安全性、忍容性及び有効性	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	ランダム化、多施設共同、二重盲検	1. MK-5172 50 mg : MK-5172 50 mg + MK-8742 50 mg 経口投与 2. MK-5172 100 mg : MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 経口投与	いずれの群も q.d. 12週間	MK-5172 50 mg:31 MK-5172 100 mg :32	[資料5.3.5.1.1: 5172P058]	完了 完全な報告書
	MK-5172-058 パート2 （国内）	MK-5172及び MK-8742 併用投与の有効性、安全性及び忍容性	日本人、20歳以上、ウイルス量（10^5IU/mL 以上）、肝硬変／非肝硬変、GT1の C 型慢性肝炎	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）	1. 実薬（非肝硬変）、二重盲検: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 経口投与 2. プラセボ先行（非肝硬変）、二重盲検: プラセボ（MK-5172用）＋ プラセボ（MK-8742用）12週間投与後、MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 経口投与 3. 肝硬変 、非盲検: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 経口投与	いずれの群も q.d.12週間	実薬群: 227 プラセボ先行群: 74 肝硬変群: 35		
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-003 （海外）	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） Arm2: MK-5172 200 mg + PR + プラセボ（BOC 用） Arm3: MK-5172 400 mg + PR + プラセボ（BOC 用） Arm4: MK-5172 800 mg + 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 2. 非盲検（肝硬変）Arm MK-5172 100 mg 単剤投与 + PR 12 週間投与後、RGT	Arms 1-4: q.d. 12週間 Arm 5: (MK-5172投与なし) 非盲検 Arm: q.d. 12週間	Arm1: 66 Arm2: 68 Arm3: 67 Arm4: 65 Arm5: 66 非盲検 Arm:36	[資料5.3.5.1.2: 5172P003]	完了 完全な報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
	MK-5172-003 （続き）				に基づき、 PR 12週又は36週間投与				
第Ⅱ／Ⅲ相 （評価資料）	MK-5172-052 （海外）	MK-5172及び K-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週間経口投与後、4週間の経過観察、その後 MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg 経口投与 2. 非盲検 インテンシブ PK 群： MK-5172 100 mg + MK-8742　50 mg 経口投与	いずれの Arm（群）も q.d. 12週間	Arm1：112 Arm2：114 Intensive PK：11	[資料5.3.5.1.3: 5172P052]	実施中 中間報告書
第Ⅲ相 （参考資料）	MK-5172-060 （海外）	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 経口投与 2. プラセボ先行： 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- 5172 100 mg／ MK-8742 50 mg 経口投与	いずれの群も q.d. 12週間	実薬群: 316 プラセボ先行群: 105	[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01]	実施中 中間報告書
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-035 パート A （海外）	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 ArmA2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン ArmA3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg	いずれの Arm も q.d. 12週間	ArmA1: 25 ArmA2: 27 ArmA3: 13	[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01]、[資料5.3.5.2.2: 5172P035V02]	完了 完全な報告書
	MK-5172-035 パート B （海外）	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	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 ArmB2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリ	ArmB1: q.d. 8週間 ArmB2: q.d. 12週間 ArmB3: q.d. 12週間	ArmB1: 30 ArmB2: 33 ArmB3: 31 ArmB4: 31 ArmB5: 29 ArmB6: 32		

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
	MK-5172-035 パート B （続き）		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		ン ArmB3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 2. 未治療の肝硬変 ArmB4: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン ArmB5: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg ArmB6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン ArmB7: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 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 ArmB9: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg ArmB10: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン ArmB11: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg 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 ArmB13: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg	ArmB4: q.d. 12週間 ArmB5: q.d. 12週間 ArmB6: q.d. 18週間 ArmB7: q.d. 18週間 ArmB8: q.d. 12週間 ArmB9: q.d. 12週間 ArmB10: q.d. 18週間 ArmB11: q.d. 18週間 ArmB12: q.d. 12週間 ArmB13: q.d. 12週間	ArmB7: 31 ArmB8: 32 ArmB9: 33 ArmB10: 33 ArmB11: 32 ArmB12: 29 ArmB13: 30		

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
	MK-5172-035 パート C （海外）	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、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変、GT1b の C 型慢性肝炎	ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検	ArmC1: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg +リバビリン ArmC2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg	ArmC1: q.d. 8 週間 ArmC2: q.d. 8 週間	ArmC1: 30 ArmC2: 31		
	MK-5172-035 パート D （海外）	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、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、非肝硬変、GT3の C 型慢性肝炎	ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検	ArmD1: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg +リバビリン ArmD2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg +リバビリン	ArmD1: q.d. 12 週間 ArmD2: q.d. 18 週間	ArmD1: 20 ArmD2: 21		
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-038 （海外）	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	いずれの Arm も q.d. 12週間	Arm1: 29 Arm2: 28 Arm3: 30	[資料5.3.5.2.3: 5172P038]	完了 完全な報告書
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-039 （海外）	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: q.d. 12 週間 Arm2: q.d. 24 週間	Arm1: 9, 継続投与4 Arm2: 13	[資料5.3.5.2.4: 5172P039]	完了 完全な報告書
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-047 パート A （海外）	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、GT2の C 型慢性肝炎	多施設共同、非盲検、並行群間	ArmA1: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリン	q.d. 12週間	ArmA1: 30	[資料5.3.5.2.5: 5172P047]	完了 完全な報告書
	MK-5172-047 パート B （海外）	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		ArmB1: MK-5172 100 mg + リバビリン ArmB2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + リバビリ	いずれの Arm も q.d. 12週間	ArmB1: 30 ArmB2: 20 ArmB3: 20		

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
	MK-5172-047 パートB （続き）		性肝炎 ArmB1: GT2 ArmB2: GT4、5、6 ArmB3: GT4、5、6		ン ArmB3: MK-5172 100 mg＋ MK-8742 50 mg				
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-048 （海外）	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	q.d. 12週間	79	[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01]、[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02]	完了 完全な報告書
第Ⅱ／Ⅲ相 （参考資料）	MK-5172-059 パートA （海外）	MK-5172及びMK-8742併用投与のChild-Pugh B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）のC型慢性肝炎 Arm1: GT1、CP-B Arm2: GT1、非肝硬変	非ランダム化、ヒストリカルコントロール、多施設共同、非盲検	Arm1: MK-5172 50 mg＋ MK-8742 50 mg Arm2: MK-5172 100 mg＋ MK-8742 50 mg	いずれのArmもq.d. 12週間	Arm1: 30 Arm2: 10	[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01]、[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02]	完了 簡易な報告書
	MK-5172-059 パートB （海外）	MK-5172及びMK-8742併用投与のChild-Pugh B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）のC型慢性肝炎 Arm3: GT1、CP-B	（パートAで忍容性は良好だが、十分な有効性がない場合、試験はパートBに進む）‡	Arm3: MK-5172 100 mg／ MK-8742 50 mg	q.d. 12週間	Arm3: 0		
	MK-5172-059 パートC （海外）	MK-5172及びMK-8742併用投与のChild-Pugh B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）のC型慢性肝炎 Arm4: GT1、GT4又はGT6、CP-B	（パートA又はBで良好な忍容性と十分な有効性を示した場合、試験はパートCに進む）‡	Arm4:（パートAからの場合）MK-5172 50 mg＋ MK-8742 50 mg又は（パートBからの場合）MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg	q.d. 12週間	Arm4: 0		

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第Ⅲ相 （参考資料）	MK-5172-061 （海外）	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	q.d. 12週間	218	[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]、[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相 （参考資料）	MK-5172-068 （海外）	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 Arm2：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg +リバビリン Arm3：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg Arm4：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg +リバビリン	Arm1：q.d. 12 週間 Arm2：q.d. 12 週間 Arm3：q.d. 16 週間 Arm4：q.d. 16 週間	Arm1：105 Arm2：104 Arm3：105 Arm4：106	[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]、[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02]	完了 完全な報告書
第Ⅱ相 （参考資料）	MK-5172-074 （海外）	MK-5172、MK-8742及び SOF の併用投与の有効性、安全性及び忍容性	18歳以上、ウイルス量（10^4 IU/mL 以上）、未治療、肝硬変／非肝硬変、GT1、3の C 型慢性肝炎	非盲検、1施設	コホート1：GT1、非肝硬変 Arm1：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg + SOF 400 mg Arm2：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg + SOF 400 mg コホート2：GT1、肝硬変 Arm3：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg + SOF 400 mg Arm4：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg + SOF 400 mg コホート3：GT3、非肝硬変 Arm5：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg + SOF 400 mg Arm6：MK-5172 100 mg／MK-8742 50 mg + SOF 400 mg コホート4：GT3、肝硬変 Arm7：MK-5172 100 mg／	Arm1：q.d. 4週間 Arm2：q.d. 6週間 Arm3：q.d. 6週間 Arm4：q.d. 8週間 Arm5：q.d. 8週間 Arm6：q.d. 12 週間 Arm7：q.d. 12 週間	Arm1：31 Arm2：30 Arm3：20 Arm4：21 Arm5：15 Arm6：14 Arm7：12	[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01]	実施中 中間報告書

Confidential

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間†	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
	MK-5172-074 （続き）				MK-8742 50 mg + SOF 400 mg				

MK-5172＝グラゾプレビル、MK-8742＝エルバスビル
†: MK-5172又は MK-8742の投与期間、‡：059試験では、パート A 完了後、試験を終了することが決定されたため、パート B 及び C の患者は組み入れなかった。
RGT：Response-Guided Therapy、q.d.：1日1回、SOF：sofosbuvir、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

2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　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試験（MK-5172-027試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: 5172P027]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすファモチジン及び高脂肪食の影響を評価する3期、部分クロスオーバー試験／MK-5172-027

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年10月23日～2012年12月8日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

処置 A では、一晩絶食後、1日目に標準的高脂肪朝食を摂取後、グラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。処置 B では、一晩絶食後、1日目にグラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。処置 C では、-1日目の夜にファモチジン20 mg を1回投与し、1日目の朝にファモチジン20 mg を1回投与した2時間後にグラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。2つの投与順序（処置 A→処置 B→処置 C 又は処置 B→処置 A→処置 C）のうち1つに被験者を無作為に割り付け、ファモチジンの夜投与と朝投与の間は約8時間空けた。各投与期でのグラゾプレビル投与の間には、7日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

1) ファモチジン併用及び非併用下でグラゾプレビル100 mg を単回投与した際の血漿中の薬物動態［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（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、投与後24時間の血漿中濃度（$C_{24\,hr}$）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）等］を比較する。
2) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg を単回投与した際、高脂肪朝食がグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

Confidential

【副次目的】

グラゾプレビル100 mg の単回投与時にファモチジンを併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

1) グラゾプレビル単回投与時にファモチジンを併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、グラゾプレビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と類似している。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル+ファモチジン／グラゾプレビル単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。
2) （推定）: 非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回投与した際、標準的高脂肪朝食がグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）に及ぼす影響を推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルを単回投与した際の薬物動態に及ぼすファモチジン及び高脂肪食の影響を評価する非盲検、3期、部分クロスオーバー試験である。女性4例を含む被験者合計10例を2つの投与順序（処置 A→処置 B→処置 C 又は処置 B→処置 A→処置 C）のうち1つに無作為に割り付けた。処置 A では、一晩絶食後、1日目に標準的高脂肪朝食を摂取後、グラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。グラゾプレビル投与前約30分に高脂肪朝食の摂取を開始し、20分以内に完食することとした。完食後10分以内に、グラゾプレビルを単回投与した。処置 B では、一晩絶食後、1日目にグラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。処置 C では、-1日目の夜（22時頃）にファモチジン20 mg を1回投与し、一晩絶食後、1日目の朝（6時頃）にファモチジン20 mg を1回投与し、その2時間後（8時頃）にグラゾプレビル100 mg を単回経口投与した。ファモチジンの夜投与と朝投与の間は約8時間空けた。いずれの治験薬も240 mL の水とともに投与し、投与前後1時間は飲水を禁止した。3つの投与期それぞれで、グラゾプレビル投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。最終治験薬投与後14日以降に電話で、最終投与以降の有害事象の確認を行った。臨床症状及び臨床検査の評価を繰り返し実施し、試験を通じて安全性をモニタリングした。血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、各投与期の投与前及び投与後の規定した時点で採取した。第3期には、ファモチジンの薬物動態解析用検体を投与前及び投与後の規定した時点で採取した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（MK-5172-027 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
ファモチジン（[redacted]）†	20 mg	[redacted]	錠剤	NA

NA：該当なし
† ファモチジン（[redacted]）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上65歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

各投与期において、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体をグラゾプレビル投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。第1期及び第2期で、標準的高脂肪朝食摂取後又は一晩絶食後にグラゾプレビル100 mg を単回投与した際の血漿中の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。また、第3期で、一晩絶食後に、ファモチジン20 mg を投与後、グラゾプレビル100 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの上記と同様のパラメータを算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

主要解析：

薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析し、主要仮説を評価した。ファモチジン非併用下のグラゾプレビルの空腹時投与については、第1期又は第2期のデータ、ファモチジン併用下のグラゾプレビルの空腹時投与については、第3期のデータに基づいた。無構造型の共分散行列を用い、SAS®の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。空腹時にファモチジン併用及び非併用下でグラゾプレビルを投与した際の対数尺度上での差の90%信頼区間を推定した。最小二乗平均の差と90%信頼区間を逆変換し、空腹時投与での

Confidential

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル+ファモチジン／グラゾプレビル単独）とその90%信頼区間を得た。幾何平均比の90%信頼区間が（0.5, 2.0）の範囲内にある場合、「グラゾプレビル単回投与時にファモチジンを併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、グラゾプレビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と類似している」という第1の仮説が支持されるものとした。また、各処置の幾何平均及び95%信頼区間も得た。

食事の影響：

2期クロスオーバーモデルを用い、高脂肪朝食がグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）に及ぼす影響を評価した。食事の影響の解析には、第1期及び第2期のデータを用いた。投与期及び処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いた。無構造型の共分散行列を用い、SAS®の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）と90%信頼区間を得た。また、各処置の幾何平均及び95%信頼区間も算出した。

主要解析及び食事の影響の検討の際に $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に用いたものと同様の方法で、$C_{24\ hr}$ についても解析した。その他の薬物動態パラメータ（T_{max} 及び $t_{1/2}$）については、記述統計量を用いて要約した。また、すべての薬物動態パラメータについて処置ごとに要約統計量を示した。

【安全性】

食後又は空腹時にグラゾプレビル100 mg を単独投与及びファモチジンと併用投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性に関する臨床評価を実施した。有害事象発現例数について、記述的に要約し、一覧に示した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の変動に臨床的に有意と考えられる変動は認められなかったため、処置ごとの安全性パラメータの要約は示さなかった。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-2]に示す。

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-027 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	10 6（21～46歳） 4（26～53歳）
完了	10
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

Confidential

2.7.6.2.1.3 薬物動態の結果

非日本人健康被験者に空腹時にグラゾプレビル100 mg を単独単回投与（処置 B）及びグラゾプレビル100 mg の単回投与時にファモチジン20 mg を併用（処置 C）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.1-3]に示す。$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（グラゾプレビル+ファモチジン／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.22（1.03, 1.44）、1.63（1.23, 2.16）及び1.03（0.84, 1.25）で、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均は22%、C_{max} の平均値は63%増加した。併用投与した際のグラゾプレビルは、グラゾプレビル単独投与時と比べ30分早く最高濃度（T_{max} の中央値）に到達したが、$t_{1/2}$（約24時間）及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均は両処置間で類似していた。$AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は類似性を判断するために事前に規定した区間（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたが、C_{max} の90%信頼区間は含まれなかった。したがって、「グラゾプレビル単回投与時にファモチジンを併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、グラゾプレビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と類似している」という第1の仮説は支持されなかった。

表 2.7.6.2.1-3 非日本人健康被験者に空腹時にグラゾプレビル 100 mg を単独単回投与（処置 B）及びグラゾプレビル 100 mg の単回投与時にファモチジン 20 mg を併用（処置 C）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-027 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル単独（処置 B）			グラゾプレビル+ファモチジン（処置 C）			グラゾプレビル+ファモチジン／グラゾプレビル単独		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	10	0.637	(0.397, 1.02)	10	0.776	(0.446, 1.35)	1.22	(1.03, 1.44)	20.386
C_{max}‡ (nM)	10	44.8	(23.5, 85.4)	10	72.9	(36.9, 144)	1.63	(1.23, 2.16)	34.588
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	10	8.06	(5.52, 11.8)	10	8.28	(5.31, 12.9)	1.03	(0.84, 1.25)	23.911
T_{max}§ (hr)	10	1.77	(1.00, 6.00)	10	1.25	(0.50, 2.03)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	24.02	26.23	10	23.66	32.10			

処置 B：一晩絶食後、1日目にグラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1）を単回経口投与
処置 C：-1日目の夜にファモチジン20 mg（[redacted]1錠）を投与し、一晩絶食後1日目の朝にファモチジン20 mg（1錠）を投与した2時間後にグラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1）を投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV= $100\times Sqrt((\sigma_B^2+\sigma_C^2-2*\sigma_{BC})/2)$。$\sigma_B^2$及び σ_C^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{BC} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

非日本人健康被験者に食後及び空腹時にグラゾプレビル100 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.1-4]に示す。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（食後／空腹時）（90%信頼区間）は、1.11（1.01, 1.21）であったが、C_{max} は1.61（0.99, 2.62）であった。以

Confidential

上の結果より、食後投与時にグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均はわずかに増加（11%）し、C_{max}の幾何平均は61%増加した。また、空腹時投与と比べ食後投与時の T_{max}（中央値）は40分以上遅延したが、$t_{1/2}$（約24時間）及び $C_{24\,hr}$の幾何平均は両処置間で類似していた。

表 2.7.6.2.1-4　非日本人健康被験者に食後及び空腹時にグラゾプレビル100 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-027 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル 空腹時（処置 B）			グラゾプレビル 食後（処置 A）			食後／空腹時		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	10	0.637	(0.397, 1.02)	10	0.706	(0.448, 1.11)	1.11	(1.01, 1.21)	10.823
C_{max}‡ (nM)	10	44.8	(23.3, 86.1)	10	72.0	(46.7, 111)	1.61	(0.99, 2.62)	58.850
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	8.06	(5.60, 11.6)	10	7.86	(5.19, 11.9)	0.98	(0.84, 1.14)	18.506
T_{max}§ (hr)	10	1.77	(1.00, 6.00)	10	2.50	(1.50, 6.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	24.02	26.23	10	25.39	18.03			

処置 A：一晩絶食後、1日目に標準的高脂肪朝食摂取後、グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1）を単回経口投与
処置 B：一晩絶食後、1日目にグラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1）を単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV= $100\times Sqrt((\sigma_A^2+\sigma_B^2-2*\sigma_{AB})/2)$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.1.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg の単回投与時にファモチジンを併用した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者4例に合計9件の臨床症状の有害事象が報告され、うち4件が副作用と判定された（いずれもグラゾプレビルのみと関連あり）。有害事象はいずれも軽度であった。頻度が高かった有害事象は頭痛であった。その他の有害事象はいずれも1例ずつ報告された。副作用は、潮紅、頭痛及び悪心で、それぞれ1例ずつで報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.1.5　結論

1) グラゾプレビルにファモチジンを併用投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$は22%、C_{max}は63%増加した。
2) 高脂肪食摂取後にグラゾプレビルを単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$は11%、C_{max}は61%増加した。
3) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg の単回投与時にファモチジンを併用した際

Confidential

の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.2　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（MK-5172-040試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.2: 5172P040]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回及び反復投与した際の[^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズを用いた絶対バイオアベイラビリティ試験／MK-5172-040

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年1月23日～2013年3月12日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与、第2期にグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復経口投与、第3期にグラゾプレビル25 mg を単回経口投与した。各投与期の規定した日（第1期及び第3期：1日目、第2期：7日目）では、グラゾプレビルの経口投与に加え、[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を静脈内ボーラス投与した。第1期のグラゾプレビル単回経口投与と第2期の初回投与の間には少なくとも10日間、第2期の7日目と第3期のグラゾプレビル単回経口投与の間には少なくとも14日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

1) [^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズを用いてグラゾプレビルを単回投与した際の絶対バイオアベイラビリティを推定する。
2) [^{14}C]グラゾプレビルのマイクロドーズを用いてグラゾプレビルを反復投与した際の絶対バイオアベイラビリティを推定する。
3) グラゾプレビルを単回経口投与した際の血漿中の薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）及び[^{14}C]グラゾプレビルを単回静脈内投与した際の血漿中の薬物動態データ［$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、投与終了時の血漿中濃度（C_{eoi}）、分布容積（V_d）及びクリアランス（CL）等］を得る。
4) グラゾプレビルを反復経口投与した際の血漿中の薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、

Confidential

T_{max}及び$t_{1/2}$等）及び[^{14}C]グラゾプレビルを単回静脈内投与した際の血漿中の薬物動態データ［$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、$t_{1/2}$、投与終了時点での血漿中濃度（C_{eoi}）、V_d及び CL 等］を得る。

なお、グラゾプレビルの薬物動態パラメータとして、200 mg を単回及び反復経口投与した際の$AUC_{0-24\,hr}$、見かけの分布容積（V_d/F）及び見かけのクリアランス（CL/F）並びに25 mg を単回経口投与した際の V_d/F 及び CL/F を示した。同様に、[^{14}C]グラゾプレビルを単回静脈内投与した際の定常状態分布容積（V_{dss}）、平均滞留時間（MRT）及び$C_{0\,hr}$を算出した。[^{14}C]グラゾプレビルを単回静脈内投与した際の C_{eoi}及びグラゾプレビル200 mg を反復経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$は算出しなかった。

経口投与後3.25時間の血漿中グラゾプレビル濃度を除く、静脈内投与及び経口投与時の血漿中濃度の実測値を用いて、主要解析を2つの方法で実施した。主要解析1では、経口投与後3.25時間（静脈内投与）の直後の経口投与後3.5時間及び3.75時間の血漿中[^{14}C]グラゾプレビル濃度から逆外挿法により静脈内投与時の $C_{0\,hr}$ を算出し、主要解析2では、経口投与後3.25時間の血漿中[^{14}C]グラゾプレビル濃度を0.0435 μM Eq（用量／ヒト血漿量3 L）として解析した。これらの解析により、静脈内投与直後の濃度の上限及び下限並びに絶対バイオアベイラビリティの真の範囲を算出した。また、すべてのデータを併合して、感度解析を実施した。

【副次目的】

グラゾプレビルの経口投与と併用した[^{14}C]グラゾプレビル単回静脈内投与の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要推定】

1) [^{14}C]グラゾプレビルの静脈内投与に対するグラゾプレビル200 mg 又は25 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティを推定する。
2) [^{14}C]グラゾプレビルの静脈内投与に対するグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティを推定する。
3) グラゾプレビルを単回経口投与及び[^{14}C]グラゾプレビルを静脈内投与した際の血漿中の薬物動態データを推定する。
4) グラゾプレビルを反復経口投与及び[^{14}C]グラゾプレビルを静脈内投与した際の血漿中の薬物動態データを推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者6例（男性3例、女性3例）を対象とした非盲検、非無作為化、3期、単一群、単一施設、投与順固定試験である。第1期にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠×2）を単回経口投与、第2期にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠×2）を1日1回7日間反復経口投与、第

Confidential

3期にグラゾプレビル25 mg（25 mg 錠×1）を単回経口投与し、各投与期の規定した日（第1期及び第3期：1日目、第2期：7日目）では、グラゾプレビルの経口投与に加え、[^{14}C]グラゾプレビルを静脈内ボーラス投与した。

用法・用量／製剤番号

[^{14}C]グラゾプレビルの原薬（API）が実施医療機関に提供され、[redacted]と混合し静脈注射用液に調製された。シンチレーション計測を用い、投与前に1 mL に含まれる放射能を測定し、各投与後にシリンジ及び投与セット内に残った放射能を測定した。実際の放射能投与量は[^{14}C]グラゾプレビル100 µg 中に97.53 nCi であった。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.2-1]に示す。

表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（MK-5172-040 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	25 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤

治験薬	力価	バッチ番号	剤形
[^{14}C]グラゾプレビル API†	8.16 g	[redacted]	粉末

API：原薬
†　　API として提供

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、第1期及び第3期の1日目の経口投与前及び投与後96時間までの規定した時点、第2期の1日目及び4～7日目の経口投与前並びに7日目の投与後96時間までの規定した時点で採取した。また、[^{14}C]グラゾプレビル濃度測定用検体を、各投与期の[^{14}C]グラゾプレビルの静脈内投与前［グラゾプレビル経口投与後3.1667時間（3時間10分）］及び経口投与後96時間までの規定した時点で採取した。血漿中グラゾプレビルの薬物動態について $AUC_{0\text{-}\infty,\,PO}$（単回投与）、F、$AUC_{0\text{-}24\,hr,\,PO}$（200 mg の単回及び反復投与）、$C_{max,\,PO}$、$C_{24\,hr,\,PO}$、$T_{max,\,PO}$、$t_{1/2,\,PO}$、$V_d/F_{PO}$ 及び CL/F_{PO} を要約した。血漿中[^{14}C]グラゾプレビルの薬物動態について、$AUC_{0\text{-}\infty,IV}$、$C_{0\,hr,}$

Confidential

$_{IV}$（主要解析1）、$C_{24\ hr,\ IV}$、$C_{max,\ IV}$（主要解析2及び感度解析）、$T_{max,\ IV}$（感度解析）、$t_{1/2,IV}$、$V_{d,\ IV}$、$V_{dss,\ IV}$、CL_{IV} 及び MRT_{IV} を要約した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

薬物動態解析に関しては以下に示す方法を、必要に応じ、主要解析及び感度解析に適用した。

第1及び第2の主要推定：

以下のように、経口及び静脈内投与間の用量補正済み AUC の個別値の比で、投与期ごとのグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）を算出した。

第1期及び第3期（グラゾプレビル単回経口投与）

$F\ (\%) = 100 \times (AUC_{0\text{-}\infty,\ PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{0\text{-}\infty,\ IV} \times Dose_{PO})$

第2期（グラゾプレビル反復経口投与）

$F\ (\%) = 100 \times (AUC_{0\text{-}24\ hr,\ PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{0\text{-}\infty,\ IV} \times Dose_{PO})$

3つの投与期すべてのグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティの個別値を自然対数変換し、処置（200 mg 単回経口投与、200 mg 反復経口投与、25 mg 単回経口投与及び100 µg 静脈内投与）を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

対数変換した絶対バイオアベイラビリティの最小二乗平均値の90%信頼区間を処置ごとに算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、処置ごとにグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均の90%信頼区間を算出した。グラゾプレビル200 mg 反復経口投与と200 mg 単回経口投与、及び25 mg 単回経口投与と200 mg 単回経口投与の比較について、対数変換した絶対バイオアベイラビリティの最小二乗平均値の差の90%信頼区間も算出した。その後、対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、上記2つの比較の幾何平均比の90%信頼区間を得た。

第3及び第4の主要推定：

第1期及び第2期でグラゾプレビル200 mg を単回及び反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr,\ PO}$ の個々の値、第1期でグラゾプレビル200 mg 及び第3期で25 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0\text{-}\infty,\ PO}$ の個々の値、並びに3つの投与期すべての $C_{max,\ PO}$、$C_{24\ hr,\ PO}$、CL/F_{PO} 及び V_d/F_{PO} の個々の値を、絶対バイオアベイラビリティに用いたモデルと同じモデルを用いて解析した。処置ごとに各薬物動態パラメータの幾何平均の95%信頼区間を算出した。上記モデルにより、グラゾプレビル200 mg を単回及び反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr,\ PO}$、$C_{max,\ PO}$ 及び $C_{24\ hr,\ PO}$ の幾何平均比（反復投与／単回投与）

Confidential

の90%信頼区間を算出した。

グラゾプレビル200 mg 単回経口投与（第1期）、200 mg 反復経口投与（第2期）又は25 mg 単回経口投与（第3期）後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の[^{14}C]グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty, IV}$、$C_{max, IV}$（感度解析のみ）、$C_{0\ hr, IV}$（主要解析1のみ）、$C_{24\ hr, IV}$、CL_{IV}、$V_{d, IV}$及び$V_{dss, IV}$の個別値を、絶対バイオアベイラビリティと同じモデルを用いて解析した。処置（投与期）ごとに各薬物動態パラメータの幾何平均の95%信頼区間を算出した。上記モデルに基づき、CL_{IV}、$V_{d, IV}$及び$V_{dss, IV}$の幾何平均比（200 mg 反復経口投与＋100 µg 静脈内投与／200 mg 単回経口投与＋100 µg 静脈内投与、25 mg 単回経口投与＋100 µg 静脈内投与／200 mg 単回経口投与＋100 µg 静脈内投与）の90%信頼区間も算出した。

【安全性】

非日本人健康被験者にグラゾプレビル25 mg 及び200 mg を単回経口投与、200 mg を反復経口投与並びに[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性に関する臨床評価を実施した。副作用について処置ごとに要約した。有害事象発現例数（臨床症状及び臨床検査値）について、処置ごとに要約し、一覧に示した。治験薬投与下で発現した有害事象発現例数及び発現率を示した。バイタルサイン及び臨床検査の安全性パラメータの要約統計量を示した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-2]に示す。

表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-040 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	6 3（18～33歳） 3（18～41歳）
完了	6
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期）、200 mg を反復経口投与（第2期）及び25 mg を単回経口投与（第3期）並びに第1期及び第3期の1日目及び第2期の7日目の経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の要約統計量を主要解析1及び2について、それぞ

Confidential

れ[表 2.7.6.2.2-3]及び[表 2.7.6.2.2-4]に示す。主要解析1及び2で、[^{14}C]グラゾプレビル100 µg 単回静脈内投与との比較に基づいて得られた絶対バイオアベイラビリティの幾何平均（90%信頼区間）は、グラゾプレビル200 mg 単回経口投与時でそれぞれ、27.3%（21.7%, 34.4%）及び14.9%（11.7%, 18.9%）、グラゾプレビル200 mg 反復経口投与時で38.3%（25.6%, 57.3%）及び21.4%（13.4%, 34.1%）、グラゾプレビル25 mg 単回経口投与時で17.0%（13.5%, 21.4%）及び9.58%（7.37%, 12.5%）であった。感度解析の結果、[^{14}C]グラゾプレビル100 µg 単回静脈内投与とグラゾプレビル200 mg 単回経口投与、200 mg 反復経口投与及び25 mg 単回経口投与を比較した際の絶対バイオアベイラビリティの幾何平均（90%信頼区間）は、それぞれ23.4%（15.2%, 36.0%）、39.6%（26.0%, 60.2%）及び17.5%（13.0%, 23.6%）であった。第2期及び第3期では、感度解析で算出した絶対バイオアベイラビリティの幾何平均が、主要解析で得られた絶対バイオアベイラビリティの幾何平均範囲の上限を上回った。主要解析1では、逆外挿法によって得られた静脈内投与直後（経口投与後3.25時間）の血漿中[^{14}C]グラゾプレビル濃度を用いて算出した曝露量及び絶対バイオアベイラビリティに基づき幾何平均を算出したのに対し、感度解析（3.25時間の実測データを含む）では、3.25時間の血漿中[^{14}C]グラゾプレビル濃度が定量限界未満となった被験者で、感度解析を通して静脈内投与時の曝露量が低く、主要解析1よりも感度解析の絶対バイオアベイラビリティ推定値が高くなったと考えられる。この影響は、第2期及び第3期で最も顕著であり、第1期では被験者2例の3.25時間の血漿中[^{14}C]グラゾプレビル濃度が高かった（>30 nM Eq）ため、低曝露量の被験者の影響が相殺されたと推察される。以上のことから、グラゾプレビル25 mg から200 mg への用量増加に伴い、グラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティは増加すると考えられた。また、グラゾプレビル200 mg 単回経口投与と比べ、200 mg 反復経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティは高いと考えられた。

Confidential

表 2.7.6.2.2-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg を単回経口投与（第 1 期）、200 mg を反復経口投与（第 2 期）又は 25 mg を単回経口投与（第 3 期）並びに第 1 期及び第 3 期の 1 日目及び第 2 期の 7 日目の経口投与後 3.25 時間に[^{14}C]グラゾプレビル 100 μg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の要約統計量

（主要解析 1、MK-5172-040 試験）

薬物動態パラメータ	200 mg 単回経口投与			200 mg 反復経口投与			25 mg 単回経口投与		
	N	GM	90%CI	N	GM	90%CI	N	GM	90%CI
F (%)[†,‡]	6	27.3	(21.7, 34.4)	6	38.3	(25.6, 57.3)	6	17.0	(13.5, 21.4)

薬物動態パラメータの比較	200 mg 反復経口投与／200 mg 単回経口投与			25 mg 単回経口投与／200 mg 単回経口投与		
	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV[§]	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV[§]
F (%)の比較[†,‡]	1.40	(1.07, 1.85)	23.702	0.62	(0.58, 0.66)	5.206

F：絶対バイオアベイラビリティ、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
経口投与時の薬物動態パラメータ：投与後3.25時間の検体は算出から除いた。
静脈内投与時の薬物動態パラメータ：静脈投与前及び経口投与後3.25時間の検体は算出から除き、経口投与後3.25時間の血漿中濃度は逆外挿法により算出した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ F（%）の個別値は、200 mg 及び25 mg 単回経口投与については$100 \times (AUC_{0\text{-}\infty,\,PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{0\text{-}\infty,\,IV} \times Dose_{PO})$、200 mg 反復経口投与については、$100 \times (AUC_{0\text{-}24\,hr,\,PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{0\text{-}\infty,\,IV} \times Dose_{PO})$で算出した。
§ Pseudo 被験者内%CV= $100\times Sqrt[(\sigma_a^2 + \sigma_b^2 - 2\sigma_{ab})/2]$。$\sigma_a^2$及び σ_b^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{ab}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Confidential

表 2.7.6.2.2-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg を単回経口投与（第 1 期）、200 mg を反復経口投与（第 2 期）又は 25 mg を単回経口投与（第 3 期）並びに第 1 期及び第 3 期の 1 日目及び第 2 期の 7 日目の経口投与後 3.25 時間に[^{14}C]グラゾプレビル 100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の要約統計量

（主要解析 2、MK-5172-040 試験）

薬物動態パラメータ	200 mg 単回経口投与			200 mg 反復経口投与			25 mg 単回経口投与		
	N	GM	90%CI	N	GM	90%CI	N	GM	90%CI
F (%)[†,‡]	6	14.9	(11.7, 18.9)	6	21.4	(13.4, 34.1)	6	9.58	(7.37, 12.5)

薬物動態パラメータの比較	200 mg 反復経口投与／200 mg 単回経口投与			25 mg 単回経口投与／200 mg 単回経口投与		
	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV[§]	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV[§]
F (%)の比較[†‡,]	1.44	(1.06, 1.96)	26.543	0.64	(0.58, 0.72)	9.650

F：絶対バイオアベイラビリティ、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
経口投与時の薬物動態パラメータ：投与後3.25時間の検体は算出から除いた。
静脈内投与時の薬物動態パラメータ：すべての投与期の全被験者の経口投与後3.25時間の血漿中濃度を0.0435 µM Eq とみなし、静脈投与前及び経口投与後3.25時間の検体は算出から除いた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ F (%) の個別値は、200 mg 及び25 mg 単回経口投与については$100 \times (AUC_{0-\infty, PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{0-\infty, IV} \times Dose_{PO})$、200 mg 反復経口投与については、$100 \times (AUC_{0-24\ hr, PO} \times Dose_{IV}) / (AUC_{0-\infty, IV} \times Dose_{PO})$で算出した。
§ Pseudo 被験者内%CV= $100 \times Sqrt[(\sigma_a^2 + \sigma_b^2 - 2\sigma_{ab})/2]$。$\sigma_a^2$及び$\sigma_b^2$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{ab}$は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期）、200 mg を反復経口投与（第2期）又は25 mg を単回経口投与（第3期）並びに第1期及び第3期の1日目及び第2期の7日目の経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.2-5]に示す。経口投与時のグラゾプレビルの CL は、25 mg から200 mg への用量の増加により相対的に変動せず、また、200 mg の単回経口投与と反復経口投与間でも変わらなかった。V_dは、25 mg から200 mg への用量の増加に伴い減少した。

Confidential

表 2.7.6.2.2-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg を単回経口投与（第 1 期）、200 mg を反復経口投与（第 2 期）又は 25 mg を単回経口投与（第 3 期）並びに第 1 期及び第 3 期の 1 日目及び第 2 期の 7 日目の経口投与後 3.25 時間に[^{14}C]グラゾプレビル 100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（主要解析、MK-5172-040 試験）

薬物動態パラメータ	200 mg 単回経口投与			200 mg 反復経口投与			25 mg 単回経口投与		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI
$AUC_{0-\infty}$† (µM·hr)	6	1.72	(1.17, 2.51)	-	-	-	6	0.138	(0.0882, 0.215)
$AUC_{0-24\ hr}$† (µM·hr)	6	1.30	(0.868, 1.95)	6	2.55	(1.23, 5.30)	-	-	-
C_{max}† (µM)	6	0.252	(0.148, 0.428)	6	0.712	(0.306, 1.66)	6	0.00528	(0.00258, 0.0108)
$C_{24\ hr}$† (nM)	6	11.0	(7.33, 16.6)	6	12.8	(7.40, 22.2)	6	1.25	(0.849, 1.85)
CL/F† (L/hr)	6	152	(104, 222)	6	102	(49.2, 212)	6	237	(151, 370)
V_d/F† (L)	6	7020	(4180, 11800)	6	4140	(1900, 9050)	6	17300	(11700, 25500)
T_{max}‡ (hr)	6	3.37	(2.00, 5.00)	6	2.50	(2.00, 3.75)	6	1.75	(1.00, 3.50)
$t_{1/2}$‡ (hr)	6	32.05	(26.11)	6	28.10	(25.95)	6	50.61	(19.75)

薬物動態パラメータの比較	200 mg 反復経口投与／200 mg 単回経口投与		
	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内%CV§
$AUC_{0-24\ hr}$†	1.96	(1.30, 2.96)	35.443
C_{max}†	2.83	(1.50, 5.33)	54.458
$C_{24\ hr}$†	1.16	(0.98, 1.38)	14.543

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
経口投与時の薬物動態パラメータ：投与後3.25時間の検体は算出から除いた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ T_{max}：中央値（最小値、最小値）、$t_{1/2}$：幾何平均及び CV（%）
§ Pseudo 被験者内%CV= $100\times Sqrt[(\sigma_a^2+\sigma_b^2-2\sigma_{ab})/2]$。$\sigma_a^2$及び σ_b^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{ab}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

非日本人健康被験者に第1期及び第3期の1日目のグラゾプレビル200 mg 及び25 mg 単回経口投与並びに第2期の7日目のグラゾプレビル200 mg 反復経口投与後3.25時間に[^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の[^{14}C]グラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を主要解析1及び2について、それぞれ[表 2.7.6.2.2-6]及び[表 2.7.6.2.2-7]に示す。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty,\ IV}$、$C_{0\ hr,\ IV}$（主要解析1）、$C_{24\ hr,\ IV}$及び CL_{IV}の値は、3投与期すべてにわたり類似していた。[表 2.7.6.2.2-6]及び[表 2.7.6.2.2-7]に示すように、$t_{1/2}$の実測値の幾何平均は第1期及び第2期で類似していたが、第3期では延長した。$V_{d,\ IV}$及び $V_{dss,\ IV}$の値も、第1期及び第2期で類似していたが、第3期では増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.2-6　非日本人健康被験者に第 1 期及び第 3 期の 1 日目のグラゾプレビル 200 mg 及び 25 mg 単回経口投与並びに第 2 期の 7 日目のグラゾプレビル 200 mg 反復経口投与後 3.25 時間に[^{14}C]グラゾプレビル 100 μg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の[^{14}C]グラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（主要解析 1、MK-5172-040 試験）

薬物動態パラメータ	[^{14}C]グラゾプレビル100 μg 静脈内投与（第1期）			[^{14}C]グラゾプレビル100 μg 静脈内投与（第2期）			[^{14}C]グラゾプレビル100 μg 静脈内投与（第3期）		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr Eq)	6	0.00315	(0.00251, 0.00394)	6	0.00333	(0.00250, 0.00444)	6	0.00325	(0.00236, 0.00447)
$C_{0\ hr}$†‖ (μM Eq)	6	0.00312	(0.00194, 0.00500)	6	0.00319	(0.00217, 0.00469)	6	0.00284	(0.00156, 0.00516)
$C_{24\ hr}$†‖ (nM Eq)	6	0.0207	(0.0153, 0.0281)	6	0.0200	(0.0148, 0.0271)	6	0.0182	(0.0129, 0.0256)
CL† (L/hr)	6	41.5	(33.1, 51.9)	6	39.2	(29.4, 52.2)	6	40.1	(29.2, 55.2)
V_d† (L)	6	1330	(1090, 1630)	6	1440	(944, 2210)	6	3560	(2480, 5100)
V_{dss}† (L)	6	565	(397, 803)	6	567	(387, 831)	6	2120	(1450, 3100)
$t_{1/2}$‡ (hr)	6	22.25	(37.07)	6	25.56	(38.54)	6	61.41	(19.64)

薬物動態パラメータの比較	第2期／第1期			第3期／第1期		
	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内%CV§	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内%CV§
CL†	0.95	(0.85, 1.05)	9.248	0.97	(0.83, 1.13)	13.264
V_d†	1.09	(0.68, 1.74)	40.722	2.67	(1.78, 4.02)	35.177
V_{dss}†	1.00	(0.57, 1.78)	49.328	3.75	(2.35, 5.99)	40.173

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
静脈内投与時の薬物動態パラメータ：静脈投与前及び経口投与後3.25時間の検体は算出から除き、経口投与後3.25時間の血漿中濃度は逆外挿法により算出した。
モル等量の単位は、加速器質量分析法（[^{14}C]グラゾプレビル濃度を測定し、比放射能を用いてモル等量濃度に変換）を用いた血漿中グラゾプレビル濃度の測定に基づいている。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均及び CV（%）
§ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ_a^2+ σ_b^2 - 2σ_{ab})/2]。σ_a^2及び σ_b^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{ab}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‖ $C_{0\ hr}$：逆外挿法を用いて静脈内投与開始時点（経口投与後3.25時間の時点）に基づいて算出した。$C_{24\ hr}$：経口投与開始時点（経口投与後3.25時間＝静脈内投与0時間）に基づいて算出した。

Confidential

表 2.7.6.2.2-7　非日本人健康被験者に第 1 期及び第 3 期の 1 日目のグラゾプレビル 200 mg 及び 25 mg 単回経口投与並びに第 2 期の 7 日目のグラゾプレビル 200 mg 反復経口投与後 3.25 時間に[^{14}C]グラゾプレビル 100 μg（100 nCi）を単回静脈内投与した際の[^{14}C]グラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（主要解析 2、MK-5172-040 試験）

薬物動態パラメータ	[^{14}C]グラゾプレビル100 μg 静脈内投与（第1期）			[^{14}C]グラゾプレビル100 μg 静脈内投与（第2期）			[^{14}C]グラゾプレビル100 μg 静脈内投与（第3期）		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr Eq)	6	0.00578	(0.00490, 0.00680)	6	0.00596	(0.00503, 0.00707)	6	0.00575	(0.00474, 0.00698)
$C_{24\ hr}$†‖ (nM Eq)	6	0.0207	(0.0153, 0.0281)	6	0.0200	(0.0148, 0.0271)	6	0.0182	(0.0129, 0.0256)
CL† (L/hr)	6	22.6	(19.2, 26.6)	6	21.9	(18.4, 25.9)	6	22.7	(18.7, 27.5)
V_d† (L)	6	724	(561, 936)	6	806	(545, 1190)	6	2010	(1540, 2620)
V_{dss}† (L)	6	168	(107, 263)	6	177	(131, 239)	6	677	(518, 884)
$t_{1/2}$‡ (hr)	6	22.25	(37.07)	6	25.56	(38.54)	6	61.41	(19.64)

薬物動態パラメータの比較	第2期／第1期			第3期／第1期		
	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内%CV§	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内%CV§
CL†	0.97	(0.89, 1.05)	7.137	1.00	(0.91, 1.11)	8.595
V_d†	1.11	(0.71, 1.74)	38.423	2.77	(1.93, 3.99)	31.225
V_{dss}†	1.05	(0.63, 1.77)	44.614	4.03	(2.73, 5.93)	33.272

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
すべての投与期の全被験者の $C_{0\ hr,\ IV}$（静脈内投与開始時点に基づいて算出、$C_{max,\ IV}$ と等しい）は、0.0435 μM Eq、$T_{max,\ IV}$ は3.25時間（経口投与開始時点に基づく）であった。
静脈内投与時の薬物動態パラメータ：すべての投与期の全被験者の経口投与後3.25時間の血漿中濃度を0.0435 μM とみなし、静脈投与前及び経口投与後3.25時間の検体は算出から除いた。
モル等量の単位は、加速器質量分析法（[^{14}C]グラゾプレビル濃度を測定し、比放射能を用いてモル等量濃度に変換）を用いた血漿中グラゾプレビル濃度の測定に基づいている。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均及び CV（%）
§ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ_a^2+ σ_b^2 - 2σ_{ab})/2]。σ_a^2及び σ_b^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{ab} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‖ 経口投与開始時点（経口投与後3.25時間＝静脈内投与0時間）に基づいて算出した。

Confidential

2.7.6.2.2.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回及び反復経口投与と[^{14}C]グラゾプレビル単回静脈内投与を併用した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な臨床症状の有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者4例（67%）に合計9件の有害事象が報告され、そのうち軽度の皮膚異常臭1件が治験責任（担当）医師により副作用と判定された。それ以外の有害事象はいずれも治験薬との因果関係はないと判定された。1件の有害事象（月経困難症）が中等度と判定されたが、その他の有害事象はいずれも軽度であった。最も頻度が高かった有害事象は、頭痛及び上気道感染であった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.2.5　結論

1) [^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）の静脈内投与と比較した、グラゾプレビル25 mg 及び200 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均は、それぞれ9.58%～17.0%及び14.9%～27.3%であった。
2) [^{14}C]グラゾプレビル100 µg（100 nCi）の静脈内投与と比較した、グラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均は、21.4%～38.3%であった。
3) グラゾプレビルを経口投与した際の CL は、25 mg から200 mg への用量増加及び200 mg の反復投与に伴い相対的に変動しなかった。また、グラゾプレビルを経口投与した際の CL は静脈内投与した際の実測値と同程度であった。
4) グラゾプレビル25 mg から200 mg への用量増加に伴い、V_d は減少した。グラゾプレビル200 mg を反復経口投与した際の V_d は、グラゾプレビル200 mg を単回投与した際と類似していた。
5) グラゾプレビル200 mg を単回及び反復経口投与した際の $t_{1/2}$は類似していた（幾何平均はそれぞれ32.05時間及び28.10時間）が、グラゾプレビル25 mg を単回経口投与した際の $t_{1/2}$ は、これらより長かった（幾何平均50.61時間）。グラゾプレビルの $t_{1/2}$は用量増加に伴い短縮したが、200 mg では投与用法（単回及び反復）による変動はなかった。
6) 非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回及び反復経口投与と[^{14}C]グラゾプレビル単回静脈内投与を併用した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.3　非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aの食事の影響試験（MK-5172-069試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.3: 5172P069]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aを投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験／MK-5172-069

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年4月12日～2014年5月19日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

2期の投与期のうち、一方の投与期では、10時間以上絶食し、標準的高脂肪高カロリー朝食を摂取開始後30分でグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg配合剤（MK-5172A）FDC2製剤を単回投与した（処置A）。もう一方の投与期では、10.5時間以上絶食後MK-5172A FDC2製剤を単回投与した（処置B）。各投与期の投与前及び投与後96時間までの各時点で血液検体を採取した。投与の少なくとも10.5時間前から投与後24時間時点の検体採取後まで被験者を実施医療機関に滞在させ、投与後48、72及び96時間に血液検体採取のために来所させた。各投与期の1日目の投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

目的

MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価する。

仮説／推定

高脂肪食摂取後にMK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を推定し、空腹時投与時の値と比較する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者26例を対象とした、非盲検、無作為化、2処置、2投与順序、2期クロスオーバー、単回投与試験である。2期の投与期のうち、一方の投与期では、10時間以上絶食し、標準的高脂肪高カロリー朝食を摂取開始後30分で MK-5172A FDC2製剤を単回投与した（処置 A）。もう一方の投与期では、10.5時間以上絶食後 MK-5172A FDC2製剤を単回投与した（処置 B）。2処置、2投与順序、2期クロスオーバーによる割付表に従い投与順序が決定された。

各投与期において、投与の少なくとも10.5時間前から24時間時点の検体採取後まで被験者を実施医療機関に滞在させ、投与後48、72及び96時間に血液検体採取のために来所させた。各投与期の1日目の投与の間には10日間の休薬期間を設けた。

グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度測定用検体を各投与期の投与前及び投与後96時間までの間隔で採取した。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度はバリデートされた解析方法を用いて測定された。

MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価するため、統計解析を実施した。

臨床検査、身体所見、ECG、バイタルサイン及び有害事象の評価に基づき安全性を検討した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.3-1]に示す。

表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（MK-5172-069 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル／エルバスビル	100 mg / 50 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上48歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

各投与期で、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度測定用検体を治験薬投与前90分以内又は朝食前（処置 A）、治験薬投与後0.5、1、1.5、2、3、3.5、4、6、12、16、24、48*、72*及び96*時間の15回採取した（*来所時に採取）。解析データを用い、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、T_{max}、K_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。AUC_{0-t}の t は、最終測定可能濃度が記録された時点を指す。すべての薬物動態及び統計解析には、Statistical Analysis System（SAS）Version 9.3を用いた。

Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

各処置のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ 並びにエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{2\ hr}$ の値を自然対数変換し、2期クロスオーバーデザインに適した線形混合効果モデルを用いて解析した。本モデルでは、食事の有無及び投与期を固定効果とした。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

対数変換したグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ 並びにエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{2\ hr}$ の平均値の差（食後-空腹時）の最小二乗平均及び両側90%信頼区間を、平均二乗誤差及び t-分布を用いて上記モデルに基づき求めた。その後、対数尺度上の平均値の差及び信頼限界値を逆変換し、グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ 並びにエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{2\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）の信頼区間を得た。モデルによる推定値を逆変換して求めた幾何平均及びその95%信頼区間も示した。

対数変換した薬物動態パラメータの pseudo 被験者内変動係数（%）を以下の計算式により算出した。

$$100\times\mathrm{Sqrt}((\hat{\sigma}_1^2+\hat{\sigma}_2^2-2\hat{\sigma}_{12})/2)$$

$\hat{\sigma}_1^2$及び$\hat{\sigma}_2^2$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\hat{\sigma}_{12}$は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-069 試験）

組入数：合計（年齢の範囲） 　男性 　女性	26 23（20～41歳） 3（24～45歳）
完了	25
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 被験者番号21の被験者は、第1期（処置 A）の24時間時点の採血後に治験参加の同意を撤回した。	

2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-3]及び[表 2.7.6.2.3-4]に示す。

MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）（90%信頼区間）は、それぞれ1.54（1.34, 1.76）、1.91（1.67, 2.18）、2.83（2.16, 3.72）及び1.65（1.47, 1.85）であった。食後及び空腹時投与の $C_{2\ hr}$ の中央値は、それぞれ46.9 nM 及び18.8 nM であった。食後及び空腹時投与の T_{max} の中央値は、それぞれ2.0時間及び3.0時間であった。また、食後及び空腹時投与の $t_{1/2}$ の幾何平均は、それぞれ30.98時間及び35.80時間であった。AUC 及び $C_{24\ hr}$ の被験者内変動係数は21%～27%で、C_{max} の被験者内変動係数は57%と高かった。これは、個々の被験者の C_{max} の個々の値の幾何平均比（食後／空腹時）の範囲が広かった（0.524～10）ことと一貫している。

MK-5172A FDC2製剤（エルバスビル50 mg 及びグラゾプレビル100 mg）を単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{2\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）（90%信頼区間）は、それぞれ0.891（0.817, 0.971）、0.885（0.812, 0.964）、0.852（0.772, 0.941）、0.926（0.850, 1.01）及び0.518（0.353, 0.762）であった。食後及び空腹時投与の T_{max} の中央値は、それぞれ3.0時間及び3.5時間であった。また、食後及び空腹時投与の $t_{1/2}$ の幾何平均に、概して違いはなかった。AUC、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の被験者内変動係数は小さく、18%～20%の範囲であった。$C_{2\ hr}$ の被験者内変動係数は81%と大きく、$C_{2\ hr}$ の個々の値の比（食後／空腹時）の範囲が広かった（0.0139～1.87）ことと一貫している。

Confidential

表 2.7.6.2.3-3　非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2 製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約（26 例）

（MK-5172-069 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル 空腹時†			グラゾプレビル 食後‡			食後／空腹時		Pseudo 被験者内 %CV‡‡
	N‖	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	17§ ‖	548	(392, 623)	22§ ‖	742	(653, 882)	1.54	(1.34, 1.76)	21.4
AUC_{0-t} (nM·hr)	25	342	(268, 438)	25‖	657	(570, 754)	1.91	(1.67, 2.18)	27.3
C_{max} (nM)	25	30.8	(23.7, 39.8)	26	87.1	(68.2, 111)	2.83	(2.16, 3.72)	56.7
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	4.20	(3.50, 5.09)	26	6.95	(6.05, 7.99)	1.65	(1.47, 1.85)	23.3
$C_{2\ hr}$¶ (nM)	25	18.8	(2.88, 188)	26	46.9	(0.00, 134)	-	-	-
T_{max}# (hr)	25	3.00	(1.00, 6.00)	26	2.00	(1.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$†† (hr)	17§	35.80	35.6	22§ ‖	30.98	23.3	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 空腹時に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの薬物動態パラメータ
‡ 食後に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの薬物動態パラメータ
§ 数例の被験者で消失に関するデータが得られなかった。被験者番号08、14、18及び20の被験者の AUC_{0-t} / $AUC_{0-\infty}$は70%未満であった。被験者番号15（空腹時投与）、16（空腹時投与）及び21の被験者のデータセットの補正済み R^2の値は0.7未満であった。被験者番号03、04、15（食後投与）、16（食後投与）及び23の被験者のいくつかの値は治験依頼者と相談の上、薬物動態解析担当者により報告不可能と判断された。
‖ 被験者番号21の被験者は食後投与後2日目に同意を撤回した。本被験者は空腹時投与を受けず食後投与のデータは t=24時間となった。データが入手できず補正済み R^2及び AUC_{0-t} の推定値が低く、$t_{1/2}$及び $AUC_{0-\infty}$について推定できなかった。
¶ 中央値（最小値, 最大値）。被験者番号13の被験者の $C_{2\ hr}$ は定量下限値未満であったため。
# 中央値（最小値, 最大値）
†† 幾何平均及び CV（%）。100×sqrt (exp(s^2) - 1)。s^2は、対数尺度上の分散の推定値である。
‡‡ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($s_1^2 + s_2^2 - 2s_{12}$)/2)。s_1^2 及び s_2^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{12}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

表 2.7.6.2.3-4　非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2 製剤を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約（26 例）

（MK-5172-069 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル 空腹時†			エルバスビル 食後‡			食後／空腹時		Pseudo 被験者内 %CV#
	N§	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	25	2300	(2020, 2630)	25§	2060	(1800, 2350)	0.891	(0.817, 0.971)	17.8
AUC_{0-t} (nM·hr)	25	2250	(1980, 2570)	25§	2000	(1750, 2270)	0.885	(0.812, 0.964)	17.7
C_{max} (nM)	25	128	(111, 145)	26	108	(96.4, 121)	0.852	(0.772, 0.941)	20.4
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	35.2	(31.0, 39.9)	26	32.6	(28.5, 37.3)	0.926	(0.850, 1.01)	17.7
$C_{2\ hr}$ (nM)	25	92.2	(78.1, 111)	26	48.2	(32.9, 70.6)	0.518	(0.353, 0.762)	81.0
T_{max}‖ (hr)	25	3.50	(2.00, 4.00)	26	3.00	(1.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$¶ (hr)	25	17.72	12.2	25§	17.79	13.5	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 空腹時に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のエルバスビルの薬物動態パラメータ
‡ 食後に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のエルバスビルの薬物動態パラメータ
§ 被験者番号21の被験者は食後投与後2日目に同意を撤回した。本被験者は空腹時投与を受けず食後投与のデータは t=24時間となった。データが入手できず補正済み R^2及び AUC_{0-t} の推定値が低く、$t_{1/2}$及び $AUC_{0-\infty}$について推定できなかった。
‖ 中央値（最小値, 最大値）
¶ 幾何平均及び CV（%）。100×sqrt (exp(s^2) - 1)。s^2は、対数尺度上の分散の実測値である。
# Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($s_1^2 + s_2^2 - 2s_{12}$)/2)。s_1^2 及び s_2^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{12}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Confidential

2.7.6.2.3.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者26例中8例に合計14件の有害事象が報告された（処置 A : 7件、処置 B : 7件）。いずれの有害事象も軽度で、処置せず自然治癒した。11件の有害事象が、治験薬との因果関係が少なくとも「どちらともいえない」と判断された。最も頻度が高かった有害事象は傾眠（処置 A : 1例、処置 B : 1例）及び頭痛（処置 B : 2例）であった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.3.5　結論

1) 食後に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、空腹時投与と比べ、それぞれ1.5倍及び2.8倍に増加した。
2) 食後に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、空腹時投与と比べ、約10%～15%減少した。
3) 本試験において、非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.4　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の影響試験（MK-5172-072試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.4: 5172P072]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aを単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼすファモチジン及びpantoprazoleの影響を評価する試験／MK-5172-072

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年6月19日～2014年9月6日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期の1日目に、一晩絶食後、グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg配合剤（MK-5172A）を単回経口投与した。第2期において、一晩絶食後、MK-5172A投与前約10時間（-1日目の夜）及び2時間（1日目の朝）にファモチジン20 mg を単回経口投与した後、MK-5172A を単回経口投与した。第3期の1～5日目まで pantoprazole 40 mg を1日1回反復投与し、5日目に一晩絶食後、pantoprazole投与後約2時間にMK-5172Aを単回経口投与した。各投与期の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。スクリーニングから第3期の9日目までの試験期間は約6.5週間、スクリーニングから事後検査までの試験期間は約11週間であった。

目的

【主要目的】

1) 非日本人健康被験者にMK-5172Aを単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼすファモチジンの影響を評価する。
2) 非日本人健康被験者にMK-5172Aを単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼすpantoprazoleの影響を評価する。

【副次目的】

ファモチジン又はpantoprazole併用及び非併用下でMK-5172Aを単回経口投与した際の安全性

Confidential

及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要推定】

1) （推定）: ファモチジン20 mg（MK-5172A 投与前の夜及び朝に投与）及び MK-5172A を併用単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、MK-5172A 単独投与時の値と比較する。
2) （推定）: pantoprazole 40 mg の1日1回5日間投与後に MK-5172A を併用単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、MK-5172A 単独投与時の値と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者16例を対象とした、非盲検、3期、投与順固定試験である。第1期の1日目に、MK-5172A を単回経口投与した。第1期の投与と第2期の初回投与の間には、少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

第2期の1日目の MK-5172A 投与前約10時間（-1日目の夜）及び2時間（1日目の朝）にファモチジン20 mg を単回経口投与した。第2期の最終投与と第3期の初回投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

第3期に、pantoprazole 40 mg を1日1回5日間反復経口投与した後、5日目の pantoprazole 投与後約2時間に MK-5172A を単回経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.4-1]に示す。

表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（MK-5172-072 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
MK-5172A（グラゾプレビル／エルバスビル）	100 mg / 50 mg	[redacted]	錠剤
ファモチジン（[redacted]）†	20 mg	NA	錠剤
Pantoprazole Sodium（[redacted]）‡	40 mg	NA	錠剤

NA：該当なし
† ファモチジン（[redacted]）（[redacted]の製品）のロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ Pantoprazole Sodium（[redacted]）（[redacted]の製品）のロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

Confidential

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中グラゾプレビル及びエルバスビル濃度測定用検体を、各投与期の MK-5172A 投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。各処置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（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

主要目的を検討するため、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{2\ hr}$ の値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。2つの比較の対数変換後の最小二乗平均値の差（MK-5172A +ファモチジン-MK-5172A 単独又は MK-5172A +pantoprazole-MK-5172A 単独）の両側90%信頼区間を算出した。これらの差及び信頼区間を逆変換し、幾何平均比の推定値を得た。最小二乗平均値及び95%信頼区間を逆変換して、元の尺度上の母集団の幾何平均及び95%信頼区間の推定値を算出した。

【安全性】

有害事象発現例数を要約し、処置ごとに一覧に示した。また副作用の発現例数についても処置ごとに要約した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動は認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.4-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-072 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	16 8（23～52歳） 8（19～55歳）
完了	12
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	4 2† 0 2‡

† 被験者1例は性器腫脹及び会陰痛、他の1例は心室性期外収縮の有害事象により試験を中止した。
‡ 被験者1例は治験実施計画書の逸脱により試験を中止し、他の1例は同意を撤回した。

2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にファモチジン20 mg 併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-3]及び[表 2.7.6.2.4-4]に示す。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（MK-5172A+ファモチジン／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.10（0.95, 1.28）及び1.05（0.92, 1.18）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ と類似していた。グラゾプレビル及びエルバスビルの C_{max} の幾何平均比（MK-5172A +ファモチジン／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ0.89（0.71, 1.11）及び1.11（0.98, 1.26）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+ファモチジン／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.12（0.97, 1.30）及び1.03（0.91, 1.17）であった。MK-5172A とファモチジン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は、MK-5172A 単独投与時と類似していた。$C_{2\ hr}$ についても、それぞれ1.24（0.97, 1.60）及び0.97（0.81, 1.16）で、類似した結果が得られた。

ファモチジン併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの T_{max} の中央値は、1.50時間及び2.00時間であった。グラゾプレビルの $t_{1/2}$の幾何平均も両処置間で類似しており、MK-5172A 単独投与時で33.80時間、ファモチジン併用時で35.47時間であった。ファモチジン併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの T_{max} の中央値はいずれも3.50時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$の幾何平均は両処置間で類似しており、MK-5172A 単独投与時で19.27時間、ファモチジン併用時で18.48時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.4-3 非日本人健康被験者にファモチジン 20 mg 併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072 試験）

グラゾプレビルの薬物動態パラメータ	MK-5172A 単独			MK-5172A＋ファモチジン			MK-5172A＋ファモチジン／MK-5172A 単独		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	16	0.573	(0.465, 0.707)	14	0.633	(0.545, 0.735)	1.10	(0.95, 1.28)	23.104
AUC_{0-last}‡ (μM·hr)	16	0.477	(0.382, 0.596)	14	0.519	(0.431, 0.625)	1.09	(0.93, 1.28)	24.681
C_{max}‡ (nM)	16	39.4	(28.8, 54.0)	14	35.0	(28.6, 42.8)	0.89	(0.71, 1.11)	34.392
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	16	6.00	(4.86, 7.40)	14	6.72	(5.50, 8.21)	1.12	(0.97, 1.30)	22.525
$C_{2\ hr}$‡ (nM)	16	21.9	(16.1, 29.7)	14	27.2	(21.3, 34.7)	1.24	(0.97, 1.60)	39.062
T_{max}§ (hr)	16	1.50	(1.00, 12.00)	14	2.00	(1.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	33.80	35.41	14	35.47	32.09	-	-	-

MK-5172A 単独：MK-5172A 1錠を単回経口投与
MK-5172A＋ファモチジン：1日目の MK-5172A 1錠単回経口投与前10時間（-1日目）及び2時間（1日目）にファモチジン20 mg 錠1錠を単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI:信頼区間、CV：変動係数
† Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2)。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者2例が第2期の-1日目に試験を中止したため、これら2例の MK-5172A＋ファモチジンのデータはない。

表 2.7.6.2.4-4 非日本人健康被験者にファモチジン 20 mg 併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072 試験）

エルバスビルの薬物動態パラメータ	MK-5172A 単独			MK-5172A＋ファモチジン			MK-5172A＋ファモチジン／MK-5172A 単独		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	16	2.75	(2.38, 3.19)	14	2.88	(2.44, 3.41)	1.05	(0.92, 1.18)	18.627
AUC_{0-last}‡ (μM·hr)	16	2.67	(2.32, 3.08)	14	2.80	(2.37, 3.31)	1.05	(0.92, 1.19)	18.776
C_{max}‡ (μM)	16	0.140	(0.124, 0.158)	14	0.156	(0.131, 0.185)	1.11	(0.98, 1.26)	19.265
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	16	42.6	(37.0, 49.0)	14	43.9	(37.1, 51.9)	1.03	(0.91, 1.17)	19.190
$C_{2\ hr}$‡ (nM)	16	105	(86.4, 126)	14	101	(82.1, 125)	0.97	(0.81, 1.16)	27.127
T_{max}§ (hr)	16	3.50	(3.00, 4.00)	14	3.50	(3.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	19.27	10.85	14	18.48	15.17	-	-	-

MK-5172A 単独：MK-5172A 1錠を単回経口投与
MK-5172A＋ファモチジン：1日目の MK-5172A 1錠単回経口投与前10時間（-1日目）及び2時間（1日目）にファモチジン20 mg 錠1錠を単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI:信頼区間、CV：変動係数
† Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2)。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者2例が第2期の-1日目に試験を中止したため、これら2例の MK-5172A＋ファモチジンのデータはない。

Confidential

非日本人健康被験者に pantoprazole 反復投与併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-5]及び[表 2.7.6.2.4-6]に示す。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（MK-5172A+pantoprazole／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.12（0.96, 1.30）及び1.05（0.93, 1.18）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ と類似していた。グラゾプレビル及びエルバスビルの C_{max} の幾何平均比（MK-5172A+pantoprazole／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.10（0.89, 1.37）及び1.02（0.92, 1.14）であった。グラゾプレビル及びエルバスビルの $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+pantoprazole／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.17（1.02, 1.34）及び1.03（0.92, 1.17）であった。MK-5172A と pantoprazole 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は、MK-5172A 単独投与時と類似していた。$C_{2\ hr}$ についても、それぞれ1.33（0.94, 1.87）及び1.07（0.88, 1.31）で、類似した結果が得られた。

pantoprazole 併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの T_{max} の中央値は、いずれも1.50時間であった。グラゾプレビルの $t_{1/2}$ の幾何平均も両処置間で類似しており、MK-5172A 単独投与時で33.80時間、pantoprazole 併用時で30.95時間であった。pantoprazole 併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの T_{max} の中央値はいずれも3.50時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$ の幾何平均は両処置間で類似しており、MK-5172A 単独投与時で19.27時間、pantoprazole 併用時で18.74時間であった。

表 2.7.6.2.4-5 非日本人健康被験者に pantoprazole 反復投与併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072 試験）

グラゾプレビルの薬物動態パラメータ	MK-5172A 単独			MK-5172A + pantoprazole			MK-5172A +pantoprazole／MK-5172A 単独		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	16	0.573	(0.465, 0.707)	12	0.640	(0.534, 0.767)	1.12	(0.96, 1.30)	21.926
$AUC_{0\text{-last}}$‡ (μM·hr)	16	0.477	(0.382, 0.596)	12	0.561	(0.459, 0.686)	1.18	(1.00, 1.38)	23.819
C_{max}‡ (nM)	16	39.4	(28.8, 54.0)	12	43.5	(32.7, 57.9)	1.10	(0.89, 1.37)	31.511
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	16	6.00	(4.86, 7.40)	12	7.02	(5.83, 8.45)	1.17	(1.02, 1.34)	19.558
$C_{2\ hr}$‡ (nM)	16	21.9	(16.1, 29.7)	12	29.0	(18.9, 44.4)	1.33	(0.94, 1.87)	49.159
T_{max}§ (hr)	16	1.50	(1.00, 12.00)	12	1.50	(1.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	33.80	35.41	12	30.95	32.45	-	-	-

MK-5172A 単独：MK-5172A 1錠を単回経口投与
MK-5172A +pantoprazole：1～5日目に pantoprazole 40 mg 錠1錠を1日1回反復投与し、5日目の pantoprazole 投与後約2時間に MK-5172A 1錠を単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† Pseudo 被験者内%CV= $100\times Sqrt((\sigma_A^2+\sigma_B^2-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者2例が第2期の-1日目に、1例が第2期と第3期の間に試験を中止し、1例が第3期の1日目に同意を撤回したため、これらの被験者の MK-5172A +pantoprazole のデータはない。

Confidential

表 2.7.6.2.4-6　非日本人健康被験者に pantoprazole 反復投与併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-072 試験）

エルバスビルの薬物動態パラメータ	MK-5172A 単独			MK-5172A + pantoprazole			MK-5172A +pantoprazole／MK-5172A 単独		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	16	2.75	(2.38, 3.19)	12	2.88	(2.42, 3.42)	1.05	(0.93, 1.18)	16.468
$AUC_{0\text{-}last}$‡ (μM·hr)	16	2.67	(2.32, 3.08)	12	2.80	(2.36, 3.31)	1.05	(0.93, 1.18)	16.308
C_{max}‡ (μM)	16	0.140	(0.124, 0.158)	12	0.143	(0.122, 0.169)	1.02	(0.92, 1.14)	15.405
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	16	42.6	(37.0, 49.0)	12	44.0	(37.3, 52.0)	1.03	(0.92, 1.17)	16.793
$C_{2\ hr}$‡ (nM)	16	105	(86.4, 126)	12	112	(88.5, 143)	1.07	(0.88, 1.31)	27.929
T_{max}§ (hr)	16	3.50	(3.00, 4.00)	12	3.50	(3.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	19.27	10.85	12	18.74	12.79	-	-	-

MK-5172A 単独：MK-5172A 1錠を単回経口投与
MK-5172A +pantoprazole：1～5日目に pantoprazole 40 mg 錠1錠を1日1回反復投与し、5日目の pantoprazole 投与後約2時間に MK-5172A 1錠を単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2)。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者2例が第2期の-1日目に、1例が第2期と第3期の間に試験を中止し、1例が第3期の1日目に同意を撤回したため、これらの被験者の MK-5172A +pantoprazole のデータはない。

2.7.6.2.4.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にファモチジン又は pantoprazole 併用及び非併用下で MK-5172A を投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されなかった。被験者2例が治験薬と因果関係のない有害事象（1例は性器腫脹及び会陰痛、もう1例は心室性期外収縮）により試験を中止した。被験者6例（37.5%）に合計25件の有害事象が報告され、そのうち5件が副作用と判断された。副作用は、頭痛及び悪心（それぞれ2例、12.5%）であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度で、試験完了までにほとんどが回復した。頻度が高かった有害事象は頭痛及び悪心（それぞれ2例、12.5%）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.4.5　結論

1) MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態は、ファモチジン併用投与により臨床的に意味のある影響を受けなかった。
2) MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態は、pantoprazole 反復投与の併用により臨床的に意味のある影響を受けなかった。
3) 非日本人健康被験者にファモチジン又は pantoprazole 併用及び非併用下で MK-5172A を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.5　日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの食事の影響試験（MK-5172-078試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.5: 5172P078]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する単回投与試験／MK-5172-078

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（日本）

治験期間

2015年5月7日～2015年6月11日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を空腹時（処置 A）又は標準的和朝食摂取後（処置 B）に併用単回経口投与した。

目的

【主要目的】

日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際、標準的和朝食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する。

仮説／推定

【主要仮説】

日本人健康被験者に空腹時又は標準的和朝食摂取後にグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際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（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）を推定する。

試験デザイン

本試験は、20～45歳の日本人健康被験者30例にグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際の標準的和朝食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

Confidential

する、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験である。グラゾプレビル100 mg（50 mg 錠2錠）及びエルバスビル50 mg（50 mg 錠1錠）を空腹時（処置 A）又は標準的和朝食摂取後（処置 B）に併用単回経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.5-1]に示す。

表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（MK-5172-078 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	50 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}以下で、20歳以上45歳以下の日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

空腹時又は標準的和朝食摂取後にグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ 等）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の値を対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。グラゾプレビル及びエルバスビルに及ぼす食事の影響を評価するため、空腹時及び食後に投与した用量のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}

Confidential

の最小二乗平均から計算した幾何平均比（食後／空腹時）の90%信頼区間を算出した。

【安全性】

臨床検査値及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.5-2]に示す。

表 2.7.6.2.5-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-078 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	30 20（20～44歳） 10（22～43歳）
完了	29
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 0 0 1†
† 割付番号0021の被験者は、第2期（処置 B）の投与後48時間時点の採血後、個人的理由で同意を撤回した。	

2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果

日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を空腹時及び標準的和朝食摂取後に併用単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.5-3]及び[表 2.7.6.2.5-4]に示す。

グラゾプレビルの血漿中曝露量は、標準的和朝食摂取により増加し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）（90%信頼区間）は、それぞれ1.48（1.33, 1.64）及び1.80（1.45, 2.24）であった。T_{max} の中央値は、標準的和朝食摂取下で遅延した［空腹時投与：2.50時間（範囲：1.00～6.00時間）、食後投与：4.00時間（範囲：1.00～6.00時間）］。$t_{1/2}$の幾何平均は、空腹時投与（27.02時間）及び食後投与（30.62時間）で類似していた。

エルバスビルの血漿中曝露量は標準的和朝食摂取の影響を受けず、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）（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。T_{max} の中央値は、空腹時投与及び食後投与で同程度であった。［空腹時投与：4.00時間（範囲：2.50～4.00時間）、食後投与：4.00時間（範囲：2.00～6.00時間）］。$t_{1/2}$の幾何平均は、空腹時投与（18.33時間）及び食後投与（18.16時間）で類似していた。

Confidential

表 2.7.6.2.5-3　日本人健康被験者にグラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を空腹時及び標準的和朝食摂取後に併用単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-078 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル 空腹時			グラゾプレビル 食後			食後／空腹時		Pseudo 被験者内%CV‖
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	30	775.93	(668.46, 900.67)	29¶	1147.17	(1027.28, 1281.05)	1.48	(1.33, 1.64)	23.7
C_{max}† (nM)	30	53.19	(40.16, 70.45)	30	95.66	(75.64, 120.99)	1.80	(1.45, 2.24)	49.6
T_{max}‡ (hr)	30	2.50	(1.00, 6.00)	30	4.00	(1.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	30	27.02	(43.52)	29¶	30.62	(28.83)	-	-	-
CL/F§ (L/hr)	30	168.05	(41.20)	29¶	113.04	(30.05)	-	-	-
V_d/F§ (L)	30	6550.89	(66.60)	29¶	4992.90	(43.76)	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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解析した最小二乗平均から計算した幾何平均（比）及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）.
‖ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt((s^2_A+ s^2_B - 2×s_{AB})/2)。s^2_A及び s^2_Bは、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
¶ 割付番号0029の被験者の $t_{1/2}$を評価できなかったため、食後投与時の $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_d/F を算出しなかった。

表 2.7.6.2.5-4　日本人健康被験者にグラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を空腹時及び標準的和朝食摂取後に併用単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-078 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル 空腹時			エルバスビル 食後			食後／空腹時		Pseudo 被験者内%CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	30	2287.79	(1945.55, 2690.23)	30	2332.37	(2090.94, 2601.69)	1.02	(0.91, 1.14)	24.8
C_{max}† (nM)	30	120.62	(101.03, 144.02)	30	119.54	(106.70, 133.93)	0.99	(0.87, 1.13)	29.9
T_{max}‡ (hr)	30	4.00	(2.50, 4.00)	30	4.00	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	30	18.33	(10.17)	30	18.16	(9.77)	-	-	-
CL/F§ (L/hr)	30	24.78	(45.53)	30	24.30	(29.71)	-	-	-
V_d/F§ (L)	30	655.29	(44.73)	30	636.91	(28.04)	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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解析した最小二乗平均から計算した幾何平均（比）及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）.
‖ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt((s^2_A+ s^2_B - 2×s_{AB})/2)。s^2_A及び s^2_Bは、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

2.7.6.2.5.4　安全性の結果

日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルを空腹時及び食後に併用単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.5-5]に示す。副作用の報告はなかった。また、試験中に、死亡、妊娠、重篤な有害事象は報告されず、有害事象による中止もなかった。第2期に臨床症状の有害事象が1件報告された。臨床検査値の有害事象は報告されなかった。臨床症状の有害事象は一過性で、程度は軽度であり、治験薬に対する処置は必要なく、回復した。臨床検査及びバイタルサインに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.5-5　器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）（MK-5172-078 試験）

有害事象	空腹時		食後		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	30		30		30	
1件以上の有害事象を発現した被験者	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(3.3)
有害事象を発現しなかった被験者	30	(100.0)	29	(96.7)	29	(96.7)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(3.3)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(3.3)

同一被験者に複数の有害事象が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる有害事象が発現している場合がある。
有害事象用語は MedDRA ver. 18.0を参照

2.7.6.2.5.5　結論

1) 標準的和朝食摂取後にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用単回投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ空腹時投与した際の約1.5倍及び1.8倍増加した。
2) 標準的和朝食摂取後にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、空腹時投与した際と類似していた。
3) 日本人健康被験者に標準的和朝食摂取後又は空腹時にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.6　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試験（MK-8742-005試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.6: 8742P005]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルを単回投与した際のファモチジンの影響を評価する、2期、投与順固定試験／MK-8742-005

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年6月12日～2012年7月11日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期の1日目に、10時間以上絶食後エルバスビル100 mg を単回経口投与し、第2期の-1日目の夜にファモチジン20 mg を1回投与し、一晩絶食後1日目の朝にファモチジン20 mg を1回投与した2時間後にエルバスビル100 mg を単回経口投与した。第1期及び第2期のエルバスビル投与の間には、少なくとも8日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

ファモチジン併用及び非併用下でエルバスビル100 mg を投与した際の血漿中の薬物動態を比較する。

【副次目的】

エルバスビル100 mg とファモチジンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

エルバスビルを単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）を推定し、ファモチジンと併用投与した際の薬物動態と比較する。

Confidential

【副次仮説】

臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価に基づけば、エルバスビル100 mg 単回投与とファモチジン経口投与を併用した際、安全で良好な忍容性を示す。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者10例を対象とした、非盲検、2期、投与順固定試験である。第1期の1日目に、10時間以上絶食後エルバスビル100 mg［開発初期製剤（FFP 製剤）10 mg カプセル×10］を単回経口投与し、第2期の-1日目の夜にファモチジン20 mg を1回投与し、一晩絶食後1日目の朝にファモチジン20 mg を1回投与した2時間後にエルバスビル100 mg（FFP 製剤10 mg カプセル×10）を単回経口投与した。

第1期及び第2期のエルバスビル投与の間には、8日間の休薬期間を設けた。いずれの投与期においても、ファモチジン併用及び非併用下のエルバスビルの薬物濃度測定用検体を、エルバスビル投与前及び投与後96時間まで採取した。

初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、いずれの投与期でもエルバスビル投与の前日に実施医療機関に来所、24時間時点の採血まで入所させた。48、72及び96時間時点の採血並びに事後検査のために必要に応じ再度来所させた。臨床症状及び臨床検査の評価を繰り返し実施し、試験を通じて安全性をモニタリングした。

最終治験薬投与後14日以降に電話により、最終投与以降に発現した有害事象の確認を行った。

用法・用量／製剤番号

エルバスビル100 mg（FFP 製剤10 mg カプセル×10）及びファモチジン20 mg（20 mg 錠×1）を投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.6-1]に示す。

表 2.7.6.2.6-1　治験薬の内容（MK-8742-005 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
ファモチジン†	20 mg	NA	錠剤	NA

NA：該当なし
† [redacted]ファモチジン錠20 mg

診断／選択基準

BMI が32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

Confidential

各投与期において、エルバスビル濃度測定用検体をエルバスビル投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。エルバスビル単独単回投与又はファモチジンの反復投与と併用投与した際の第1期及び第2期の血漿中エルバスビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

ファモチジン併用又は非併用下でエルバスビルを投与した際の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$）を個別に解析した。エルバスビル100 mg を単回投与した際の$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$の個々の値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

対数変換した$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$の最小二乗平均の差の90%信頼区間を算出した。その後、対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$の幾何平均比（エルバスビル+ファモチジン／エルバスビル単独）の90%信頼区間を得た。

2.7.6.2.6.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.6-2]に示す。

表 2.7.6.2.6-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-005 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性	10 10（21～48歳） 該当なし
完了	10
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

Confidential

2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にエルバスビル100 mg を単独単回投与並びにファモチジン20 mg の反復投与及びエルバスビル100 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.6-3]に示す。エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（エルバスビル+ファモチジン／エルバスビル単独）（90%信頼区間）は、0.42（0.33, 0.53）であった。$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の減少の程度は類似していた。

投与後3～4時間でエルバスビルは最高血漿中濃度に到達し、ファモチジン併用下ではわずかに遅延（30分から1時間）した。$t_{1/2}$の幾何平均は、17～17.5時間で、処置間で類似していた。

表 2.7.6.2.6-3　非日本人健康被験者にエルバスビル 100 mg を単独単回投与並びにファモチジン 20 mg の反復投与及びエルバスビル 100 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-005 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エルバスビル+ファモチジン			エルバスビル+ファモチジン／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)	10	3.77	(2.90, 4.90)	10	1.57	(1.25, 1.99)	0.42	(0.33, 0.53)	28.328
$AUC_{0-24\ hr}$† (μM·hr)	10	2.42	(1.76, 3.32)	10	0.938	(0.720, 1.22)	0.39	(0.30, 0.51)	32.226
C_{max}† (nM)	10	216	(150, 310)	10	76.2	(54.6, 106)	0.35	(0.27, 0.47)	34.916
$C_{24\ hr}$† (nM)	10	55.4	(42.0, 73.2)	10	23.8	(18.4, 30.8)	0.43	(0.32, 0.57)	34.333
T_{max}§ (hr)	10	3.25	(2.00, 4.01)	10	4.00	(3.50, 4.00)			.
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	17.07	23.03	10	17.45	34.55			.

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt((σ2$_A$+ σ2$_B$ - 2*σ_{AB})/2)。σ2$_A$ 及び σ2$_B$ は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ2$_{AB}$ は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.6.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にファモチジン反復経口投与とエルバスビル単回経口投与を併用した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な臨床症状及び臨床検査値の有害事象、その他の重大な有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。副作用は報告されなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.6.5　結論

1) エルバスビル100 mg（FFP 製剤10 mg カプセル×10）とファモチジンを併用投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均は、エルバスビル単独投与時と比べ、約

Confidential

60%減少した。

2) pH が高くなると、エルバスビル FFP 製剤100 mg の吸収は低下することが示唆された。
3) 非日本人健康被験者にファモチジン反復経口投与とエルバスビル100 mg 単回経口投与を併用した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.7　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試験（MK-8742-018試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.7: 8742P018]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの PMF2製剤を投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する相対的バイオアベイラビリティ試験／MK-8742-018

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年3月26日～2014年4月22日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

エルバスビル PMF2製剤50 mg を高脂肪食摂取後（処置 A）及び空腹時（処置 B）に単回経口投与した。各投与期の投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

目的

エルバスビルの市販候補製剤（PMF）である PMF2製剤を単回投与した際のエルバスビルの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価する。

仮説

高脂肪食摂取後にエルバスビル PMF2製剤を投与した際の血漿中エルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、空腹時投与でみられた値と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象として、食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤を単回投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する、非盲検、無作為化、2処置、クロスオーバー試験である。エルバスビル PMF2製剤50 mg を高脂肪食摂取後（処置 A）及び空腹時（処置 B）に単回経口投与した。

Confidential

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.7-1]に示す。

表 2.7.6.2.7-1　治験薬の内容（MK-8742-018 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	50 mg	[redacted]	フィルムコーティング錠	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

高脂肪食の影響（主要評価項目）:

食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\,hr}$ 及び $C_{2\,hr}$ の個々の値を自然対数変換し、食事の有無及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

エルバスビル PMF2製剤の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を推定するため（主要目的）、対数変換した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\,hr}$ 及び $C_{2\,hr}$ の最小二乗平均の差（食後-空腹時）及び90%信頼区間を、平均二乗誤差及び t-分布を用いて上記モデルに基づき求めた。その後、対数尺度上の平均値の差及び信頼限界値を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{24\,hr}$ 及び $C_{2\,hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間を得た。

Confidential

【安全性】

食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象及びその他の安全性の測定値の臨床評価並びに記述的及び要約統計量を解析することにより評価した。

2.7.6.2.7.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.7-2]に示す。

表 2.7.6.2.7-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-018 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	14 11（18～44歳） 3（29～39歳）
完了	12
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	2 0 0 2†
† 被験者番号105の被験者（投与順 AB）は第2期に治験参加の同意を撤回したが、処置 A 及び B 両方を投与された。被験者番号106の被験者（投与順 BA）は、第2期の入所前に緊急の家庭の事情により同意を撤回したため、処置 B は投与されたが、処置 A は投与されなかった。	

2.7.6.2.7.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.7-3]に示す。エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）（90%信頼区間）は、それぞれ0.85（0.67, 1.08）、0.85（0.66, 1.08）及び0.90（0.67, 1.20）であった。$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.87（0.67, 1.12）であった。食後及び空腹時投与の T_{max} の中央値は、同じ（3.50時間）であった。食後及び空腹時投与の $t_{1/2}$の幾何平均は、それぞれ19.4時間及び18.7時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.7-3　非日本人健康被験者に食後及び空腹時にエルバスビル PMF2 製剤 50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-8742-018 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル 空腹時			エルバスビル 食後			食後／空腹時		Pseudo 被験者内%CV†
	N¶	GM	95%CI	N#	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	13	1.85	(1.45, 2.35)	12	1.57	(1.13, 2.18)	0.85	(0.67, 1.08)	31.733
AUC_{0-t} ‡ (μM·hr)	13	1.80	(1.41, 2.28)	12	1.52	(1.10, 2.11)	0.85	(0.66, 1.08)	32.057
C_{max}‡ (nM)	14	84.84	(66.82, 107.72)	12	76.23	(52.90, 109.84)	0.90	(0.67, 1.20)	38.406
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	13	29.07	(22.96, 36.80)	12	25.15	(18.16, 34.84)	0.87	(0.67, 1.12)	33.455
$C_{2\,hr}$‡ (nM)	14	60.28	(44.04, 82.50)	12	35.27	(19.03, 65.39)	0.59	(0.34, 1.00)	72.167
T_{max}§ (hr)	14	3.50	(2.00-4.00)	12	3.50	(1.50-12.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	13	18.7	8.1	12	19.4	14.1			

エルバスビル食後：高脂肪食摂取後エルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与
エルバスビル空腹時：空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($\sigma 2_A$+ $\sigma 2_B$ - 2*σ_{AB})/2)。$\sigma 2_A$ 及び $\sigma 2_B$ は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma 2_{AB}$ は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ N=13。被験者番号105の被験者（空腹時投与）の AUC、$C_{24\,hr}$ 及び $t_{1/2}$は、データが不十分（早期中止）であったため評価できなかった。
# N=12。被験者番号106の被験者（投与順 BA）は第2期の入所前に試験を中止し、処置 A は投与されなかった。被験者番号104の被験者（投与順 BA）の第2期（処置 A）は、投与前の濃度が第2期の間の C_{max} の5%超となったため除外した。

2.7.6.2.7.4　安全性の結果

本試験で、食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象又は妊娠は報告されず、有害事象による中止もなかった。被験者14例中2例（14.29%）で有害事象が発現し、いずれも処置 B（空腹時）投与時であった。これら2例の被験者で、治験薬投与期間中に発現した器官別大分類ごとの4件の有害事象は、筋骨格系及び結合組織障害［関節痛（7.14%）及び四肢痛（7.14%）］、神経系障害［頭痛（7.14%）］並びに呼吸器、胸郭及び縦隔障害［鼻出血（7.14%）］であった。

いずれの有害事象も軽度で、関節痛（左股関節痛）及び四肢痛（両腕の関節痛）の筋骨格系障害を発症した1例（試験完了時にも継続）を除き、治験薬の変更や処置の必要はなく、試験完了までに回復した。すべての有害事象は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判断された。臨床検査、バイタルサイン、ECG パラメータ又は身体所見に臨床的に意味のある異常はみられなかった。

Confidential

2.7.6.2.7.5　結論

1) 食後にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} は、空腹時投与時と比べわずかに減少した（約10%～15%）。T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、食後及び空腹時投与時で類似していた。
2) 食後及び空腹時にエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.8　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（MK-8742-020試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.8: 8742P020]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.8.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビル単回投与の安定同位体標識マイクロドーズ、絶対バイオアベイラビリティ試験／MK-8742-020

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2015年2月3日～2015年2月27日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

1日目に、エルバスビル50 mg を絶食下で単回経口投与し、経口投与後3.5時間目に[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ100 μg を単回ボーラス投与した。

目的

【主要目的】

1) エルバスビル単回投与の際の絶対バイオアベイラビリティを[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ静脈内投与との比較により推定する。
2) エルバスビル単回経口投与の際の予備的な血漿中薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）、並びに[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ単回静脈内投与の際の血漿中薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、Ceoi†、V_{ss}及び CL 等）を得る。

† Ceoi の替わりに $C_{0\ hr}$ を示した。

【副次目的】

[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ単回静脈内投与をエルバスビル経口投与と併用した際の安全性と忍容性を評価する。

Confidential

仮説／推定

【主要仮説】

1) エルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの絶対バイオアベイラビリティを、[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ静脈内投与との比較により推定する。
2) エルバスビル単回経口投与及び[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ単回静脈内投与の際の血漿中薬物動態データを推定する。

試験デザイン

本試験は、エルバスビル50 mg を単回経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティを[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル100 µg（マイクロドーズ）静脈内投与との比較により推定し、エルバスビル単回経口投与及び[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ単回静脈内投与時の予備的薬物動態を得るための、単回投与、単施設、非盲検、マイクロドーズ試験である。非日本人健康被験者6例が参加した。1日目に、エルバスビル50 mg を絶食下で単回経口投与し、経口投与後3.5時間目に[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ100 µg を単回ボーラス投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.8-1]に示す。

表 2.7.6.2.8-1　治験薬の内容（MK-8742-020 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤型
[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]エルバスビル API†	0.1 g	[redacted]	注射剤

† API（原薬）として供給された。
マイクロドーズ静脈内溶液の調製には以下を使用した。
a) [redacted]（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が供給した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
b) [redacted]（[redacted]の製品）を治験依頼者が供給した。ロット番号は[redacted]、再評価期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
c) [redacted]（[redacted]の製品）を治験依頼者が供給した。ロット番号は[redacted]、再評価期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
d) [redacted]（[redacted]）（[redacted]の製品）を治験依頼者が供給した。ロット番号は[redacted]、再評価期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
e) [redacted]（[redacted]の製品）を治験依頼者が供給した。ロット番号は[redacted]、再評価期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、19歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

Confidential

【主要評価項目－薬物動態】

血漿中エルバスビル濃度測定用検体を、1日目のエルバスビル経口投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。血漿中[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル濃度測定用検体は、1日目の[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ静脈内投与前（エルバスビル経口投与後3.5時間）及びエルバスビル経口投与後96時間までの規定した時点で採取した。エルバスビルの血漿中濃度は、薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}（経口投与のみ）、$C_{0\,hr}$（静脈内投与のみ）、$C_{24\,hr}$、T_{max}（経口投与のみ）、$t_{1/2}$、CL（静脈内投与のみ）、V_{ss}（静脈内投与のみ）、絶対バイオアベイラビリティ（F）］を用いて要約した。

【副次評価項目－安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【主要解析－薬物動態】

絶対バイオアベイラビリティ（F）を評価するため、エルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビル $AUC_{0-\infty}$、並びにマイクロドーズを静脈内ボーラス投与した際の用量補正（50 mg）$AUC_{0-\infty}$値を自然対数変換し、処置（経口又はマイクロドーズ静脈内ボーラス投与）を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。エルバスビル50 mg 単回経口投与時と[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル100 μg マイクロドーズ静脈内ボーラス投与時の用量補正 $AUC_{0-\infty}$に対し、自然対数尺度上での最小二乗平均差と90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を累乗することにより、用量補正 $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（エルバスビル経口投与／[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ静脈内ボーラス投与）と90%信頼区間を得た。

用量補正 $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比と90%信頼区間にそれぞれ100を掛け、エルバスビル単回経口投与と[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ静脈内投与を比較した絶対バイオアベイラビリティ（%）とその90%信頼区間を推定した。同様のモデルを用いて $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}（経口投与）、$C_{0\,hr}$（静脈内投与）、$C_{24\,hr}$（経口及び静脈内投与：経口投与後24時間）値の最小二乗平均と95%信頼区間を算出した。最小二乗平均と95%信頼区間を累乗し、各処置に対する $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}（経口投与）、$C_{0\,hr}$（静脈内投与）、$C_{24\,hr}$（経口及び静脈内投与：経口投与後24時間）の幾何平均と95%信頼区間を得た。

また、個々の絶対バイオアベイラビリティ（%）を100 × [(経口 $AUC_{0-\infty}$ × 静脈内用量)/(静脈内 $AUC_{0-\infty}$× 経口用量)]から算出し、記述的に要約した。

Confidential

【副次解析－安全性】

有害事象発現例数について、処置ごとに記述的に要約し、一覧に示した。副作用発現例数についても、処置ごとに記述的に要約した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の変動は臨床的に有意とは考えられなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.8.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.8-2]に示す。

表 2.7.6.2.8-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-020 試験）

組入数：合計	6
男性（年齢の範囲）	3（24～45歳）
女性（年齢の範囲）	3（20～44歳）
完了	6
中止：合計	0
有害事象（臨床症状）	0
有害事象（臨床検査値）	0
その他	0

2.7.6.2.8.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg を単回経口投与並びに[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ100 μg を単回静脈内ボーラス投与（経口投与から3.5時間後に実施）した際のエルバスビル及び／又は[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.8-3]に示す。

エルバスビルの絶対バイオアベイラビリティ（%）の幾何平均（90%信頼区間）は32.4（27.0, 38.8）であった。[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルの V_{ss} 及び CL の幾何平均はそれぞれ121 L 及び5.78 L/hr であった。$t_{1/2}$の幾何平均はエルバスビル（17.68時間）と[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル（17.15時間）で類似していた。

Confidential

表 2.7.6.2.8-3　非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg を単回経口投与並びに[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル 100 μg（マイクロドーズ）を単回静注投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-020 試験）

エルバスビル 薬物動態パラメータ	エルバスビル50 mg			[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識 エルバスビル100 μg			Pseudo 被験者 内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	6	3.18	(2.19, 4.62)	6	0.0212	(0.0162, 0.0276)	15.140
AUC_{0-last}‡ (μM·hr)	6	3.11	(2.15, 4.51)	6	0.0205	(0.0157, 0.0267)	15.120
C_{max} 又は $C_{0\,hr}$‡ (μM)	6	0.188	(0.131, 0.270)	6	0.0126	(0.0108, 0.0147)	29.281
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	6	48.5	(32.1, 73.4)	6	0.336	(0.255, 0.442)	15.203
T_{max}§ (hr)	6	3.87	(2.01, 4.25)	-	-	-	-
CL‖ (L/hr)	-	-	-	6	5.78	25.3	-
V_{ss}‖ (L)	-	-	-	6	121	14.6	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	6	17.68	9.31	6	17.15	17.66	-
	N	GM	90% CI	-	-	-	-
F (%)¶	6	32.4	(27.0, 38.8)	-	-	-	-

エルバスビル50 mg：1日目に、エルバスビル50 mg（50 mg 錠×1）を単回経口投与
[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル100 μg：1日目のエルバスビル経口投与後3.5時間に、[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ100 μg を単回静脈内ボーラス投与
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 絶対バイオアベイラビリティ（F）は、$AUC_{0-\infty}$の用量補正幾何平均（経口エルバスビル／マイクロドーズ静脈内ボーラス[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル）×100により推定した。
GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比

2.7.6.2.8.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者に[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ単回静脈内ボーラス投与をエルバスビル単回経口投与後に併用した際の忍容性は良好であった。被験者1例（17%）に合計2件の軽度の有害事象が報告され、うち1件が副作用と判定された（エルバスビル経口投与＋[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル静脈内投与後）。両有害事象は重大な臨床的懸念をもたらすことなく一過性の経過をたどり試験終了時までに回復した。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に有意な変動はみられなかった。

2.7.6.2.8.5　結論

1) エルバスビル50 mg を単回経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティ（90%信頼区間）は32.4%（27.0, 38.8）である。
2) エルバスビル50 mg 経口投与後3.5時間に[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビル100 μg（マイクロドーズ）を単回静脈内ボーラス投与した際のエルバスビルの CL 及び V_{ss} の推定値は、それぞ

Confidential

れ5.78 L/hr 及び121 L である。

3) 非日本人健康被験者を対象に[$^{13}C_{10}$, $^{15}N_2$]標識エルバスビルのマイクロドーズ単回静脈内ボーラス投与をエルバスビル単回経口投与後に併用した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.9　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤比較試験（MK-5172-002試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.1: 5172P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.9.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤のバイオアベイラビリティ比較試験／MK-5172-002

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2011年1月5日～2011年3月8日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

各被験者は製剤001、製剤002、製剤003及び製剤004の合計4つの製剤でグラゾプレビル600 mgの単回経口投与を受けた。各投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

3つのグラゾプレビル PMF 製剤の in vivo 挙動をグラゾプレビル FFP 製剤と比較評価し、製剤の選択について検討する。

【副次目的】

非日本人健康被験者にグラゾプレビル FFP 製剤及び3つの PMF 製剤600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

推定

【主要推定】

グラゾプレビルの FFP 製剤600 mg 投与時と比較した3つの PMF 製剤600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ 等）を推定する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者に FFP 製剤及び3つの PMF 製剤をそれぞれ単回投与した際のグラゾプレビルの薬物動態を評価する、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー試験である。合計24例の非日本人健康被験者を本試験に組み入れ、クロスオーバーデザインで4つの異なる処置で投与した。被験者は、コンピュータが作成した割付表に従い、無作為に投与順序に割り付けられた。各被験者は製剤001［FFP 製剤の経口圧縮錠（OCT）：薬物含有率[redacted]%、薬物含量100 mg］、製剤002（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）、製剤003（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）及び製剤004［PMF 製剤の[redacted] 薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg］の合計4つの製剤でグラゾプレビル600 mg の単回経口投与を受けた。各投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

非日本人健康被験者24例にグラゾプレビル FFP 製剤600 mg（薬物含有率[redacted]%の OCT 100 mg × 6）、3つの PMF 製剤600 mg（薬物含有率[redacted]%の OCT 200 mg × 3、薬物含有率[redacted]%の OCT 200 mg × 3、薬物含有率[redacted]%の[redacted] 200 mg × 3）を単回経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.9-1]に示す。

表 2.7.6.2.9-1　治験薬の内容（MK-5172-002 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル（製剤001）	100 mg	[redacted]	OCT
グラゾプレビル（製剤002）	200 mg	[redacted]	OCT
グラゾプレビル（製剤003）	200 mg	[redacted]	OCT
グラゾプレビル（製剤004）	200 mg	[redacted]	[redacted]
OCT：経口圧縮錠、[redacted]			

診断／選択基準

BMI が30.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、各製剤での投与前及び投与後96時間までの規定した時点で各被験者から採取した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を用い、血漿中グラゾプレビルの薬物動態を要約した。各製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ を主要な薬物動態パラメータとして評価した。

Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

本解析の対数変換又は対数関数はいずれも、自然対数（ln）を示す。対数変換を用いる場合、平均値（平均値の差）の信頼区間は、自然対数尺度及び t-分布を用い算出した。最小二乗平均（平均値の差）並びにその信頼区間の下限及び上限の逆変換により、元の尺度上の母集団の幾何平均（幾何平均比）及びその信頼区間の推定値を求めた。

主要推定 : 解析前に、グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の個々の値を自然対数変換し、投与期及び処置（すなわち、製剤）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて評価した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（PMF 製剤／FFP 製剤）の両側90%信頼区間を、モデルに基づき算出した。

【安全性】

グラゾプレビルの安全性及び忍容性について、有害事象の臨床評価及び規定した時点でバイタルサイン、身体所見、ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を繰り返し実施することにより評価した。有害事象（臨床症状及び臨床検査値）発現例数を記述的に要約し、処置ごとに一覧に示した。表には、有害事象発現例数及び投与を受けた被験者数に占める割合を示し、処置ごと及び全体について要約した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインに治験薬投与に関連する変動がなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.9.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.9-2]に示す。

表 2.7.6.2.9-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-002 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	24 22（22～43歳） 2（41～45歳）
完了	24
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

Confidential

2.7.6.2.9.3　　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に製剤001（FFP 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量100 mg）、製剤002（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）、製剤003（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）及び製剤004（PMF 製剤の [redacted]：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）でグラゾプレビル600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.9-3]に示す。グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（製剤002／製剤001）（90%信頼区間）は、それぞれ0.56（0.45, 0.71）、0.82（0.73, 0.93）及び0.42（0.29, 0.62）であった。

また、$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（製剤003／製剤001）（90%信頼区間）は、それぞれ0.15（0.12, 0.18）、0.53（0.47, 0.59）及び0.05（0.03, 0.08）であった。$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（製剤004／製剤001）（90%信頼区間）は、それぞれ0.23（0.18, 0.29）、0.59（0.52, 0.66）及び0.11（0.07, 0.16）であった。製剤001、製剤002、製剤003及び製剤004のグラゾプレビル600 mg を単回経口投与した際の T_{max} の中央値（最小値, 最大値）は、それぞれ3.00（2.00, 6.00）、4.00（2.00, 8.00）、4.00（1.50, 12.00）及び4.00（1.50, 6.00）時間であった。また、$t_{1/2}$の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ26.31（31.12%）、28.66（32.18%）、28.06（24.27%）及び28.31（26.95%）時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.9-3 非日本人健康被験者に製剤 001（FFP 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量 100 mg）、製剤 002（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量 200 mg）、製剤 003（PMF 製剤の OCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量 200 mg）及び製剤 004（PMF 製剤の[redacted]：薬物含有率[redacted]%、薬物含量 200 mg）でグラゾプレビル 600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-002 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル600 mg 製剤001			グラゾプレビル600 mg 製剤002			グラゾプレビル600 mg 製剤003			グラゾプレビル600 mg 製剤004		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI
$AUC_{0-\infty}$[†¶] (μM·hr)	24	7.35	(5.28, 10.2)	24	4.15	(2.98, 5.76)	24	1.08	(0.778, 1.50)	23	1.70	(1.22, 2.37)
$C_{24\ hr}$[†] (nM)	24	16.0	(12.9, 19.8)	24	13.2	(10.6, 16.3)	24	8.46	(6.83, 10.5)	24	9.43	(7.62, 11.7)
C_{max}[†] (μM)	24	1.85	(1.15, 2.97)	24	0.783	(0.486, 1.26)	24	0.0945	(0.0587, 0.152)	24	0.198	(0.123, 0.319)
T_{max}[‡] (hr)	24	3.00	(2.00, 6.00)	24	4.00	(2.00, 8.00)	24	4.00	(1.50, 12.00)	24	4.00	(1.50, 6.00)
$t_{1/2}$[§¶] (hr)	24	26.31	31.12	24	28.66	32.18	24	28.06	24.27	23	28.31	26.95

薬物動態パラメータ	製剤002／製剤001		製剤003／製剤001		製剤004／製剤001		rMSE[‖]
	GMR	90%CI	GMR	90%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$[†¶]	0.56	(0.45, 0.71)	0.15	(0.12, 0.18)	0.23	(0.18, 0.29)	0.470
$C_{24\ hr}$[†]	0.82	(0.73, 0.93)	0.53	(0.47, 0.59)	0.59	(0.52, 0.66)	0.242
C_{max}[†]	0.42	(0.29, 0.62)	0.05	(0.03, 0.08)	0.11	(0.07, 0.16)	0.804

製剤001：グラゾプレビル FFP 製剤600 mg（薬物含有率[redacted]%の OCT 100 mg × 6）を単回経口投与
製剤002：グラゾプレビル PMF 製剤600 mg（薬物含有率[redacted]%の OCT 200 mg × 3）を単回経口投与
製剤003：グラゾプレビル PMP 製剤600 mg（薬物含有率[redacted]%の OCT 200 mg × 3）を単回経口投与
製剤004：グラゾプレビル PMP 製剤600 mg（薬物含有率[redacted]%の[redacted]200 mg × 3）を単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
¶ 終末相を明らかにできなかったため、第1期に製剤004を投与された被験者1例の $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は、算出できなかった。

Confidential

2.7.6.2.9.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にグラゾプレビルFFP製剤及び3つのPMF製剤600 mgを単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者11例で、合計23件の有害事象が報告された［製剤001（FFP製剤のOCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量100 mg）群で10件、製剤002（PMF製剤のOCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）群で5件、製剤003（PMF製剤のOCT：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）群及び製剤004（PMF製剤の[redacted]：薬物含有率[redacted]%、薬物含量200 mg）群でそれぞれ4件］。このうち4件が副作用と判断された（いずれも製剤001投与時）。本試験で報告された副作用は、胃腸障害の悪心、腹痛及び腹部不快感であった。有害事象のほとんどは軽度で、概して、試験完了までに回復した。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン又はECGパラメータに治験薬と関連する臨床的に意味のある変動はなかった。

2.7.6.2.9.5　結論

1) 3つのPMF製剤のグラゾプレビルの$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\ hr}$及びC_{max}は、FFP製剤投与時の値よりも低かった。
2) FFP製剤に対する3つのPMF製剤の$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\ hr}$及びC_{max}の幾何平均比は、それぞれ0.15～0.56、0.53～0.82及び0.05～0.42の範囲であった。
3) T_{max}の中央値は、約3～4時間、$t_{1/2}$の幾何平均は約26～29時間で、概して製剤の違いによる影響はみられなかった。
4) 非日本人健康被験者にFFP製剤及び3つのPMF製剤でグラゾプレビル600 mgを単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.10　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤比較試験（MK-5172-008試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.2: 5172P008]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.10.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした2つの異なるグラゾプレビル製剤を第 I 相試験用 FFP 製剤と比較する探索的バイオアベイラビリティ比較試験／MK-5172-008

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年2月1日～2012年2月29日

開発の相

第 I 相

投与期間

本試験は、3つの投与期で実施され、投与期の間に少なくとも7日間の休薬期間を設けた。処置 A では、グラゾプレビル600 mg（製剤005 150 mg × 4）、処置 B では、グラゾプレビル600 mg（製剤006 200 mg × 3）、処置 C では、グラゾプレビル600 mg（製剤001 100 mg × 6）を単回経口投与した。最終の事後検査の来所日は第3期の6日目であった。各被験者のスクリーニングを含めた本試験の総期間は、約6週間であった。

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者にグラゾプレビル600 mg を単回投与した際の2つの異なる PMF 製剤と第 I 相試験用 FFP 製剤（標準製剤）のグラゾプレビルの薬物動態を比較する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に異なる製剤でグラゾプレビル600 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説（推定）

【主要仮説】

PMF 製剤（製剤005及び006）及び FFP 製剤600 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの薬物

Confidential

動態パラメータを推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者に2つの PMF 製剤及び FFP 製剤を単回投与する、非盲検、無作為化、単施設、3期試験である。少なくとも24例が3投与期すべてを完了するよう、被験者27例に2つの PMF 製剤［処置 A：製剤005（PMF005）150 mg × 4、処置 B：製剤006（PMF006）200 mg × 3］（試験製剤）及び1つの FFP 製剤［処置 C：製剤001（FFP001）100 mg × 6］（標準製剤）でグラゾプレビル600 mg を単回経口投与した。いずれの投与も空腹時に実施し、一晩絶食後に各製剤を投与し、更に投与後4時間も絶食とした。各投与後約4時間は半臥位の状態で安静にさせ、薬物動態測定用検体採取のために投与後48時間（3日目）まで実施医療機関に滞在させ、4日目から6日目に薬物動態測定用検体採取のために来所させた。各投与期の治験薬投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。最終の事後検査の来所日は第3期の6日目であった。

用法・用量／製剤番号

非日本人健康被験者27例に、グラゾプレビルの処置 A（PMF005）、処置 B（PMF006）及び処置 C（FFP001）を空腹時に投与した。処置の投与順序は、無作為に割り付けた。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.10-1]に示す。

表 2.7.6.2.10-1 治験薬の内容（MK-5172-008 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル（PMF005）	150 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
グラゾプレビル（PMF006）	200 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
グラゾプレビル（FFP001）	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、19歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、各投与期のグラゾプレビル投与前及び投与後120時間までの規定した時点で採取した。各製剤の血漿中の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

Confidential

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

2つの PMF 製剤（処置 A 及び B、試験製剤）及び FFP 製剤（処置 C、標準製剤）の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を、3期クロスオーバーデザインに適した、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて比較した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、最小二乗平均の差（試験製剤-標準製剤、すなわち処置 A-処置 C、処置 B-処置 C）の90%信頼区間を、混合効果モデルにより求めた。対数変換した90%信頼区間を逆変換し、幾何平均比（処置 A／処置 C 及び処置 B／処置 C）の90%信頼区間を求めた。各処置について、これらの薬物動態パラメータの幾何平均及び95%信頼区間を、混合効果モデルにより求めた。処置ごとに血漿中の薬物動態パラメータの要約統計量を示した。

【安全性】

臨床的に適切な場合、安全性に関するベースラインからの変動について要約統計量の表及びプロットを示すこととした。個々のデータの医学的検討に基づき、これらの表を作成する必要はないと決定した。

2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.10-2]に示す。

表 2.7.6.2.10-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-008 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	27 25（19～40歳） 2（35～42歳）
完了	26
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 1† 0

† 割付番号0021の被験者は、臨床検査値の有害事象により、第3期の投与前に治験責任（分担）医師の判断により試験を中止し、処置 C（FFP001）の投与は受けなかった。

Confidential

2.7.6.2.10.3　　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にグラゾプレビルの2つの試験製剤（PMF005及び PMF006）及び標準製剤（FFP001）600 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.10-3]及び[表 2.7.6.2.10-4]に示す。$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（PMF005／FFP001）（90%信頼区間）は、それぞれ1.21（0.97, 1.51）、1.35（1.00, 1.83)）及び0.98（0.90, 1.08）であった。また、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（PMF006／FFP001）（90%信頼区間）は、それぞれ0.56（0.45, 0.70）、0.52（0.39, 0.70）及び0.85（0.76, 0.94）であった。3つの製剤はいずれも同程度に速やかに吸収され（T_{max} の中央値の範囲：3.00～3.50時間）、同程度の速さで消失した（$t_{1/2}$の幾何平均の範囲：23.39～26.25時間）。

表 2.7.6.2.10-3 非日本人健康被験者にグラゾプレビル PMF005（試験製剤）及び FFP001（標準製剤）600 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-008 試験）

薬物動態パラメータ	FFP 001（標準製剤）			PMF005（試験製剤）			PMF005／FFP 001		Pseudo 被験者内%CV‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (nM・hr)	25¶ #	7680	(5530, 10700)	27	9290	(6800, 12700)	1.21	(0.97, 1.51)	45.912
$AUC_{0-24\ hr}$† (nM・hr)	26¶	7010	(4940, 9970)	27	8810	(6380, 12200)	1.26	(0.99, 1.59)	49.763
AUC_{0-last}† (nM・hr)	26¶	7540	(5440, 10400)	27	9220	(6730, 12600)	1.22	(0.98, 1.52)	45.584
C_{max}† (nM)	26¶	1860	(1250, 2750)	27	2510	(1810, 3470)	1.35	(1.00, 1.83)	63.967
$C_{24\ hr}$† (nM)	26¶	16.2	(13.0, 20.1)	27	15.9	(13.0, 19.3)	0.98	(0.90, 1.08)	19.531
T_{max}§ (hr)	26¶	3.25	(1.00, 5.00)	27	3.50	(1.00, 5.01)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	25¶ #	25.15	42.96	27	23.39	40.17			

PMF005：グラゾプレビル600 mg（製剤005 150 mg × 4）を単回経口投与
FFP001：グラゾプレビル600 mg（製剤001 100 mg × 6）を単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($\sigma_A^2 + \sigma_B^2$ - 2*σ_{AB})/2)。σ_A^2及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 割付番号0021の被験者は、第3期の1日目に治験責任（分担）医師の判断により試験を中止し、FFP001（標準製剤）の投与を受けかなった。
# 割付番号0008の被験者は、FFP001（標準製剤）の投与を受けた第1期の終末相が評価できないと考えられたため、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$の算出には含めなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.10-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル PMF006（試験製剤）及び FFP001（標準製剤）600 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-008 試験）

薬物動態パラメータ	FFP 001（標準製剤）			PMF006（試験製剤）			PMF006／FFP 001		Pseudo 被験者内%CV‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (nM・hr)	25¶ #	7680	(5530, 10700)	26††	4300	(3280, 5640)	0.56	(0.45, 0.70)	45.804
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (nM・hr)	26¶	7010	(4940, 9970)	27	3820	(2890, 5050)	0.54	(0.43, 0.69)	49.841
$AUC_{0\text{-}last}$† (nM・hr)	26¶	7540	(5440, 10400)	27	4190	(3200, 5480)	0.56	(0.45, 0.69)	45.831
C_{max}† (nM)	26¶	1860	(1250, 2750)	27	971	(712, 1320)	0.52	(0.39, 0.70)	62.234
$C_{24\ hr}$† (nM)	26¶	16.2	(13.0, 20.1)	27	13.7	(11.2, 16.7)	0.85	(0.76, 0.94)	23.265
T_{max}§ (hr)	26¶	3.25	(1.00, 5.00)	27	3.00	(1.50, 5.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	25¶ #	25.15	42.96	26††	26.25	47.50			

PMF006：グラゾプレビル600 mg（製剤006 200 mg × 3）を単回経口投与
FFP001：グラゾプレビル600 mg（製剤001 100 mg × 6）を単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV= 100×Sqrt(($\sigma_A^2 + \sigma_B^2$ - 2*σ_{AB})/2)。σ_A^2及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 割付番号0021の被験者は、第3期の1日目に治験責任（分担）医師の判断により試験を中止し、FFP001（標準製剤）の投与を受けかなった。
# 割付番号0008の被験者は、FFP001（標準製剤）の投与を受けた第1期の終末相が評価できないと考えられたため、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$の算出には含めなかった。
†† 割付番号0008の被験者は、PMF006（試験製剤）の投与を受けた第3期の終末相が評価できないと考えられたため、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$の算出には含めなかった。

2.7.6.2.10.4　安全性の結果

本試験において、非日本人健康被験者にグラゾプレビルを投与した際の忍容性は、概して良好であった。死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されなかった。被験者1例は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加の臨床検査値の有害事象1件が休薬期間後に発現し、治験責任（分担）医師の判断により試験を中止したが、本事象は治験薬との因果関係は「考えにくい」と判断された。グラゾプレビルを投与された被験者27例中13例で、合計31件の有害事象が報告されたが、いずれも軽度であった。頻度の高かった臨床症状の有害事象は、頭痛（6例）、鼻閉（2例）、胃腸障害［特に、腹痛（2例）、下痢（2例）及び消化不良（2例）］であった。治験薬との因果関係が「考えにくい」と判断された鼻閉を除き、これらの有害事象の治験薬との因果関係は「どちらともいえない」又は「たぶんあり」と判断された。臨床検査、バイタルサイン又は ECG パラメータに治験薬と関連する一貫した変動はなかった。

2.7.6.2.10.5　結論

1) PMF005及び FFP001のグラゾプレビル600 mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はいずれも両製剤間で類似していた。両製剤の T_{max} 及び $t_{1/2}$も類似していた。
2) PMF006のグラゾプレビル600 mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、FFP001投与時

Confidential

と比べ、約50%減少した。両製剤の T_{max} 及び $t_{1/2}$ は類似していた。

3) 非日本人健康被験者にグラゾプレビルの2つの試験製剤（PMF005及び PMF006）及び標準製剤（FFP001）600 mg を単回投与した際、概して安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.11　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 のバイオアベイラビリティ比較試験（MK-5172-045試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.3: 5172P045]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.11.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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2つのエルバスビルの製剤及び1つの MK-5172A の製剤を比較する相対的バイオアベイラビリティ比較試験／MK-5172-045

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年5月11日～2013年6月21日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

本試験は、3つの投与期で実施され、それぞれ約5日間であった。投与の間に7日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

第1群

1) ファモチジン非併用（被験群1）及び併用下（被験群2）でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル PMF1製剤50 mg を併用単回投与した際並びにファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル FFP 製剤50 mg を併用単回投与した際（対照群）のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。
2) ファモチジン併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル PMF1製剤50 mg を併用単回投与した際（被験群）並びにファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル PMF1製剤50 mg を併用単回投与した際（対照群）のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。

第2群

Confidential

1) ファモチジン非併用（被験群1）及び併用下（被験群2）でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル PMF2製剤50 mg を併用単回投与した際並びにファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル FFP 製剤50 mg を併用単回投与した際（対照群）のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。
2) ファモチジン併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル PMF2製剤50 mg を併用単回投与した際（被験群）並びにファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル PMF2製剤50 mg を併用単回投与した際（対照群）のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。

第3群

1) ファモチジン非併用（被験群1）及び併用下（被験群2）でグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）を単回投与した際並びにファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル FFP 製剤50 mg を併用単回投与した際（対照群）のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。
2) ファモチジン併用下で MK-5172A を単回投与した際（被験群）及びファモチジン非併用下で MK-5172A を単回投与した際（対照群）のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティを評価する。

【副次目的】

第1群

1) エルバスビル FFP 製剤、エルバスビル PMF1製剤又はファモチジン併用下のエルバスビル PMF1製剤と併用投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態を記述する。
2) ファモチジン非併用及び併用下でグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

第2群

1) エルバスビル FFP 製剤、エルバスビル PMF2製剤又はファモチジン併用下のエルバスビル PMF2製剤と併用投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態を記述する。
2) ファモチジン非併用及び併用下でグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

第3群

グラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与並びにファモチジン非併用及び併用下で MK-5172A を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

<u>仮説／推定</u>

Confidential

【主要推定】

第1群

1)　（推定）：ファモチジン非併用及び併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg とエルバスビル PMF1製剤50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を推定し、ファモチジン非併用下のエルバスビル FFP 製剤と比較する。

2)　（推定）：ファモチジン併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg とエルバスビル PMF1製剤50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を推定し、ファモチジン非併用下のエルバスビル PMF1製剤50 mg の単回経口投与と比較する。

第2群

1)　（推定）：ファモチジン非併用及び併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg とエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を推定し、ファモチジン非併用下のエルバスビル FFP 製剤50 mg と比較する。

2)　（推定）：ファモチジン併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg とエルバスビル PMF2製剤50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を推定し、ファモチジン非併用下のエルバスビル PMF2製剤50 mg の単回経口投与と比較する。

第3群

1)　（推定）：ファモチジン非併用及び併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を、ファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル FFP 製剤50 mg を併用単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態と比較する。

2)　（推定）：ファモチジン非併用及び併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を、ファモチジン非併用下でグラゾプレビル FFP 製剤100 mg 及びエルバスビル FFP 製剤50 mg を併用単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態と比較する。

3)　（推定）：ファモチジン併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を、ファモチジン非併用下で MK-5172A を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態と比較する。

4)　（推定）：ファモチジン併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を、ファモチジン非併用下で MK-5172A を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態と比較する。

<u>試験デザイン</u>

本試験は、非日本人健康被験者を対象とした、非盲検、無作為化、3群並行、3期クロスオーバー試験である。グラゾプレビル及びエルバスビル又は MK-5172A 投与前少なくとも24時間から投与後24時間の採血まで被験者を入所し、次の試験手順のために再度来所させた。

Confidential

第1期の-1日目又は1日目に、6つの投与順序のうち1つに被験者を割り付けた。各群及び各投与期に、ファモチジン非併用及び併用下でグラゾプレビル及びエルバスビルの様々な製剤の3つのうち1つを被験者に投与した。各投与期で、薬物動態測定用検体をグラゾプレビル及びエルバスビル又は MK-5172A 投与後96時間まで採取した。

グラゾプレビル及びエルバスビル又は MK-5172A 投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。スクリーニングから第3期の5日目までの試験期間は約4週間、スクリーニングから事後検査までは約6週間であった。

用法・用量／製剤番号

第1群

被験群：

- 1日目の0時間にグラゾプレビル FFP 製剤100 mg（100 mg 錠×1）及びエルバスビル PMF1 製剤50 mg（50 mg 錠×1）（処置 B）
- 1日目の-12時間及び-2時間にファモチジン20 mg（20 mg 錠×1）並びに0時間にグラゾプレビル FFP 製剤（100 mg 錠×1）及びエルバスビル PMF1製剤50 mg（50 mg 錠×1）（処置 C）

第2群

被験群：

- 1日目の0時間にグラゾプレビル FFP 製剤100 mg（100 mg 錠×1）及びエルバスビル PMF2 製剤50 mg（50 mg 錠×1）（処置 D）
- 1日目の-12時間及び-2時間にファモチジン20 mg（20 mg 錠×1）並びに0時間にグラゾプレビル FFP 製剤100 mg（100 mg 錠×1）及びエルバスビル PMF2製剤50 mg（50 mg 錠×1）（処置 E）

第3群

被験群：

- 1日目の0時間に MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）1錠（処置 F）
- 1日目の-12時間及び-2時間にファモチジン20 mg（20 mg 錠×1）並びに0時間に MK-5172A 1錠（処置 G）

すべての投与群の対照群：

1日目の0時間にグラゾプレビル FFP 製剤100 mg（100 mg 錠×1）及びエルバスビル FFP 製剤50 mg（10 mg カプセル×5）（処置 A）

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.11-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.11-1　　治験薬の内容（MK-5172-045 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル（FFP）	100 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル（FFP）	10 mg	[redacted]	カプセル
エルバスビル（PMF1）	50 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル（PMF2）	50 mg	[redacted]	錠剤
MK-5172A（グラゾプレビル／エルバスビル）	100 mg / 50 mg	[redacted]	錠剤
ファモチジン（[redacted]）†	20 mg	[redacted]	錠剤

† ファモチジン（[redacted]）（[redacted]の製品）を購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中エルバスビル及びグラゾプレビル濃度測定用検体（1×6 mL）を、投与前及び投与後0.5、1、1.5、2、3、3.5、4、6、8、12、24、48、72及び96時間までの規定した時点で、K_2EATA 添加採血管を用い採取した。LC-MS/MS 法を用いて血漿中エルバスビル及びグラゾプレビル濃度を測定した。ノンコンパートメント法を用い、個々の血漿中濃度－時間データから第1、2及び3群のエルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、Kel 及び $t_{1/2}$）を算出した。AUC の外挿部分の割合（AUC_{ext}）は、情報提供を目的として算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

処置ごとにエルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態パラメータの要約統計量を求めた。すべての薬物動態パラメータについて、被験者数（N）、算術平均、標準偏差、算術平均に基づく変動係数、平均値の標準誤差、中央値、最小値、最大値、幾何平均、幾何平均に基づく変動係数を示し、T_{max} については、幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数は算出しなかった。

除外された被験者の濃度データを一覧にしたが、要約統計量からは除外しその旨を表に記載し

Confidential

た。すべての定量限界未満の値を濃度の表に BLQ として示し、脚注に記載した。エルバスビル及びグラゾプレビルの濃度－時間の平均値及び個々の値を投与群及び処置ごとに、線形及び片対数尺度で示した。線形軸の平均値のプロットは標準偏差の付いた図と付いていない図を示した。

第1群：エルバスビル PMF1製剤とエルバスビル FFP 製剤の比較、エルバスビル PMF1製剤+ファモチジン併用とエルバスビル FFP 製剤の比較、エルバスビル PMF1製剤+ファモチジン併用とエルバスビル PMF1製剤の比較

第1群の処置 A、B 及び C のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の個々の値を自然対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。Heterogeneous-compound symmetry の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

上記モデルに基づき、対数変換したエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の平均値の差（グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤併用－グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用）の両側90%信頼区間を算出した。その後、対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤併用／グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用）の信頼区間を得た。モデルによる推定値を逆変換して求めた幾何平均及びその95%信頼区間も示した。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて解析した。

同様の手法で、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤+ファモチジン併用、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用の間のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

また、同様の手法で、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤+ファモチジン併用、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤併用の間のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

第2群：エルバスビル PMF2製剤とエルバスビル FFP 製剤の比較、エルバスビル PMF2製剤+ファモチジン併用とエルバスビル FFP 製剤の比較、エルバスビル PMF2製剤+ファモチジン併用とエルバスビル PMF2製剤の比較

同様の手法で、第2群の処置 A、D 及び E を用い、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤+ファモチジン併用又は非併用、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用の間のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

さらに、同様の手法で、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤+ファモチジン併用、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤併用の間のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

第3群：MK-5172A 投与時のエルバスビルとエルバスビル FFP 製剤の比較、MK-5172A +ファモチジン併用投与時のエルバスビルとエルバスビル FFP 製剤の比較、MK-5172A+ファモチジン併用投与時のエルバスビルと MK-5172A 投与時のエルバスビルの比較

Confidential

第3群の処置 A、F 及び G のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の個々の値を処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

上記モデルに基づき、対数変換したエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の平均値の差（MK-5172A－グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用）の両側90%信頼区間を算出した。その後、対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（MK-5172A／グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用）の信頼区間を得た。モデルによる推定値を逆変換して求めた幾何平均及びその95%信頼区間も示した。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて解析した。

同様の手法で、MK-5172A +ファモチジン併用、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用の間のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

また、同様の手法で、MK-5172A +ファモチジン併用、MK-5172A の間のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

<u>MK-5172A 投与時のグラゾプレビルとグラゾプレビル FFP 製剤の比較、MK-5172A+ファモチジン併用投与時のグラゾプレビルとグラゾプレビル FFP 製剤の比較、MK-5172A+ファモチジン併用投与時のグラゾプレビルと MK-5172A 投与時のグラゾプレビルの比較</u>

第3群のエルバスビルの比較と同様の手法で、MK-5172A+ファモチジン併用又は非併用、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤併用の間のグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

また、同様の手法で、MK-5172A +ファモチジン併用及び MK-5172A の間のグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の比較を実施した。

【安全性】

有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。その他の臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動はみられなかったため、要約統計量は示さなかった。

すべての肝機能検査について、N、平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値を用い、処置及び測定時点ごとに一覧にし要約した。血液生化学検査用検体を約8時間絶食後、スクリーニング時、各投与期の-1、2及び5日目に採取した（中止例や再検査は除く）。

2.7.6.2.11.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.11-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.11-2　　被験者の内訳及び背景（MK-5172-045 試験）

	第1群	第2群	第3群
組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	13 1（32歳） 12（28～54歳）	12 6（20～47歳） 6（25～53歳）	25 8（23～51歳） 17（25～50歳）
完了	12	12	25
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†	0 0 0 0	0 0 0 0
† 被験者番号0010の被験者は、グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF1製剤投与後に同意撤回した。			

2.7.6.2.11.3　　薬物動態の結果

2.7.6.2.11.3.1　　第1群

非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 B（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF1製剤50 mg）、処置 A 及び処置 C（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF1製剤50 mg+ファモチジン20 mg）、並びに処置 B 及び処置 C を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.11-3]、[表 2.7.6.2.11-4]及び[表 2.7.6.2.11-5]に示す。

グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF1製剤を投与した際（処置 B）のエルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約40%～50%減少した。

グラゾプレビル FFP 製剤、エルバスビル PMF1製剤及びファモチジンを投与した際（処置 C）のエルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約26%～33%減少した。

グラゾプレビル FFP 製剤、エルバスビル PMF1製剤及びファモチジンを投与した際（処置 C）のエルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF1製剤を投与した際（処置 B）の幾何平均よりも約22%～35%増加した。

以上の比較のいずれの幾何平均比も、1と統計的に有意に異なっていた（$P<0.05$）。

Confidential

表 2.7.6.2.11-3　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 B（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF1 製剤 50 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 1 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 B			処置 A			処置 B／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	13	29.157	25.3, 33.6	12	48.257	38.9, 59.9	0.60	0.50, 0.73	26.58
C_{max} (nM)	13	83.408	69.4, 100	12	167.291	132, 212	0.50	0.40, 0.62	31.00
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	13	1811.463	1576, 2082	12	3174.413	2499, 4033	0.57	0.47, 0.70	28.16

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 B：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(B) + (Var(A) - 2×Cov(BA))/2]
被験者番号0010の被験者は、第3期に来所しなかったため処置 A の投与を受けなかった。

表 2.7.6.2.11-4　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 C（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF1 製剤 50 mg+ファモチジン 20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 1 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 C			処置 A			処置 C／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	13	35.552	30.5, 41.4	12	48.257	38.9, 59.9	0.74	0.61, 0.90	27.37
C_{max} (nM)	13	112.826	89.3, 142	12	167.291	132, 212	0.67	0.53, 0.86	34.69
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	13	2322.076	1953, 2761	12	3174.413	2499, 4033	0.73	0.59, 0.91	30.02

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 C：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤+ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(C) + (Var(A) - 2×Cov(CA))/2]
被験者番号0010の被験者は、第3期に来所しなかったため処置 A の投与を受けなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.11-5　非日本人健康被験者に処置 B（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF1 製剤 50 mg）及び処置 C（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF1 製剤 50 mg+ファモチジン 20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 1 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 C			処置 B			処置 C／処置 B		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	13	35.552	30.5, 41.4	13	29.157	25.3, 33.6	1.22	1.05, 1.42	21.95
C_{max} (nM)	13	112.826	89.3, 142	13	83.408	69.4, 100	1.35	1.09, 1.68	31.86
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	13	2322.076	1953, 2761	13	1811.463	1576, 2082	1.28	1.09, 1.50	23.20

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 B：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤
処置 C：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤+ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(C) + (Var(B) - 2×Cov(CB))/2]

2.7.6.2.11.3.2　第2群

非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル FFP 製剤50 mg）及び処置 D（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF2製剤50 mg）、処置 A 及び処置 E（グラゾプレビル FFP 製剤100 mg+エルバスビル PMF2製剤50 mg+ファモチジン20 mg）、並びに処置 D 及び処置 E を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.11-6]、[表 2.7.6.2.11-7]及び[表 2.7.6.2.11-8]に示す。

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（処置 D）のエルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約7%～8%減少した。

グラゾプレビル FFP 製剤、エルバスビル PMF2製剤及びファモチジンを投与した際（処置 E）のエルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約15%減少した。

グラゾプレビル FFP 製剤、エルバスビル PMF2製剤及びファモチジンを投与した際（処置 E）のエルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、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（処置 D）の幾何平均よりも約7%～9%減少した。

以上の比較のいずれの幾何平均比も1からの統計的な差はなかった（P>0.05）。

Confidential

表 2.7.6.2.11-6　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 D（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF2 製剤 50 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 2 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 D			処置 A			処置 D／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	12	30.413	23.9, 38.7	12	32.847	24.6, 43.8	0.93	0.74, 1.15	30.25
C_{max} (nM)	12	102.481	83.7, 125	12	112.004	82.4, 152	0.92	0.70, 1.19	36.57
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	12	1973.325	1557, 2501	12	2113.511	1554, 2874	0.93	0.74, 1.18	32.74

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 D：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(D) + (Var(A) - 2×Cov(DA))/2]

表 2.7.6.2.11-7　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 E（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF2 製剤 50 mg+ファモチジン 20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 2 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 E			処置 A			処置 E／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	12	27.926	21.7, 36.0	12	32.847	24.6, 43.8	0.85	0.68, 1.06	31.29
C_{max} (nM)	12	95.535	74.4, 123	12	112.004	82.4, 152	0.85	0.64, 1.13	40.35
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	12	1793.117	1398, 2299	12	2113.511	1554, 2874	0.85	0.67, 1.08	33.90

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 E：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤+ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(E) + (Var(A) - 2×Cov(EA))/2]

Confidential

表 2.7.6.2.11-8　非日本人健康被験者に処置 D（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF2 製剤 50 mg）及び処置 E（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル PMF2 製剤 50 mg+ファモチジン 20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 2 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 E			処置 D			処置 E／処置 D		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\,hr}$ (nM)	12	27.926	21.7, 36.0	12	30.413	23.9, 38.7	0.92	0.75, 1.12	27.96
C_{max} (nM)	12	95.535	74.4, 123	12	102.481	83.7, 125	0.93	0.74, 1.17	31.89
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	12	1793.117	1398, 2299	12	1973.325	1557, 2501	0.91	0.74, 1.12	28.79

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 D：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤
処置 E：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤+ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(E) + (Var(D) - 2×Cov(ED))/2].

2.7.6.2.11.3.3　第3群

非日本人健康被験者に処置 A 及び処置 F（MK-5172A）、処置 A 及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン20 mg）、並びに処置 F 及び処置 G を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.11-9]、[表 2.7.6.2.11-10]及び[表 2.7.6.2.11-11]に示す。

MK-5172A を投与した際（処置 F）のエルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約29%～44%減少した。3つの薬物動態パラメータのいずれの幾何平均比も、1と統計的に有意に異なっていた（P<0.05）。

MK-5172A 及びファモチジンを投与した際（処置 G）のエルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約4%～16%減少した。C_{max} の幾何平均比のみ、1と統計的に有意に異なっていた（P<0.05）。

MK-5172A 及びファモチジンを投与した際（処置 G）のエルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、MK-5172A を投与した際（処置 F）の幾何平均よりも約35%～50%増加した。3つの薬物動態パラメータのいずれの幾何平均比も、1と統計的に有意に異なっていた（P<0.05）。

Confidential

表 2.7.6.2.11-9　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 F（MK-5172A）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 3 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 F			処置 A			処置 F／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	28.056	23.4, 33.6	25	39.437	32.8, 47.4	0.71	0.59, 0.86	38.01
C_{max} (nM)	25	77.126	62.5, 95.2	25	138.061	120, 158	0.56	0.46, 0.68	39.44
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	25	1747.215	1444, 2115	25	2640.128	2249, 3099	0.66	0.57, 0.77	32.16

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 F：MK-5172A
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(F) + (Var(A) - 2×Cov(FA))/2].

表 2.7.6.2.11-10　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン 20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 3 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 G			処置 A			処置 G／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	37.920	33.3, 43.2	25	39.437	32.8, 47.4	0.96	0.82, 1.12	31.89
C_{max} (nM)	25	115.579	100, 134	25	138.061	120, 158	0.84	0.73, 0.96	28.53
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	25	2389.004	2083, 2740	25	2640.128	2249, 3099	0.90	0.80, 1.02	24.28

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 G：MK-5172A +ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(G) + (Var(A) - 2×Cov(GA))/2].

Confidential

表 2.7.6.2.11-11　非日本人健康被験者に処置 F（MK-5172A）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン 20 mg）を投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較
（第 3 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 G			処置 F			処置 G／処置 F		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	37.920	33.3, 43.2	25	28.056	23.4, 33.6	1.35	1.22, 1.50	20.79
C_{max} (nM)	25	115.579	100, 134	25	77.126	62.5, 95.2	1.50	1.32, 1.70	26.60
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	25	2389.004	2083, 2740	25	1747.215	1444, 2115	1.37	1.23, 1.51	21.05

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 F：MK-5172A
処置 G：MK-5172A+ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(G) + (Var(F) - 2×Cov(GF))/2].

非日本人健康被験者に処置 A 及び処置 F、処置 A 及び処置 G、並びに処置 F 及び処置 G を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を、それぞれ[表 2.7.6.2.11-12]、[表 2.7.6.2.11-13]及び[表 2.7.6.2.11-14]に示す。

MK-5172A を投与した際（処置 F）のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりもそれぞれ、約7%及び約2%減少し、C_{max} については、約3%増加した。3つの薬物動態パラメータのいずれの幾何平均比も1からの統計的な差はなかった（P>0.05）。

MK-5172A 及びファモチジンを投与した際（処置 G）のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、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（処置 A）の幾何平均よりも約12%～25%増加した。3つの薬物動態パラメータのいずれの幾何平均比も1からの統計的な差はなかった（P>0.05）。

MK-5172A 及びファモチジンを投与した際（処置 G）のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、MK-5172A を投与した際（処置 F）の幾何平均よりも約15%～21%増加した。3つの薬物動態パラメータのいずれの幾何平均比も、1と統計的に有意に異なっていた（P<0.05）。

Confidential

表 2.7.6.2.11-12　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 F（MK-5172A）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 3 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 F			処置 A			処置 F／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	6.078	4.9, 7.5	25	6.571	5.2, 8.2	0.93	0.81, 1.06	27.76
C_{max} (nM)	25	35.308	26.5, 47.1	25	34.140	27.1, 43.0	1.03	0.84, 1.27	42.83
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	24	590.905	479, 729	25	605.807	492, 745	0.98	0.87, 1.10	23.70

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 F：MK-5172A
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(F) + (Var(A) - 2×Cov(FA))/2].
被験者番号0038の被験者の $AUC_{0-\infty}$の値（第1期、処置 F）は、統計から除外した。

表 2.7.6.2.11-13　非日本人健康被験者に処置 A（グラゾプレビル FFP 製剤 100 mg+エルバスビル FFP 製剤 50 mg）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン 20 mg）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（第 3 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 G			処置 A			処置 G／処置 A		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	7.362	6.1, 8.9	25	6.571	5.2, 8.2	1.12	1.01, 1.25	21.76
C_{max} (nM)	25	42.734	32.3, 56.5	25	34.140	27.1, 43.0	1.25	1.03, 1.53	41.18
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	25	678.171	560, 821	25	605.807	492, 745	1.12	1.01, 1.24	20.93

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 A：グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤
処置 G：MK-5172A+ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(G) + (Var(A) - 2×Cov(GA))/2]

Confidential

表 2.7.6.2.11-14　非日本人健康被験者に処置 F（MK-5172A）及び処置 G（MK-5172A +ファモチジン 20 mg）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較
（第 3 群、MK-5172-045 試験）

薬物動態パラメータ	処置 G			処置 F			処置 G／処置 F		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV
$C_{24\ hr}$ (nM)	25	7.362	6.1, 8.9	25	6.078	4.9, 7.5	1.21	1.08, 1.36	23.91
C_{max} (nM)	25	42.734	32.3, 56.5	25	35.308	26.5, 47.1	1.21	1.07, 1.37	26.08
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	25	678.171	560, 821	24	590.905	479, 729	1.15	1.03, 1.27	21.08

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
処置 F：MK-5172A
処置 G：MK-5172A +ファモチジン
解析前に薬物動態パラメータを自然対数変換した。
Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[(Var(G) + (Var(F) - 2×Cov(GF))/2].
被験者番号0038の被験者の $AUC_{0-\infty}$の値（第1期、処置 F）は、統計から除外した。

2.7.6.2.11.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にファモチジン併用及び非併用下でグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際、安全で概して忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者1例が有害事象のため同意を撤回した。第3群で軽度の尿中血陽性の臨床検査値の有害事象が1件報告され、治験薬との因果関係は否定された。

被験者21例（42%）で、合計44件の有害事象が報告され、その内訳は、第1群では7例（54%）で22件（ほとんどの有害事象がグラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤投与時に報告された）、第2群では4例（33%）で7件（ほとんどの有害事象はグラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤投与及びグラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF2製剤投与時に同程度の件数が報告された）、第3群では10例（40%）で15件（ほとんどの有害事象が MK-5172A +ファモチジン投与時に報告された）であった。41件が軽度、4件が中等度と判断された。最も頻度の高かった有害事象は頭痛で、試験中に9例（18%）で12件報告され、グラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル FFP 製剤投与時とグラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤投与時に最も報告された。25件の有害事象が治験責任（担当）医師により副作用と判断され、そのほとんどがグラゾプレビル FFP 製剤+エルバスビル PMF1製剤投与との因果関係があると考えられた。19件の有害事象はいずれの治験薬との因果関係も否定された。肝機能検査において臨床的に意味のある所見はなかった。

2.7.6.2.11.5　結論

1) グラゾプレビル FFP 製剤とエルバスビル PMF1製剤をファモチジン非併用及び併用下で投与した際の血漿中エルバスビルの $C_{24\ hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、グラゾプレビル

Confidential

FFP 製剤及びエルバスビル FFP 製剤を投与した際の幾何平均よりも約26%～50%減少した。

2) グラゾプレビル FFP 製剤、エルバスビル PMF1製剤及びファモチジンを投与した際の血漿中エルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、グラゾプレビル FFP 製剤及びエルバスビル PMF1製剤を投与した際の幾何平均よりも約22%～35%増加した。

3) グラゾプレビル FFP 製剤とエルバスビル FFP 製剤投与時に対するグラゾプレビルとエルバスビル PMF2製剤をファモチジン非併用及び併用下で投与した際の血漿中エルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.85（0.64, 1.13）～0.93（0.74, 1.18）であった。

4) グラゾプレビル FFP 製剤とエルバスビル PMF2製剤投与時に対するグラゾプレビル、エルバスビル PMF2製剤及びファモチジンを投与した際の血漿中エルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.91（0.74, 1.12）～0.93（0.74, 1.17）であった。

5) MK-5172A を投与した際の血漿中エルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、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幾何平均よりも約29%～44%減少した。

6) MK-5172A 及びファモチジンを投与した際の血漿中エルバスビルの C_{max} の幾何平均は、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幾何平均よりも約16%減少したが、$C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.96（0.82, 1.12）及び0.90（0.80, 1.02）であった。

7) MK-5172A 及びファモチジンを投与した際の血漿中エルバスビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、MK-5172A を投与した際の幾何平均よりも約35%～50%増加した。

8) グラゾプレビル FFP 製剤とエルバスビル FFP 製剤投与時に対する MK-5172A をファモチジン非併用及び併用下で投与した際の血漿中グラゾプレビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.93（0.81, 1.06）～1.25（1.03, 1.53）であった。

9) MK-5172A 及びファモチジンを投与した際の血漿中グラゾプレビルの $C_{24\,hr}$、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は、MK-5172A を投与した際の幾何平均よりも約15%～21%増加した。

10) 非日本人健康被験者にファモチジン併用及び非併用下でグラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回経口投与した際、安全で概して忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.12　非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aのバイオアベイラビリティ比較試験（MK-5172-055試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.4: 5172P055]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.12.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたMK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg配合剤）FDC製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験／MK-5172-055

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年1月22日～2014年3月7日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

本試験は、非盲検、無作為化、2処置、3期、3投与順序、一部繰返し、クロスオーバー試験である。1つの投与期において、グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg配合剤（MK-5172A）FDC2製剤を単回投与した（試験製剤、処置 A）。残りの2つの投与期において、エルバスビル PMF2製剤50 mg及びグラゾプレビル FFP製剤100 mgを併用単回投与した（標準製剤、処置 B）。いずれの投与も、10時間以上絶食後に実施した。各投与期の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で、血液検体を採取した。少なくとも投与前10時間から投与後24時間時点の血液検体採取後まで、被験者を実施医療機関に滞在させ、48時間及び72時間時点の血液検体採取時に来所させた。各投与期の1日目の投与の間には10日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

MK-5172A FDC2製剤（試験製剤）を単回投与した際のエルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を、エルバスビル PMF2製剤50 mg及びグラゾプレビル FFP製剤100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際の薬物動態と比較する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に空腹時に MK-5172A FDC2製剤を単回投与並びにエルバスビル PMF2製剤50 mg及びグラゾプレビル FFP製剤100 mgを併用単回投与した際のエルバスビル及びグラゾプ

Confidential

レビルの安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

1) MK-5172A FDC2製剤（試験製剤）を単回投与した際のグラゾプレビルの薬物動態は、エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル FFP 製剤100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際の薬物動態と類似している［すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の真の幾何平均比は（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる］。
2) MK-5172A FDC2製剤（試験製剤）を単回投与した際のエルバスビルの薬物動態は、エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際の薬物動態と類似している［すなわち、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の真の幾何平均比は（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる］。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者25例を対象とした、非盲検、無作為化、2処置、3期、3投与順序、一部繰返し、クロスオーバー試験である。1つの投与期において、MK-5172A（グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤）FDC2製剤を単回投与した（試験製剤、処置 A）。残りの2つの投与期において、エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg を併用単回投与した（標準製剤、処置 B）。いずれの投与も、10時間以上絶食後に実施した。投与の順番は、2処置、3期、3投与順序の割付表に基づき決定した。

少なくとも投与前10時間から投与後24時間時点の血液検体採取後まで、被験者を実施医療機関に滞在させ、48時間及び72時間時点の血液検体採取時に来所させた。投与の間隔は10日間設けた。

エルバスビル及びグラゾプレビルの血漿中濃度測定用検体を、各投与期の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。エルバスビル及びグラゾプレビルの血漿中濃度はバリデートされた定量法を用いて測定された。

空腹時に MK-5172A FDC2製剤を単回投与並びにエルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビルを併用単回投与した際のエルバスビル及びグラゾプレビルの相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価するための統計解析を実施した。

臨床検査、身体所見、ECG、バイタルサイン及び有害事象を評価することにより、安全性を評価した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.12-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.12-1 治験薬の内容（MK-5172-055 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
MK-5172A（グラゾプレビル／エルバスビル）	100 mg / 50 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

各被験者からエルバスビル及びグラゾプレビルの血漿中濃度測定用検体を、投与前60分以内、投与後0.5、1、1.5、2、3、3.5、4、6、8、12、24、48*及び72*時間に採取した（*来所時に採取）。解析データを用い、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$、$C_{24\ hr}$、T_{max}、K_{el}及び$t_{1/2}$）を算出した。$AUC_{0\text{-}t}$の t は、最終測定可能濃度が記録された時点を指す。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

空腹時に MK-5172A FDC2製剤を単回投与並びにエルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビルを併用単回投与した際のエルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$及び$C_{24\ hr}$）について線形混合効果モデルを用いて、以下のとおり比較した。

$$y_{ijkl} = \mu + s_{ik} + p_j + t_k + q_l + \varepsilon_{ijkl}$$

y_{ijkl}は、第 j 期の被験者 i 及び処置 k の投与順序 l の対数変換した薬物動態パラメータで、μは対数尺度上の全体の平均値、p_jは投与期の効果、q_lは投与順序の効果、t_kは処置の効果（MK-5172A FDC2製剤並びにエルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビル併用についてそれぞれ、T 及び R）、s_{ik}は以下の各被験者の二変量正規分布に基づく被験者の変量効果を指す。

$$\begin{pmatrix} S_{iT} \\ S_{iR} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{BT}^2 & \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} \\ \rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} & \sigma_{BR}^2 \end{pmatrix}\right)$$

Confidential

ε_{ijkl}は多変量正規分布における各被験者の誤差を指す。

$$\varepsilon_{ijkl} \sim N(0,\ \sigma_W^2)$$

$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$及び$C_{24\ hr}$を対数変換し、上記のモデルに基づき、エルバスビル及びグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$及び$C_{24\ hr}$の平均値の差（MK-5172A－エルバスビル+グラゾプレビル）の両側90%信頼区間を算出した。これらの信頼限界を逆変換し、エルバスビル及びグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$及び$C_{24\ hr}$の幾何平均比（MK-5172A／エルバスビル+グラゾプレビル）の信頼区間を得た。モデルに基づき算出した平均値を逆変換し、幾何平均及びその95%信頼区間を示した。エルバスビル及びグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$及び$C_{24\ hr}$）のそれぞれの比（MK-5172A／エルバスビル+グラゾプレビル）について、性別ごとにプロットした。標準製剤（エルバスビル PMF2製剤及びグラゾプレビル併用）を投与した際のエルバスビル又はグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$及び$C_{24\ hr}$の被験者内標準偏差及びその95%信頼区間を算出した。

各採血時点の濃度データ及びそれにより求めた薬物動態パラメータの要約統計量を示し、薬物動態パラメータについて、測定した例数（n）、算術平均、標準偏差、算術平均に基づく変動係数、最小値、中央値及び最大値と、幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数を示した。

2.7.6.2.12.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.12-2]に示す。

表 2.7.6.2.12-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-055 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	25 21（19～45歳） 4（19～35歳）
完了	25†
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0
† 被験者番号17の被験者は、第2期の投与は受けなかったが、第1期及び第3期の投与は完了した。	

2.7.6.2.12.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与（試験製剤）並びにエルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル FFP 製剤100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際のエルバスビル及びグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を、それぞれ[表 2.7.6.2.12-3]及び[表 2.7.6.2.12-4]に示す。エルバスビルの$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の幾何平均比（処置 A／処置

Confidential

B）の90%信頼区間は、生物学的同等性の判断基準（0.80, 1.25）の範囲内には含まれなかった。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均比（処置 A／処置 B）の90%信頼区間は、生物学的同等性の判断基準（0.80, 1.25）の範囲内に含まれ、C_{max} については含まれなかった。

エルバスビルの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（処置 A／処置 B）（90%信頼区間）は、それぞれ1.15（1.04, 1.27）、1.15（1.04, 1.26）及び1.18（1.05, 1.33）であった。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（処置 A／処置 B）（90%信頼区間）は、それぞれ0.897（0.805, 1.00）、0.943（0.836, 1.07）及び0.936（0.782, 1.12）であった。

標準製剤（エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg）を併用単回投与した際のエルバスビルの薬物動態パラメータの対数変換値の被験者内標準偏差は、0.264（$AUC_{0\text{-}\infty}$）～0.353（C_{max}）の範囲であった。また、標準製剤（エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg）を併用単回投与した際のグラゾプレビルの薬物動態の対数変換値の被験者内標準偏差は、0.225（$AUC_{0\text{-}\infty}$）～0.510（$C_{2\,hr}$）の範囲であった。エルバスビルの T_{max} の中央値は、処置 A では3.50時間、処置 B では4.00時間であった。グラゾプレビルの T_{max} の中央値は、処置 A 及び処置 B で2.00時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.12-3　非日本人健康被験者に MK-5172A（グラゾプレビル 100 mg／エルバスビル 50 mg 配合剤）FDC2 製剤を単回投与（試験製剤）並びにエルバスビル PMF2 製剤 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-055 試験）

薬物動態パラメータ	処置 A†			処置 B‡					処置 A／処置 B		rMSE¶
	n§	GM	95%CI	n§	GM	95%CI	S_{WR}‖	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}t}$# (nM·hr)	25	2090	(1860, 2360)	49	1810	(1600, 2070)	0.269	(0.206, 0.388)	1.15	(1.04, 1.27)	0.232
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)	25	2200	(1940, 2490)	49	1910	(1680, 2200)	0.264	(0.202, 0.382)	1.15	(1.04, 1.26)	0.229
C_{max} (nM)	25	125	(112, 140)	49	106	(95.5, 118)	0.353	(0.270, 0.510)	1.18	(1.05, 1.33)	0.288
$C_{24\,hr}$ (nM)	25	32.8	(28.8, 37.2)	49	29.0	(25.1, 33.8)	0.267	(0.204, 0.385)	1.12	(1.02, 1.24)	0.227
$C_{2\,hr}$ (nM)	24††	90.4	(78.5, 104)	49	62.7	(56.2, 69.2)	0.276	(0.211, 0.398)	1.45	(1.30, 1.62)	0.282
T_{max}‡‡ (hr)	25	3.50	(3.00, 6.00)	49	4.00	(3.00, 4.00)	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ §§(hr)	25	16.39	13.7	49	16.37	17.0	-	-	-	-	-

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 処置 A（試験製剤）：MK-5172A FDC2製剤を単回投与
‡ 処置 B（標準製剤）：エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル FFP 製剤100 mg を併用単回投与
§ 用いられた実測値の数
‖ 標準製剤の被験者内標準偏差の推定値
¶ 線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
# t は、定量可能濃度の最終測定時点を指す
†† 被験者番号02の被験者は処置 A の $C_{2\,hr}$ が0のため、解析から除外した
‡‡ 中央値（最小値、最大値）
§§ 幾何平均及び CV（%）

Confidential

表 2.7.6.2.12-4　非日本人健康被験者に MK-5172A（グラゾプレビル 100 mg／エルバスビル 50 mg 配合剤）FDC2 製剤を単回投与（試験製剤）並びにエルバスビル PMF2 製剤 50 mg 及びグラゾプレビル 100 mg（標準製剤）を併用単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-055 試験）

薬物動態パラメータ	処置 A†			処置 B‡					処置 A／処置 B		rMSE¶
	n§	GM	95%CI	n§	GM	95%CI	S_{WR}‖	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}t}$ # (nM·hr)	25	293	(234, 364)	49	327	(273, 388)	0.261	(0.200, 0.377)	0.897	(0.805, 1.00)	0.260
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)	16††	367	(316, 479)	34††	417	(341, 498)	0.225	(0.149, 0.458)	0.943	(0.836, 1.07)	0.215
C_{max} (nM)	25	23.0	(18.0, 29.2)	49	24.6	(20.1, 29.8)	0.453	(0.347, 0.655)	0.936	(0.782, 1.12)	0.449
$C_{24\,hr}$ (nM)	25	3.73	(3.09, 4.51)	49	4.15	(3.52, 4.84)	0.264	(0.202, 0.381)	0.903	(0.819, 0.996)	0.238
$C_{2\,hr}$ (nM)	23‡‡	17.9	(12.5, 24.1)	48‡‡	17.5	(14.0, 21.9)	0.510	(0.388, 0.744)	0.992	(0.780, 1.26)	0.515
T_{max}§§ (hr)	25	2.00	(1.00, 6.00)	49	2.00	(0.50, 6.00)	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖‖ (hr)	16††	26.86	28.8	34††	27.79	36.9	-	-	-	-	-

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 処置 A（試験製剤）：MK-5172A FDC2製剤を単回投与
‡ 処置 B（標準製剤）：エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル FFP 製剤100 mg を併用単回投与
§ 用いられた実測値の数
‖ 標準製剤の被験者内標準偏差の推定値
¶ 線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
# t は、定量可能濃度の最終測定時点を指す
†† 数例の被験者の消失データが入手できなかった
‡‡ 被験者番号02は処置 A 及び処置 B の $C_{2\,hr}$ が0のため、解析から除外した。被験者番号05の被験者の処置 A の $C_{2\,hr}$ は欠測値であった。
§§ 中央値（最小値、最大値）
‖‖ 幾何平均及び CV（%）

Confidential

2.7.6.2.12.4　安全性の結果

非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与並びにエルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル FFP 製剤100 mg を併用単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。本試験において、被験者25例中15例で、28件の有害事象（処置 A で11件、処置 B で17件）が報告された。そのうち、25件が少なくとも治験薬との因果関係が「どちらともいえない」と判断された。報告された有害事象は、軽度又は中等度であった。27件の有害事象は、処置を必要とせず、自然治癒し、1件は、試験を中断後、回復した。最も頻度が高かった有害事象は、頭痛であった（処置 A：2例、処置 B：4例）。被験者番号17の被験者は臨床検査値の有害事象1件（肝機能検査異常）のため第2期の投与を中止したが、第3期にはスクリーニング値からの臨床的に有意な差がみられなかったため投与を再開した。

2.7.6.2.12.5　結論

1) MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のエルバスビルの AUC 及び C_{max} は、エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg を併用単回投与した際と比べ、それぞれ約15%及び18%増加した。
2) MK-5172A FDC2製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの AUC 及び C_{max} は、エルバスビル PMF2製剤50 mg 及びグラゾプレビル100 mg を併用単回投与した際と同程度であった。
3) 処置 B（標準製剤）におけるエルバスビル及びグラゾプレビルの C_{max} の被験者内変動は大きく、S_{WR} 値は0.294を超えた。
4) 非日本人健康被験者に MK-5172A FDC2製剤を単回投与並びにエルバスビル PMF2製剤 50 mg 及びグラゾプレビル100 mg を併用単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.13　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの製剤比較試験（MK-5172-080試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.5: 5172P080]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.13.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした溶出挙動の異なるグラゾプレビル50 mg 錠を投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験／MK-5172-080

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2015年7月21日～2015年9月1日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

3処置、3期、6投与順序の割付表に従い、各投与期の1日目に治験薬を単回投与した。2つの投与期で2種類の試験製剤のいずれかを、残り1つの投与期で標準製剤を投与した。

目的

【主要目的】

グラゾプレビル50 mg の異なる溶出挙動を得るために製造された2種類の試験製剤又は標準製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、比較する。

【副次目的】

グラゾプレビル50 mg を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

（推定）：単回投与した際のグラゾプレビル50 mg の標準製剤に対する2種類の試験製剤の相対的バイオアベイラビリティを推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者24例を対象とした、非盲検、無作為化、3処置、3期、6投与順序、

Confidential

クロスオーバー、単回投与試験である。各投与期において、10時間以上絶食後にグラゾプレビル50 mg を単回投与した。割付表に従い、2つの投与期で2種類の試験製剤のいずれかを、残りの1つの投与期で標準製剤を投与した。各投与期の投与前及び投与後96時間まで、血液検体を採取した。少なくとも投与前10時間から投与後24時間時点の血液検体採取後まで、被験者を実施医療機関に滞在させ、投与後48、72及び96時間時点の血液検体採取時に来所させた。各投与期の投与の間には7日間の休薬期間を設けた。

血漿中グラゾプレビル濃度を、バリデートされた解析方法により測定した。統計解析を実施し、空腹時に単回投与した際のグラゾプレビル50 mg の標準製剤に対する2種類の試験製剤（高溶出率製剤及び低溶出率製剤）のグラゾプレビルの薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.13-1]に示す。

表 2.7.6.2.13-1　治験薬の内容（MK-5172-080 試験）

治験薬	力価	製剤の種類	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	50 mg	標準製剤	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル	50 mg	高溶出率製剤	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル	50 mg	低溶出率製剤	[redacted]	錠剤

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビル50 mg の異なる溶出挙動を得るために製造された2種類の試験製剤及び標準製剤を単回投与した際のグラゾプレビルの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

主要目的を検討するため、2種類の試験製剤（高溶出率製剤及び低溶出率製剤）及び標準製剤を投与した際のグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}及びC_{max}）の個々の値を自然対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする3期クロスオーバーデザインに適した線形混合効果モデルにより解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。上記のモデルを用いて、自然対数変換後の薬物動態パラメータの平均値の差［処置 B（高溶出率製剤）－処置 A（標準製剤）、処置 C（低溶出率製剤）－処置 A］の両側90%信頼区間を算出した。これらの信頼区間を逆変換することにより、幾何平均比（処置 B／処置 A、処置 C／処置 A）の信頼区間を得た。また、上記の線形混合効果モデルから、処置ごとの幾何平均の95%信頼区間も算出した。上記モデルにより、pseudo 被験者内変動係数（%）も得た。

予定された24例の総投与例数を満たすために第2グループとして3例の被験者に投与したが、第2グループの例数は十分でないため、グループの効果はモデルでは考慮されなかった。

【安全性】

試験を通して、有害事象をモニタリングした。有害事象は、MedDRA ver. 18.0に基づきコーディングした。治験実施医療機関のスタッフは、治験期間中、被験者の健康上の徴候、症状及びあらゆる変化について聴取した。治験責任医師は、それらに基づき、有害事象の重症度及び治験薬との因果関係を判断した。

2.7.6.2.13.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.13-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.13-2　　被験者の内訳及び背景（MK-5172-080 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	24 16（21～51歳） 8（23～50歳）
完了	22
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	2 0 1† 1‡

† 被験者1例で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象のため、第3期の投与前に試験を中止したが、治験実施医療機関に再度来所し、最終の安全性に関する手順を完了し、その結果は臨床的に意味のあるものではなかった。当該被験者は第1期の処置 C 及び第2期の処置 B の投与を受けた。

‡ 被験者1例は、第2期の入所日に同意を撤回したが、治験実施医療機関に再度来所し、最終の安全性に関する手順を完了し、その結果は臨床的に意味のあるものではなかった。当該被験者は第1期の処置 A の投与を受けた。

2.7.6.2.13.3　　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にグラゾプレビル50 mg（高溶出率製剤、低溶出率製剤及び標準製剤）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.13-3]に示す。空腹時投与した際の処置 A（標準製剤）に対する処置 B（高溶出率製剤）の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティの推定値は、それぞれ99%、99%及び91%であった。

また、処置 A（標準製剤）に対する処置 C（低溶出率製剤）の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティの推定値は、それぞれ96%、98%及び95%であった。処置 A、B 及び C の T_{max} の中央値は、それぞれ2.00、3.00及び2.50時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.13-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 50 mg（高溶出率製剤、低溶出率製剤及び標準製剤）を投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-080 試験）

薬物動態パラメータ	標準製剤†			高溶出率製剤‡			低溶出率製剤§			高溶出率製剤／標準製剤			低溶出率製剤／標準製剤		
	N‖	GM¶	95% CI¶	N‖	GM¶	95% CI¶	N‖	GM¶	95% CI¶	GMR	90% CI	Pseudo 被験者内 %CV#	GMR	90% CI	Pseudo 被験者内 %CV#
$AUC_{0\text{-}t}$ (μM·hr)	23	0.217	(0.183, 0.258)	23	0.215	(0.185, 0.250)	20	0.208	(0.173, 0.250)	0.99	(0.93, 1.05)	11.1	0.96	(0.91, 1.01)	9.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM·hr)	23	0.262	(0.220, 0.313)	23	0.259	(0.220, 0.306)	20	0.257	(0.211, 0.313)	0.99	(0.92, 1.06)	13.5	0.98	(0.91, 1.05)	12.2
C_{max} (μM)	23	0.0154	(0.0123, 0.0192)	23	0.0140	(0.0110, 0.0178)	20	0.0146	(0.0115, 0.0185)	0.91	(0.77, 1.08)	33.0	0.95	(0.79, 1.15)	34.6
T_{max}¶ (hr)	23	2.00	(1.00, 6.00)	23	3.00	(1.00, 5.00)	20	2.50	(1.00, 5.00)	-	-	-	-	-	-
$t_{1/2}$¶ (hr)	23	35.86 (39.2)	-	23	37.45 (41.2)	-	20	39.26 (33.0)	-	-	-	-	-	-	-
CL/F¶ (L/hr)	23	247 (44.5)	-	23	248 (40.4)	-	20	258 (49.8)	-	-	-	-	-	-	-
V_d/F¶ (L)	23	12800 (52.8)	-	23	13400 (43.1)	-	20	14600 (48.7)	-	-	-	-	-	-	-

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 処置 A：グラゾプレビル50 mg 錠×1錠（標準製剤）
‡ 処置 B：グラゾプレビル50 mg 錠×1錠（高溶出率製剤）
§ 処置 C：グラゾプレビル50 mg 錠×1錠（低溶出率製剤）
‖ 処置 C の被験者2例のデータは、投与前濃度が高かったため解析から除外した。1例で処置 C、1例で処置 B 及び C 並びに1例で処置 A の投与がされなかったためデータを入手できなかった。
¶ T_{max}：中央値（最小値、最大値）、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_d/F：幾何平均及び CV（%）、CV(%)=100×sqrt(exp(s^2) - 1)。ただし、s^2は対数尺度における分散の推定値。
# 分散共分散行列の要素に基づく pseudo 被験者内%CV= 100×sqrt[(s^2_A+ s^2_B – 2s_{AB})/2]又は100×sqrt[(s^2_A+ s^2_C – 2s_{AC})/2]。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} のすべての推定値は、線形混合効果モデルにより算出した。その他のパラメータは要約統計量を示した。

Confidential

2.7.6.2.13.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にグラゾプレビル50 mg（高溶出率製剤、低溶出率製剤及び標準製剤）を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されなかった。被験者1例で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の臨床検査値の有害事象が報告され、第3期の投与前に試験を中止した。

本試験において、被験者24例中9例で、17件の有害事象（第1期の投与前1件、処置 A で5件、処置 B で3件、処置 C で8件）が報告された。いずれの有害事象も軽度と判断された。報告された有害事象のうち16件は回復し、1件の回復は不明であった。11件の有害事象が副作用と判断された。最も頻度が高かった有害事象は、悪心（処置 A：1例、処置 C：1例）及び浮動性めまい（処置 A：1例、処置 C：1例）であった。バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.13.5　結論

1) 空腹時にグラゾプレビル50 mg の高溶出率製剤を単回投与した際の血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）は、空腹時に同用量の標準製剤を投与した際の曝露量と同程度であった。
2) 空腹時にグラゾプレビル50 mg の低溶出率製剤を単回投与した際の血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）は、空腹時に同用量の標準製剤を投与した際の曝露量と同程度であった。
3) AUC、C_{max} 及び T_{max} の比較結果から、標準製剤に対する高溶出率製剤及び低溶出率製剤のバイオアベイラビリティに明確な差はなかった。したがって、本試験に使用された3種類のグラゾプレビル50 mg 錠の溶出挙動の違いは、グラゾプレビルの薬物動態に意味のある影響を及ぼさなかった。
4) 本試験において、非日本人健康被験者にグラゾプレビル50 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.14　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの単回及び反復経口投与試験（MK-5172-001試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: 5172P001]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.14.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回及び反復投与試験／MK-5172-001

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（ベルギー）

治験期間

2009年6月28日～2010年4月29日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1では、パネルA及びBに、第1～6期で空腹時及び標準的高脂肪朝食摂取後にグラゾプレビル又はプラセボをパネル交互に用量漸増単回経口投与した。パネルAには、第1～6期でグラゾプレビル2、10、50、200、50（食後）及び1200 mg又はプラセボ、パネルBには、第1～5期でグラゾプレビル5、25、100、400及び800 mg 又はプラセボを単回経口投与した。用量漸増開始前のパネル間には少なくとも3日間、同一パネルの各投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。パネルA及びB完了後、パネルGには、第1～2期でグラゾプレビル1200 mg及び1600 mg又はプラセボを単回投与した。

パート2では、5つの連続パネル（パネル C、D、E、F 及び H）に、グラゾプレビル100、200、400、700及び1000 mg又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。2日目にパネルC～Fには、各パネルでの投与量の半分量（ただし、700 mgを投与したパネルFでは300 mg）を投与した。

パート3において、第1期にグラゾプレビル100 mg 又はプラセボを単回経口投与した、第2期にケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復投与し、2日目にグラゾプレビル100 mg 又はプラセボの単回投与と併用投与した。投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

第1部

Confidential

1) 非日本人健康被験者にグラゾプレビルを用量漸増単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 空腹時及び標準的高脂肪朝食摂取後にグラゾプレビルを単回経口投与した際の血漿中薬物動態データ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を得る。

パート2

1) 非日本人健康被験者にグラゾプレビルを反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) グラゾプレビルを反復経口投与した際の血漿中薬物動態データ（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を得る。

パート3

1) 強力なCYP3A4の阻害剤であるケトコナゾールの反復投与が、グラゾプレビルを単回経口投与した際のグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。
2) グラゾプレビルの単回経口投与とケトコナゾールの反復経口投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

パート1

非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回経口投与した際の高脂肪食がグラゾプレビルの血漿中薬物動態に及ぼす影響を空腹時投与の薬物動態と比較する。

【探索的目的】

パート1

グラゾプレビルを単回経口投与した際の未変化体の尿中排泄に関する予備的データを得る。

パート2

グラゾプレビルを反復経口投与した際の未変化体の尿中排泄に関する予備的データを得る。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1

1) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価から、グラゾプレビル単回経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。
2) 概して安全で忍容性が良好な用量でグラゾプレビルを単回経口投与した際、グラゾプレビルの$C_{12\ hr}$及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均が、それぞれ28 nM及び3.2 μM·hrを上回る。

パート2

1) 臨床症状、臨床検査値の有害事象の評価から、グラゾプレビル反復経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。

Confidential

2) 概して安全で忍容性が良好な用量でグラゾプレビルを反復経口投与した際、10日目のグラゾプレビルの $C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均が、それぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回る。

パート3

1) グラゾプレビル100 mg の単回経口投与とケトコナゾール400 mg の反復投与の併用によるグラゾプレビルの薬物動態への意味のある影響はない［すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$ の真の幾何平均比（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）は2.00を下回る］。
2) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価から、グラゾプレビル単回経口投与とケトコナゾールの反復経口投与の併用は十分に安全で忍容性は良好である。

【副次仮説】

パート1

（推定）: グラゾプレビルを単回経口投与した際、高脂肪食がグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max}）に及ぼす影響を評価し、空腹時に投与した際の影響と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回及び反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態、並びに強力な CYP3A4の阻害剤であるケトコナゾールがグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する3パート試験である。

パート1は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互パネル、多重投与期、用量漸増、単回投与試験である。3つのパネルのうち最初の2つのパネルは、被験者各8例を対象とする交互パネル（パネル A 及び B）で、最大で6つの投与期（第1～6期）において各パネル内で被験者6例に実薬及び2例にプラセボを投与した。パネル A では、第1～6期に、それぞれグラゾプレビル2、10、50、200、50（食後）及び1200 mg 又はプラセボを、パネル B では第1～5期に、それぞれグラゾプレビル5、25、100、400及び800 mg 又はプラセボを単回経口投与した。標準的高脂肪朝食を摂取したパネル A の第5期を除き、いずれも空腹時に投与した。用量漸増開始前のパネル間には少なくとも3日間、同一パネルの各投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。パネル A 及び B 完了後パネル G で、被験者8例（実薬6例、プラセボ2例）に2つの投与期（第1期及び第2期）でグラゾプレビル1200 mg 及び1600 mg 又はプラセボを単回投与した。いずれも空腹時に投与した。

パート2は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、連続パネル、用量漸増、反復投与試験である。5つの連続パネル（パネル C、D、E、F 及び H）で、被験者8例（実薬6例、プラセボ2例）にグラゾプレビル100、200、400、700及び1000 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。2日目にパネル C～F の各パネルでは、投与量の半分量（ただし、700 mg を投与したパネル F では300 mg）を投与した。いずれも空腹時に投与した。

パート3は、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期、投与順固定、薬物相互作用試験である。第1期では、被験者10例にグラゾプレビル100 mg（8例）又はプラセボ（2例）を単回経口投与した、第2期では、ケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復投与し、2日目にグラゾプレビル100 mg

Confidential

（8例）又はプラセボ（2例）の単回投与と併用した。投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.14-1]に示す。

表 2.7.6.2.14-1　　治験薬の内容（MK-5172-001 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	1 mg	[redacted]	OCT
グラゾプレビル	10 mg	[redacted]	OCT
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	OCT
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	OCT
プラセボ	1 mg	[redacted]	OCT
プラセボ	10 mg	[redacted]	OCT
プラセボ	100 mg	[redacted]	OCT
プラセボ	100 mg	[redacted]	OCT
ケトコナゾール†	200 mg	[redacted]	錠剤

OCT：経口圧縮錠
† ケトコナゾール（[redacted]の製品）を治験依頼者が提供した。ロット番号は、[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

診断／選択基準

スクリーニング時の BMI が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

パート1

パネル A 及び B の血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、投与前及び第1期の投与後24時間まで、第2期では投与後48時間まで、第3～6期では投与後72時間までの規定した時点で採取した。尿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、第4期の投与前並びに投与後0～4、4～8、8～12及び12～24時間の間隔で採取した。パネル G の血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、第1期及び第2期の投与前並びに投与後72時間までの規定した時点で採取した。

空腹時及び食後にグラゾプレビルを単回経口投与した際の血漿中グラゾプレビル濃度を、薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、$C_{24\ hr}$、T_{max}、CL/F、V_d/F 及び $t_{1/2}$）を用いて要約した。

Confidential

パート2

パネル C、D、E、F 及び H の血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、1日目の投与前及び投与後24時間まで、10日目の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。2、3、4、6、8及び9日目の投与前にも採取した。パネル E では、尿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、1日目及び10日目の投与前並びに10日目の投与後0～4、4～8、8～12及び12～24時間の間隔で採取した。

空腹時にグラゾプレビルを1日1回反復経口投与した際の血漿中グラゾプレビル濃度を、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を用いて要約した。パネル E の尿中グラゾプレビル濃度を薬物動態パラメータ（$A_{e0\text{-}24\ hr}$、fe 及び CL_r）を用いて要約した。

パート3

血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、投与前並びに第1期の1日目の投与後96時間まで、第2期の2日目の投与前及び投与後192時間までの規定した時点で採取した。

空腹時にグラゾプレビルを単回経口投与した際の血漿中グラゾプレビル濃度を、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}96\ hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を用いて要約した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

パート1

薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{12\ hr}$ の値を自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。

第2の主要仮説：

上記モデルに基づき、「概して安全で忍容性が良好な用量でグラゾプレビルを単回経口投与した際、グラゾプレビルの $C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均が、それぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回る」という第2の主要仮説を step-wise procedure を用いて検討した。安全で忍容性が良好なグラゾプレビルの最高用量において、$C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。$C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均の90%信頼区間の下限がそれぞれ、28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った場合、第2の主要仮説が支持されることとした。当該の用量において仮説が支持された場合、次の用量において同じ手順を繰り返すこととした。$C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が事前に規定した値を下回る用量が現れるまで手順を継続した。$C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が事前に規定した値を下回っても、推定を目的としてすべての用量に対して90%信頼区間を算出した。

食事の影響：

食事の影響を評価するため、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（食後／

Confidential

空腹時）の90%信頼区間を算出した。また、食後及び空腹時のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均の95%信頼区間も算出した。

その他の薬物動態パラメータ：

各用量のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $C_{12\ hr}$ の幾何平均の95%信頼区間を算出した。

用量比例性：

グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の用量比例性を予備的に評価するため、対数変換した薬物動態パラメータを従属変数、対数用量を共変量、被験者を変量効果とする冪モデルに基づき、探索的解析を実施した。冪モデルを用い、両パネル合わせて全体の傾きを推定した。

パート2

薬物動態パラメータ $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の値を自然対数変換し、処置、時期及び処置と時期の交互作用を固定効果、処置内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。

第2の主要仮説：

上記モデルに基づき、「概して安全で忍容性が良好な用量でグラゾプレビルを反復経口投与した際、10日目のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均が、それぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回る」という第2の主要仮説を以下の手順を用いて検討した。安全で忍容性が良好なグラゾプレビルの最高用量において、10日目の $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。$C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均の90%信頼区間の下限がそれぞれ、28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った場合、第2の主要仮説が支持されることとした。当該の用量において仮説が支持された場合、次の用量において同じ手順を繰り返すこととした。$C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-24\ hr}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が事前に規定した値を下回る用量が現れるまで手順を継続した。$C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-24\ hr}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が事前に規定した値を下回っても、推定を目的としてすべての用量に対して90%信頼区間を算出した。

その他の薬物動態パラメータ：

$AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（10日目／1日目）の90%信頼区間を算出し、グラゾプレビルの蓄積性を評価した。さらに、用量及び時期ごとにグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均の95%信頼区間も算出した。

尿中排泄データ：

グラゾプレビルを反復経口投与した際の未変化体の尿中排泄について予備的なデータの要約統計量を示した。

定常状態到達時間：

トラフ濃度の線形回帰直線の傾きに0からの有意な差が見られなくなるまで（有意水準0.05）、線形対比を用いて、連続した測定時点の範囲にわたる step-wise の線形傾向性検定により、定常状態への到達を評価した。

Confidential

用量比例性の予備的検討：

グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の用量比例性を予備的に評価するため、10日目のデータのみを用いて、探索的解析を実施した。対数変換した $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を従属変数、対数用量を説明変数とする冪モデルに基づき解析した。冪モデルを用い、対数用量に関する傾きの点推定値と95%信頼区間を示した。グラゾプレビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の用量比例性の評価についても、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法で実施した。

パート3

薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}96\ hr}$ 及び C_{max} の値を自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。

第1の主要仮説：

上記モデルに基づき、「グラゾプレビル100 mg の単回経口投与とケトコナゾール400 mg の反復投与の併用によるグラゾプレビルの薬物動態への意味のある影響はない［すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）は2.00を下回る］」という第1の主要仮説を以下の手順を用いて検討した。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）の両側90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}\infty}$の真の幾何平均比の90%信頼区間の上限が2.0を下回った場合、第1の主要仮説が支持されることとした。$AUC_{0\text{-}\infty}$と同様の方法で、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96\ hr}$ を自然対数変換して解析した。T_{max} 及び $t_{1/2}$の要約統計量を示した。

【安全性】

有害事象発現例数について試験パート及び処置ごとに要約し、一覧に示した。副作用発現例数を要約した。バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値のベースラインからの変化量の要約統計量及びプロットを示した。安全性パラメータにより、ベースラインからの差を元の尺度（ベースラインからの実測の変化量）又は対数尺度で逆変換（ベースラインからの変化率）して算出し、報告した。さらに、臨床検査、ECG 及びバイタルサインの実測値の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.14.2　被験者の内訳及び背景

本試験のパート1、パート2及びパート3の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.14-2]、[表 2.7.6.2.14-3]及び[表 2.7.6.2.14-4]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.14-2　被験者の内訳及び背景（パート 1、MK-5172-001 試験）

	パネル A	パネル B	パネル G
組入数：合計	9	8	8
男性（年齢の範囲）	9（20～44歳）	8（19～42歳）	8（20～43歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし
完了	8	8	8
中止：合計	1	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0
その他	1†	0	0

パネル A：グラゾプレビル2、10、50、200、50（食後）及び1200 mg 又はプラセボを単回経口投与
パネル B：グラゾプレビル5、25、100、400及び800 mg 又はプラセボを単回経口投与
パネル G：グラゾプレビル1200 mg 及び1600 mg 又はプラセボを単回経口投与
† 割付番号0007の被験者はプラセボを1回投与された後、第2期の投与前に個人的な理由で試験を中止した。

表 2.7.6.2.14-3　被験者の内訳及び背景（パート 2、MK-5172-001 試験）

	パネル C	パネル D	パネル E	パネル F	パネル H
組入数：合計	8	8	9	8	8
男性（年齢の範囲）	8（20～45歳）	8（21～33歳）	9（21～41歳）	8（19～43歳）	8（20～34歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
完了	8	8	8	8	8
中止：合計	0	0	1	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	1†	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0

パネル C：グラゾプレビル100 mg 又はプラセボを1日1回10日間投与
パネル D：グラゾプレビル200 mg 又はプラセボを1日1回10日間投与
パネル E：グラゾプレビル400 mg 又はプラセボを1日1回10日間投与
パネル F：グラゾプレビル700 mg 又はプラセボを1日1回10日間投与
パネル H：グラゾプレビル1000 mg 又はプラセボを1日1回10日間投与
パネル C～E の2日目には、他の日の投与量の半分を投与し、パネル F は300 mg を投与した。
† 割付番号0037の被験者はプラセボを6回投与された後、有害事象（中等度のインフルエンザ様疾患）により、7日目に試験を中止した。当該被験者は補充され、補充された被験者は試験を治験実施計画書に従い試験を完了した。

Confidential

表 2.7.6.2.14-4　被験者の内訳及び背景（パート 3、MK-5172-001 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10 10（20～42歳） 該当なし
完了	10
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0
第1期：グラゾプレビル100 mg 又はプラセボを単回投与 第2期：ケトコナゾール400 mg の9日間投与及び2日目にグラゾプレビル 100 mg 又はプラセボを単回投与	

2.7.6.2.14.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.14.3.1　パート1

非日本人健康被験者にグラゾプレビル25～1600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.14-5]に示す。グラゾプレビル2～10 mg を投与した際、すべての濃度が定量下限未満であったため、いずれの被験者の薬物動態データも算出しなかった。概して、25 mg 用量では、観測された血漿中グラゾプレビル濃度個別値の50%が定量下限未満であった。単回投与後の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、$t_{1/2}$は16.6～42.9時間の範囲であった。用量比例性に関する探索的解析によると、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は検討した用量範囲にわたり用量比例性を上回って増加することが示唆された。$C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、800 mg 以上の用量では、それぞれ目的とした28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った。グラゾプレビル50 mg を単回投与した際の $AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）（90%信頼区間）は、それぞれ1.06（0.58, 1.93）、1.19（0.69, 2.04）及び0.67（0.48, 0.94）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.14-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 25～1600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 1、MK-5172-001 試験）

薬物動態パラメータ	パネル B 25 mg			パネル A 50 mg			パネル A 50 mg（食後）			パネル B 100 mg			パネル A 50 mg（食後／空腹時）		rMSE[‖]
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$[†] (μM·hr)	-	-	-	6	0.278	(0.161, 0.479)	3	0.293	(0.145, 0.594)	6	0.607	(0.334, 1.10)	1.06	(0.58, 1.93)	0.468
$AUC_{0-24\ hr}$[†] (μM·hr)	-	-	-	6	0.0850	(0.0477, 0.152)	6	0.0698	(0.0391, 0.125)	6	0.241	(0.129, 0.449)	0.82	(0.49, 1.38)	0.519
C_{max}[†] (μM)	6	0.00284	(0.00152, 0.00532)	6	0.0101	(0.00556, 0.0184)	6	0.0120	(0.00662, 0.0219)	6	0.0270	(0.0143, 0.0507)	1.19	(0.69, 2.04)	0.546
$C_{12\ hr}$[†] (nM)	-	-	-	6	3.24	(1.60, 6.55)	6	2.07	(1.03, 4.19)	6	8.70	(4.02, 18.8)	0.64	(0.35, 1.16)	0.599
$C_{24\ hr}$[†](nM)	-	-	-	6	2.67	(1.78, 4.00)	6	1.79	(1.19, 2.68)	6	6.29	(4.04, 9.81)	0.67	(0.48, 0.94)	0.347
T_{max}[‡] (hr)	6	2.53	(2.00, 6.00)	6	2.00	(1.00, 4.00)	6	3.00	(1.00, 32.00)	6	3.50	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$[§] (hr)	-	-	-	6	36.39	(21.56)	3	42.91	(30.24)	6	28.08	(26.75)	-	-	-
CL/F[§] (L/hr)	-	-	-	6	237	(37.0)	3	204	(27.1)	6	250	(31.9)	-	-	-
V_d/F[§] (L)	-	-	-	6	12500	(52.2)	3	12600	(52.7)	6	10100	(57.1)	-	-	-

薬物動態パラメータ	パネル A 200 mg			パネル B 400 mg			パネル B 800 mg			パネル A 及び G 1200 mg			パネル G 1600 mg		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI
$AUC_{0-\infty}$[†] (μM·hr)	6	1.28	(0.740, 2.20)	6	2.64	(1.47, 4.76)	6	15.8	(8.69, 28.6)	12	26.3	(17.3, 39.9)	6	52.0	(29.8, 90.9)
$AUC_{0-24\ hr}$[†] (μM·hr)	6	0.682	(0.384, 1.21)	6	2.04	(1.10, 3.78)	6	15.0	(8.03, 27.9)	12	25.8	(16.7, 40.0)	6	52.2	(28.9, 94.2)
C_{max}[†] (μM)	6	0.0712	(0.0393, 0.129)	6	0.410	(0.219, 0.769)	6	4.10	(2.18, 7.70)	12	5.45	(3.48, 8.52)	6	9.93	(5.40, 18.3)
$C_{12\ hr}$[†] (nM)	6	24.0	(11.9, 48.2)	6	33.3	(15.5, 71.3)	6	116	(53.8, 251)	12	267	(156, 459)	6	723	(352, 1490)
$C_{24\ hr}$[†] (nM)	6	11.6	(7.74, 17.3)	6	13.6	(8.77, 21.1)	6	26.0	(16.7, 40.5)	12	42.9	(31.4, 58.5)	6	79.2	(52.2, 120)
T_{max}[‡] (hr)	6	4.00	(2.00, 6.00)	6	4.00	(2.00, 5.95)	6	4.00	(2.00, 6.00)	12	4.00	(2.00, 6.00)	6	4.00	(2.00, 6.00)
$t_{1/2}$[§] (hr)	6	26.57	(23.41)	6	20.81	(19.09)	6	19.45	(26.73)	12	17.00	(16.40)	6	16.59	(31.85)
CL/F[§] (L/hr)	6	229	(18.0)	6	193	(80.3)	6	76.8	(53.7)	12	56.8	(120)	6	30.3	(160)
V_d/F[§] (L)	6	8800	(33.9)	6	5790	(93.3)	6	2160	(83.7)	12	1390	(130)	6	725	(240)

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
パネル B の25 mg 投与群の $C_{12\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ がいずれの被験者でも定量下限未満であったため、統計的に解析しなかった。パネル B の25 mg 投与群の $AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-24\ hr}$ が入手できたのは2例のみであったため、統計的に解析しなかった。パネル B の25 mg 投与群の2例のみでしか入手できなかったため、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_d/F の要約統計量は示さなかった。
パネル A の50 mg（食後）投与群の被験者3例の $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_d/F は欠測値であった。パネル A の50 mg（食後）投与群の被験者1例の $C_{12\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ が定量下限未満であったため、解析前に本被験者の値は0.5×定量下限値（グラゾプレビルの定量下限値＝1.3 nM）とした。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。

Confidential

2.7.6.2.14.3.2　　パート2

非日本人健康被験者にグラゾプレビル100～1000 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.14-6]に示す。

グラゾプレビル100～1000 mg を10日間反復投与した際の T_{max} の中央値は2～4時間、$t_{1/2}$は16.9～24.7時間の範囲であった。10日目の用量比例性に関する探索的解析によると、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max} は検討した100～1000 mg の用量範囲にわたり用量比例性を上回って増加することが示唆された。10日目の $C_{24\ hr}$ は、700 mg 以上の用量で28 nM を上回り、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、400 mg 以上の用量で3.2 μM·hr を上回った。定常状態到達時間は100 mg で5日間、200 mg で8日間、400 mg 及び700 mg で3日間、1000 mg で2日間と推定された。尿中薬物動態に関する予備的評価から、投与後24時間まででグラゾプレビルの投与量の1%未満が尿中に排泄されることが示された。グラゾプレビル100、200及び400 mg 投与時の線形比（10日目の定常状態の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$／単回投与時の $AUC_{0\text{-}\infty}$）は、それぞれ1.17、1.66及び2.46であった。以上の結果より、グラゾプレビルの薬物動態は、200～400 mg の用量範囲において単回投与時の曝露量から反復投与時の曝露量を予測できないことから非線形性（時間依存性）であると考えられた。

Confidential

表 2.7.6.2.14-6　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 100～1000 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 2、MK-5172-001 試験）

薬物動態パラメータ	100 mg N = 6	200 mg N = 6	400 mg N = 6	700 mg N = 6	1000 mg N = 6
1日目（初回投与）					
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (μM·hr)	0.238 (0.136, 0.417)	0.646 (0.369, 1.13)	1.86 (1.06, 3.26)	15.3 (8.74, 26.8)	19.7 (11.2, 34.4)
C_{max}† (μM)	0.0244 (0.0126, 0.0474)	0.0910 (0.0469, 0.176)	0.410 (0.212, 0.795)	3.81 (1.97, 7.39)	5.79 (2.99, 11.2)
$C_{24\ hr}$† (nM)	6.71 (4.79, 9.42)	11.7 (8.31, 16.3)	14.3 (10.2, 20.0)	33.3 (23.7, 46.7)	26.7 (19.0, 37.4)
T_{max}‡ (hr)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)	3.50 (3.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)
10日目（最終投与）					
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (μM·hr)	0.713 (0.407, 1.25)	2.12 (1.21, 3.72)	6.49 (3.71, 11.4)	23.1 (13.2, 40.5)	33.6 (19.2, 58.8)
C_{max}† (μM)	0.0739 (0.0381, 0.143)	0.470 (0.243, 0.911)	1.83 (0.946, 3.56)	5.68 (2.93, 11.0)	8.14 (4.20, 15.8)
$C_{24\ hr}$† (nM)	13.8 (9.86, 19.4)	16.9 (12.1, 23.7)	21.4 (15.3, 30.1)	37.6 (26.8, 52.8)	38.4 (27.4, 53.8)
T_{max}‡ (hr)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)
$t_{1/2}$§ (hr)	24.65 (12.75)	20.86 (20.17)	21.08 (14.87)	18.06 (35.60)	16.88 (17.15)
累積係数（10日目／1日目）‖					
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$†	3.00 (1.87, 4.80)	3.28 (2.05, 5.26)	3.49 (2.18, 5.59)	1.51 (0.94, 2.42)	1.71 (1.06, 2.73)
C_{max}†	3.02 (1.77, 5.14)	5.17 (3.03, 8.80)	4.47 (2.63, 7.61)	1.49 (0.87, 2.54)	1.41 (0.83, 2.40)
$C_{24\ hr}$†	2.06 (1.52, 2.79)	1.45 (1.07, 1.97)	1.50 (1.11, 2.04)	1.13 (0.83, 1.53)	1.44 (1.06, 1.95)

CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び90%信頼区間の逆変換値
線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ = 0.479、C_{max} = 0.540、$C_{24\ hr}$ = 0.308。これらに100を乗ずると、被験者内 CV（%）の推定値となる。

Confidential

2.7.6.2.14.3.3　パート3

非日本人健康被験者にケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復投与し、2日目にグラゾプレビル100 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表2.7.6.2.14-7]に示す。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、3.02（2.42, 3.76）であった。幾何平均比及び90%信頼区間が2.00を上回ったため、「グラゾプレビル100 mg の単回経口投与とケトコナゾール400 mg の反復投与の併用によるグラゾプレビルの薬物動態への意味のある影響はない」という第1の主要仮説は支持されなかった。$AUC_{0-96\ hr}$の幾何平均比（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、2.26（1.81, 2.81）であった。C_{max}の幾何平均比（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、1.13（0.77, 1.67）であった。

表 2.7.6.2.14-7　非日本人健康被験者にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与し、2 日目にグラゾプレビル 100 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 3、MK-5172-001 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+ケトコナゾール			グラゾプレビル単独			（グラゾプレビル+ケトコナゾール／グラゾプレビル単独）		rMSE†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	8	1.54	(1.16, 2.05)	7	0.511	(0.381, 0.686)	3.02	(2.42, 3.76)	0.216
$AUC_{0-96\ hr}$‡ (μM·hr)	8	0.922	(0.698, 1.22)	7	0.409	(0.306, 0.545)	2.26	(1.81, 2.81)	0.218
C_{max}‡ (μM)	8	0.0192	(0.0127, 0.0291)	8	0.0170	(0.0112, 0.0257)	1.13	(0.77, 1.67)	0.410
T_{max}‖ (hr)	8	2.00	(1.00, 48.00)	8	3.00	(1.00, 6.00)			
$t_{1/2}$§ (hr)	8	67.90	(26.34)	7	38.84	(14.51)			

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
グラゾプレビル+ケトコナゾール投与群の被験者1例の T_{max} が48時間であった。本被験者を除いた場合の T_{max} の中央値（範囲）は2.00（1.00, 6.00）時間であった。
グラゾプレビル単独投与群の被験者1例の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-96\ hr}$ 及び $t_{1/2}$が欠測値であった。
† rMSE：平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた解析の逆変換値
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ 中央値（最小値、最大値）

2.7.6.2.14.4　安全性の結果

2.7.6.2.14.4.1　パート1

非日本人健康被験者にグラゾプレビル2～1600 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。パート1の試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者24例（96%）に投与後に合計86件の有害事象が報告され、そのうち29件が治験責任（担当）医師により副作用と判定された（実薬群で25件、プラセボ群で4件）。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、一過性であった。最も頻度が高かった有害事象は、

Confidential

消化管症状、頭痛及び口腔咽頭痛であった。有害事象発現率と用量増加の間に関連性はみられなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.14.4.2　パート2

非日本人健康被験者にグラゾプレビル100～1000 mg を1日1回10日間反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。パート2の試験中に、死亡、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象は報告されなかった。被験者1例は、中等度のインフルエンザ様疾患により、7日目に試験を中止した。本事象は5日目の投与後約4時間に発現し、11日間は中等度、9日間は軽度で、その後回復した。本事象発現前には、本被験者は軽度のレッチング及び下痢も発現した。これらの事象は治験責任（担当）医師により副作用ではないと判定された。

被験者27例（66%）に投与後に合計75件の有害事象が報告され、そのうち34件が治験責任（担当）医師により副作用と判定された（実薬群で29件、プラセボ群で5件）。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、一過性であった。最も頻度が高かった有害事象は、消化管症状、頭痛及び鼻咽頭炎であった。有害事象発現率と用量増加の間に関連性はみられなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.14.4.3　パート3

非日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg の単回経口投与とケトコナゾール400 mg の反復経口投与を併用した際の忍容性は、概して良好であった。パート3の試験中に、死亡、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者10例（100%）に投与後に合計43件の有害事象が報告され、そのうち10件が治験責任（担当）医師により副作用と判定された（実薬群で9件、プラセボ群で1件）。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、一過性であった。最も頻度が高かった有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎及び悪心であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.14.5　結論

1) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル2～1600 mg を単回経口投与、グラゾプレビル100～1000 mg を1日1回10日間反復経口投与、及びグラゾプレビル100 mg の単回経口投与とケトコナゾール400 mg の反復経口投与を併用した際の忍容性は、概して良好であった。
2) グラゾプレビルを単回経口投与した際、800 mg 以上の用量では、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{12\,hr}$ はそれぞれ3.2 μM·hr 及び28 nM を上回った。
3) 高脂肪食はグラゾプレビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
4) グラゾプレビルを反復投与した際、700 mg 以上の用量で、10日目の $C_{24\,hr}$ が28 nM を上回

Confidential

り、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、400 mg 以上の用量で3.2 μM·hr を上回った。

5) グラゾプレビル100 mg の単回投与とケトコナゾール400 mg の反復投与を併用した際の AUC はグラゾプレビル単独投与時と比べ、2～3倍増加したことから、グラゾプレビルは CYP3A4の基質であることが示唆された。

Confidential

2.7.6.2.15　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの ADME 試験（MK-5172-007試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: 5172P007]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.15.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの吸収、分布、代謝、排泄（ADME）及びマスバランスを検討する試験／MK-5172-007

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2011年11月16日～2011年12月23日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

約4週間のスクリーニング期後、各被験者に1日目に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）［実際の投与量は186～188 mg（195～197 μCi）］を単回経口投与し、少なくとも投与後192時間（9日目）から最大24日目まで入所させた。6例中4例が早期退所基準に該当し、2例が25日目に退所した。スクリーニングから25日目までの試験期間は、約7.5週間であった。

目的

【主要目的】

1) 非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の消失経路及びマスバランスを検討する。
2) 非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能及びグラゾプレビル濃度を定量する。
3) ヒトの代謝を評価し、生体試料の主要代謝物を同定する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

Confidential

【主要仮説】

1)　尿及び糞中の平均総放射能排泄率を推定する。

2)　血漿中総放射能及びグラゾプレビル濃度を推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者に単回投与した際の[^{14}C]グラゾプレビルの ADME を検討する非盲検試験である。組入れ基準を評価するため、被験者にスクリーニングを実施し、被験者から同意文書を得た。適格な被験者を-1日目に実施医療機関に入所させた。1日目に、一晩絶食後、非日本人健康被験者6例に240 mL の水とともに[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回経口投与した。治験薬投与後も4時間絶食し、投与前1時間及び投与後2時間は水の摂取も禁止した。放射能濃度を確認するため、[^{14}C]グラゾプレビルの[redacted]の溶液の一定分量を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した。投与後24日（576時間）までの[^{14}C]グラゾプレビルの排泄及び代謝物を評価するため、放射能の大部分が回収されるまで、血液、尿及び糞を採取した。総放射能、グラゾプレビル及び代謝物評価のために血漿検体、総放射能評価のために尿及び糞検体を分析した。糞試料についてはグラゾプレビルの代謝物の探索を実施したが、尿中総放射能濃度が低かったため、尿では代謝物の検討は実施しなかった。さらに、1日目の投与前に血液検体を採取し、グラゾプレビルの将来の *in vitro* の蛋白結合解析及び将来の生物医学研究のために保管した。

少なくとも投与後192時間（9日目）まで実施医療機関に被験者を入所させ、その後、放射能が尿中で1,000 dpm/mL 及び糞中で1,000 dpm/g 未満になれば、いつでも被験者は退所できることとした。投与後192時間までにこの退所基準を満たさなかった場合、個々の尿及び糞検体を24時間間隔で、血液検体を2日間隔で採取し、退所基準を満たすか、長期入所期間（投与後24日）に到達するまで被験者は実施医療機関に入所することとした。6例中4例が早期退所基準に該当し、2例が25日目に退所した。

用法・用量／製剤番号

被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）（[^{14}C]グラゾプレビル約50 mg LFC × 4カプセル）を単回経口投与した。実際の投与量は、186～188 mg（195～197 μCi）であった。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.15-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.15-1　治験薬の内容（MK-5172-007 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
[^{14}C]グラゾプレビル	NA	[redacted]	粉末
[redacted]†	NA	[redacted]	液体
[redacted]	NA	[redacted]	硬ゼラチン空カプセル

NA：該当なし
† [redacted]（[redacted]の製品）は、治験依頼者の要望で、[redacted]から治験責任（分担）医師に提供された。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
‡ [redacted]（[redacted]の製品）は、治験依頼者から提供された。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

診断／選択基準

BMI が20 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康成人男性

評価基準

【薬物動態】

血漿中総放射能及びグラゾプレビル濃度測定、並びに代謝プロファイル検討のため、血液検体を投与前及び投与後の規定した時点（各被験者が退所基準を満たした時期により240～576時間）で採取し、血漿中総放射能（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max} 及び T_{max}）及びグラゾプレビル（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の薬物動態を評価した。しかしながら、LSC で測定した総放射能では、定量限界のため $AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$が算出できなかった。また、血漿中総放射能（LSC 法）及びグラゾプレビル［液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法］の測定法で定量下限が異なり、総放射能及びグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-last}}$ の最終測定可能時点に差が生じたため、$AUC_{0\text{-last}}$ による比較は実施しなかった。投与後8時間の総放射能及びグラゾプレビル濃度は被験者の50%以上で定量可能であったので、事後的に $AUC_{0\text{-8 hr}}$ を算出し、主要な薬物動態評価項目を $AUC_{0\text{-8 hr}}$ 及び C_{max} とし、血漿中曝露量の総放射能に占めるグラゾプレビルの割合を推定した。

総放射能測定のために、尿検体を投与前から退所まで規定された間隔で採取した。また、総放射能測定及び代謝プロファイル検討のために、糞検体を-2日目から退所まで1日1回採取した。各被験者で投与された総放射能に対する各採取区間での尿及び糞中排泄率、並びに全区間での累積排泄率及び累積排泄量（A_e）を算出し、グラゾプレビルのマスバランスを評価した。

また、糞及び血漿中の代謝プロファイルを検討したが、尿中の放射能排泄量がわずかであったため、尿中の代謝プロファイルは検討しなかった。糞検体に関しては、投与後0～168時間まで6例全例のすべての検体をプールした。血漿検体に関しては、血漿中総放射能が低かったため、全時点の検体をプールせず、3時間（ほぼ T_{max}）及び8時間（検討のために十分な放射能濃度がみられた最終時点）の時点で血漿中総放射能濃度が定量下限を超えた被験者の血漿検体のみをプールした。いずれの検体もラジオ高速液体クロマトグラフィー質量分析（HPLC-MS）法を用いて測定し、得られたラジオクロマトグラム及びイオンクロマトグラムに基づき、代謝物の同定及び相対

Confidential

的生成量の算出を行った。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

投与放射能に対する割合として、尿及び糞中総放射能排泄率、並びに総放射能排泄率（尿及び糞中総放射能排泄率の合計）の算術平均及び95%信頼区間を示した。

測定対象を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用い、総放射能に占めるグラゾプレビルの割合を評価した。$AUC_{0\text{-}8\ hr}$（事後的に解析に追加された）及び C_{max} の個々の値を自然対数変換した。$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、2つの測定結果（血漿中濃度及び総放射能）の最終測定可能時間（T_{last}）が異なるため、モデルを用いて解析しなかった。$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ は、被験者の50%以上で投与後8時間の血漿中濃度及び総放射能が検出可能であったため、事後的に追加された。非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビルを単回経口投与した際のグラゾプレビル及び総放射能の $AUC_{0\text{-}8\ hr}$ 及び C_{max} のモデルに基づいた要約統計量、幾何平均及び95%信頼区間を算出した。血漿中の総放射能に占めるグラゾプレビルの割合を推定するため、$AUC_{0\text{-}8\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル／総放射能）及び95%信頼区間を算出した。生体試料（血漿、尿及び糞）及び測定対象ごとに要約統計量を示した。代謝物プロファイルデータについて統計解析は実施しなかった。

【安全性】

放射能標識されたグラゾプレビルの安全性及び忍容性について、試験を通じて事前に規定した時点で得られたバイタルサイン、病歴、身体検査、ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を含む臨床評価により評価した。各被験者の有害事象の発現について一覧にし、記述的に要約した。臨床検査値、ECG 及びバイタルサインに意味のある変化はみられなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.15.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.15-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.15-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-007 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	6 6（19～44歳） 該当なし
完了	6
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.15.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg［約200 µCi、実際に投与した放射能の範囲：195～197 µCi（平均：196 µCi）］を単回経口投与した際の血漿中総放射能に対するグラゾプレビルの薬物動態パラメータの統計的比較及び放射能排泄率を[表 2.7.6.2.15-3]、個別値を[表 2.7.6.2.15-4]に示す。血漿中総放射能濃度は投与後24時間までにすべての被験者で定量下限値［LLOQ＝40.9 ng Eq/g（53.330 nM Eq）］未満となり、血漿中グラゾプレビル濃度は投与後168時間までにすべての被験者で LLOQ 1.00 ng/mL（1.30 nM）未満となった。また、尿中放射能濃度は、投与後216時間までにすべての被験者で LLOQ 9.90 ng Eq/g（12.909 nM Eq）未満になった。糞中放射能濃度はすべての被験者でも少なくとも投与後288時間まで定量可能であり、被験者2例（割付番号0002及び0006）では投与後552～576時間の最終採取区間まで定量可能であった。投与後168時間までに、投与放射能の大部分は糞中に排泄され（102%）、尿中には0.3%未満が排泄された。概して、総放射能排泄率は投与放射能の110.30%（95%信頼区間：93.61%～126.99%）であり、糞中に109.77%（93.26%～126.27%）、尿中に0.29%（0.22%～0.36%）が排泄された。

投与後8時間までのグラゾプレビルの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}8\ hr}$及び C_{max}）は総放射能と類似していた［$AUC_{0\text{-}8\ hr}$及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル／総放射能）（95%信頼区間）: 0.71（0.59, 0.87）及び0.81（0.69, 0.96）］。グラゾプレビル及び総放射能の T_{max} も類似しており、それぞれ2.59時間及び3.01時間であった。投与後3時間及び8時間時点のプール血漿を用いて放射化学的検出法及び質量分析法により検討したところ、グラゾプレビルのみが検出された。

代謝物のプロファイリングの結果、投与放射能に対する糞中の放射能排泄率は未変化体が44.75%、腸内バクテリア還元代謝物（M10）が33.93%、6つの酸化代謝物（M4a、M4b、M7a、M11a、M11b 及び M14）が計約21%であった。約21%が酸化代謝物として排泄されたことから、グラゾプレビルの吸収率は少なくとも21%であることが示唆される。グラゾプレビルは P 糖蛋白（P-gp）の基質であるため、ヒトの糞中に排泄されたグラゾプレビルの一部は、吸収された薬物が胆汁排泄されたものと考えられる。したがって、ヒトにおいて、グラゾプレビルは酸化代謝及び胆汁排泄の両方で消失すると考えられる。尿中総放射能排泄率が低かったため（投与放射能の0.3%未満）、尿中での代謝プロファイルは検討しなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.15-3 非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル 200 mg（約 200 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能に対するグラゾプレビルの薬物動態パラメータの統計的比較及び放射能排泄率（MK-5172-007 試験）

薬物動態パラメータ／測定対象	N[††]	GM[†]	95%信頼区間	GMR[‡]	95%信頼区間	rMSE[§]
$AUC_{0\text{-}8\ hr}$（nM·hr 又は nM Eq·hr）						
グラゾプレビル	6	467	(270, 808)	0.71	(0.59, 0.87)	0.111
総放射能[‡‡]	5	655	(379, 1130)			
C_{max}（nM 又は nM Eq）						
グラゾプレビル	6	135	(65.2, 278)	0.81	(0.69, 0.96)	0.094
総放射能	5	166	(80.6, 344)			
T_{max} (hr)[‖]						
グラゾプレビル	6	2.59	(2.01,5.01)			
総放射能	5	3.01	(2.01,5.01)			
$AUC_{0\text{-}\infty}$（nM·hr 又は nM Eq·hr）[¶]						
グラゾプレビル	6	1010	(711,1440)			
$t_{1/2}$ (hr)[#]						
グラゾプレビル	6	23.75	(74.14)			

放射能排泄率	尿	糞	合計
放射能排泄率（%）	0.29	109.77	110.30
95%信頼区間	(0.22,0.36)	(93.26,126.27)	(93.61,126.99)

GM：幾何平均
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 最小二乗平均に基づく幾何平均比（グラゾプレビル／総放射能）
§ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
‖ 中央値（最小値、最大値）
¶ 要約統計量に基づく幾何平均及び95%信頼区間
# 幾何平均及び CV（%）
†† 割付番号0002の被験者の血漿中総放射能はいずれの値も定量下限未満であった。したがって、本被験者のすべての総放射能の薬物動態パラメータを算出できず、除外した。
‡‡ 割付番号0004の被験者の血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}8\ hr}$ について、8時間時点の値が定量下限未満であったため外挿した。

Confidential

表 2.7.6.2.15-4　非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル 200 mg（約 200 μCi）を単回経口投与した際のグラゾプレビル及び総放射能の血漿中薬物動態パラメータの個別値（MK-5172-007 試験）

AN	グラゾプレビル						総放射能				グラゾプレビル／総放射能	
	$AUC_{0\text{-last}}$ (nM·hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)	$AUC_{0\text{-8 hr}}$ (nM·hr)	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (nM Eq·hr)	$AUC_{0\text{-8 hr}}$ (nM Eq·hr)	C_{max} (nM Eq)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-8 hr}}$ 比	C_{max} 比
0001	1000	1030	739	281	2.17	12.15	1350	1080	319	2.17	0.69	0.88
0002	554	616	169	42.6	2.01	33.65	†	†	†	†	.	.
0003	1070	1100	632	227	5.01	17.50	1370	848	284	5.01	0.74	0.80
0004	897	928	533	140	2.01	17.56	583	608‡	143	2.01	0.88	0.98
0005	908	951	493	186	3.01	18.59	859	859	258	3.01	0.57	0.72
0006	1520	1750	501	84.7	3.01	76.73	1160	669	118	3.01	0.75	0.72
N	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5
AM	992	1060	511	160	2.87	29.36	1070	812	225	3.04	0.73	0.82
SD	314	376	192	88.9	1.15	24.31	340	185	89.0	1.20	0.11	0.11
ACV	31.7	35.4	37.6	55.5	40.1	82.8	31.9	22.7	39.6	39.3	15.2	13.5
GM	951	1010	467	135	2.71	23.75	1020	796	209	2.88	0.72	0.81
GCV	33.6	34.6	56.0	79.6	36.6	74.1	37.6	22.9	46.7	37.3	15.6	13.3
Med	955	988	517	163	2.59	18.08	1160	848	258	3.01	0.74	0.80
Med2	.	.	.	.	.	.	1010	759	201	.	.	.
Min	554	616	169	42.6	2.01	12.15	583	608	118	2.01	0.57	0.72
Max	1520	1750	739	281	5.01	76.73	1370	1080	319	5.01	0.88	0.98

AN：割付番号、AM：算術平均、SD：標準偏差、ACV：算術平均に基づく変動係数、GM：幾何平均、GCV：幾何平均に基づく変動係数、Med：中央値、Med2：測定可能な血漿中総放射能のデータがなく、総放射能濃度がすべて定量下限未満で0とされた割付番号0002の被験者を含む総放射能の AUC 及び C_{max} の中央値（6例）、Min：最小値、Max：最大値
† 割付番号0002の被験者は、すべての総放射能が定量下限未満であった。濃度が定量できなかったため、当該被験者の総放射能に関する血漿中薬物動態パラメータの値及び総放射能に対するグラゾプレビルの曝露量比は示さない。
‡ 割付番号0004の被験者の総放射能の $AUC_{0\text{-8 hr}}$ について、8時間時点の値が定量下限未満であったため外挿した

2.7.6.2.15.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象及び臨床検査値の有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者2例に合計5件の臨床症状の有害事象が発現し、すべての有害事象は軽度で、一過性であり、治験薬との因果関係は「考えにくい」と判断された。最も頻度が高かった有害事象は、便秘であった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.15.5　結論

1) 非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回投与した際のマスバランスが確認された。24日間の検体採取期間にわたり、平均総放射能排泄率は、投与量の110.30%（95%信頼区間：93.61%～126.99%）で、概して最初の7日間（168時間）で大部分の放射能（102%）が糞中に排泄された。
2) 排泄及び代謝プロファイルデータから、投与したグラゾプレビルはほとんどが排泄され、胆汁排泄及び未吸収の未変化体や腸内バクテリア還元代謝物及び酸化代謝物として主に糞

Confidential

中に排泄された。

- グラゾプレビルの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}8\ hr}$及びC_{max}）は総放射能と類似していた［$AUC_{0\text{-}8\ hr}$及びC_{max}の幾何平均比（グラゾプレビル／総放射能）（95%信頼区間）：0.71（0.59, 0.87）及び0.81（0.69, 0.96）］。放射化学的検出法及び質量分析法による検討で、血漿中にはグラゾプレビルのみが検出され、代謝物は検出されなかった。
- 投与放射能に対する糞中の放射能排泄率は未変化体で約45%、腸内バクテリア還元代謝物（M10）で約34%、酸化代謝物（M4a、M4b、M7a、M11a、M11b及びM14）で約21%であった。
- 尿中総放射能排泄率が低かったため（投与放射能の0.3%未満）、尿中の代謝プロファイルは検討しなかった。

3) 非日本人健康被験者に[^{14}C]グラゾプレビル200 mg（約200 μCi）を単回投与した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.16　日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの単回及び反復経口投与試験（MK-5172-009試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.3: 5172P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.16.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とした単回及び反復投与試験／MK-5172-009

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2011年8月25日～2012年2月20日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パネルAの被験者には第1期及び第2期でグラゾプレビル400 mg及び1200 mg又はプラセボを単回経口投与し、第3期でグラゾプレビル400 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。パネル B の被験者には第1期及び第2期でグラゾプレビル800 mg 及び100 mg 又はプラセボを単回経口投与し、第3期でグラゾプレビル800 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。なお、第1期の薬物動態データを注意深く検討した結果、パネル B の第2期で当初計画していた1600 mg を単回経口投与した場合、数例の被験者の曝露量が安全域を超えると予測されたため、予定していた1600 mgの用量を100 mgに変更した。交互パネルでの各治験薬投与の間には少なくとも72時間、各被験者における治験薬投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回及び1日1回10日間反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回経口投与した際の血漿中グラゾプレビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）に関する予備的な情報を得る。

Confidential

2) 日本人健康被験者にグラゾプレビルを反復経口投与した際の血漿中グラゾプレビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数）に関する予備的な情報を得る。

【探索的目的】

1) 日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回経口投与した際の血漿中グラゾプレビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を非日本人健康被験者のデータ（MK-5172-001試験）と予備的に比較する。
2) 日本人健康被験者にグラゾプレビルを反復経口投与した際の血漿中グラゾプレビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を非日本人健康被験者のデータ（MK-5172-001試験）と予備的に比較する。

仮説

【主要仮説】

臨床症状、臨床検査及び有害事象の評価から、日本人健康被験者へのグラゾプレビルの単回及び反復経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。

【副次仮説】

1) 概して安全で忍容性が良好な用量でグラゾプレビルを単回投与した際、グラゾプレビルの$C_{24\ hr}$の幾何平均が28 nM を上回り、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均が3.2 μM·hr を上回る。
2) 概して安全で忍容性が良好な用量でグラゾプレビルを反復投与した際、10日目のグラゾプレビルの$C_{24\ hr}$の幾何平均が28 nM を上回り、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均が3.2 μM·hr を上回る。

試験デザイン

本試験は、20～45歳の日本人健康被験者16例を対象としたグラゾプレビルを単回及び反復投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互パネル、用量漸増試験である。各パネル8例からなる2パネル（パネル A 及び B）で構成され、パネル A の被験者には第1期及び第2期でグラゾプレビル400 mg 及び1200 mg 又はプラセボを単回経口投与し、第3期でグラゾプレビル400 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。パネル B の被験者には第1期及び第2期でグラゾプレビル800 mg 及び100 mg 又はプラセボを単回経口投与し、第3期でグラゾプレビル800 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。なお、第1期の薬物動態データを注意深く検討した結果、パネル B の第2期で当初計画していた1600 mg を単回経口投与した場合、数例の被験者の曝露量が安全域を超えると予測されたため、予定していた1600 mg の用量を100 mg に変更した。各パネル8例の被験者のうち、6例にグラゾプレビルを、2例にプラセボを投与した。

Confidential

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.16-1]に示す。

表 2.7.6.2.16-1　治験薬の内容（MK-5172-009 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上28.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上45歳以下の日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビルを単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）、反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

第1期及び第2期

薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の値を自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均の95%信頼区間を求めた。処置ごとに要約統計量を計算し、最小値、中央値及び最大値をすべての薬物動態パラメータに対して算出した。$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ については、元の尺度上の算術平均及び標準偏差も算出した。さらに、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の変動係数（%）を$100\times sqrt(exp(s^2) - 1)$により算出した。ただし、$s^2$は自然対数尺度における分散の推定値である。また、$T_{max}$ については中央値を算出し、$t_{1/2}$については幾何平均及び変動係数（%）を算出した。

Confidential

第1の副次仮説：

「概して安全で忍容性が良好な用量で単回投与した際、グラゾプレビルの $C_{24\,hr}$ の幾何平均が28 nM を上回り、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均が3.2 μM·hr を上回る」という第1の副次仮説については、以下に記述する step-wise procedure を用いて検討した。安全で忍容性が良好なグラゾプレビルの最高用量において、$C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。$C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均の90%信頼区間の下限がそれぞれ、28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った場合、その用量での $C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の真の幾何平均がそれぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回るという第1の副次仮説が支持されることとした。当該の用量において仮説が支持された場合、次の安全で忍容性が良好な用量において同じ手順を繰り返すこととした。$C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が事前に規定した値を下回る用量が現れるまで手順を継続した。$C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が事前に規定した値を下回った用量に対しても、推定を目的として90%信頼区間を算出した。

用量比例性：

グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$ の用量比例性を予備的に評価するため、対数用量を共変量、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて探索的な解析を実施した。元の尺度上の回帰直線の推定及び Schéffe による方法に基づく95%信頼領域とともに、用量に対する薬物動態データの実測値をプロットした。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の用量比例性についてもグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$ と同様に検討した。

日本人と非日本人の類似性の検討：

日本人と非日本人被験者の薬物動態パラメータの類似性の予備的評価として、日本人及び非日本人健康被験者（MK-5172-001試験のパート1）にグラゾプレビルを単回投与した際の薬物動態の比較を実施した。用量に対する $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$ を含む薬物動態パラメータの値を人種ごとにプロットした。また、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ を自然対数変換し、人種を固定効果、対数用量を共変量、人種と対数用量の交互作用を固定効果の項、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。上記の交互作用項が有意水準0.05にて統計学的に有意でない場合には交互作用項をモデルから除外し、モデルに基づく平均二乗誤差及び t-分布を用いて、最小二乗平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を算出することとした。上記の交互作用項が統計学的に有意な場合には、交互作用項を含めたモデルに基づいて、最小二乗平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を、日本人と非日本人に投与された各共通用量において算出することとした。

第3期

薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の値を自然対数変換し、処置、時期（1日目及び10日目）及び処置と時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。1日目及び10日目における $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均について投与量ごとに95%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（10日目／1日目）の90%信頼区間を算出することにより、グラゾプレビルの蓄積性について検討した。さらに、T_{max} の中

Confidential

央値（最小値及び最大値）並びに $t_{1/2}$の幾何平均及び変動係数（%）を算出した。

第2の副次仮説：

「概して安全で忍容性が良好な用量で反復投与した際、10日目のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ の幾何平均が28 nM を上回り、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均が3.2 μM·hr を上回る」という第2の副次仮説については、以下に記述する step-wise procedure を用いて検討した。安全で忍容性が良好なグラゾプレビルの最高用量において、定常状態における $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。10日目の $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の90%信頼区間の下限がそれぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った場合、その用量での10日目の $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均がそれぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回るという第2の副次仮説が支持されることとした。当該の用量において仮説が支持された場合、次の安全で忍容性が良好な用量において同じ手順を繰り返すこととした。$C_{24\ hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が上記の規定した値を下回る用量が現れるまで手順を継続した。$C_{24\ hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ のいずれかにおいて90%信頼区間の下限が規定した値を下回った用量に対しても、推定を目的として90%信頼区間を算出した。

定常状態到達時間：

定常状態到達時間については以下に規定した方法により、グラゾプレビルの各用量で個別に評価した。主要解析として、薬物の蓄積に関する effective rate を各被験者の AUC の累積係数から算出し、定常状態到達時間を推定した。反復投与時のトラフ血漿中薬物濃度（C_{τ}）を用いたモデルに基づく方法を副次解析として実施した。

日本人と非日本人の類似性の検討：

日本人と非日本人の薬物動態パラメータの類似性の予備的検討として、10日目のデータを用いて、日本人及び非日本人健康被験者（MK-5172-001試験のパート2）にグラゾプレビルを反復投与した際の薬物動態の比較を実施した。用量に対する $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を含む薬物動態パラメータの値を人種ごとにプロットした。また、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、人種を固定効果、対数用量を共変量、人種と対数用量の交互作用を固定効果の項とした共分散分析モデルにより解析した。上記の交互作用項が有意水準0.05にて統計学的に有意でない場合には交互作用項をモデルから除外し、モデルに基づく平均二乗誤差及び t-分布を用いて、最小二乗平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を算出することとした。上記の交互作用項が統計学的に有意な場合には、交互作用項を含めたモデルに基づいて、最小二乗平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を、日本人と非日本人に投与された各共通用量において算出することとした。

【安全性】

すべての有害事象について要約し、一覧に示した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG のベースラインからの変動及び変動率の要約統計量及びプロットを示した。安全性パラメータのベースラインからの差を元の尺度（ベースラインからの実測の変動）又は対数尺度で算出し、逆変換して報告した（ベースラインからの変動率）。さらに、臨床検査、ECG 及びバイタルサインの要約統計量を算出した。

Confidential

2.7.6.2.16.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.16-2]に示す。

表 2.7.6.2.16-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-009 試験）

	パネル A	パネル B
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	9 9（23～42歳） 該当なし	8 8（21～35歳） 該当なし
完了	8	8
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 0 0 1†	0 0 0 0

† 割付番号0003の被験者は個人的理由により同意を撤回した。第1期にグラゾプレビル400 mg の単回投与を受け、第2期及び第3期には参加しなかった。割付番号0103の被験者が組み入れられ、第3期のみ完了した。

2.7.6.2.16.3　薬物動態の結果

日本人健康被験者にグラゾプレビル100～1200 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.16-3]に示す。グラゾプレビル100～1200 mg を単回投与した際の T_{max} の中央値は、3.00～5.00時間の範囲であり、用量に依存しなかった。検討した用量で、T_{max} 以降の血漿中グラゾプレビル濃度は二相性の消失を示した。グラゾプレビルの $t_{1/2}$の幾何平均は20.0～37.6時間の範囲であり、高用量で短くなる傾向がみられた。グラゾプレビル800 mg 及び1200 mg を単回投与した際の $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の90%信頼区間の下限は、それぞれ事前に規定した28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った。全身曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）は用量比例性を上回って増加すると推定された。検討した用量範囲にわたり、日本人被験者における曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）は非日本人被験者（MK-5172-001試験）より高かった。グラゾプレビル100、400、800及び1200 mg を投与した際の $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（日本人／非日本人）（90%信頼区間）は、それぞれ1.38（0.86, 2.22）、2.07（1.47, 2.90）、2.53（1.75, 3.66）及び2.84（1.87, 4.32）、C_{max} についてはそれぞれ、1.21（0.73, 2.03）、2.28（1.66, 3.12）、3.12（2.15, 4.52）及び3.74（2.40, 5.85）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.16-3　日本人健康被験者にグラゾプレビル 100～1200 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-009 試験）

薬物動態パラメータ	100 mg†	400 mg‡	800 mg†	1200 mg‡	rMSE
N	6	6	6	5	
$AUC_{0-\infty}$§ (μM·hr)	0.819 (0.558, 1.20)	9.82 (6.68, 14.4)	47.9 (32.6, 70.2)	46.6 (31.4, 69.2)	0.157
$AUC_{0-24\,hr}$§ (μM·hr)	0.347 (0.230, 0.522)	8.75 (5.81, 13.2)	47.8 (31.7, 71.9)	43.9 (29.0, 66.5)	0.125
C_{max}§ (μM)	0.0323 (0.0212, 0.0491)	1.98 (1.29, 3.02)	11.4 (7.50, 17.4)	8.56 (5.50, 13.3)	0.226
$C_{24\,hr}$§ (nM)	9.51 (5.86, 15.4)	27.6 (17.0, 44.8)	45.5 (28.1, 73.7)	68.0 (40.8, 113)	0.278
T_{max}‖ (hr)	3.00 (2.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	3.00 (1.00, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)	
$t_{1/2}$¶ (hr)	36.5 (30.1)	37.6 (28.9)	31.9 (39.8)	20.0 (20.5)	

rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
† パネル B の被験者にグラゾプレビル100 mg 及び800 mg 又はプラセボを単回投与した
‡ パネル A の被験者にグラゾプレビル400 mg 及び1200 mg 又はプラセボを単回投与した
§ 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
¶ 幾何平均及び CV（%）

日本人健康被験者にグラゾプレビル400 mg 及び800 mg を1日1回10日間反復投与した際の血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.16-4]に示す。グラゾプレビル400 mg 及び800 mg を1日1回10日間反復投与した際の1日目の T_{max} の中央値はいずれも3.50時間、10日目はそれぞれ3.00時間及び4.00時間であった。10日目の T_{max} 以降の血漿中グラゾプレビル濃度は二相性の消失を示した。グラゾプレビル400 mg 及び800 mg を投与した10日目のグラゾプレビルの $t_{1/2}$の幾何平均は、それぞれ26.4時間及び20.7時間であった。両投与量において、$C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0-24\,hr}$ の90%信頼区間の下限が事前に規定した閾値28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った。グラゾプレビル400 mg 及び800 mg を投与した際の $AUC_{0-24\,hr}$ の累積係数（10日目／1日目）の幾何平均（90%信頼区間）は、それぞれ1.91（1.18, 3.09）及び2.76（1.70, 4.47）であった。ほとんどの被験者では、グラゾプレビル400 mg 及び800 mg を1日1回反復経口投与した際、3日目までに定常状態に到達したと考えられた。日本人被験者の全身曝露量（$AUC_{0-24\,hr}$ 及び C_{max}）は、非日本人被験者と比べ高かった。グラゾプレビルを日本人被験者に400 mg 及び800 mg 並びに非日本人被験者に100～1000 mg の用量で、1日1回反復投与した際の10日目の $AUC_{0-24\,hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（日本人／非日本人）（90%信頼区間）は、それぞれ2.88（2.01, 4.12）及び2.31（1.57, 3.39）で、100～1200 mg の用量で単回投与した際の幾何平均比と概して一貫していた。

Confidential

表 2.7.6.2.16-4　日本人健康被験者にグラゾプレビル 400 mg 及び 800 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-009 試験）

薬物動態パラメータ	400 mg	800 mg
	N=6	N=6
1日目（初回投与）		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (μM·hr)	9.95 (5.92, 16.7)	28.9 (17.2, 48.5)
C_{max}† (μM)	2.18 (1.39, 3.42)	6.30 (4.03, 9.87)
$C_{24\ hr}$† (nM)	32.5 (20.5, 51.6)	42.4 (26.7, 67.2)
T_{max}‡ (hr)	3.50 (2.00, 6.00)	3.50 (3.00, 4.00)
10日目（最終投与）		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (μM·hr)	19.0 (11.3, 31.9)	79.6 (47.4, 134)
C_{max}† (μM)	4.30 (2.74, 6.73)	12.6 (8.07, 19.8)
$C_{24\ hr}$† (nM)	42.3 (26.7, 67.1)	78.9 (49.7, 125)
T_{max}‡ (hr)	3.00 (2.00, 6.00)	4.00 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$§ (hr)	26.4 (15.1)	20.7 (17.6)
累積係数（10日目／1日目）‖		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.91 (1.18, 3.09)	2.76 (1.70, 4.47)
C_{max}	1.97 (1.19, 3.26)	2.01 (1.21, 3.32)
$C_{24\ hr}$	1.30 (1.00, 1.70)	1.86 (1.42, 2.43)

† 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び90%信頼区間の逆変換値
線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$=0.461、C_{max}=0.481、$C_{24\ hr}$=0.255。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。

2.7.6.2.16.4　安全性の結果

2.7.6.2.16.4.1　臨床症状の有害事象及び副作用

日本人健康被験者にグラゾプレビル1200 mg までを単回投与及び800 mg までを1日1回10日間反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。単回及び反復投与時の器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）を、それぞれ[表 2.7.6.2.16-5]及び[表 2.7.6.2.16-6]に示す。

試験中に、死亡、重篤な有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者17例のうち、グラゾプレビル800 mg 単回投与時に1例で1件（鼻咽頭炎）、グラゾプレビル400 mg 又は800 mg 反復投与時に2例で2件（400 mg 下痢1件、800 mg 頭痛1件）の合計3件の臨床症状の有害事象が報告されたが、これらは副作用とは判断されなかった。いずれの臨床症状の有害事象も一過性のものであり、その程度は軽度又は中等度で、治験薬に対する処置なしで回復した。臨床検査､バイタルサイン及び ECG の安全性パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.16.4.2　臨床検査値の有害事象及び副作用

臨床検査値の有害事象及び副作用は報告されなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.16-5 器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）（単回投与、MK-5172-009 試験）

有害事象	プラセボ (N=8)		グラゾプレビル 100 mg (N=6)		グラゾプレビル 400 mg (N=6)		グラゾプレビル 800 mg (N=6)		グラゾプレビル 1200 mg (N=5)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
有害事象を発現しなかった被験者	8	(100)	6	(100)	6	(100)	5	(83.3)	5	(100)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
鼻咽頭炎	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)

同一被験者に複数の有害事象が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる有害事象が発現している場合がある。
有害事象用語は MedDRA ver. 14.0を参照

表 2.7.6.2.16-6 器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）（反復投与、MK-5172-009 試験）

有害事象	プラセボ (N=4)		グラゾプレビル 400 mg (N=6)		グラゾプレビル 800 mg (N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)
有害事象を発現しなかった被験者	4	(100)	5	(83.3)	5	(83.3)
胃腸障害	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
下痢	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
神経系障害	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
頭痛	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)

同一被験者に複数の有害事象が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる有害事象が発現している場合がある。
有害事象用語は MedDRA ver. 14.0を参照

Confidential

2.7.6.2.16.5　結論

1) 臨床症状及び臨床検査並びに有害事象の評価に基づき、日本人健康被験者にグラゾプレビルを単回（100～1200 mg）及び反復投与（400 mg 及び800 mg を1日1回10日間）した際の忍容性は、概して良好であった。
2) グラゾプレビル800 mg 及び1200 mg を単回投与した際、並びに400 mg 及び800 mg を1日1回反復投与した際の定常状態における $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均は、それぞれ28 nM 及び3.2 μM·hr を上回った。
3) 日本人健康被験者にグラゾプレビル100～800 mg を単回経口投与した際の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）は用量比例性を上回って増加した。
4) 日本人健康被験者にグラゾプレビル400 mg 及び800 mg を1日1回反復投与した際の血漿中 $C_{24\ hr}$ は3日以内に定常状態に到達した。400 mg 及び800 mg 投与時の定常状態における累積係数（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）は、それぞれ約1.3～2.0及び約1.9～2.8であった。
5) 日本人健康被験者に単回投与した際及び定常状態における曝露量の幾何平均は、非日本人健康被験者より高かった。

Confidential

2.7.6.2.17　日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの単回及び反復経口投与並びにバニプレビルとの薬物相互作用試験（MK-7009-050試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.4: 7009P050]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.17.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象としたエルバスビル単回投与並びにエルバスビル及びバニプレビルを併用投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験／MK-7009-050

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2013年4月2日～2013年9月20日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1の被験者には第1、2及び3期でエルバスビル10、50及び100 mg 又はプラセボを単回経口投与した。各投与期に少なくとも5日間の休薬期間を設けた。パート2の被験者には第1期に、エルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与、第2期でバニプレビル750 mg 又はプラセボを1日2回4日間反復経口投与し、第3期でエルバスビル50 mg 1日1回及びバニプレビル750 mg 1日2回の併用又はプラセボを10日間反復投与した。第1期のエルバスビルの最終投与後少なくとも5日間休薬期間を設けた後に第2期を開始し、第2期と第3期の間には休薬期間は設けなかった。

目的

【主要目的】

パート1

日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2

1) 日本人健康被験者にバニプレビルを単独で反復経口投与、エルバスビルを単独で反復経口投与及びバニプレビルとエルバスビルを併用反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) バニプレビル併用及び非併用下のエルバスビルの血漿中薬物濃度を比較する。

Confidential

3)　エルバスビル併用及び非併用下のバニプレビルの血漿中薬物濃度を比較する。

【副次目的】

パート1及びパート2

日本人健康被験者にエルバスビルを単回又は反復経口投与した際の血漿中エルバスビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数）に関する予備的な情報を得る。

【探索的目的】

パート1及びパート2

日本人健康被験者にエルバスビルを単回又は反復経口投与した際の血漿中エルバスビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を非日本人健康被験者のデータ（MK-8742-001試験）と比較する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1

臨床症状、臨床検査及び有害事象の評価から、日本人健康被験者へのエルバスビル単回経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。

パート2

1)　臨床症状、臨床検査及び有害事象の評価から、日本人健康被験者へのバニプレビルとエルバスビルの併用反復経口投与は安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。
2)　推定：バニプレビルとエルバスビルを併用反復経口投与した際のエルバスビルの薬物動態パラメータ（例： $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、エルバスビル単独投与時と比較する。
3)　推定：バニプレビルとエルバスビルを併用反復経口投与した際のバニプレビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、エルバスビル単独投与時と比較する。

【副次仮説】

パート2

エルバスビルを反復経口投与した際の10日目のエルバスビルの $C_{24\ hr}$ の幾何平均が0.62 nM を上回り、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均が0.025 μM·hr を上回る。

<u>試験デザイン</u>

本試験は、20～45歳の日本人健康被験者を対象に、パート1は二重盲検、無作為化、プラセボ対

Confidential

照、エルバスビル単回投与、パート2は二重盲検、無作為化、プラセボ対照、投与順固定、エルバスビル及びバニプレビル反復投与、薬物相互作用試験である。パート1、パート2共に8例からなる2パートで構成され、パート1の被験者には第1、2及び3期でエルバスビル10、50及び100 mg 又はプラセボを単回経口投与した。各投与期で異なる被験者にプラセボを投与した。パート2の被験者には第1期に、エルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与、第2期でバニプレビル750 mg 又はプラセボを1日2回4日間反復経口投与し、第3期でエルバスビル50 mg 1日1回及びバニプレビル750 mg 1日2回併用又はプラセボを10日間反復投与した。パート1、パート2共に8例の被験者のうち、6例に実薬を、2例にプラセボを投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.17-1]に示す。

表 2.7.6.2.17-1　治験薬の内容（MK-7009-050 試験）

治験薬	力価	管理番号	剤形	製剤番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
バニプレビル	150 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
エルバスビルのプラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
バニプレビルのプラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上45歳以下の日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

パート1及びパート2

エルバスビルを単回及び反復経口投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数を算出した。

パート2

1) バニプレビルの併用及び非併用下でエルバスビルを反復経口投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。
2) エルバスビルの併用及び非併用下でバニプレビルを反復経口投与した際のバニプレビルの $AUC_{0-12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1

エルバスビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。

その他の薬物動態パラメータ：

処置ごとに要約統計量を示した。

日本人と非日本人の類似性の検討：

日本人及び非日本人健康被験者（MK-8742-001試験のパート1の空腹時投与）に単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の値を自然対数変換し、人種を固定効果、対数用量を共変量、人種と対数用量の交互作用を固定効果の項、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより評価した。上記の交互作用項が有意水準0.05にて統計学的に有意でない場合には交互作用項をモデルから除外し、モデルに基づく平均二乗誤差及び t-分布を用いて、最小二乗平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を算出した。上記の交互作用項が統計学的に有意な場合には、交互作用を含めたモデルに基づいて、最小二乗平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を、日本人被験者と非日本人被験者共に投与された共通用量ごとに算出した。

パート2

薬物相互作用：

エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を、処置［エルバスビル単独投与（第1期）及びバニプレビルとエルバスビル併用投与（第3期）］を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。上記のモデルを用いて対数変換後の平均値の差（バニプレビル+エルバスビル-エルバスビル単独）の両側90%信頼区間を算出した。これらの信頼区間を逆変換することにより、幾何平均比（バニプレビル+エルバスビル／エルバスビル単独）の信頼区間を得た。バニプレビルの $AUC_{0-12\ hr}$、C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ についてもエルバスビルと同様に解析した。

副次仮説：

「エルバスビルを反復経口投与した際のエルバスビルの $C_{24\ hr}$ の幾何平均が0.62 nM を上回り、$AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均が0.025 μM·hr を上回る」という副次仮説を、上記のモデルを用いて評価し

Confidential

た。第1期10日目の定常状態におけるエルバスビルの $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の90%信頼区間の下限がそれぞれ0.62 nM 及び0.025 μM·hr を上回った場合、第1期10日目のエルバスビルの $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均がそれぞれ0.62 nM 及び0.025 μM·hr を上回るという副次仮説が示されることとした。

その他の薬物動態パラメータ：

処置ごとに要約統計量を算出した。

日本人と非日本人の類似性の検討：

日本人及び非日本人健康被験者（MK-8742-001試験）にエルバスビル50 mg を単独反復投与した際の10日目のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、人種を因子とした分散分析モデルを用いて評価した。モデルに基づく平均二乗誤差及び t-分布を利用して、幾何平均比（日本人／非日本人）及びその90%信頼区間を算出した。

【安全性】

すべての有害事象について要約し、一覧に示した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG のベースラインからの変動の要約統計量及びプロットを示した。安全性パラメータの、ベースラインからの差を元の尺度（ベースラインからの実測の変動）又は対数尺度で算出し、逆変換して報告した（ベースラインからの変動率）。さらに、臨床検査、バイタルサイン及び ECG の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.17.2　被験者の内訳及び背景

本試験のパート1及びパート2の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.17-2]及び[表 2.7.6.2.17-3]に示す。

表 2.7.6.2.17-2　被験者の内訳及び背景（パート 1、MK-7009-050 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	8 8（29～44歳） 該当なし
完了	7
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 割付番号0005の被験者は、第1期でプラセボの投与を受けた後、治験実施計画書の逸脱により試験を中止した。	

Confidential

表 2.7.6.2.17-3 被験者の内訳及び背景（パート 2、MK-7009-050 試験）

組入数：	8
男性（年齢の範囲）	8（26～43歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし
完了	8
中止：合計	0
有害事象（臨床症状）	0
有害事象（臨床検査値）	0
その他	0

2.7.6.2.17.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.17.3.1　パート1

日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.17-4]に示す。血漿中エルバスビル濃度は投与後2.5～4.0時間（T_{max}の中央値）でC_{max}に到達し、その後約17～18時間（$t_{1/2}$の幾何平均）で減少した。エルバスビルの3用量（10、50及び100 mg）を単回投与した際の用量間でT_{max}及び$t_{1/2}$は類似していた。血漿中エルバスビルの曝露量（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$）は検討した用量範囲にわたり、ほぼ用量に比例して増加した。

エルバスビル10～100 mg を投与した際の日本人被験者の血漿中エルバスビルの曝露量は、非日本人被験者よりも高く、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$の幾何平均比（日本人／非日本人）（90%信頼区間）は、それぞれ1.69（1.30, 2.21）、1.68（1.32, 2.14）、1.77（1.38, 2.28）及び1.59（1.22, 2.07）であった。日本人被験者と非日本人被験者のT_{max}及び$t_{1/2}$は概して類似していた。

Confidential

表 2.7.6.2.17-4　日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 1、MK-7009-050 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル10 mg	エルバスビル50 mg	エルバスビル100 mg	rMSE
N	6	5	5	
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	618.20 (467.88, 816.82)	3214.37 (2395.24, 4313.63)	4874.41 (3632.24, 6541.37)	0.204
$AUC_{0-24\ hr}$† (nM·hr)	401.06 (310.70, 517.69)	2118.42 (1609.93, 2787.50)	3207.21 (2437.38, 4220.19)	0.212
C_{max}† (nM)	36.41 (28.31, 46.84)	189.60 (144.17, 249.34)	286.92 (218.17, 377.33)	0.227
$C_{24\ hr}$†(nM)	9.55 (7.20, 12.68)	49.18 (36.50, 66.26)	74.22 (55.08, 99.99)	0.203
T_{max}‡ (hr)	2.51 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	
$t_{1/2}$§ (hr)	16.99 (4.73)	18.07 (7.94)	18.27 (9.85)	

rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
† 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.17.3.2　パート2

日本人健康被験者にバニプレビル750 mg の1日2回投与の併用又は非併用下でエルバスビル50 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.17-5]に示す。また、エルバスビル50 mg の1日1回投与の併用（10日間）又は非併用（4日間）下でバニプレビル750 mg を1日2回反復経口投与した際のバニプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.17-6]に示す。

バニプレビル併用又は非併用下で反復投与した際の血漿中エルバスビル濃度は投与後3.5～4.0時間（T_{max} の中央値）で C_{max} に到達し、その後約18時間（$t_{1/2}$の幾何平均）で減少した。バニプレビル併用下の血漿中エルバスビルの曝露量は、エルバスビル単独投与時よりも高く、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル+バニプレビル／エルバスビル単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.97（1.57, 2.46）、1.81（1.38, 2.37）及び2.45（1.87, 3.20）であった。エルバスビル単独投与及びエルバスビルとバニプレビル併用投与時の T_{max} 及び $t_{1/2}$は類似していた。バニプレビル非併用下でエルバスビル50 mg を1日1回10日間反復投与した際のエルバスビルの $C_{24\ hr}$ の累積係数（90%信頼区間）は、2.56（1.78, 3.68）であった。バニプレビル非併用下でエルバスビル50 mg を1日1回10日間反復投与した際の定常状態における $C_{24\ hr}$ 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の最小二乗幾何平均の95%信頼区間の下限は、それぞれ0.62 nM 及び0.025 μM·hr を上回ったため、副次仮説が支持された。

エルバスビル併用又は非併用下で反復投与した際の血漿中バニプレビル濃度は投与後1.5～2.5時間（T_{max} の中央値）で C_{max} に到達し、その後約2.5時間（$t_{1/2}$の幾何平均）で減少した。バニプレビル単独投与及びエルバスビルとバニプレビルの併用投与時の T_{max} 及び $t_{1/2}$はいずれも類似し

Confidential

ていた。エルバスビル併用下の血漿中バニプレビルの曝露量は、バニプレビル単独投与時よりもわずかに低く、$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ の幾何平均比（バニプレビル+エルバスビル／バニプレビル単独）（90%信頼区間）は、それぞれ0.74（0.50, 1.08）、0.84（0.55, 1.27）及び0.63（0.48, 0.83）であった。

日本人被験者にエルバスビル50 mg を1日1回10日間投与した際の血漿中エルバスビルの曝露量は、非日本人被験者の曝露量よりも高く、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（日本人／非日本人）（90%信頼区間）は、それぞれ1.44（0.96, 2.15）、1.67（1.05, 2.67）及び1.34（0.87, 2.05）であった。日本人被験者及び非日本人被験者の T_{max} 及び $t_{1/2}$はいずれも概して類似していた。

Confidential

表 2.7.6.2.17-5 日本人健康被験者にバニプレビル 750 mg の 1 日 2 回投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 2、MK-7009-050 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エルバスビル+バニプレビル			比（エルバスビル+バニプレビル／エルバスビル単独）		Pseudo 被験者内%CV[‖]
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$[†] (nM·hr)	6	2165.74	(1514.32, 3097.38)	6	4259.46	(3423.98, 5298.79)	1.97	(1.57, 2.46)	19.2
C_{max}[†] (nM)	6	180.31	(122.76, 264.84)	6	325.61	(283.67, 373.74)	1.81	(1.38, 2.37)	23.2
$C_{24\,hr}$[†] (nM)	6	50.85	(34.27, 75.46)	6	124.45	(90.39, 171.33)	2.45	(1.87, 3.20)	23.0
T_{max}[‡] (hr)	6	3.50	(2.00, 4.00)	6	4.00	(3.00, 4.00)			
$t_{1/2}$[§] (hr)	6	18.52	(6.97)	6	17.70	(14.79)			

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ Pseudo 被験者内%CV= $100\times sqrt[(s^2_A+s^2_B-2s_{AB})/2]$。$s^2_A$ 及び s^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Confidential

表 2.7.6.2.17-6　日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg の 1 日 1 回投与の併用（10 日間）又は非併用（4 日間）下でバニプレビル 750 mg を 1 日 2 回反復経口投与した際のバニプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 2、MK-7009-050 試験）

薬物動態パラメータ	バニプレビル単独			バニプレビル+エルバスビル			比（バニプレビル+エルバスビル／バニプレビル単独）		Pseudo 被験者内%CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}12\,hr}$† (μM·hr)	6	10.52	(4.76, 23.25)	6	7.77	(4.31, 13.99)	0.74	(0.50, 1.08)	32.8
C_{max}† (μM)	6	4.05	(2.21, 7.43)	6	3.39	(2.17, 5.31)	0.84	(0.55, 1.27)	35.7
$C_{12\,hr}$† (nM)	6	46.98	(23.38, 94.39)	6	29.73	(15.36, 57.55)	0.63	(0.48, 0.83)	23.4
T_{max}‡ (hr)	6	2.50	(1.00, 3.00)	6	1.50	(1.00, 3.00)			
$t_{1/2}$§ (hr)	6	2.55	(18.96)	6	2.45	(9.04)			

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ Pseudo 被験者内%CV= $100\times sqrt[(s^2_A + s^2_B - 2s_{AB})/2]$。$s^2_A$ 及び s^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Confidential

2.7.6.2.17.4　安全性の結果

2.7.6.2.17.4.1　臨床症状の有害事象及び副作用

2.7.6.2.17.4.1.1　パート1

日本人健康被験者にエルバスビル10、50及び100 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.17-7]、副作用発現例数（%）を[表 2.7.6.2.17-8]に示す。試験中に、死亡及び重篤な有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。割付番号0005の被験者1例は、第1期のプラセボ投与後に他の治験薬を服用していたため、試験を中止したが、事後検査の結果や有害事象が発現しなかったことに基づき、安全性の懸念はなかった。被験者3例で合計4件の臨床症状の有害事象が報告され、いずれも副作用と判断された。その内訳はプラセボ投与後に1例で1件（傾眠）、エルバスビル10 mg 投与後に1例で1件（軟便）、エルバスビル100 mg 投与後に2例で2件（軟便1件、傾眠1件）であった。いずれの有害事象も軽度で一過性のものであった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG の安全性パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した臨床的に意味のある変動はなかった。

表 2.7.6.2.17-7　器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）
（パート 1、MK-7009-050 試験）

有害事象	プラセボ (N=6)		エルバスビル 10 mg (N=6)		エルバスビル 50 mg (N=5)		エルバスビル 100 mg (N=5)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(40.0)
有害事象を発現しなかった被験者	5	(83.3)	5	(83.3)	5	(100.0)	3	(60.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(20.0)
軟便	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(20.0)
神経系障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
傾眠	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)

同一被験者に複数の有害事象が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる有害事象が発現している場合がある。
有害事象用語は MedDRA ver. 15.1を参照

Confidential

表 2.7.6.2.17-8 器官別大分類ごとの臨床症状の副作用発現例数（%）
（パート 1、MK-7009-050 試験）

副作用	プラセボ (N=6)		エルバスビル 10 mg (N=6)		エルバスビル 50 mg (N=5)		エルバスビル 100 mg (N=5)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	2	(40.0)
副作用を発現しなかった被験者	5	(83.3)	5	(83.3)	5	(100.0)	3	(60.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(20.0)
軟便	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	1	(20.0)
神経系障害	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
傾眠	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)

同一被験者に複数の副作用が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる副作用が発現している場合がある。
副作用用語は MedDRA ver. 15.1を参照

2.7.6.2.17.4.1.2　パート2

日本人健康被験者にエルバスビル又はバニプレビルを単独で反復投与及びエルバスビルとバニプレビルを併用反復投与した際の忍容性は概して良好であった。器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.17-9]、副作用発現例数（%）を[表2.7.6.2.17-10]に示す。

試験中に、死亡及び重篤な有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者6例に合計24件の臨床症状の有害事象が報告された。その内訳はバニプレビル750 mg 1日2回投与後に6例で22件（腹痛2件、下痢6件、悪心4件、肛門周囲炎1件、胃不快感1件、浮動性めまい2件、頭痛4件、ほてり2件）、エルバスビル50 mg 1日1回及びバニプレビル750 mg 1日2回併用投与後に2例で2件（浮動性めまい1件、頭痛1件）であった。

バニプレビル単独反復投与時に胃腸障害の有害事象の発現率が高かったが、その程度は軽度又は中等度で一過性のものであり、概して臨床上の懸念はなかった。胃腸障害の発現率は治療用量以上の高用量のバニプレビルを反復投与した非日本人健康被験者における既存の試験データと一貫していた。最も頻度が高かった臨床症状の有害事象は下痢、悪心、頭痛及び浮動性めまいであった。いずれの臨床症状の有害事象も軽度又は中等度で、治験薬に対する処置なく回復した。最も頻度が高かった臨床症状の副作用は、下痢、悪心、頭痛及び浮動性めまいであった。

臨床検査､バイタルサイン及び ECG の安全性パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.17-9 器官別大分類ごとの臨床症状及び臨床検査値の有害事象発現例数（%）
（パート 2、MK-7009-050 試験）

有害事象	プラセボ (N=2)		エルバスビル50 mg 1日1回 (N=6)		バニプレビル750 mg 1日2回 (N=6)		エルバスビル 50 mg 1日1回+ バニプレビル 750 mg 1日2回 (N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	0	(0.0)	2	(33.3)	6	(100.0)	3	(50.0)
有害事象を発現しなかった被験者	2	(100.0)	4	(66.7)	0	(0.0)	3	(50.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	0	(0.0)
肛門周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
胃不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	2	(33.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	1	(16.7)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)

同一被験者に複数の有害事象が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる有害事象が発現している場合がある。
有害事象用語は MedDRA ver. 15.1を参照

Confidential

表2.7.6.2.17-10　器官別大分類ごとの臨床症状及び臨床検査値の副作用発現例数（%）
（パート 2、MK-7009-050 試験）

副作用	プラセボ (N=2)		エルバスビル 50 mg 1日1回 (N=6)		バニプレビル 750 mg 1日2回 (N=6)		エルバスビル 50 mg 1日1回+ バニプレビル 750 mg 1日2回 (N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	3	(50.0)
副作用を発現しなかった被験者	2	(100.0)	6	(100.0)	0	(0.0)	3	(50.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(100.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	0	(0.0)
胃不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	2	(33.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	1	(16.7)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)

同一被験者に複数の副作用が発現した場合には、同一分類内で1 回のみカウントした。同一被験者に異なる副作用が発現している場合がある。
副作用用語は MedDRA ver. 15.1を参照

2.7.6.2.17.4.2　臨床検査値の有害事象及び副作用

2.7.6.2.17.4.2.1　パート1

臨床検査値の有害事象及び副作用は報告されなかった。

2.7.6.2.17.4.2.2　パート2

器官別大分類ごとの臨床検査値の有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.17-9]、副作用発現例数（%）を[表2.7.6.2.17-10]に示す。

被験者3例で合計7件の臨床検査値の有害事象が報告された。その内訳はエルバスビル50 mg1日1回投与後に2例で6件（ALT 増加1件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加2件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2件、血中乳酸脱水素酵素増加1件）、エルバスビル50 mg 1日1回及びバニプレビル750 mg 1日2回併用投与後に1例で1件（白血球数減少1件）であった。最も頻度の高かった臨床検査値の有害事象は、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。副作用は、白血球数減少のみであった。

Confidential

2.7.6.2.17.5　　結論

1) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価に基づき、日本人健康被験者にエルバスビルを単回及び反復投与並びにエルバスビル及びバニプレビルを併用反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) 日本人健康被験者にエルバスビル10～100 mg を単回投与した際の血漿中エルバスビルの曝露量は、検討した用量範囲にわたりほぼ用量に比例して増加した。
3) エルバスビル50 mg を1日1回10日間反復投与した際、エルバスビルの蓄積は中程度であった。
4) エルバスビル50 mg 1日1回投与とバニプレビル750 mg 1日2回投与を10日間併用した際の血漿中エルバスビルの平均曝露量はエルバスビル単独反復投与時の曝露量に比べ、約80%～150%高かった。
5) エルバスビル50 mg 1日1回投与とバニプレビル750 mg 1日2回投与を10日間併用した際の血漿中バニプレビルの平均曝露量は、バニプレビルの同用量を4日間単独投与した際の曝露量に比べ、わずかに（約20%～40%）低かった。これらの影響は臨床的に意味があるとは考えられなかった。

Confidential

2.7.6.2.18　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの単回及び反復経口投与試験（MK-8742-001試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.5: 8742P001]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.18.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの薬物動態及び安全性を評価する単回及び反復投与試験／MK-8742-001

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（ベルギー）

治験期間

2011年9月26日～2012年2月24日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1において、2つのうち1つのパネル（パネル A 又は B）で、第1～5期に空腹時にエルバスビル又はプラセボを単回経口投与し、第4期のパネル B では高脂肪食摂取後に単回経口投与した。用量漸増前のパネル間に少なくとも3日間、投与期の間に少なくとも7日間の休薬期間を設けた。パート2の逐次パネル（パネル C、D、E 及び F）で、被験者にエルバスビル又はプラセボを1日1回10日間反復経口投与した。パネル間には少なくとも3日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

パート1

1) 非日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の安全性を評価する。
2) 非日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に関する予備的な情報を得る。

パート2

1) 非日本人健康被験者にエルバスビルを反復経口投与した際の安全性を評価する。
2) 非日本人健康被験者にエルバスビルを1日1回反復経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に関する予備的な情報を得る。

Confidential

【副次目的】

パート1

非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にエルバスビルを単回経口投与した際、高脂肪食が血漿中薬物動態に及ぼす影響を空腹時投与と比較する。

【探索的目的】

パート1

非日本人健康被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の未変化体の尿中排泄率について予備的なデータを得る。

パート2

非日本人健康被験者にエルバスビルを反復経口投与した際の未変化体の尿中排泄率について予備的なデータを得る。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1

1) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価から、エルバスビルの単回経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。
2) 概して安全で忍容性が良好な用量でエルバスビルを単回経口投与した際、エルバスビルの $C_{24\,hr}$ の真の幾何平均が1.5 nM を上回る。

パート2

1) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価から、エルバスビルの1日1回反復経口投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。
2) 概して安全で忍容性が良好な用量でエルバスビルを反復経口投与した際の10日目のエルバスビルの $C_{24\,hr}$ の真の幾何平均が3.0 nM を上回る。

【副次仮説（推定）】

パート1

エルバスビルを単回経口投与した際、高脂肪食が血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）に及ぼす影響を推定し、空腹時にエルバスビルを単回経口投与した際と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象に、エルバスビルを用量漸増で単回投与及び1日1回反復投与した際の初期の安全性及び血漿中薬物動態を評価する2パートで構成される試験である。パート1は、非日本人健康被験者16例を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互2パネル、用量漸増、単回経口投与試験で、被験者を2パネル（パネル A 又は B）に8例ずつ無作為に割

Confidential

り付けた。1つのパネルで、第1～5期に空腹時にエルバスビル（6例）又はプラセボ（2例）を単回経口投与し、第4期のパネル B では高脂肪食摂取後に投与した。パネル A の用量は、第1～5期でそれぞれ5、25、100、300及び400 mg であった。パネル B の用量は、第1～5期でそれぞれ10、50、200、50（食後）及び200 mg であった。用量漸増前のパネル間に少なくとも3日間、投与期の間に少なくとも7日間の休薬期間を設けた。

パート2は、非日本人健康被験者32例を対象とした、二重盲検、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増、反復投与試験で、各8例の4つの逐次パネル（パネル C、D、E 及び F）で、エルバスビル（6例）又はプラセボ（2例）を1日1回10日間反復経口投与した。パネル C、D、E 及び F の用量は、それぞれ10、50、100及び200 mg であった。パネル間には少なくとも3日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.18-1]に示す。

表 2.7.6.2.18-1　治験薬の内容（MK-8742-001 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	100 mg	[redacted]	[redacted]
エルバスビル	10 mg	[redacted]	[redacted]
エルバスビル	1 mg	[redacted]	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

診断／選択基準

BMI が32 kg/m^{2}以下で、18歳以上50歳以下の非日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

パート1において、パネル A 及び B の血漿中エルバスビル濃度測定用検体を、投与前並びに第1期及び第2期の投与後96時間まで、第3～5期の投与後120時間までの規定した時点で採取した。第5期のパネル A 及び B の尿中エルバスビル濃度測定用検体を、投与前並びに投与後0～4時間、4～8時間、8～12時間及び12～24時間の間隔で採取したが、解析はしなかった。

パート2において、パネル C、D、E 及び F の血漿中エルバスビル濃度測定用検体を、投与前及

Confidential

び1日目の投与後24時間まで、10日目の120時間までの規定した時点で採取した。3～9日目には投与前に採取した。最高用量を投与したパネル F の1日目及び10日目の尿中エルバスビル濃度測定用検体を、投与前並びに投与後0～4時間、4～8時間、8～12時間及び12～24時間の間隔で採取したが、解析はしなかった。

パート1で空腹時及び食後にエルバスビルを単回経口投与した際の血漿中エルバスビル濃度について、薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、CL/F、V_d/F、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を用いて要約した。パート2で空腹時にエルバスビルを反復経口投与した際の血漿中エルバスビル濃度について、薬物動態パラメータ［$AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$（10日目のみ）］を用いて要約した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

元の尺度上の幾何平均（幾何平均比）について、最小二乗平均値（平均値の差）並びにその信頼区間の下限及び上限（t-分布に基づく）を逆変換し、母集団の幾何平均（母集団の幾何平均比）の推定値及び信頼区間を求めた。統計的推定は、t-検定に基づき、Kenward-Roger 法を用いて自由度を算出した。必要に応じて、統計モデルの仮定からの逸脱（例：不等分散、誤差項の非正規性）についてデータを検討した。

パート1

解析前に、薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、CL/F 及び V_d/F）の個々の値を自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した。

第2の主要仮説：

上記のモデルを用い、パート1の第2の主要仮説を検討した。「概して安全で忍容性が良好な用量でエルバスビルを単回経口投与した際、エルバスビルの $C_{24\ hr}$ の真の幾何平均が1.5 nM を上回る」という第2の主要仮説を以下の step-wise procedure を用いて検討した。安全で忍容性が良好な最高用量で、$C_{24\ hr}$ の幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。この90%信頼区間の下限（片側95%信頼区間の下限と同等）が1.5 nM を上回った場合、「概して安全で忍容性が良好な用量でエルバスビルを単回経口投与した際、エルバスビルの $C_{24\ hr}$ の真の幾何平均が1.5 nM を上回る」という第2の主要仮説が支持されることとした。当該の用量において仮説が支持された場合、安全で忍容性が良好な次の低用量において同じ手順を繰り返すこととした。$C_{24\ hr}$ において90%信頼区間の下限が1.5 nM を下回る用量が現れる（すなわち、90%の確率で、$C_{24\ hr}$ の真の幾何平均が1.5 nM を下回

Confidential

る）まで手順を継続した。$C_{24\,hr}$の真の幾何平均が1.5 nMを下回った用量に対しても、推定を目的として90%信頼区間を算出した。

食事の影響（副次推定）：

さらに、上記のモデルを用い、標準的高脂肪朝食がエルバスビルの薬物動態に及ぼす影響を評価した。エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（食後／空腹時）の90%信頼区間を算出した。食後及び空腹時に投与した投与量のエルバスビルの$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の幾何平均の95%信頼区間を算出した。

用量比例性の検討：

エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の用量比例性を予備的に評価するため、対数変換した薬物動態パラメータを従属変数、対数用量を共変量、パネル内の被験者を変量効果とするべき乗則モデルに基づき、探索的解析を実施した。べき乗則モデルを用い、両パネル間の全体の傾きを推定した。さらに、元の尺度上の回帰直線の推定及びSchéffeによる方法に基づく95%信頼領域とともに、用量に対する薬物動態データの実測値をプロットした。

パート2

解析前に、エルバスビルの$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の個々の値を自然対数変換し、処置、時期及び処置と時期の交互作用を固定効果、処置内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルに基づき解析した。

第2の主要仮説：

「概して安全で忍容性が良好な用量でエルバスビルを反復経口投与した際の10日目のエルバスビルの$C_{24\,hr}$の真の幾何平均が3.0 nMを上回る」という第2の主要仮説を、パート1と同様のstep-wise procedureを用いて検討した。

その他の薬物動態パラメータ：

1日目及び10日目の各用量のエルバスビルの$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の幾何平均の95%信頼区間を算出した。$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（10日目／1日目）の90%信頼区間を算出して、エルバスビルの蓄積を評価した。

定常状態到達時間の解析：

トラフ血漿中濃度（C_{τ}）のstep-wiseの線形傾向性検定を用いて、定常状態への到達を評価した。トラフ濃度の個々の値を自然対数変換し、投与間隔に基づいた時間を因子とした反復測定データの分散分析で評価した。用量ごとにそれぞれモデルを用いた。トラフ濃度が測定可能であったすべての時点をモデルに含めた。線形対比を用いたstep-wiseの線形傾向性検定において、線形回帰直線の傾きに0と有意差が見られなくなった時点（有意水準0.05）で、定常状態に到達したと判断した。

用量比例性の検討：

エルバスビルの$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の用量比例性を予備的に評価するため、10日目のデータのみを用いて、探索的解析を実施した。主な評価として$AUC_{0-24\,hr}$の用量比例性を、対数変換

Confidential

した AUC を従属変数、対数用量を説明変数とする冪モデルに基づき解析した。べき乗則モデルを用い、対数用量に関する傾きの点推定値と95%信頼区間を示した。元の尺度上の回帰直線の推定及び Schéffe による方法に基づく95%信頼領域とともに、用量に対する薬物動態データの実測値をプロットした。

【安全性】

バイタルサイン、ECG 及び臨床検査の安全性パラメータのベースラインからの変動の要約統計量及びプロットを示した。安全性パラメータのベースラインからの差を元の尺度（ベースラインからの実測の変動）又は対数尺度で算出し、逆変換して報告した（ベースラインからの変動率）。さらに、バイタルサイン、ECG 及び／又は臨床検査の実測値の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.18.2　被験者の内訳及び背景

本試験のパート1及びパート2の被験者の内訳及び背景を、それぞれ[表 2.7.6.2.18-2]及び[表 2.7.6.2.18-3]に示す。

表 2.7.6.2.18-2　被験者の内訳及び背景（パート 1、MK-8742-001 試験）

	パネル A	パネル B
組入数：合計	8	8
男性（年齢の範囲）	8（22～45歳）	8（24～50歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし
完了	8	8
中止：合計	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0
その他	0	0

表 2.7.6.2.18-3　被験者の内訳及び背景（パート 2、MK-8742-001 試験）

	パネル C	パネル D	パネル E	パネル F
組入数：合計	8	8	8	8
男性（年齢の範囲）	8（25～49歳）	8（21～45歳）	8（22～39歳）	8（19～44歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
完了	8	8	8	8
中止：合計	0	0	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

Confidential

2.7.6.2.18.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.18.3.1　パート1

パート1において、非日本人健康被験者にエルバスビル5～400 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.18-4]、空腹時及び標準的高脂肪朝食摂取後にエルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態及び曝露量比（食後／空腹時）の要約を[表 2.7.6.2.18-5]に示す。5～400 mg 用量のエルバスビルを単回投与した際、エルバスビルは速やかに吸収され、T_{max} の中央値は3.5～4.0時間であった。T_{max} 以降、血漿中濃度は二相性の減少を示し、$t_{1/2}$の幾何平均は14.5～19.9時間であった[表 2.7.6.2.18-4]。用量比例性に関する探索的解析から、AUC 及び C_{max} は検討した5～100 mg の用量範囲にわたりほぼ用量に比例して増加することが示された。10 mg 以上の用量で $C_{24\ hr}$ の目標値1.5 nM を上回った。高脂肪食摂取後にエルバスビルを投与した際の AUC 及び C_{max} は、それぞれ約30%～40%減少した。$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）は、それぞれ0.67（0.44, 1.02）、0.63（0.40, 0.99）、0.56（0.35, 0.89）及び0.69（0.46, 1.05）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.18-4　非日本人健康被験者にエルバスビル 5～400 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 1、MK-8742-001 試験）

パネル A

薬物動態パラメータ	5 mg (5 × 1 mg)（N=6）	25 mg (5 × 1 mg + 2 × 10 mg) (N=6)	100 mg (10 × 10 mg) (N=6)	300 mg (3 × 100 mg) (N=6)	400 mg (4 × 100 mg) (N=6)	r MSE‡
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	128 (85.1, 194)	1080 (716, 1630)	3080 (2040, 4650)	3420 (2270, 5160)	4490 (2970, 6790)	0.430
$AUC_{0-24\ hr}$† (nM·hr)	83.5 (54.4, 128)	668 (434, 1030)	2010 (1310, 3090)	2120 (1380, 3250)	2800 (1820, 4310)	0.458
C_{max}† (nM)	6.52 (4.14, 10.3)	53.1 (33.7, 83.7)	174 (110, 274)	173 (110, 272)	244 (155, 386)	0.479
$C_{24\ hr}$† (nM)	2.10 (1.39, 3.18)	18.0 (11.9, 27.3)	48.0 (31.8, 72.6)	55.9 (37.0, 84.4)	70.5 (46.6, 107)	0.430
T_{max}§ (hr)	3.50 (2.00, 4.00)	4.00 (3.00, 4.00)	4.00 (3.00, 4.00)	4.00 (3.00, 4.00)	4.00 (3.00, 4.00)	
$t_{1/2}$‖ (hr)	14.53 (20.39)	19.01 (17.78)	18.87 (20.76)	19.70 (19.70)	19.87 (16.65)	
CL/F‖ (L/hr)	46.2 (50.0)	24.0 (39.3)	35.9 (70.0)	106 (75.6)	92.5 (57.4)	
V_d/F‖ (L)	968 (46.5)	659 (34.0)	978 (71.8)	3020 (96.5)	2650 (71.5)	

パネル B

薬物動態パラメータ	10 mg (10 × 1 mg) (N=6)	50 mg (10 × 1 mg + 4 × 10 mg) (N=6)	200 mg (10 × 10 mg + 1 × 100 mg) (N=6)	50 mg (10 × 1 mg + 4 × 10 mg)（食後）(N=6)	200 mg (2 × 100 mg) (N=6)	GMR (90% CI)（食後／空腹時）	rMSE‡
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	364 (241, 548)	1760 (1170, 2660)	5380 (3560, 8120)	1180 (782, 1790)	1710 (1130, 2580)	0.670 (0.441, 1.02)	0.430
$AUC_{0-24\ hr}$† (nM·hr)	248 (161, 380)	1200 (777, 1840)	3670 (2390, 5640)	755 (491, 1160)	1070 (696, 1640)	0.632 (0.404, 0.987)	0.458
C_{max}† (nM)	22.5 (14.3, 35.4)	106 (67.4, 168)	339 (215, 535)	59.6 (37.8, 93.9)	94.1 (59.7, 148)	0.560 (0.351, 0.893)	0.479
$C_{24\ hr}$† (nM)	5.97 (3.95, 9.02)	29.1 (19.2, 44.1)	85.1 (56.2, 129)	20.2 (13.3, 30.5)	27.5 (18.2, 41.7)	0.693 (0.455, 1.05)	0.430
T_{max}§ (hr)	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (3.00, 6.00)	3.50 (3.00, 4.00)	4.00 (4.00, 4.00)	4.00 (3.00, 6.00)		
$t_{1/2}$‖ (hr)	15.09 (10.84)	15.27 (10.48)	16.75 (6.94)	16.40 (11.75)	18.04 (8.80)		
CL/F‖ (L/hr)	29.6 (26.5)	32.4 (37.0)	42.1 (31.6)	48.4 (20.4)	132 (106)		
V_d/F‖ (L)	645 (26.7)	714 (27.6)	1020 (29.8)	1140 (15.3)	3450 (116)		

GMR：幾何平均比、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得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

Confidential

表 2.7.6.2.18-5 非日本人健康被験者に空腹時及び標準的高脂肪朝食摂取後にエルバスビル 50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 1、MK-8742-001 試験）

薬物動態パラメータ	50 mg (10 × 1 mg + 4 × 10 mg)（食後）			50 mg (10 × 1 mg + 4 × 10 mg)（空腹時）			比（食後／空腹時）		rMSE‡
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	6	1180	(782, 1790)	6	1760	(1170, 2660)	0.670	(0.441, 1.02)	0.430
$AUC_{0-24\ hr}$† (nM·hr)	6	755	(491, 1160)	6	1200	(777, 1840)	0.632	(0.404, 0.987)	0.458
C_{max}† (nM)	6	59.6	(37.8, 93.9)	6	106	(67.4, 168)	0.560	(0.351, 0.893)	0.479
$C_{24\ hr}$† (nM)	6	20.2	(13.3, 30.5)	6	29.1	(19.2, 44.1)	0.693	(0.455, 1.05)	0.430
T_{max}§ (hr)	6	4.00	(4.00, 4.00)	6	4.00	(3.00, 6.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	6	16.40	(11.75)	6	15.27	(10.48)			
CL/F‖ (L/hr)	6	48.4	(20.4)	6	32.4	(37.0)			
V_d/F‖ (L)	6	1140	(15.3)	6	714	(27.6)			

GM:：幾何平均、GMR：幾何平均比、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得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.18.3.2　パート2

非日本人健康被験者にエルバスビル10～200 mg を1日1回10日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.18-6]に示す。エルバスビルを単回投与した際（パート1の1日目）の $AUC_{0-\infty}$に対する1日1回10日間反復投与した際の10日目の $AUC_{0-24\ hr}$の幾何平均比は、10、50、100及び200 mg の用量でそれぞれ2.05、1.24、0.98及び1.09であった。10 mg 及び50 mg の単回投与時の曝露量から反復投与時の曝露量を予測すると、エルバスビルの薬物動態はほぼ線形性（時間非依存性）を示すと考えられた。10日間反復投与した際、エルバスビルの T_{max} の中央値は、10～200 mg までの用量範囲にわたり2.5～4.0時間、$t_{1/2}$は約20時間であった[表 2.7.6.2.18-6]。$AUC_{0-24\ hr}$の累積係数（幾何平均比）は0.981（100 mg 投与時）～2.05（10 mg 投与時）であった。10日目の用量比例性に関する探索的解析から、AUC 及び C_{max} は検討した10～100 mg にわたりほぼ用量比例性又は用量比例性をわずかに下回って増加した。10 mg 以上の用量で $C_{24\ hr}$ の目標値3.0 nM を上回った。いずれの用量でも速やかに（1～2日以内）定常状態に到達したと考えられた。

Confidential

表 2.7.6.2.18-6 非日本人健康被験者にエルバスビル 10～200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（パート 2、MK-8742-001 試験）

薬物動態パラメータ	10 mg (1 × 10 mg) (N=6)	50 mg (5 × 10 mg) (N=6)	100 mg (10 × 10 mg) (N=6)	200 mg (10 × 10 mg + 1× 100 mg) (N=6)
1日目（初回投与）				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (nM·hr)	180 (113, 286)	1210 (764, 1930)	2450 (1540, 3900)	3240 (2040, 5140)
C_{max}† (nM)	14.2 (8.65, 23.2)	96.5 (58.9, 158)	220 (134, 361)	297 (181, 487)
$C_{24\ hr}$† (nM)	4.64 (2.94, 7.32)	30.1 (19.1, 47.4)	55.9 (35.4, 88.2)	74.5 (47.2, 117)
T_{max}‡ (hr)	3.00 (2.00, 8.00)	3.50 (3.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.03)	4.00 (3.00, 4.00)
10日目（最終投与）				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (nM·hr)	369 (232, 586)	1510 (948, 2400)	2400 (1510, 3820)	3540 (2230, 5630)
C_{max}† (nM)	32.4 (19.8, 53.2)	108 (65.7, 176)	190 (116, 311)	281 (171, 460)
$C_{24\ hr}$† (nM)	8.40 (5.33, 13.3)	38.0 (24.1, 60.0)	58.1 (36.8, 91.6)	82.2 (52.1, 130)
T_{max}‡ (hr)	2.51 (2.00, 4.00)	4.00 (3.00, 4.00)	4.00 (3.00, 6.00)	4.00 (2.00, 4.00)
$t_{1/2}$§ (hr)	18.83 (19.73)	20.65 (17.65)	19.67 (5.91)	20.09 (6.69)
累積係数（10日目／1日目）‖				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	2.05 (1.46, 2.88)	1.24 (0.885, 1.74)	0.981 (0.699, 1.38)	1.09 (0.780, 1.53)
C_{max}	2.29 (1.59, 3.3)	1.12 (0.775, 1.61)	0.862 (0.599, 1.24)	0.945 (0.657, 1.36)
$C_{24\ hr}$	1.81 (1.31, 2.5)	1.27 (0.917, 1.75)	1.04 (0.752, 1.43)	1.10 (0.800, 1.52)

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値の差及び90%信頼区間の逆変換値
対数変換後に線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$=0.340、C_{max}=0.366、$C_{24\ hr}$=0.324。100を乗じることにより元の尺度での統合した被験者内変動係数（%）の推定値となる。

2.7.6.2.18.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にエルバスビル5～400 mg までを単回経口投与及び10～200 mg までを1日1回反復経口投与した際の忍容性は、概して良好で、継続して臨床試験を実施できると考えられた。本試験中に、死亡、注目すべき事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。治験薬との因果関係のない重篤な有害事象が1件発現した（パート1）。その他の有害事象は軽度又は中等度で、ほとんどが一過性のものであった。臨床検査、バイタルサイン又は ECG の安全性パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はなかった。

2.7.6.2.18.4.1　パート1

被験者16例中15例で61件の非重篤な有害事象（実薬投与後に53件、プラセボ投与後に8件）及び1件の治験薬との因果関係のない重篤な有害事象（関節損傷）が報告された。そのうち26件が治験責任（分担）医師により副作用と判断された。治験薬との因果関係にかかわらず2例以上で報告された有害事象は、頭痛（5例で14件）、咳嗽（4例で4件）、口腔咽頭痛（4例で4件）、体位性めまい（3例で4件）、皮膚刺激（3例で3件）、傾眠（3例で3件）、収縮期血圧低下（2例で3件）、鼻閉（2例で3件）、悪心（2例で2件）及び鼻炎（2例で2件）であった。頻度が高かった副作用は、頭痛（4

Confidential

例で11件）、体位性めまい（3例で4件）、収縮期血圧低下（2例で3件）、傾眠（2例で2件）であった。

2.7.6.2.18.4.2　パート2

被験者32例中21例で54件の非重篤な有害事象（実薬投与後に36件、プラセボ投与後に18件）が報告された。処置に関係なく、そのうち22件が治験責任（分担）医師により副作用と判断された。治験薬との因果関係にかかわらず2例以上で報告された有害事象は、頭痛（8例で12件）、鼻咽頭炎（8例で8件）、四肢痛（3例で4件）、悪心（2例で2件）、口腔咽頭痛（2例で2件）、歯痛（2例で2件）、尿意切迫（2例で2件）及び背部痛（2例で2件）であった。頻度が高かった副作用は、頭痛（7例で10件）、悪心（2例で2件）及び尿意切迫（2例で2件）であった。被験者1例で1件の臨床検査値の有害事象（トキソプラズマ血清学的検査陽性）が報告された。

2.7.6.2.18.5　結論

エルバスビル5～400 mg の単回経口投与

1) 非日本人健康被験者におけるエルバスビルの忍容性は概して良好で、継続して臨床試験を実施できた。
2) エルバスビル10 mg 以上の用量を投与した際の $C_{24\,hr}$ の幾何平均は1.5 nM を上回った。
3) 標準的高脂肪朝食摂取後にエルバスビル50 mg を単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} は約30%～40%減少した。
4) エルバスビル5～100 mg の用量範囲にわたり AUC 及び C_{max} は、ほぼ用量に比例して増加すると考えられた。用量にかかわらず、T_{max} は約3.5～4.0時間、$t_{1/2}$は約15～20時間であった。

エルバスビル10～200 mg を1日1回10日間反復経口投与

1) 非日本人健康被験者におけるエルバスビルの忍容性は概して良好で、継続して臨床試験を実施できた。
2) エルバスビル10 mg以上の用量を投与した際の10日目の $C_{24\,hr}$ の幾何平均は3.0 nM を上回った。
3) エルバスビル10～100 mg の用量範囲にわたり AUC 及び C_{max} は、ほぼ用量比例性又は用量比例性をわずかに下回って増加した。用量にかかわらず、T_{max} は約2.5～4.0時間、$t_{1/2}$は約20時間であった。
4) 用量の増加に伴い蓄積は減少すると考えられ、高用量での蓄積はわずかであった。
5) 10 mg 及び50 mg の単回投与時の曝露量から反復投与時の曝露量を予測すると、エルバスビルの薬物動態はほぼ線形性（時間非依存性）を示すと考えられた。

Confidential

2.7.6.2.19　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの反復経口投与試験（MK-8742-006試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.6: 8742P006]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.19.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する反復投与試験／MK-8742-006

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年9月14日～2012年11月13日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

エルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回28日間投与した。

目的

1) 非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を1日1回28日間反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) エルバスビルの血漿中薬物動態及び有害事象又は肝トランスアミナーゼ上昇の関係の可能性を探索する。

仮説

臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価から、エルバスビルの長期投与は十分に安全で忍容性は良好であり、引き続き臨床試験を実施することが可能である。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者にエルバスビルを1日1回28日間反復投与した際の安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単パネル試験である。処置 A において、エルバスビル50 mg を1日1回28日間投与し、処置 B において、プラセボを1日1回28日間投与した。

Confidential

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.19-1]に示す。

表 2.7.6.2.19-1　治験薬の内容（MK-8742-006 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

BMI が32 kg/m^2以下で、18歳以上50歳以下の非日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

血漿中エルバスビル薬物動態測定用検体を、1日目及び28日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取した。さらに、7、14及び21日目の投与前及び投与後2時間にも採取した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$及びC_{max}を自然対数変換し、時期（1日目及び28日目）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。1日目及び28日目のエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$及びC_{max}の幾何平均の95%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$及びC_{max}の幾何平均比（28日目／1日目）の90%信頼区間を求め、エルバスビルの蓄積について評価した。

【安全性】

ALT、AST、総ビリルビン及びガンマグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）を含む肝機能について、測定時点及び投与群ごとに要約した。ベースラインからの変化量も要約した。ベースラインは、初回投与前の最終測定値（欠測値を除く）とした。さらに、ALT 及び AST について、投与後の各測定時点の値のベースラインとの比及び基準値上限（ULN）との比を算出した。-1日目

Confidential

の測定値をベースライン値とした。ベースラインから1、2、3及び5倍の及び ULN から1、2、3及び5倍を超える被験者数及び割合を算出し、投与群及び測定時点ごとに示した。カテゴリー（ベースラインとの比及び ULN との比）ごとに1回のカウントとしたため、被験者が2回カウントされる場合がある。同じカテゴリー内で2回はカウントしなかった（例：ベースラインの2倍又は3倍のいずれかにカウントされ、両方にはカウントされなかった）。少なくとも1つのベースライン値及び投与後の測定値を有する被験者を、ベースラインとの比及び ULN との比の算出に含めた。ALT のベースライン（-1日目の実測値）との比を自然対数変換し、処置、時間及び時間と処置の交互作用を固定効果、処置内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析及び評価した。適切な線形対比を用い、各測定時点の対数変換したベースラインからの変化量の処置間の差（エルバスビル－プラセボ）の最小二乗平均値及び90%信頼区間を上記モデルに基づき算出した。処置間の差及び信頼区間を逆変換し、各測定時点のベースラインとの比の群間比較の幾何平均比（エルバスビル／プラセボ）及びその信頼区間を得た。測定時点ごとの各処置の最小二乗平均値及び90%信頼区間を算出した。その最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換し、各測定時点の各処置のベースラインとの比の幾何平均を得た。線形混合効果モデルに基づく結果をグラフでも示した。測定時点に対して処置ごとの ALT の個々の値をプロットし、外れ値の情報を視覚的に評価した。薬物動態に対する主な有害事象をプロットし、薬物動態－有害事象の関係の可能性を視覚的に評価した。

2.7.6.2.19.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.19-2]に示す

表 2.7.6.2.19-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-006 試験）

	エルバスビル	プラセボ
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	19 19（26～49歳） 該当なし	6 6（22～49歳） 該当なし
完了	18	6
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 1† 0 0	0 0 0 0

† 被験者番号0007の被験者は、有害事象（失神）のため、試験を中止した。

2.7.6.2.19.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にエルバスビルを1日1回28日間反復投与した際の1日目及び28日目のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.19-3]に示す。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、

Confidential

C_{max}及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（28日目／1日目）（90%信頼区間）は、1.39（1.13, 1.72）、1.20（0.96, 1.50）及び1.46（1.21, 1.77）であった。T_{max}の中央値はいずれも4時間であった。以上の結果から、エルバスビルを反復投与した際、意味のある蓄積はみられず、非日本人健康被験者で事前に実施した10日間反復投与試験（MK-8742-001試験）の結果と同程度であった。

表 2.7.6.2.19-3　非日本人健康被験者にエルバスビルを 1 日 1 回 28 日間反復投与した際の 1 日目及び 28 日目のエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量（MK-8742-006）

薬物動態パラメータ	1日目			28日目			28日目／1日目	
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$† (nM·hr)	18	1120	(833, 1500)	18	1500	(1190, 2020)	1.39	(1.13, 1.72)
C_{max}† (nM)	18	102	(73.9, 142.0)	18	123	(90.5, 167.0)	1.20	(0.96, 1.50)
$C_{24\,hr}$† (nM)	18	23.8	(18.2, 31.1)	18	34.8	(27.3, 44.5)	1.46	(1.21, 1.77)
T_{max}‡ (hr)	18	4.0	(2.00, 4.00)	18	4.0	(3.00, 4.00)		

GM：幾何最小二乗平均、GMR：幾何平均比、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得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値, 最大値）

2.7.6.2.19.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際の忍容性は良好であった。本試験中に、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。被験者1例が投与前及び初回投与後の採血に関連する一時的な失神を発現したが副作用とは判断されなかった。本被験者は試験を中止し、代わりの被験者が組み入れられた。

被験者6例で合計9件の有害事象が報告され、そのうち1件のみ（口内乾燥）が副作用と判断された。本試験において、治験薬との因果関係のあるその他の有害事象又は肝機能検査値異常はなかった。最も頻度の高かった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3件であった。ALT値のベースラインとの比の要約を[表 2.7.6.2.19-4]に示す。治験薬投与と関連のある肝機能検査値の意味のある変動はなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.19-4　非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間反復投与した際の ALT 値のベースラインとの比の要約（MK-8742-006 試験）

処置	来所日	測定値						ベースラインとの比			群間比較（エルバスビル／プラセボ）	
		N	算術平均（IU/L）	標準誤差	中央値	最小値	最大値	N2	幾何平均	（95%信頼区間）	幾何平均比	（90%信頼区間）
プラセボ	ベースライン	6	25.0	4.28	22.5	13	40					
	7日目	6	29.2	6.61	25.5	14	59	6	1.12	(0.90, 1.40)		
	14日目	6	23.5	3.06	22.5	14	37	6	0.97	(0.80, 1.18)		
	21日目	6	24.8	3.95	22.0	14	41	6	1.01	(0.83, 1.22)		
	28日目	6	20.7	2.54	20.5	11	27	6	0.85	(0.70, 1.03)		
	42日目	6	24.8	3.44	27.0	10	32	6	1.00	(0.72, 1.39)		
エルバスビル 50 mg	ベースライン	19	21.3	1.75	18.0	11	37					
	7日目	18	21.6	1.67	19.5	13	37	18	0.99	(0.87, 1.13)	0.88	(0.72, 1.09)
	14日目	18	19.9	1.62	19.5	11	38	18	0.91	(0.81, 1.02)	0.94	(0.78, 1.12)
	21日目	18	19.6	1.57	19.0	10	36	18	0.90	(0.80, 1.00)	0.89	(0.74, 1.07)
	28日目	18	19.1	1.70	17.0	9	31	18	0.86	(0.77, 0.96)	1.01	(0.84, 1.21)
	42日目	18	21.0	1.74	19.0	12	37	18	0.96	(0.79, 1.16)	0.96	(0.70, 1.31)

N：1日目に投与を受けた被験者数、N2：28日目に投与を受けた被験者数

Confidential

2.7.6.2.19.5　　結論

非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を1日1回28日間反復投与した際、十分に安全で忍容性は良好で、継続して臨床試験を実施できると考えられた。

Confidential

2.7.6.2.20　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの ADME 試験（MK-8742-014試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.7: 8742P014]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.20.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを検討する試験／MK-8742-014

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年9月13日～2013年10月18日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した。

目的

【主要目的】

1) 非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg［25 mg/mL ポリエチレングリコール（PEG）400溶液×2 mL］（約200 μCi）を単回経口投与した際のエルバスビルの排泄経路及びマスバランスを検討する。
2) 非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能及びエルバスビル濃度を定量する。
3) ヒトでのエルバスビルの代謝を検討し、生体試料中の主要代謝物を同定する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

1) （推定）：非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の尿及び糞中の平均総放射能排泄率を推定する。

Confidential

2)　（推定）：非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能及びエルバスビル濃度を推定する。

試験デザイン

本試験は、非盲検、1期、単回投与試験である。1日目に非日本人健康被験者6例に一晩絶食後、約240 mL の水とともに[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した。総放射能濃度測定（すべての検体）及びエルバスビル濃度測定（血漿検体のみ）並びに代謝プロファイル（糞及び血漿検体のみ）検討用検体を、投与後少なくとも96時間（5日目）まで採取した。被験者は、5日目に退所基準を満たさなかった場合、退所基準を満たすまで又は28日間の最長入所期間（29日目）に到達するまで血漿（総放射能濃度測定及び代謝プロファイル検討用のみ）、尿及び糞検体の採取を継続した。投与後96時間から退所基準を満たす（又は29日目に到達する）まで、総放射能濃度が2日連続で定量下限未満を示した場合、総放射能濃度測定用血液検体採取を中止した。薬物動態評価は、血漿中総放射能及びエルバスビルについて実施した。代謝プロファイルの検討は、十分な量の放射能を含む検体について実施した。試験期間を通じて、臨床症状及び臨床検査の評価を繰り返し、安全性をモニタリングした。

用法・用量／製剤番号

各被験者に[^{14}C]エルバスビル約50 mg（約200 μCi）（PEG400を溶媒とする25 mg/mL 溶液×2 mL）を単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.20-1]に示す。

表 2.7.6.2.20-1　　治験薬の内容（MK-8742-014 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
[^{14}C]エルバスビル API	100.0%	[redacted]	粉末
[redacted]	NA	NA	溶液

API：原薬、NA：該当なし
† [redacted]（[redacted]の製品）は、治験責任（担当）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

血漿中総放射能及びエルバスビル濃度測定用血液検体、並びに代謝プロファイル検討用血液検

Confidential

体（被験者及び測定時点にわたりプール）を、投与前及び投与後96時間までの規定した時点に採取した。エルバスビルの血漿中薬物動態については $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}16\ hr}$（16時間は、すべての被験者に共通する血漿中の総放射能及びエルバスビル濃度の両方が定量可能な最終測定時点であった）、C_{max}、T_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び $t_{1/2}$ を要約した。また、血漿中総放射能については、主要評価項目として $AUC_{0\text{-}16\ hr}$、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を要約し、血漿中総放射能濃度に占めるエルバスビル濃度の割合を推定した。

総放射能濃度測定用尿検体を、投与前から退所基準を満たすまで（投与後120時間及び240時間の間）の規定した間隔で採取したが、尿中に排泄された放射能量は低かったため尿中代謝プロファイルは評価しなかった。総放射能濃度測定及び代謝プロファイル検討のための糞検体を、投与前48時間から退所基準を満たすまで（投与後120時間及び240時間の間）1日1回採取した。尿及び糞中の各採取区間の投与放射能に対する排泄率、全採取区間にわたる累積放射能排泄率及び投与後240時間までの累積排泄量を算出した。また、エルバスビルの尿及び糞中の累積放射能排泄量の合計を算出し、投与量に対する割合（%）として示した。糞及び血漿については、代謝プロファイルの検討を行った。糞検体は、投与放射能のほとんどの放射能が回収された168時間までの全被験者の検体をプールした。血漿中総放射能濃度は低かったため、投与後3時間及び8時間の時点の全被験者の検体をプールした。いずれの検体も LC-MS/MS 法及びラジオ HPLC 法を用いて分析し、代謝物の同定及びラジオクロマトグラムの作成を行った。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

血漿中総放射能並びにエルバスビルの $AUC_{0\text{-}16\ hr}$ 及び C_{max} の値を自然対数変換し、測定対象を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。$AUC_{0\text{-}16\ hr}$ 及び C_{max} についてモデルに基づいた要約統計量、幾何平均及び95%信頼区間を算出した。血漿中総放射能に占めるエルバスビルの割合を推定するため、$AUC_{0\text{-}16\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（エルバスビル／総放射能）及び95%信頼区間を算出した。平均値、平均値の差及び信頼区間を逆変換し、元の尺度の幾何平均、幾何平均比及び信頼区間の推定値を求めた。割付番号0002の被験者の $C_{24\ hr}$ が定量下限未満であった（0として扱う）ため、$C_{24\ hr}$ については、幾何平均及び95%信頼区間ではなく、中央値、最小値及び最大値を示し、モデルに基づく解析は実施しなかった。

非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビルを単回投与した際の投与放射能に対する割合として、尿及び糞中総放射能排泄率、並びに尿及び糞中の総放射能排泄率の合計の、算術平均及び95%信頼区間で示した。

血漿中総放射能及びエルバスビル濃度、測定対象（エルバスビル及び総放射能）及び生体試料

Confidential

（血漿、尿及び糞）ごとの薬物動態パラメータ、総放射能に対するエルバスビルの比（濃度、$AUC_{0\text{-}16\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$）の個別値を一覧にし、以下のモデルに基づかない記述統計量を示した：N（欠測値のない被験者数）算術平均、標準偏差、算術平均に基づく変動係数（%）（=100×標準偏差／算術平均）、中央値、最小値、最大値、幾何平均及び幾何平均に基づく変動係数（%）（=100×sqrt(exp(s^2) – 1、ただし、s^2は自然対数尺度における分散の推定値である）。

【安全性】

[^{14}C]エルバスビルの安全性及び忍容性について、試験を通じて事前に規定した時点で得られた有害事象、バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温）、ECG 及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）を含む臨床評価により評価した。有害事象発現例数について記述的に要約した。臨床検査値、ECG 及びバイタルサインに意味のある変化はみられなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.20.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.20-2]に示す。

表 2.7.6.2.20-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-014 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	6 6（23～48歳） 該当なし
完了	6
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.20.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル約50 mg（約200 μCi）［実際の平均投与量：50.9 mg（204 μCi）、範囲：50.3～51.4 mg（202～206 μCi）］を投与した際の血漿中総放射能濃度は、投与後36時間までいずれの被験者でも定量下限（22.64 ng Eq/g）未満であった。血漿中エルバスビル濃度の定量下限は0.25 ng/mL（0.28 nM）で、いずれの被験者でも投与後96時間までの全採取期間を通して定量可能であった。尿中放射能濃度については、投与後48時間までいずれの被験者でも定量下限（5.58 ng Eq/g）未満であった。糞中放射能濃度は、投与後24時間から少なくとも96時間まですべての被験者で定量可能で、被験者1例においては、投与後240時間まで定量可能であった（定量下限は11.73 ng Eq/g）。

非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回経口投与した際のエルバス

Confidential

ビル及び総放射能の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較並びに放射能排泄率を[表2.7.6.2.20-3]に示す。概して、尿及び糞は10日目まで採取され、糞中及び尿中の平均放射能排泄率及び95%信頼区間は、それぞれ94.1%（88.1%, 100%）及び0.175%（0.118%, 0.232%）で、平均総排泄率は94.3%（88.3%, 100%）であった。放射能のほとんど（94.2%）は最初の168時間に排泄された。[^{14}C]エルバスビルに関連する放射能は、糞中に一酸化代謝物 M2及び M3（投与量の約19%）並びにエルバスビル（投与量の約75%）として認められた。尿中に排泄された放射能量は低かったため代謝プロファイルは評価しなかった。

また、血漿中における総放射能の曝露量（$AUC_{0\text{-}16\ hr}$）はエルバスビルの曝露量と類似していた。ヒト血漿中に代謝物は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.20-3　非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル 50 mg（約 200 μCi）を単回経口投与した際のエルバスビル及び総放射能の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較並びに放射能排泄率（MK-8742-014 試験）

薬物動態パラメータ／測定対象	N	幾何平均†	95%信頼区間	幾何平均比‡	95%信頼区間†	rMSE§
$AUC_{0\text{-}16\,hr}$（μM·hr 又は μM Eq·hr）						
エルバスビル	6	1.01	(0.75, 1.36)	0.89	(0.88, 0.91)	0.015
総放射能	6	1.13	(0.84, 1.52)	-	-	-
$AUC_{0\text{-}\infty}$‖（μM·hr 又は μM Eq·hr）						
エルバスビル	6	1.95	(1.57, 2.43)	-	-	-
C_{max}（nM 又は nM Eq）						
エルバスビル	6	107	(73.4, 156)	0.86	(0.79, 0.94)	0.060
総放射能	6	124	(85.4, 181)	-	-	-
$C_{24\,hr}$¶（nM 又は nM Eq）						
エルバスビル	6	27.8	(21.0, 34.3)	-	-	-
総放射能	6	35.7	(0, 40.8)	-	-	-
T_{max}¶ (hr)						
エルバスビル	6	3.07	(2.01, 4.01)	-	-	-
総放射能	6	3.06	(2.00, 4.01)	-	-	-
$t_{1/2}$# (hr)						
エルバスビル	6	17.30	17.72	-	-	-

放射能排泄率††	尿	糞	合計
放射能排泄率（%）	0.175	94.1	94.3
95%信頼区間	(0.118, 0.232)	(88.1, 100)	(88.3, 100)

CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 総放射能に対するエルバスビルの最小二乗幾何平均比（エルバスビル／総放射能）
§ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
‖ 要約統計量から幾何平均及び95%信頼区間を示した。
¶ 中央値（最小値、最大値）
# 幾何平均及び CV（%）
†† 要約統計量から算術平均及び95%信頼区間を示した。
割付番号0002の被験者の $C_{24\,hr}$ の値は定量下限未満であったため、記述統計量では0として扱い、要約統計量では中央値（最小値, 最大値）を示した。

2.7.6.2.20.4　安全性の結果

非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 μCi）を単回投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な臨床症状又は臨床検査値の有害事象、注目すべき有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者3例で合計10件の臨床症状の有害事象が報告され、いずれも軽度で副作用ではないと治験責任（担当）医師により判断された。最も頻度の高かった臨床症状の有害事象は、便秘（2例）であった。その他の有害事象はいずれも1例でのみ報告された。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

Confidential

2.7.6.2.20.5　結論

1) 非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 µCi）を単回投与した際のマスバランスが得られた。10日目までの放射能に基づく平均総排泄率（95%信頼区間）は、投与放射能の94.3%（88.3%, 100%）で、そのほとんどが最初の168時間に糞中に排泄された。
2) 排泄及び代謝プロファイリングデータから、投与したエルバスビルはほとんどが排泄され、未変化体及び酸化代謝物として主に糞中に排泄された。
   - 血漿中における総放射能の曝露量（$AUC_{0\text{-}16\ hr}$）はエルバスビルの曝露量と類似していた。放射化学的検出法及び質量分析法による検討で、血漿中にはエルバスビルのみが検出され、代謝物は認められなかった。
   - 投与量の約94%が最初の168時間で糞中に排泄された。糞中の放射能は、エルバスビル（投与量の約75%）並びに酸化代謝物 M2及び M3（投与量の約19%）として認められた。
   - 尿中総放射能量が微量であったため（投与量の約0.175%）、尿中の代謝プロファイルは評価しなかった。
3) 非日本人健康被験者に[^{14}C]エルバスビル50 mg（約200 µCi）を単回投与した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.21　非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-004試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.1: 5172P004]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.21.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する反復投与試験／MK-5172-004

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（ドイツ）
[redacted]（ロシア）
[redacted]（ロシア）

治験期間

2010年2月16日～2012年11月8日

開発の相

第 I 相

投与期間

非日本人 C 型慢性肝炎患者に、グラゾプレビル10、30、50、100、200、400、600、800 mg 又はプラセボを1日1回7日間反復投与した。

目的

【主要目的】

非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを7日間反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを反復経口投与した際の血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数等）を評価する。
2) Genotype（GT）1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを反復経口投与した際に、プラセボ群と比較して C 型肝炎ウイルス（HCV）RNA 量が有意に減少し、十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量を特定する。

【探索的目的】

Confidential

グラゾプレビルの試験用量での薬物動態－薬力学の相関性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

臨床症状の有害事象及び臨床検査値の有害事象の評価から、非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの7日間反復投与は十分に安全で、忍容性も良好であることから、臨床試験の継続が可能である。

【副次仮説】

1) 十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量では、7日目の定常状態でのグラゾプレビルの $C_{24\,hr}$ の幾何平均は28 nM を超え、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均は3.2 μM·hr を超える。
2) GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量で、グラゾプレビル反復経口投与時の HCV RNA の最大減少量の平均値はプラセボ群と比較して有意に大きい。1つ以上の試験用量で少なくとも3 Log IU/mL の HCV RNA 量の減少がみられる。
3) GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量で、グラゾプレビル反復経口投与時の HCV RNA の最大減少量の平均値はプラセボ群と比較して有意に大きい。1つ以上の試験用量で少なくとも2 Log IU/mL の HCV RNA 量の減少がみられる。

試験デザイン

本試験は、非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験である。本試験は予定していた14パネルのうち13パネルを実施した［パネル L（GT3患者に50 mg 投与）は実施せず］。18例の患者を組み入れたパネル C（治験実施計画書改訂版 MK-5172-004-02により追加したパネル C1の12例を含む）を除き、各パネルは6例の患者から構成された（パネル I は早期中止1例に代わり1例を追加したため7例）。パネル A、B、C、G、H、I、M 及び N には GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者、パネル D、E、F、J 及び K には GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者を、パネルごとに5：1の比でそれぞれグラゾプレビル又はプラセボ経口投与に無作為に割り付けた。

パネル A、B、C、G、H、I、M 及び N の患者には、それぞれグラゾプレビル400、600、800、200、100、50、30及び10 mg 又はプラセボを1日1回7日間反復投与し、パネル D、E、F、J 及び K の患者には、それぞれグラゾプレビル400、600、800、200及び100 mg 又はプラセボを1日1回7日間反復投与した。パネル A と D を同時に開始した。400 mg を超える用量では、同じ GT を対象とした1つ前のパネルの安全性データ及び薬力学データを確認した後、次の用量の患者の組入れを開始した。1日用量50 mg 未満（パネル M 及び N）では、同じ GT を対象とした1つ前の高用量の薬力学データ（HCV RNA 量）を確認した後、次のパネルの投与を開始した。

Confidential

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.21-1]に示す。

表 2.7.6.2.21-1 治験薬の内容（MK-5172-004 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル	10 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル10 mg のプラセボ	0 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル100 mg のプラセボ	0 mg	[redacted]	錠剤

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上37 kg/m^{2}以下で、18歳以上60歳以下の非日本人 C 型慢性肝炎男性患者（ただし、65歳以下でも治験責任医師の判断で組入れ可能）

評価基準

【副次評価項目－薬物動態】

血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、1日目のグラゾプレビル投与前及び投与後24時間までの規定した時点、並びに7日目の投与前及び投与後120時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビルの血漿中薬物動態は薬物動態パラメータ［$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$（7日目のみ）］を用いて要約した。また、グラゾプレビルのトラフ濃度（$C_{24\,hr}$）測定用検体を、3～6日目のグラゾプレビル投与前に採取した。グラゾプレビルの尿中濃度測定用検体を、パネル B（GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル600 mg を1日1回投与）の患者から1日目の投与前と7日目の投与後24時間にわたり採取し保管した。グラゾプレビルの尿中薬物動態は算出しなかった。

【副次評価項目－薬力学】

有効性（抗ウイルス活性）

血漿中 HCV RNA 量測定用検体を、1日目の投与前と投与後2、8及び12時間、2日目の投与前と投与後12時間、3～6日目の投与前、7日目の投与前と投与後2、8、12、24、36、48、72、120、192時間、3週間目（21日目、パネル G、H、I、J 及び K のみ）、1ヵ月目（28日目）、2ヵ月目（56日目）に採取した。

耐性変異の評価

血漿中の耐性変異評価用検体を、1～3日目の投与前、7日目の投与前と投与後24、36、48、72、120、192時間、1ヵ月目（28日目）、2ヵ月目（56日目）に採取した。

Confidential

【主要評価項目－安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

第1の副次仮説

1日目と7日目から得られたグラゾプレビルの $C_{24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 及び C_{max} 値を自然対数変換し、処置、時期、処置と時期の交互作用を固定効果、処置内の患者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。本モデルから得られた最小二乗平均及び分散成分から、処置及び時期ごとの $C_{24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 及び C_{max} の幾何平均の90%信頼区間を対数尺度上で算出した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward-Roger 法を用いた。最小二乗平均とこれらの信頼区間の上限及び下限を逆変換し、元の尺度上での母集団の幾何平均とその90%信頼区間を推定した。同一投与量の薬物動態データとして双方の GT からのデータを併合した。第1の副次仮説は以下の stepwise 法により検定した。

1) 安全かつ忍容性が良好な最高用量について、上記モデルを用いて7日目のグラゾプレビルの $C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均の両側90%信頼区間を算出した。$C_{24\,hr}$ の90%信頼区間の下限が28 nM を超え、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の90%信頼区間の下限が3.2 μM·hr を超える場合、第1の副次仮説は支持されるものとした。
2) 上記で仮説が支持されれば、安全かつ忍容性が良好な次の用量に対して同様の手順を適用する。この手順を $C_{24\,hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えなくなる用量まで繰り返した。

推定の目的で、$C_{24\,hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えることができなかった用量すべての90%信頼区間を算出した。

【薬力学】

第2の副次仮説

第2の副次仮説を評価するため、併合プラセボ群（GT1と GT3）並びにグラゾプレビルを投与された GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者群における HCV RNA の最大減少量を、処置を固定効果とする ANOVA モデルを用いて解析した。第2の副次仮説は以下の stepwise 法により検定した。

1) 安全かつ忍容性が良好な最高用量について、HCV RNA の最大減少量の平均値の差（グラゾプレビル－プラセボ）の両側90%信頼区間を算出した。90%信頼区間の下限が0を超える場合、第2の副次仮説は支持されるものとした。
2) 上記で仮説が支持されれば、安全かつ忍容性が良好な次の用量に対して同様の手順を適用する。この手順を90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えなくなる用量まで繰り返した。

Confidential

推定の目的で、90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えることができなかった用量すべての90%信頼区間を算出した。

第3の副次仮説

GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者における HCV RNA の最大減少量に関する第3の副次仮説は、プラセボ併合データとグラゾプレビルを投与された GT3の患者データを含むモデルを用いて、第2の副次仮説と同様の手順で評価した。探索的解析として、第2及び第3の副次仮説に対し、対応する GT のプラセボデータを用いた評価も実施した。

耐性変異の測定方法

HCV RNA 量が1,000 IU/mL を超える血漿検体から、逆転写－ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）とそれに続くポピュレーション・シークエンシング及び選択的クローナル・シークエンシング法を用いて HCV の NS3/4A 遺伝子を増幅した。ポピュレーション・シークエンシングの遺伝子変異体検出限界はウイルス集団の25%超であった。クローナル・シークエンシング解析には、検体あたり平均45個のクローンを用いた。クローナル・シークエンシングの遺伝子変異体の検出感度は5%～10%であった。

【安全性】

非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを反復経口投与した際の安全性と忍容性を、有害事象や他の安全性パラメータの臨床評価を基に評価した。有害事象の発現例数を、処置ごとに記述的に要約して一覧に示した。副作用の発現例数についても、処置ごとに記述的に要約した。バイタルサイン、ECG パラメータ及び規定の臨床検査の安全性パラメータについては、ベースラインからの変化量を要約し、プロットを作成した。安全性パラメータによって、ベースラインからの差を元の尺度上（ベースラインからの変化量）で算出、又は対数尺度上で算出したものを逆変換して報告した（ベースラインからの変化率）。

2.7.6.2.21.2　患者の内訳及び背景

本試験の患者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.21-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.21-2 患者の内訳及び背景（MK-5172-004 試験）

	パネル A	パネル B	パネル C 及び C1	パネル D	パネル E
組入数：合計	6	6	18	6	6
男性（年齢の範囲）	6（22～54歳）	6（26～56歳）	18（22～59歳）	6（25～65歳）	6（30～61歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
完了	6	6	18	6	6
中止：合計	0	0	0	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0

最新の患者内訳記録を基に、各患者を試験内訳に1回ずつ数えた。
パネル A：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル400 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル B：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル600 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル C 及び C1：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル800 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル D：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル400 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル E：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル600 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与

	パネル F	パネル G	パネル H	パネル I	パネル J
組入数：合計	6	6	6	7	6
男性（年齢の範囲）	6（32～60歳）	6（27～65歳）	6（40～60歳）	7（29～46歳）	6（30～54歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
完了	5	6	6	6	6
中止：合計	1	0	0	1	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0	0
その他（逸脱）	1	0	0	0	0
その他（同意撤回）	0	0	0	1	0

最新の患者内訳記録を基に、各患者を試験内訳に1回ずつ数えた。
パネル F：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル800 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル G：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル200 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル H：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル I：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル50 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル J：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル200 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与

	パネル K	パネル M	パネル N
組入数：合計	6	6	6
男性（年齢の範囲）	6（25～38歳）	6（44～60歳）	6（31～61歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし
完了	6	6	6
中止：合計	0	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0
その他	0	0	0

最新の患者内訳記録を基に、各患者を試験内訳に1回ずつ数えた。
パネル K：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル M：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル30 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与
パネル N：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル10 mg 又はプラセボを1日1回7日間投与

Confidential

2.7.6.2.21.3　　薬物動態の結果

GT1の非日本人C型慢性肝炎患者に、グラゾプレビル10～800 mgを1日1回7日間反復経口投与、並びにGT3の非日本人C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100～800 mgを1日1回7日間反復経口投与した際の7日目のグラゾプレビル $C_{24\,hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均と90%信頼区間を[表2.7.6.2.21-3]に示す。

グラゾプレビル400、600及び800 mgを反復投与した際の7日目の $C_{24\,hr}$ の幾何平均の90%信頼区間の下限は28 nMを超え、7日目の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均の90%信頼区間の下限は3.2 μM·hrを超えたことから、第1の副次仮説は支持された。

表 2.7.6.2.21-3 GT1の非日本人C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル10～800 mgを1日1回7日間反復経口投与、並びにGT3の非日本人C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100～800 mgを1日1回7日間反復経口投与した際の7日目のグラゾプレビル $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μM·hr)及び $C_{24\,hr}$ (nM)の幾何平均（90%信頼区間）（MK-5172-004試験）

用量(mg)	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μM·hr)		$C_{24\,hr}$ (nM)	
	N‡	GM (90% CI)†	N‡	GM (90% CI)†
10	5	0.0628 (0.0355, 0.111)	5	2.41 (1.36, 4.27)
30	5	0.260 (0.147, 0.459)	5	7.20 (4.07, 12.7)
50	5	0.419 (0.237, 0.740)	5	12.7 (7.16, 22.4)
100	10	1.16 (0.774, 1.73)	10	20.1 (13.4, 30.1)
200	10	3.21 (2.14, 4.80)	10	22.2 (14.8, 33.2)
400	10	18.2 (12.2, 27.2)	10	70.2 (46.9, 105)
600	10	41.9 (28.0, 62.6)	10	93.2 (62.3, 140)
800	18	72.5 (54.1, 97.2)	18	174 (130, 233)

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解析した幾何平均及び信頼区間の逆変換値。
‡ 患者1例（GT1、50 mg）は1日目に試験を中止し、7日目の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ と $C_{24\,hr}$ 値は報告されていない。
患者1例（GT1、800 mg）は7日目の投与を受けておらず、7日目の薬物動態パラメータ値は解析から除外した。
患者1例（GT3、800 mg）は5日目に試験を中止したため、7日目の薬物動態パラメータ値は存在しない。

2.7.6.2.21.4　　薬力学の結果

GT1の非日本人C型慢性肝炎患者に、グラゾプレビル10～800 mg又はプラセボを1日1回7日間反復経口投与、並びにGT3の非日本人C型慢性肝炎患者にグラゾプレビル100～800 mg又はプラセボを1日1回7日間反復経口投与した際のHCV RNAの最大減少量の統計的比較を[表2.7.6.2.21-4]に示す。ここでは、GT1及びGT3のプラセボデータを解析用に併合した。

有効性（抗ウイルス活性）

グラゾプレビルの7日間投与は、GT3の非日本人C型慢性肝炎患者のHCV RNA量を用量依存的に減少させた。HCV RNAの最大減少量の平均値の差（グラゾプレビル－プラセボ）と90%信頼区間は、GT1の非日本人C型慢性肝炎患者で5.34（4.93, 5.74）（800 mg投与時）、GT3の非日本人C

Confidential

型慢性肝炎患者で4.98（4.42, 5.53）（600 mg 投与時）であった。

GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者での HCV RNA の最大減少量の平均値の差（グラゾプレビループラセボ）の90%信頼区間の下限は、いずれの用量でも0を超えていた。安全性の結果と併せると、「GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量で、グラゾプレビル反復経口投与時の HCV RNA の最大減少量の平均値はプラセボ群と比較して有意に大きい」という第2の副次仮説は支持された。

同様に、GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者での HCV RNA の最大減少量の平均値の差（グラゾプレビループラセボ）の90%信頼区間の下限も、いずれの用量でも0を超えていた。安全性の結果と併せると、「GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量で、グラゾプレビル反復経口投与時の HCV RNA の最大減少量の平均値はプラセボ群と比較して有意に大きい」という第3の副次仮説は支持された。

GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者での HCV RNA の減少量は、50～800 mg の試験用量でほぼ一定であった。GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者に対しては、グラゾプレビルの7日間投与は HCV RNA 量を用量依存的に減少させた。

耐性変異

グラゾプレビルを投与した患者の10%超で、検証したすべての遺伝子多型のうち、168、156、56及び155位のアミノ酸置換が検出された。

Confidential

表 2.7.6.2.21-4 GT1 の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル 10～800 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、並びに GT3 の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル 100～800 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の HCV RNA の最大減少量の統計的比較（GT1 と GT3 のプラセボ併合データ）（MK-5172-004 試験）

Genotype	用量(mg)	N†	HCV RNA の最大減少量の最小二乗平均(95% CI)‡	プラセボとの差 (90% CI) ‡	BLOQ を示した例数	BLOD を示した例数
GT1	プラセボ§	15	0.39 (0.04, 0.73)	-	0	0
	10	5	3.84 (3.25, 4.43)	3.46 (2.89, 4.03)	0	1
	30	5	5.06 (4.47, 5.66)	4.68 (4.11, 5.25)	3	0
	50	5	5.26 (4.67, 5.85)	4.87 (4.30, 5.44)	1	1
	100	5	4.74 (4.15, 5.33)	4.35 (3.78, 4.92)	3	1
	200	5	5.53 (4.94, 6.12)	5.15 (4.58, 5.72)	2	1
	400	5	5.14 (4.55, 5.73)	4.76 (4.19, 5.33)	5	0
	600	5	5.32 (4.73, 5.91)	4.93 (4.36, 5.50)	3	0
	800	15	5.72 (5.38, 6.07)	5.34 (4.93, 5.74)	6	7
GT3	プラセボ§	15	0.39 (0.05, 0.72)	-	0	0
	100	5	2.64 (2.06, 3.22)	2.25 (1.70, 2.81)	0	1
	200	5	3.32 (2.75, 3.90)	2.94 (2.38, 3.49)	1	0
	400	5	4.23 (3.65, 4.81)	3.84 (3.29, 4.40)	1	1
	600	5	5.36 (4.79, 5.94)	4.98 (4.42, 5.53)	2	1
	800	4	4.60 (3.95, 5.24)	4.21 (3.60, 4.81)	1	1

† グラゾプレビル50 mg を投与された GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者1例、並びにグラゾプレビル800 mg を投与された GT3 の非日本人 C 型慢性肝炎患者1例は、試験を早期に中止したため解析から除外した。
‡ HCV RNA の最大減少量を応答変数、処置を固定効果とする ANOVA モデルから得られた最小二乗平均（平均値の差）及び信頼区間。
§ GT1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者からのプラセボデータを解析のために併合した。
BLOQ（25 IU/mL 未満の HCV RNA を検出）時の値は、0.5×(LOQ＋LOD)とした。
BLOD（HCV RNA 未検出）時の値は、0.5×LOD とした。
LOQ：定量限界 ＝25 IU/mL、LOD：検出限界 ＝3.8 IU/mL

2.7.6.2.21.5　安全性の結果

本試験で、非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを7日間反復投与した際の忍容性は概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象は報告されなかった。患者38例（42%）に合計104件（投与前の8件、試験終了後の2件を含む）の有害事象が報告され、うち45件（グラゾプレビル投与後42件、プラセボ投与後3件）が副作用と判定された。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度で、ほとんどが試験終了時までに回復した。本試験で頻度が高かった副作用は頭痛、下痢及び鼓腸であった。有害事象の発現と用量漸増の間に明らかな傾向はみられなかった。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬の用量又は投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.21.6　結論

1) 臨床症状の有害事象及び臨床検査値の有害事象の評価によると、非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを7日間反復投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2) GT1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル400、600及び800 mg を1日1回7日間反復投与した際の定常状態でのグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ の幾何平均は28 nM を超え、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均は3.2 μM·hr を超えた。
3) HCV RNA の最大減少量の平均値の差（グラゾプレビループラセボ）及び90%信頼区間は、最大で GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者（800 mg 投与時）及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者（600 mg 投与時）で約5 Log IU/mL であった。
4) GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者の HCV RNA 減少量は投与量50～800 mg でほぼ一定であった。
5) GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルを7日間反復投与した際、HCV RNA 量は用量依存的に減少した。

Confidential

2.7.6.2.22　非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビルの反復経口投与試験（MK-8742-002試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.2: 8742P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.22.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビルの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する反復投与試験／MK-8742-002

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（モルドバ）
[redacted]（ドイツ）
[redacted]（ニュージーランド）

治験期間

2012年2月16日～2013年5月17日

開発の相

第 I 相

投与期間

エルバスビル5、10、50、100 mg 又はプラセボを1日1回5日間反復投与した。

目的

【主要目的】

1) パート1及びパート3 : GT1a 及び GT1b の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビルを反復経口投与した際に、プラセボ群と比較して HCV RNA 量が有意に減少し、十分に安全で、概して良好な忍容性を示すエルバスビルの用量を特定する。
2) パート2 : GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビルを5日間反復投与した際の抗ウイルス活性を評価する。
3) パート1、パート2及びパート3 : 非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビルを5日間反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

パート1、パート2及びパート3 :

非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビルを反復経口投与した際の血漿中薬物動態（$C_{24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数等）を評価する。

Confidential

【探索的目的】

パート1、パート2及びパート3：

1) エルバスビルを反復投与した際の耐性変異を評価する。
2) モデリング／シミュレーションを用いて、非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビル単独投与時の薬物動態パラメータ及び／又は用量と有害事象、並びに薬物動態パラメータ及び／又は用量と HCV RNA 量との相関性を評価する。
3) 非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビル単独投与時のウイルス動態を評価し、エルバスビルへの耐性の特徴を明らかにする。また、エルバスビル単独投与時、又は標準治療［ペグインターフェロン（PEG-IFN）＋リバビリン］と併用投与（モデルに基づいた手法による異なる投与レジメン）した際の、長期にわたるウイルス応答［持続的ウイルス陰性化（SVR）など］をシミュレーションする。

仮説／推定

【主要仮説】

1) パート1：GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量のエルバスビルを1日1回5日間投与した際の抗ウイルス活性（5日目の投与後24時間時点の血漿中 HCV RNA のベースラインからの変化量）は、プラセボより優れている（HCV RNA 減少量の真の平均値が3 Log IU/mL 以上であると推定される）。
2) パート3：GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量のエルバスビルを1日1回5日間投与した際の抗ウイルス活性（5日目の投与後24時間時点の血漿中 HCV RNA のベースラインからの変化量）は、プラセボより優れている（HCV RNA 減少量の真の平均値が3 Log IU/mL 以上であると推定される）。
3) パート2：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者に十分に安全な用量のエルバスビルを反復経口投与した際の HCV RNA の最大減少量の平均値はプラセボより大きい。
4) パート1、パート2及びパート3：臨床症状の有害事象及び臨床検査値の有害事象の評価から、非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビルの5日間反復投与は十分に安全で、忍容性も良好であることから、臨床試験の継続が可能である。

【副次仮説】

パート1、パート2及びパート3：

（推定）：5日目の定常状態でのエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均を推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象としたエルバスビルの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験である。それぞれ6例の非日本人 C 型慢性肝炎患者を割り付けた10パネル（パネル A～J）からなる3パート構成の試験である。実際には8パネルのみを実施し（パネル D 及び H は実施せず）、合計48例の非日本人 C 型慢性肝炎患

Confidential

者を組み入れた。パネル A～C のパート1には GT1（GT1a 又は GT1b）の非日本人 C 型慢性肝炎患者のみ、パネル E～G のパート2には GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者のみ、パネル I 及び J のパート3には GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者のみを割り付けた。各パネルでは、エルバスビル（5例）又はプラセボ（1例）を朝に1日1回5日間反復投与した。パネル A、E 及び I にはエルバスビル10 mg（又はプラセボ）、パネル B、F 及び J にはエルバスビル50 mg（又はプラセボ）、パネル C にはエルバスビル5 mg（又はプラセボ）、パネル G にはエルバスビル100 mg（又はプラセボ）を1日1回投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.22-1]に示す。

表 2.7.6.2.22-1 治験薬の内容（MK-8742-002 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	100 mg	[redacted]	[redacted]
エルバスビル	10 mg	[redacted]	[redacted]
エルバスビル	1 mg	[redacted]	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上37 kg/m^{2}以下で、18歳以上60歳以下の非日本人 C 型慢性肝炎男性患者（ただし、65歳以下でも治験責任医師の判断で組入れ可能）

評価基準

【副次評価項目－薬物動態】

血漿中エルバスビル濃度測定用検体を、1日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点、並びに5日目の投与前及び投与後168時間までの規定した時点で採取した。

1日目と5日目のエルバスビルの血漿中薬物動態を薬物動態パラメータ［$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$（5日目のみ）、並びに $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ に基づく累積係数（5日目／1日目）］を用いて要約した。

【主要及び探索的評価項目－薬力学】

血漿中 HCV RNA 量

血漿中 HCV RNA 量の測定用検体を、1日目の投与前及び投与後36時間までの規定した時点、3日目及び4日目の投与前、5日目の投与前及び投与後192時間までの規定した時点、5日目の投与後3

Confidential

週間、1ヵ月、2ヵ月目に採取した。

各用量の抗ウイルス活性を評価するため、HCV RNA 量（Log IU/mL）をベースライン時と投与後の規定した時点で測定した。各患者のベースライン値は、投与初日の投与前の値と定義した。GT1a 及び GT1b の非日本人 C 型慢性肝炎患者の主要評価項目は、5日目の24時間時点のベースラインからの変化量とした。GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者の主要評価項目として、ベースラインから5日目までの HCV RNA の最大減少量を算出した。

耐性変異の評価

耐性変異の測定用検体を、スクリーニング時、1日目の投与前及び投与後4時間、2～5日目の投与前、5日目の投与後約2ヵ月までの規定した時点で採取した。シークエンシング分析感度として 1,000 IU/mL を超える HCV RNA が検体中に必要であるが、HCV RNA 量が急激に減少したため、5日間の投与期間中に採取した検体に対するシークエンシング解析は実現しなかった。ベースライン時（スクリーニング時又は1日目投与前のいずれか）のすべての検体に対しては、シークエンシング解析を実施した。また、最低値に近い時点及びウイルス・リバウンド中の追跡調査来所時点にも選択的に検体を採取した。GT1a、GT1b 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビルを1日1回5日間反復経口投与した際のベースライン後の耐性変異を、処置及び GT ごとに要約した。

【主要及び探索的評価項目－安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

すべての薬物動態データは、GT ごと及び GT 併合データの両者で解析した。

これまでに、$C_{24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} は自然対数正規分布に従うことが示唆されており、自然対数変換後に解析を実施した。処置、時期、処置と時期の交互作用を固定効果、処置内の患者を変量効果とする線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均及び分散成分を基に、各用量と時期における $C_{24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 及び C_{max} の幾何平均の95%信頼区間を自然対数尺度上で算出した。信頼区間の推定には t 分布を用い、自由度の算出には Kenward-Roger 法を用いた。平均値とこれらの信頼区間の上限及び下限を逆変換し、元の尺度上での母集団の幾何平均と信頼区間を推定した。

用量比例性の評価：

エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の用量比例性を予備的に評価するため、5日目の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ データのみを用いて探索的解析を実施した。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の用量比例性の主要評価は、自然対数変換した AUC を従属変数、自然対数変換した用量を説明変数とするべき乗則モデルを用いて実施し、自然対数

Confidential

変換した用量に対する傾きの点推定値を95%信頼区間とともに算出した。元の尺度上での回帰直線及び Schéffe による方法に基づく95%信頼領域とともに、薬物動態パラメータの実測値と用量のプロットを作成した。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の用量比例性の評価についても、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法で実施した。

【薬力学】

パート1及びパート3（第1及び第2の主要仮説）

抗ウイルス活性

第1の主要仮説（パート1）を評価するため、エルバスビル投与を受けた GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者と全プラセボ投与患者の HCV RNA の減少量を、処置、時点、処置と時点の交互作用を固定効果、処置内の患者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。パート1、パート2及びパート3からのプラセボデータを解析用に併合した。仮説は以下の stepwise 法により検定した。

1) 安全かつ忍容性が良好な最高用量について、5日目の投与後24時間時点の HCV RNA の減少量の推定平均値の差（エルバスビループラセボ）の両側90%信頼区間を、前述のモデルから得られた最小二乗平均及び分散成分に基づいて算出した。90%信頼区間の下限が0を超える場合、第1の主要仮説は支持されるものとした。
2) 上記で仮説が支持されれば、安全かつ忍容性が良好な次の用量に対して同様の手順を適用した。この手順を90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えなくなる用量まで繰り返した。

推定の目的で、GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者における HCV RNA の減少量の点推定値と95%信頼区間を、平均値の差（エルバスビループラセボ）とその90%信頼区間とともに、処置ごとに算出した。

第2の主要仮説（パート3）を評価するため、GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者における HCV RNA の減少量を、第1の主要仮説の検討に用いたものと同様の方法で解析した。

パート2（第3の主要仮説）

第3の主要仮説（パート2）を評価するため、エルバスビルを投与された GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者と全プラセボ投与患者の HCV RNA の最大減少量を、処置を固定効果とする ANOVA モデルを用いて解析した。パート1、パート2及びパート3からのプラセボデータを解析用に併合した。仮説は以下の stepwise 法により検定した。

1) 安全かつ忍容性が良好な最高用量について、HCV RNA の最大減少量の平均値の差（エルバスビループラセボ）の両側90%信頼区間を算出した。90%信頼区間の下限が0を超える場合、第3の主要仮説は支持されるものとした。
2) 上記で仮説が支持されれば、安全かつ忍容性が良好な次の用量に対して同様の手順を適用した。この手順を90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えなくなる用量まで繰り返した。

Confidential

推定の目的で、90%信頼区間の下限が事前に規定した下限域を超えることができなかった用量すべての90%信頼区間を算出した。

【安全性】

有害事象の臨床評価、並びに規定した時点におけるバイタルサイン、身体所見、ECG、臨床検査（血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査）を繰り返し実施し、エルバスビルの安全性及び忍容性を評価した。有害事象（臨床症状及び臨床検査値の有害事象）発現例数を、処置ごとに記述的に要約し一覧に示した（投与中に発現した有害事象の例数及び割合）。これらの結果の要約は処置ごと及び試験全体で示した。安全性に関する臨床検査の測定値、ECG 及びバイタルサインについて、各パートのパネルごとに要約統計量とベースラインからの変化量を算出した。

2.7.6.2.22.2　患者の内訳及び背景

本試験の患者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.22-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.22-2 患者の内訳及び背景（MK-8742-002 試験）

	パネル A	パネル B	パネル C	パネル E
組入数：合計	6	6	6	6
男性（年齢の範囲）	6（24～53歳）	6（29～48歳）	6（42～59歳）	6（29～49歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
完了	6	6	6	6
中止：合計	0	0	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

最新の患者内訳記録を基に、各患者を試験内訳に1回ずつ数えた。
パネル A：GT1b の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル10 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与
パネル B：GT1b の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与
パネル C：GT1（GT1a 5例と GT1b 1例）の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与
パネル E：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル10 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与

	パネル F	パネル G	パネル I	パネル J
組入数：合計	6	6	6	6
男性（年齢の範囲）	6（25～49歳）	6（29～49歳）	6（43～60歳）	6（33～62歳）
女性（年齢の範囲）	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
完了	6	6	6	6
中止：合計	0	0	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

最新の患者内訳記録を基に、各患者を試験内訳に1回ずつ数えた。
パネル F：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与
パネル G：GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル100 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与
パネル I：GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル10 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与
パネル J：GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル50 mg 又はプラセボを1日1回5日間投与

2.7.6.2.22.3　薬物動態の結果

GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg を1日1回5日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータと累積係数の要約統計量を[表 2.7.6.2.22-3]に示す。

GT1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg を1日1回5日間投与した後、エルバスビルは速やかに吸収され、5日目の T_{max} の中央値は2.13～3.00時間であった。$t_{1/2}$の平均値は約20～24時間の範囲であった。5日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均は、それぞれ0.155～2.08 μM·hr 及び3.89～56.2 nM の範囲であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の累積係数（5日目／1日目）は、全用量を通して約1.5～1.9の範囲であった。用量範囲5～50 mg におけるエルバスビルの薬物動態はほぼ用量比例的に増加した。線形傾向検定の結果、5 mg 及び50 mg 投与時では2日目、10 mg 及び100 mg 投与時では3日目までに定常状態に到達すると推定された。ただし、一部の患者で2～5日目の濃度上昇傾向が確認された。

Confidential

表 2.7.6.2.22-3 GT1、GT1a 及び GT3 の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル 5～100 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ及び累積係数の要約統計量（MK-8742-002 試験）

薬物動態パラメータ	用量 (mg)	1日目		5日目		5日目／1日目		rMSE[¶]
		N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GMR (90% CI)	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr) [†]	5	5	0.101 (0.0596, 0.172)	5	0.155 (0.0909, 0.263)	5	1.53 (0.94, 2.47)	0.452
	10	15	0.0770 (0.0567, 0.105)	15	0.149 (0.110, 0.203)	15	1.94 (1.47, 2.56)	-
	50	15	0.719 (0.529, 0.977)	15	1.36 (1.00, 1.85)	15	1.89 (1.43, 2.50)	-
	100	5	1.41 (0.831, 2.40)	5	2.08 (1.22, 3.53)	5	1.47 (0.91, 2.38)	-
C_{max} (μM) [†]	5	5	0.00962 (0.00542, 0.0171)	5	0.0126 (0.00711, 0.0224)	5	1.31 (0.75, 2.30)	0.525
	10	15	0.00608 (0.00436, 0.00847)	15	0.0109 (0.00779, 0.0151)	15	1.79 (1.29, 2.47)	-
	50	15	0.0635 (0.0456, 0.0884)	15	0.106 (0.0758, 0.147)	15	1.66 (1.20, 2.30)	-
	100	5	0.133 (0.0749, 0.236)	5	0.170 (0.0958, 0.302)	5	1.28 (0.73, 2.24)	-
$C_{24\ hr}$ (nM) [†]	5	5	2.37 (1.44, 3.90)	5	3.89 (2.36, 6.41)	5	1.64 (1.07, 2.50)	0.396
	10	15	2.21 (1.66, 2.95)	15	4.08 (3.06, 5.44)	15	1.84 (1.44, 2.36)	-
	50	15	18.1 (13.6, 24.1)	15	34.3 (25.7, 45.8)	15	1.90 (1.49, 2.42)	-
	100	5	36.9 (22.4, 60.7)	5	56.2 (34.1, 92.5)	5	1.52 (1.00, 2.33)	-
T_{max} (hr) [‡]	5	5	2.00 (2.00, 5.00)	5	3.00 (2.00, 5.00)	-	-	-
	10	15	3.00 (2.00, 6.00)	15	2.13 (2.00, 6.00)	-	-	-
	50	15	4.00 (2.00, 8.00)	15	3.00 (2.00, 5.00)	-	-	-
	100	5	4.00 (2.00, 5.00)	5	3.00 (2.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr) [§]	5	-	-	5	20.49 (11.47)	-	-	-
	10	-	-	15	20.05 (12.81)	-	-	-
	50	-	-	15	23.69 (24.71)	-	-	-
	100	-	-	5	23.99 (12.60)	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
[†] 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した幾何平均及び幾何平均比の逆変換値。
[‡] 中央値（最小値、最大値）
[§] 幾何平均及び CV（%）
[¶] rMSE：線形混合効果モデルからの平均二乗誤差（残差）の平方根。
rMSE×100%は、元の尺度上での被験者内 CV（%）の近似値である。
GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者からの薬物動態データを解析用に併合した。

2.7.6.2.22.4　薬力学の結果

GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者を対象にエルバスビル5～100 mg 又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した際の5日目の投与後24時間の HCV RNA の減少量の統計的比較を[表 2.7.6.2.22-4]に示す。

ここでは、パート1、パート2及びパート3からのプラセボデータを解析用に併合した。非日本人 C 型慢性肝炎患者へのエルバスビル5～100 mg の1日1回5日間投与は、HCV RNA 量を用量依存的に減少させた。5日目の投与後24時間の HCV RNA の最大減少量の平均値の差（エルバスビル－プラセボ）とその90%信頼区間は、GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者で4.41（3.92, 4.90）（50 mg 投与時）、GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者で3.95（3.44, 4.47）（50 mg 投与時）、GT3の非日本人 C

Confidential

型慢性肝炎患者で2.72（2.05, 3.39）（100 mg 投与時）であった。

GT1の非日本人C型慢性肝炎患者における5日目の投与後24時間のHCV RNAの減少量の平均値の差（エルバスビループラセボ）の90%信頼区間の下限は、いずれの用量でも0を超えていた（3 Log IU/mL を超えていた）ことから、「GT1の非日本人C型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量のエルバスビルを1日1回5日間投与した際の抗ウイルス活性（5日目の投与後24時間時点の血漿中HCV RNAのベースラインからの変化量）は、プラセボより優れている」という第1の主要仮説は支持された。

同様に、GT1aの非日本人C型慢性肝炎患者における平均値の差の90%信頼区間の下限も、いずれの用量でも0を超えていた（50 mg 投与時では3 Log IU/mL を超えていた）ことから、「GT1aの非日本人C型慢性肝炎患者に十分に安全で、概して良好な忍容性を示す用量のエルバスビルを1日1回5日間投与した際の抗ウイルス活性（5日目の投与後24時間時点の血漿中HCV RNAのベースラインからの変化量）は、プラセボより優れている」という第2の主要仮説は支持された。

GT1、GT1a及びGT3の非日本人C型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg 又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した際のHCV RNAの最大減少量の統計的比較を[表 2.7.6.2.22-5]に示す。

ここでは、GT1、GT1a及びGT3の非日本人C型慢性肝炎患者からのプラセボデータを解析用に併合した。GT3の非日本人C型慢性肝炎患者におけるHCV RNAの最大減少量の平均値の差（エルバスビループラセボ）の90%信頼区間の下限は100 mg 及び50 mg 投与時に0を超えていたことから、「GT3の非日本人C型慢性肝炎患者に十分に安全な用量のエルバスビルを反復経口投与した際のHCV RNAの最大減少量の平均値はプラセボより大きい」という第3の主要仮説は支持された。

耐性変異

エルバスビルを投与されたGT1及びGT3の非日本人C型慢性肝炎患者でベースライン後に28、30、31及び93位のアミノ酸置換が検出された。

Confidential

表 2.7.6.2.22-4 GT1、GT1a 及び GT3 の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル 5～100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の 5 日目の投与後 24 時間の HCV RNA の減少量の統計的比較（MK-8742-002 試験）

Genotype	用量 (mg)	N	5日目の投与後24時間の HCV RNA 量の減少量の最小二乗平均 (95% CI)†	プラセボとの差 (90% CI)
GT1	プラセボ‡	8	0.00 (-0.37, 0.36)	-
	5（GT1a 及び GT1b）	5	3.56 (3.10, 4.02)	3.56 (3.08, 4.05)
	10（GT1b）	5	4.25 (3.80, 4.71)	4.26 (3.77, 4.74)
	50（GT1b）	5	4.40 (3.95, 4.86)	4.41 (3.92, 4.90)
GT1a	プラセボ‡	8	0.00 (-0.39, 0.38)	-
	10	5	3.20 (2.71, 3.68)	3.20 (2.68, 3.72)
	50	5	3.95 (3.46, 4.43)	3.95 (3.44, 4.47)
GT3	プラセボ‡	8	0.00 (-0.50, 0.50)	-
	10	5	1.01 (0.38, 1.65)	1.02 (0.34, 1.69)
	50	5	2.06 (1.43, 2.70)	2.07 (1.39, 2.74)
	100	5	2.72 (2.08, 3.35)	2.72 (2.05, 3.39)

† HCV RNA の減少量を応答変数、処置、時間、処置と時間の交互作用を固定効果とする線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間。
‡ GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者からのプラセボデータを解析用に併合して要約した。
BLOQ（25 IU/mL 未満の HCV RNA を検出）時の値は、0.5×(LOQ + LOD)とした。
BLOD（HCV RNA 未検出）時の値は、0.5×LOD とした。
LOQ：定量限界 ＝25 IU/mL、LOD：検出限界 ＝3.8 IU/mL

表 2.7.6.2.22-5 GT1、GT1a 及び GT3 の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル 5～100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の HCV RNA の最大減少量の統計的比較（MK-8742-002 試験）

Genotype	用量 (mg)	N	HCV RNA の最大減少量の最小二乗平均 (95% CI) †	プラセボとの差 (90% CI)
GT1	プラセボ‡	8	0.54 (0.03, 1.06)	-
	5（GT1a 及び GT1b）	5	4.15 (3.50, 4.81)	3.61 (2.92, 4.30)
	10（GT1b）	5	4.44 (3.78, 5.09)	3.89 (3.20, 4.58)
	50（GT1b）	5	5.21 (4.56, 5.87)	4.67 (3.98, 5.36)
GT1a	プラセボ‡	8	0.54 (0.07, 1.02)	-
	10	5	3.72 (3.12, 4.31)	3.17 (2.55, 3.80)
	50	5	4.17 (3.57, 4.77)	3.63 (3.00, 4.26)
GT3	プラセボ‡	8	0.54 (-0.07, 1.16)	-
	10	5	1.27 (0.49, 2.04)	0.72 (-0.09, 1.54)
	50	5	3.12 (2.34, 3.89)	2.57 (1.75, 3.39)
	100	5	3.38 (2.61, 4.16)	2.84 (2.02, 3.66)

† HCV RNA の最大減少量を応答変数、処置を固定効果とする ANOVA モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間。
‡ GT1、GT1a 及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者からのプラセボデータを解析用に併合して要約した。
BLOQ（25 IU/mL 未満の HCV RNA を検出）時の値は、0.5×(LOQ + LOD)とした。
BLOD（HCV RNA 未検出）時の値は、0.5×LOD とした。
LOQ：定量限界 ＝25 IU/mL、LOD：検出限界 ＝3.8 IU/mL

Confidential

2.7.6.2.22.5　安全性の結果

本試験で、非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル（5～100 mg）を反復経口投与した際の忍容性は概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象は報告されなかった。患者22例に有害事象が報告され、うち15例が副作用と判定された［エルバスビル5 mg 投与後の患者2例（40%）、エルバスビル10 mg 投与後の4例（27%）、エルバスビル50 mg 投与後の6例（40%）、エルバスビル100 mg 投与後の1例（20%）、プラセボ投与後の2例（25%）］。報告された有害事象はいずれも軽度又は中等度で、試験終了時までに回復した。本試験で最も頻度が高かった副作用は頭痛で合計11例に報告された（エルバスビル投与9例、プラセボ投与2例）。その他の副作用はいずれの用量でも1例ずつ報告された。患者3例にバイタルサインの有害事象が発現し、エルバスビル10 mg 投与時の血圧上昇1件並びにエルバスビル50 mg 投与時の発熱1件が副作用と判定された。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン及び ECG パラメータに用量又は治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.22.6　結論

1) GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者へのエルバスビル5～50 mg の1日1回5日間の投与は、プラセボと比べて優れた抗ウイルス活性を示した。
2) GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者へのエルバスビル10～50 mg の1日1回5日間の投与は、プラセボと比べて優れた抗ウイルス活性を示した。
3) GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者へエルバスビル50 mg 又は100 mg を1日1回5日間反復経口投与した際の HCV RNA の最大減少量の平均はプラセボより大きかった。
4) 5日目の投与後24時間の HCV RNA の最大減少量の平均値の差（エルバスビループラセボ）とその90%信頼区間は、GT1の非日本人 C 型慢性肝炎患者で4.41（3.92, 4.90）（50 mg 投与時）、GT1a の非日本人 C 型慢性肝炎患者で3.95（3.44, 4.47）（50 mg 投与時）、GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者で2.72（2.05, 3.39）（100 mg 投与時）であった。
5) エルバスビルを投与された GT1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者でベースライン後に28、30、31及び93位のアミノ酸置換が検出された。
6) 非日本人 C 型慢性肝炎患者では、エルバスビルは速やかに吸収され、2～4時間で最高濃度に到達した（T_{max} の中央値）。GT1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg を1日1回投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ の累積係数（5日目／1日目）は約1.3～1.9の範囲であった。
7) GT1及び GT3の非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル5～100 mg を1日1回5日間投与した際の $t_{1/2}$の平均は約20～24時間の範囲であった。
8) 定常状態のエルバスビルの薬物動態は、5～50 mg の用量範囲ではほぼ用量比例的に増加すると考えられる。
9) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価により、非日本人 C 型慢性肝炎患者にエルバスビル（5～100 mg）を反復経口投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.23　非日本人肝機能障害者を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-013試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: 5172P013]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.23.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人肝機能障害者を対象とした肝機能障害がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、3パート、反復投与試験／MK-5172-013

実施医療機関

ニュージーランド（1）、オーストラリア（1）、米国（2）における多施設共同試験（計4施設）

治験期間

2011年7月25日～2014年9月12日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

肝機能障害者及び対照健康被験者に、それぞれグラゾプレビル200 mg（パート1）、グラゾプレビル100 mg（パート2）及びグラゾプレビル50 mg（パート3）を1日1回10日間反復経口投与した。

目的

【主要目的】

パート1：軽度肝機能障害者にグラゾプレビルを10日間反復投与した際の血漿中濃度及び薬物動態［1日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}、2～10日目のトラフ濃度、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$ 並びに $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} に基づく累積係数（10日目／1日目）］を、人種、年齢、性別及び BMI が一致する対照健康被験者と比較する。

パート2：中等度肝機能障害者にグラゾプレビルを10日間反復投与した際の血漿中濃度及び薬物動態［1日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}、2～10日目のトラフ濃度、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$ 並びに $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} に基づく累積係数（10日目／1日目）］を、人種、年齢、性別、及び BMI が一致する対照健康被験者と比較する。

パート3：重度肝機能障害者にグラゾプレビルを10日間反復投与した際の血漿中濃度及び薬物動態［1日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}、2～10日目のトラフ濃度、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$ 並びに $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} に基づく累積係数（10日目／1日目）］を、人種、年齢、性別、及び BMI が一致する対照健康被験者と比較する。

Confidential

【副次目的】

パート1、2及び3：軽度、中等度及び重度の肝機能障害者並びに対照健康被験者にグラゾプレビルを反復投与した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1：推定：グラゾプレビルを10日間反復投与した際の10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比［軽度肝機能障害者／対照健康被験者］を推定する。

パート2：推定：グラゾプレビルを10日間反復投与した際の10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比［中等度肝機能障害者／対照健康被験者］を推定する。

パート3：推定：グラゾプレビルを10日間反復投与した際の10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比［重度肝機能障害者／対照健康被験者］を推定する。

【副次仮説】

パート1、2及び3：軽度、中等度及び重度の肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビルを反復投与した際の忍容性は概して良好である。

試験デザイン

本試験は、肝機能障害者の薬物動態を対照健康被験者と比較する非盲検、3パート、連続パネル、反復投与試験であった。パート1では、軽度肝機能障害者8例（Child-Pugh 分類のスコア5～6点）及び対照健康被験者8例を組み入れ、グラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復経口投与した。パート2では、中等度肝機能障害者8例（Child-Pugh 分類のスコア7～9点）及び対照健康被験者8例を組み入れ、グラゾプレビル100 mg を1日1回10日間反復経口投与した。パート3では、重度肝機能障害者8例（Child-Pugh 分類のスコア10～15点）及び対照健康被験者8例を組み入れ、グラゾプレビル50 mg を1日1回10日間反復経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.23-1]に示す。

表 2.7.6.2.23-1 治験薬の内容（MK-5172-013 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	25 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤

Confidential

診断／選択基準

パート1：BMI が18 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の非日本人軽度肝機能障害男性及び女性、又は被験者背景が非日本人軽度肝機能障害者と一致する［人種、年齢（±5歳）、性別及び BMI（±15%）］非日本人健康男性及び女性

パート2：BMI が18 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の非日本人中等度肝機能障害男性及び女性、又は被験者背景が非日本人中等度肝機能障害者と一致する［人種、年齢（±10歳）、性別及び BMI（±20%）］非日本人健康男性及び女性

パート3：BMI が18 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の非日本人重度肝機能障害男性及び女性、又は被験者背景が非日本人重度肝機能障害者と一致する［人種、年齢（±10歳）、性別及び BMI（±20%）］非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

単回投与後（1日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態を評価するため、1日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点で、各被験者（肝機能障害者及び対照健康被験者）から血液検体を採取した。反復投与後（10日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態を評価するため、2～9日目の投与前と10日目の投与前及び投与後168時間までの規定した時点で、各被験者から血液検体を採取した。1日目及び10日目のグラゾプレビルの血漿中濃度を薬物動態パラメータ［$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$（10日目のみ）及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ の累積係数（10日目／1日目）］を用いて要約した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

主要解析：

パート1：軽度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル200 mg を反復投与した後の10日目のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を自然対数変換した後、ANCOVA モデルを用いて評価した。本モデルでは、集団（軽度肝機能障害者及び対照健康被験者）をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び BMI を連続共変量とした。本モデルにより算出した両集団の最小二乗平均の差の信頼区間を逆変換することによって、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（軽度肝機能障害者／対照健康被験者）の90%信頼区間を求めた。また、各集団の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均についても95%信頼区間を求めた。10日目の C_{max}、1日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max}、並びに1日目及び10日目の $C_{24\ hr}$ も同様の方法で解析した。

Confidential

グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の累積係数を評価するため、1日目及び10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の各測定値を自然対数変換した後、集団、投与日（1日目及び10日目）及び集団と投与日との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。各集団の1日目及び10日目のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均に対する95%信頼区間を求めた。また、各集団について $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（10日目／1日目）の90%信頼区間を求めることによって、グラゾプレビルの累積係数を評価した。

パート2及び3：パート2で得られた中等度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル100 mg を反復投与した後のグラゾプレビルの薬物動態を、パート1の薬物動態と同様の方法で解析した。パート2のすべての被験者は男性であったため、パート2の ANCOVA モデルに性別を含めなかった。パート3で得られた重度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル50 mg を反復投与した後のグラゾプレビルの薬物動態を、以下を例外としてパート1の薬物動態と同様の方法で解析した。

パート3では、1日目の投与後24時間の時点で、対照健康被験者3例（被験者の50%以下）の $C_{24\ hr}$ が定量下限値未満であった。そのため、1日目の $C_{24\ hr}$ の幾何平均及びその信頼区間は算出せず、記述統計量のみを要約した。また、パート3の $C_{24\ hr}$ の累積係数の評価では、重度肝機能障害者のデータのみを、投与日を固定効果、被験者を変量効果とするモデルで解析した。対照健康被験者の $C_{24\ hr}$ の累積係数は算出しなかった。

【安全性】

有害事象の発現例数を要約し、集団別に一覧にした。また、副作用の発現例数を要約し、集団別に一覧にした。ECG、バイタルサイン、及び臨床検査による安全性評価のベースラインからの変化量について、投与量別及び集団別に要約統計量を求め、経時的プロットを作成した。

2.7.6.2.23.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.23-2]～[表 2.7.6.2.23-5]に示す。

表 2.7.6.2.23-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-013 試験）軽度肝機能障害者（パート 1）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	8 5（50～61歳） 3（50～58歳）
完了	8
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

Confidential

表 2.7.6.2.23-3 被験者の内訳及び背景（MK-5172-013 試験）中等度肝機能障害者（パート 2）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	9 9（42～60歳） 該当なし
完了	8
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 同意撤回症例	

表 2.7.6.2.23-4 被験者の内訳及び背景（MK-5172-013 試験）重度肝機能障害者（パート 3）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	8 5（38～57歳） 3（52～62歳）
完了	7
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 待機的肝移植術を受けるため	

表 2.7.6.2.23-5 被験者の内訳及び背景（MK-5172-013 試験）
対照健康被験者（パート 1、2 及び 3）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	25 19（38～61歳） 6（42～65歳）
完了	25
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.23.3　薬物動態の結果

グラゾプレビルを単回経口投与及び1日1回10日間反復経口投与した際の肝機能障害者及び対照健康被験者におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計解析結果をそれぞれ[表 2.7.6.2.23-6]～[表 2.7.6.2.23-9]に要約する。

グラゾプレビルを1日1回10日間反復経口投与した際、対照健康被験者と比較した肝機能障害者の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（10日目）の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では1.66（1.05, 2.61）、中等度肝機能障害者では4.82（2.60, 8.93）、重度肝機能障害者では11.68（6.10, 22.35）であった。

Confidential

また、対照健康被験者と比較した肝機能障害者の C_{max}（10日目）の幾何平均比（90% 信頼区間）は、軽度肝機能障害者では1.37（0.83, 2.27）、中等度肝機能障害者では5.98（2.84, 12.57）、重度肝機能障害者では13.01（6.00, 28.21）で、$C_{24\,hr}$（10日目）の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では1.92（1.40. 2.63）、中等度肝機能障害者では3.59（1.81, 7.11）、重度肝機能障害者では9.34（4.98, 17.51）であった。グラゾプレビルを1日1回10日間反復経口投与した際の T_{max}（10日目）の中央値は、対照健康被験者では1.00～3.01時間、肝機能障害者全体では1.75～3.00時間であった。グラゾプレビルを1日1回10日間反復経口投与した際の $t_{1/2}$（10日目）の幾何平均は、対照健康被験者では31.02～39.80時間、肝機能障害者全体では39.59～54.24時間であった。

グラゾプレビルを単回経口投与した際、対照健康被験者に対する肝機能障害者の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（1日目）の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では1.21（0.73, 2.01）、中等度肝機能障害者では5.03（2.19, 11.56）、重度肝機能障害者では19.83（8.11, 48.51）であった。また、対照健康被験者に対する肝機能障害者の C_{max}（1日目）の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では0.84（0.35, 2.01）、中等度肝機能障害者では7.64（2.74, 21.27）、重度肝機能障害者では15.18（6.02, 38.25）であった。さらに、対照健康被験者に対する肝機能障害者の $C_{24\,hr}$（1日目）の幾何平均比（90% 信頼区間）は、軽度肝機能障害者では1.86（1.54, 2.24）、中等度肝機能障害者では2.99（1.31, 6.82）であった。グラゾプレビルを単回経口投与した際の T_{max}（1日目）の中央値は、対照健康被験者で1.50～2.50時間、肝機能障害者全体で1.75～3.50時間であった。

肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビルを1日1回10日間反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の累積係数（10日目／1日目）の解析結果を[表 2.7.6.2.23-9]に示す。

$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の累積係数は、肝機能障害者全体では2.55～3.65、対照健康被験者では2.62～4.33であった。

C_{max} の累積係数は、肝機能障害者全体では1.45～5.51、対照健康被験者では1.79～3.30であった。

$C_{24\,hr}$ の累積係数は、肝機能障害者全体では1.52～3.31、軽度及び中等度の肝機能障害者の対照健康被験者ではそれぞれ1.48及び2.30であった。

Confidential

表 2.7.6.2.23-6 軽度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-013 試験）

薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害者			対照健康被験者			軽度肝機能障害者／対照健康被験者		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
1日目									
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	8	1.71	(1.10, 2.65)	8	1.42	(0.912, 2.20)	1.21	(0.73, 2.01)	0.565
C_{max}‡ (μM)	8	0.257	(0.121, 0.545)	8	0.305	(0.144, 0.646)	0.84	(0.35, 2.01)	0.966
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	8	21.4	(18.2, 25.2)	8	11.5	(9.80, 13.5)	1.86	(1.54, 2.24)	0.207
T_{max}§ (hr)	8	3.50	(1.00, 12.00)	8	2.50	(1.00, 4.00)	-	-	-
10日目									
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	8	6.20	(4.19, 9.18)	8	3.74	(2.53, 5.54)	1.66	(1.05, 2.61)	0.504
C_{max}‡ (μM)	8	1.40	(0.903, 2.17)	8	1.02	(0.658, 1.58)	1.37	(0.83, 2.27)	0.562
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	8	32.6	(24.8, 42.8)	8	17.0	(12.9, 22.3)	1.92	(1.40, 2.63)	0.350
T_{max}§ (hr)	8	3.00	(2.00, 4.00)	8	3.01	(1.50, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	54.24	22.32	8	35.85	47.15	-	-	-

軽度肝機能障害者： Child-Pugh 分類のスコアが5～6点の患者
対照健康被験者：人種、年齢（±5歳）、性別、BMI（±15%）を軽度肝機能障害者に一致させた健康被験者
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：集団をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び BMI を連続共変量とする ANCOVA モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は、元の尺度での被験者間 CV（%）の近似値
‡ 自然対数変換後に ANCOVA モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

表 2.7.6.2.23-7 中等度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル 100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-013 試験）

薬物動態パラメータ	中等度肝機能障害者			対照健康被験者			中等度肝機能障害者／対照健康被験者		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
1日目									
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	8	1.61	(0.791, 3.29)	8	0.321	(0.157, 0.655)	5.03	(2.19, 11.56)	0.916
C_{max}‡ (μM)	8	0.443	(0.184, 1.07)	8	0.0580	(0.0242, 0.139)	7.64	(2.74, 21.27)	1.126
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	8	17.7	(8.73, 35.8)	8	5.90	(2.92, 11.9)	2.99	(1.31, 6.82)	0.906
T_{max}§ (hr)	8	2.00	(1.50, 4.00)	8	1.75	(1.00, 4.00)	-	-	-
10日目									
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	8	4.21	(2.48, 7.14)	8	0.874	(0.515, 1.48)	4.82	(2.60, 8.93)	0.679
C_{max}‡ (μM)	8	0.631	(0.334, 1.19)	8	0.106	(0.0559, 0.199)	5.98	(2.84, 12.57)	0.817
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	8	48.9	(27.2, 87.9)	8	13.6	(7.60, 24.5)	3.59	(1.81, 7.11)	0.753
T_{max}§ (hr)	8	3.00	(1.50, 8.00)	8	2.00	(1.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	39.59	23.76	8	39.80	17.34	-	-	-

中等度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが7～9点の患者
対照健康被験者：人種、年齢（±10歳）、性別、BMI（±20%）を中等度肝機能障害者に一致させた健康被験者
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：集団をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び BMI を連続共変量とする ANCOVA モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は、元の尺度での被験者間 CV（%）の近似値
‡ 自然対数変換後に ANCOVA モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

Confidential

表 2.7.6.2.23-8　　重度肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビル 50 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-013 試験）

薬物動態パラメータ	重度肝機能障害者			対照健康被験者			重度肝機能障害者／対照健康被験者		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
1日目									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	1.17	(0.541, 2.55)	8	0.0592	(0.0273, 0.129)	19.83	(8.11, 48.51)	0.996
C_{max}‡ (μM)	8	0.238	(0.107, 0.531)	8	0.0157	(0.00705, 0.0350)	15.18	(6.02, 38.25)	1.029
$C_{24\ hr}$§ (nM)	8	15.6	(2.89, 60.2)	8	1.86	(0.00, 3.32)	-	-	-
T_{max}§ (hr)	8	1.75	(1.00, 3.00)	8	1.50	(1.00, 4.00)	-	-	-
10日目									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	3.00	(1.71, 5.26)	8	0.257	(0.146, 0.451)	11.68	(6.10, 22.35)	0.723
C_{max}‡ (μM)	8	0.396	(0.203, 0.774)	8	0.0304	(0.0156, 0.0595)	13.01	(6.00, 28.21)	0.862
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	8	55.0	(31.9, 94.8)	8	5.89	(3.42, 10.2)	9.34	(4.98, 17.51)	0.700
T_{max}§ (hr)	8	1.75	(0.50, 4.00)	8	1.00	(0.50, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	42.00	26.55	8	31.02	41.99	-	-	-

重度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが10～15点の患者
対照健康被験者：人種、年齢（±10歳）、性別、BMI（±20%）を重度肝機能障害者にマッチングさせた健康被験者
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：集団をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び BMI を連続共変量とする ANCOVA モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は、元の尺度での被験者間 CV（%）の近似値
‡ 自然対数変換後に ANCOVA モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
対照健康被験者8例中3例の1日目の $C_{24\ hr}$ が定量下限値未満であったため、1日目の $C_{24\ hr}$ は中央値（最小値、最大値）とした。
‖ 幾何平均及び CV（%）

Confidential

表 2.7.6.2.23-9 肝機能障害者及び対照健康被験者にグラゾプレビルを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 1 日目及び 10 日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の累積係数（10 日目／1 日目）の評価（パート別）（MK-5172-013 試験）

薬物動態パラメータ	1日目			10日目			累積係数（10日目／1日目）		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
パート1（グラゾプレビル200 mg）									
軽度肝機能障害者									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	1.69	(1.12, 2.54)	8	6.16	(4.09, 9.29)	3.65	(2.93, 4.56)	0.252
C_{max}‡ (μM)	8	0.253	(0.144, 0.446)	8	1.40	(0.792, 2.46)	5.51	(3.63, 8.36)	0.473
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	8	21.2	(16.2, 27.9)	8	32.3	(24.6, 42.4)	1.52	(1.30, 1.78)	0.178
対照健康被験者									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	1.44	(0.952, 2.17)	8	3.77	(2.50, 5.68)	2.62	(2.10, 3.28)	0.252
C_{max}‡ (μM)	8	0.309	(0.175, 0.545)	8	1.02	(0.580, 1.80)	3.30	(2.18, 5.01)	0.473
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	8	11.6	(8.86, 15.3)	8	17.1	(13.1, 22.5)	1.48	(1.26, 1.72)	0.178
パート2（グラゾプレビル100 mg）									
中等度肝機能障害者									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	1.63	(0.926, 2.87)	8	4.26	(2.42, 7.51)	2.62	(1.96, 3.48)	0.325
C_{max}‡ (μM)	8	0.432	(0.215, 0.871)	8	0.625	(0.311, 1.26)	1.45	(0.99, 2.10)	0.425
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	8	18.1	(9.98, 32.9)	8	50.4	(27.8, 91.5)	2.78	(2.32, 3.34)	0.208
対照健康被験者									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	0.318	(0.181, 0.560)	8	0.862	(0.490, 1.52)	2.71	(2.04, 3.61)	0.325
C_{max}‡ (μM)	8	0.0595	(0.0296, 0.120)	8	0.107	(0.0529, 0.214)	1.79	(1.23, 2.60)	0.425
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	8	5.76	(3.17, 10.5)	8	13.3	(7.30, 24.1)	2.30	(1.92, 2.76)	0.208
パート3（グラゾプレビル50 mg）									
重度肝機能障害者									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	1.18	(0.641, 2.15)	8	3.00	(1.64, 5.50)	2.55	(1.85, 3.53)	0.368
C_{max}‡ (μM)	8	0.239	(0.123, 0.464)	8	0.396	(0.204, 0.771)	1.66	(1.06, 2.59)	0.504
$C_{24\ hr}$§ (nM)	8	16.6	(8.21, 33.7)	8	55.0	(27.1, 112)	3.31	(2.56, 4.27)	0.269
対照健康被験者									
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	8	0.0592	(0.0323, 0.109)	8	0.257	(0.140, 0.470)	4.33	(3.14, 5.99)	0.368
C_{max}‡ (μM)	8	0.0157	(0.00807, 0.0305)	8	0.0304	(0.0157, 0.0592)	1.94	(1.24, 3.02)	0.504
$C_{24\ hr}$‖ (nM)	8	1.86	(0.00, 3.32)	8	6.93	(2.57, 10.3)	-	-	-

軽度肝機能障害者： Child-Pugh 分類のスコアが5～6点の患者
中等度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが7～9点の患者
重度肝機能障害者：Child-Pugh 分類のスコアが10～15点の患者
対照健康被験者（パート1）：人種、年齢（±5歳）、性別、BMI（±15%）を軽度肝機能障害者に一致させた健康被験者
対照健康被験者（パート2）：人種、年齢（±10歳）、性別、BMI（±20%）を中等度肝機能障害者に一致させた健康被験者
対照健康被験者（パート3）：人種、年齢（±10歳）、性別、BMI（±20%）を重度肝機能障害者に一致させた健康被験者
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：自然対数変換後に線形混合効果モデル（集団、投与日及び集団と投与日との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした）から得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は、元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
注：パート3の対照健康被験者8例中3例の1日目の $C_{24\ hr}$ が定量下限値未満であった。
§ パート3では対照健康被験者3例の1日目の $C_{24\ hr}$ が定量下限値未満であったため、重度肝機能障害者の $C_{24\ hr}$ の算出には、投与日を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた。
‖ パート3の対照健康被験者の $C_{24\ hr}$ は中央値（最小値、最大値）とした（1日目及び10日目）。

Confidential

2.7.6.2.23.4　安全性の結果

パート1

軽度肝機能障害者及び対照健康被験者に対してグラゾプレビルを反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象、注目すべき事象、妊娠及び死亡は報告されなかった。軽度肝機能障害者8例（100%）に29件の有害事象が報告され、そのうち3件（乾癬、下痢、浮動性めまい）が治験責任医師により副作用と判定された。対照健康被験者6例（75%）に24件の有害事象が報告され、そのうち3件（疲労、口腔咽頭痛、発疹）が治験責任医師により副作用と判定された。すべての有害事象が軽度から中等度であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に生じた変化に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

パート2

中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に対してグラゾプレビルを反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象、注目すべき事象及び死亡は報告されなかった。中等度肝機能障害者4例（44%）に7件の有害事象が報告されたが、治験責任医師により副作用と判定されたものはなかった。対照健康被験者4例（44%）に11件の有害事象が報告され、そのうち1件（不眠症）が治験責任医師により副作用と判定された。すべての有害事象が軽度から中等度であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に生じた変化に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

パート3

重度肝機能障害者及び対照健康被験者に対してグラゾプレビルを反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。注目すべき事象、妊娠及び死亡は報告されなかった。重度肝機能障害者4例（50%）に10件の有害事象が報告され、そのうち4件（便秘、放屁、頭痛、疼痛）が治験責任医師により副作用と判定された。対照健康被験者4例（50%）に4件の有害事象が報告され、そのうち2件が治験責任医師により副作用（異常な夢、便秘）と判定された。すべての有害事象が軽度から中等度であった。重度肝機能障害者に重篤な有害事象として、術後イレウスが1件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.23.5　結論

1) グラゾプレビル200 mg を10日間反復投与した際の軽度肝機能障害者の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、対照健康被験者の約1.7倍であった。
2) グラゾプレビル100 mg を10日間反復投与した際の中等度肝機能障害者の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、対照健康被験者の約5倍であった。
3) グラゾプレビル50 mg を10日間反復投与した際の重度肝機能障害者の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、対照健康被験者の約12倍であった。
4) 軽度、中等度及び重度の肝機能障害者並びに対照健康被験者に対してグラゾプレビルを反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.24　非日本人健康高齢男女を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-014試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: 5172P014]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.24.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康高齢男女を対象としたグラゾプレビルを反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験／MK-5172-014

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2011年10月6日～2011年10月26日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

グラゾプレビル400 mg 又はプラセボを1日1回7日間反復経口投与した。

目的

【主要目的】

非日本人健康高齢男女に対するグラゾプレビルの反復経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 非日本人健康高齢男女にグラゾプレビルを反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態データ［例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、トラフ血漿中濃度（C_{τ}）］を得て、性差を比較する。
2) 非日本人健康高齢男女にグラゾプレビルを反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態データ（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、C_{τ})を得て、非日本人健康若年男性から得られたデータ（MK-5172-001試験、パート2、用量400 mg）と比較する。

仮説／推定

【主要仮説】

非日本人健康高齢男女に対するグラゾプレビルの反復経口投与は、臨床症状と臨床検査値の有害事象の評価から臨床研究を継続するのに十分に安全であり、忍容性も良好である。

Confidential

【副次仮説】

1) グラゾプレビルを反復投与した際、非日本人健康高齢男性と非日本人健康高齢女性の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に臨床的に意味のある差は認められない。すなわち、7日目のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）は、(0.5, 2.0) の範囲内である。
2) グラゾプレビルを反復投与した際、非日本人健康高齢被験者と非日本人健康若年被験者の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に臨床的に意味のある差は認められない。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（高齢／若年）は、(0.5, 2.0) の範囲内である。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康高齢男女を対象としたグラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、反復投与試験であった。計16例にグラゾプレビル400 mg（12例）又はプラセボ（4例）を1日1回7日間反復経口投与した。被験者を2パネルに分け、パネル A には非日本人健康高齢男性8例（実薬6例及びプラセボ2例）、パネル B には非日本人健康高齢女性8例（実薬6例及びプラセボ2例）を組み入れた。治験期間を通じて臨床評価及び臨床検査を繰り返し行うことにより、安全性をモニタリングした。1日目及び7日目にグラゾプレビルの血漿中薬物動態を評価した。グラゾプレビルの $t_{1/2}$を求めるため、7日目の投与後120時間までの規定した時点で血液検体を採取した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.24-1]に示す。

表 2.7.6.2.24-1　治験薬の内容（MK-5172-014 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	OCT	[redacted]
プラセボ	100 mg	[redacted]	OCT	[redacted]
OCT：経口圧縮錠				

診断／選択基準

BMI が30 kg/m^2以下で、65歳以上80歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビルの血漿中濃度を測定するための血液検体を、1日目のグラゾプレビルの投与前及び投与後24時間までの規定した時点、並びに7日目のグラゾプレビルの投与前及び投与後120時間までの規定した時点で採取した。そのほか、グラゾプレビルの血漿中濃度が定常状態に到達する

Confidential

までの時間を評価するため、3～6日目の投与前にも採取した。1日目にグラゾプレビル400 mg を単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を算出した。グラゾプレビル400 mg を1日1回7日間反復投与した際の7日目のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$及び $C_{24\ hr}$）を算出した。また、-1日目の事前検査時にも各被験者から血液検体を採取し、グラゾプレビルの *in vitro* 蛋白結合の分析用に血漿検体を保存した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

グラゾプレビルの薬物動態パラメータに及ぼす性別及び年齢の影響を、本試験の1日目及び7日目に求めた非日本人高齢男女のグラゾプレビルの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を男女間での比較及び1日目及び10日目の非日本人若年男性の既存対照データ（MK-5172-001試験、パート2、用量400 mg）との比較により検討した。本解析では、7日目から10日目までに $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ がさらに顕著に増加することはないと仮定した。集団（非日本人高齢男性、非日本人高齢女性及び非日本人若年男性）、投与日（1日目及び最終投与日）及び集団と投与日との交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用い、集団の幾何平均及び集団の幾何平均比を求めるため、点推定値及びそれぞれの信頼区間を本モデルにより算出した。

一番目の副次仮説を検証するため、最終投与日（7日目）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（非日本人高齢女性／非日本人高齢男性）の90%信頼区間を本モデルにより算出し、事前に規定した範囲（0.5, 2.0）と比較した。二番目の副次仮説を検証するため、非日本人高齢男性と非日本人高齢女性の薬物動態データが、1）本モデルで求めた両集団の幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した（0.5, 2.0）の範囲内であり、2）両集団のパラメータを比較した P 値が0.05より大きい、という2つの基準を満たしている場合には、両集団の薬物動態データを、非日本人若年男性（MK-5172-001試験、パート2、用量400 mg）と比較することとした。上記基準に基づき、非日本人高齢男性と非日本人高齢女性のデータが基準に満たさなかった場合は、非日本人高齢男性の薬物動態データのみを既存対照の非日本人若年男性と比較し、得られた90%信頼区間を事前に規定した範囲（0.5, 2.0）と比較した。

7日目の C_{max} 及び $C_{24\ hr}$、並びに1日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を同様の方法で解析した。

グラゾプレビルの累積係数を評価するため、非日本人高齢被験者のみ $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（7日目／1日目）の90%信頼区間を本モデルにより算出した。C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ についても同様の方法で累積係数を解析した。

その他の薬物動態パラメータ（T_{max}、$t_{1/2}$）は、記述統計量を用いて要約した。

Confidential

グラゾプレビルの血漿中濃度が定常状態に到達するまでの時間は、7日間の反復投与期間の$C_{24\,hr}$の線形傾向を評価することにより評価した。トラフ濃度の各測定値を自然対数変換し、時間（投与間隔単位）を反復（カテゴリカル）測定値とする反復測定分散分析（ANOVA）により評価した。線形対比を用いて連続した測定時点の範囲における線形傾向を逐次的に検定し、定常状態に到達しているかを判定した。それぞれが対比に含めた時点を通して単回帰直線の傾きを表すように線形対比を構築した（すなわち、投与間隔単位あたりの自然対数変換後の血漿中濃度の変化）。

2.7.6.2.24.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.24-2]に示す。

表 2.7.6.2.24-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-014 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	16 8（65～78歳） 8（65～79歳）
完了	16
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.24.3　薬物動態の結果

非日本人健康高齢男女にグラゾプレビル400 mg を1日1回7日間投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、T_{max}、$C_{24\,hr}$及び$t_{1/2}$）の解析結果を[表 2.7.6.2.24-3]に示す。非日本人高齢女性の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は非日本人高齢男性よりも約76%高く［幾何平均比 1.76（90%信頼区間：0.82～3.81）］、非日本人高齢女性のC_{max}も非日本人高齢男性よりも90%高かった［幾何平均比 1.90（90%信頼区間：0.82～4.41）］。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）の90%信頼区間が事前に規定した（0.5, 2.0）の範囲内に収まらなかったため、「グラゾプレビルを反復投与した際、非日本人健康高齢男性と非日本人健康高齢女性の血漿中$AUC_{0\text{-}24\,hr}$に臨床的に意味のある差は認められない」とした一番目の副次仮説は支持されなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.24-3　非日本人高齢男性及び女性にグラゾプレビル 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与した際のグラゾプレビルの 7 日目の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-014 試験）

薬物動態パラメータ	高齢男性			高齢女性			高齢女性／高齢男性		分散の平方根†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	6	14.15	(7.33, 27.31)	6	24.95	(12.92, 48.16)	1.76	(0.82, 3.81)	0.776
C_{max}‡ (μM)	6	3.09	(1.51, 6.33)	6	5.88	(2.87, 12.06)	1.90	(0.82, 4.41)	0.847
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	6	44.50	(28.14, 70.39)	6	57.47	(36.34, 90.90)	1.29	(0.76, 2.21)	0.534
T_{max}‖ (hr)	6	3.00	(2.00, 6.01)	6	3.00	(2.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	6	38.6	24.7	6	35.6	12.0	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 分散の平方根=sqrt（被験者間分散+被験者内分散）、線形混合効果モデルを用いた自然対数尺度での推定値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデル（集団、投与日及び集団と投与日との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした）により得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

非日本人高齢男性と非日本人高齢女性の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）の90%信頼区間が、いずれのパラメータについても事前に規定した（0.5, 2.0）の範囲内に収まらなかったため、両群のデータを併合せず、非日本人高齢男性の薬物動態データのみを非日本人若年男性のデータ（MK-5172-001試験、パート2、用量400 mg）と比較した。非日本人高齢男性に7日間、非日本人若年男性に10日間（MK-5172-001試験、パート2）、グラゾプレビル400 mg を1日1回投与した際の血漿中グラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$C_{24\ hr}$及び$t_{1/2}$）の解析結果を[表 2.7.6.2.24-4]に要約する。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、非日本人高齢男性の方が非日本人若年男性よりも約118%高く［幾何平均比 2.18（90%信頼区間：1.01～4.71）］、C_{max} も非日本人高齢男性の方が非日本人若年男性よりも約68%高かった［幾何平均比1.68（90%信頼区間：0.73～3.90）］。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（高齢男性／若年男性）の90%信頼区間が事前に規定した（0.5, 2.0）の範囲内に収まらなかったため、「グラゾプレビルを反復投与した際、非日本人健康高齢被験者と非日本人健康若年被験者の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$に臨床的に意味のある差は認められない」とした二番目の副次仮説は支持されなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.24-4 非日本人高齢男性に 7 日間、非日本人若年男性に 10 日間（MK-5172-001 試験、パート 2）、グラゾプレビル 400 mg を 1 日 1 回投与した際のグラゾプレビルの定常状態での血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-014 試験）

薬物動態パラメータ	7日目のグラゾプレビル 高齢男性			10日目のグラゾプレビル 若年男性			グラゾプレビル 高齢男性／若年男性		分散の平方根†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	6	14.15	(7.33, 27.31)	6	6.49	(3.36, 12.52)	2.18	(1.01, 4.71)	0.776
C_{max}‡ (μM)	6	3.09	(1.51, 6.33)	6	1.83	(0.89, 3.76)	1.68	(0.73, 3.90)	0.847
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	6	44.50	(28.14, 70.39)	6	21.47	(13.57, 33.96)	2.07	(1.21, 3.54)	0.534
T_{max}‖ (hr)	6	3.00	(2.00, 6.01)	6	3.00	(2.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	6	38.6	24.7	6	20.89	15.37	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 分散の平方根=sqrt（被験者間分散+被験者内分散）、線形混合効果モデルを用いた自然対数尺度での推定値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデル（集団、投与日及び集団と投与日との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした）により得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.24.4　安全性の結果

非日本人健康高齢男女にグラゾプレビルを反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な臨床症状及び臨床検査値の有害事象は報告されず、有害事象による中止例や死亡例もなかった。グラゾプレビル投与で12例中7例及びプラセボ投与で4例中女性1例に有害事象が発現した。グラゾプレビル投与で有害事象を発現した7例中6例が女性、1例が男性であった。すべての臨床症状の有害事象は軽度から中等度であった。グラゾプレビル投与で多く報告された臨床症状の有害事象は、筋肉痛（3件）、頭痛（3件）、関節痛（2件）及び下痢（2件）であった。これらの有害事象のうち、頭痛及び下痢の全件並びに筋肉痛1件が治験責任医師によりグラゾプレビルとの因果関係を「どちらともいえない」と判定された。治験責任医師は、グラゾプレビル投与後の臨床症状の有害事象14件が治験薬との因果関係を「どちらともいえない」、10件が治験薬との因果関係は「たぶんなし」、1件が治験薬との因果関係は「確実になし」と判定した。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.24.5　結論

1) 非日本人健康高齢男女にグラゾプレビル400 mg を7日間反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) グラゾプレビル400 mg を反復投与した際の高齢女性／高齢男性の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.76（0.82, 3.81）であり、非日本人高齢被験者では薬物動態に対する性別の影響が認められた。
3) グラゾプレビル400 mg を反復投与した際の高齢男性／若年男性の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は2.18（1.01, 4.71）であり、薬物動態に対する年齢の影響が認められた。

Confidential

2.7.6.2.25　中国人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの反復経口投与試験（MK-5172-042試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: 5172P042]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.25.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

中国人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検、並行パネル、反復投与試験／MK-5172-042

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年2月5日～2013年5月9日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

中国人健康被験者を対象にグラゾプレビル100 mg を1日1回10日間、又はグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復経口投与する。

目的

【主要目的】

中国人健康被験者を対象にグラゾプレビルを反復投与した際のグラゾプレビルの薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数）を評価する。

【副次目的】

中国人健康被験者を対象にグラゾプレビルを10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

中国人健康被験者を対象としてグラゾプレビルを反復投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を非アジア人健康被験者（MK-5172-001試験）及び日本人健康被験者（MK-5172-009試験）と比較する。

仮説／推定

Confidential

【主要仮説】

推定：中国人健康被験者を対象にグラゾプレビルを反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数）を推定する。

試験デザイン

本試験は、中国人健康被験者を対象にグラゾプレビルを反復投与した際の薬物動態を評価する非盲検、並行パネル、反復投与試験である。パネル A ではグラゾプレビル100 mg を1日1回10日間、パネル B ではグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復経口投与する。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.25-1]に示す。

表 2.7.6.2.25-1 治験薬の内容（MK-5172-042 試験）

製剤名	力価	剤形	製造番号
グラゾプレビル	100 mg	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18.0 kg/m^{2}以上36.0 kg/m^{2}未満で、18歳以上45歳以下の中国人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$及び累積係数

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

主要解析：

1日目及び10日目にノンコンパートメント解析（NCA）法を用いて、両パネルのグラゾプレビルの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を評価した。AUC、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の累積係数は10日目に対する1日目の比として算出した。

薬物動態パラメータを推定する解析には、名目上の時間でなく実際の投与からの採血時間を用いた。定量下限未満の値はすべてゼロとした。C_{max} は濃度－時間データから直接算出した。T_{max}

Confidential

は C_{max} が観察された時間とした。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は Linear up／Log down を用いた台形法で算出し、$t_{1/2}$ は線形回帰を用いて対数線形濃度－時間プロットにおける終末相の傾きから求めた。C_{max}（ただし終末相の Clast を含む）後の3つのデータ時点の最小数を線形回帰に用いて $t_{1/2}$を算出した。

個々の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値を自然対数変換し、処置（投与）、投与日（1日目及び10日目）、及び処置と投与日との交互作用を固定効果とした線形混合効果モデルで解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward-Roger 法を用いた（DDFM = KR）。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均の95%信頼区間を、処置別及び投与日（1日目及び10日目）別に算出した。各用量に関する幾何平均比（10日目／1日目）の90%信頼区間を算出して、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の累積を評価した。同様に薬物動態パラメータの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を解析した。処置別及び投与日別にすべての薬物動態パラメータに関して要約統計量を算出した。中国人健康被験者への反復投与後にグラゾプレビルが定常状態に達するまでの時間を、各用量別に線形傾向検定を用いて評価した。

副次解析：

中国人健康被験者に10日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を、有害事象、身体所見、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値の臨床評価により評価した。要約統計量も算出した。

探索的解析：

グラゾプレビルを反復投与した際の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の予備的比較を中国人健康被験者と非アジア人健康被験者（MK-5172-001試験）で行い、グラゾプレビルを単回投与した際の薬物動態の比較を中国人健康被験者と日本人健康被験者（MK-5172-009試験）で行った。これらの比較には、自然対数変換した PK パラメータで分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

2.7.6.2.25.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.25-2]に示す。

表 2.7.6.2.25-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-042 試験）

	パネル A	パネル B
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	8 5（28～41歳） 3（23～39歳）	9 6（26～38歳） 3（22～36歳）
完了	8	8
中止：合計 被験者による同意の撤回（個人的理由による）	0 0	1 1

Confidential

2.7.6.2.25.3　　薬物動態の結果

グラゾプレビル100 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.25-3]に示す。グラゾプレビル100 mg を1日1回10日間投与したとき、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均は1.29 μM·hr（1日目は0.372 μM·hr）、C_{max} の幾何平均は0.209 μM（1日目は0.0488 μM）であった。10日目のグラゾプレビルの血漿中濃度は中央値3.5時間で C_{max} に達した（1日目は3.0時間）。また、グラゾプレビル100 mg を1日1回10日間投与した際の10日目の $C_{24\ hr}$ の幾何平均は12.0 nM（1日目は7.74 nM）であった。100 mg 投与した際の累積係数は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ で3.46、C_{max} で4.28、$C_{24\ hr}$ で1.55であり、反復投与後のグラゾプレビルの $t_{1/2}$は約30時間であった。

グラゾプレビル200 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.25-4]に示す。グラゾプレビル200 mg を1日1回10日間投与した際、10日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均は3.18 μM·hr（1日目は0.917 μM·hr）、C_{max} の幾何平均は0.995 μM（1日目は0.151 μM）であった。10日目のグラゾプレビルの血漿中濃度は中央値1.75時間で C_{max} に達した（1日目は3.0時間）。また、10日目の $C_{24\ hr}$ の幾何平均は13.6 nM であった（1日目は10.8 nM）。200 mg 投与した際の累積係数は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ で3.47、C_{max} で6.59、$C_{24\ hr}$ で1.26であり、反復投与後の $t_{1/2}$は約28時間であった。

グラゾプレビル100 mg 又は200 mg を投与した際の血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較を[表 2.7.6.2.25-3]～[表 2.7.6.2.25-7]に示す。グラゾプレビル100 mg 又は200 mg を反復投与したとき、中国人健康被験者のグラゾプレビル曝露量は、非アジア人被験者と比較して高く、中国人健康被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は非アジア人被験者の約1.4～2.8倍に相当した。グラゾプレビル100 mg を単回投与したとき、中国人健康被験者のグラゾプレビル曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は日本人被験者と同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2.25-3 中国人健康被験者にグラゾプレビル 100 mg を反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び累積係数（10 日目／1 日目）（MK-5172-042 試験）

薬物動態パラメータ（単位）	10日目			1日目			10日目／1日目		Pseudo 被験者内 %CV¶
	N‖	GM	95%CI	N‖	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)†	8	1.29	(0.929, 1.78)	8	0.372	(0.268, 0.514)	3.46	(2.59, 4.64)	32.701
C_{max} (μM)†	8	0.209	(0.143, 0.304)	8	0.0488	(0.0318, 0.0748)	4.28	(2.81, 6.52)	47.336
$C_{24\ hr}$ (nM)†	8	12.0	(8.78, 16.4)	8	7.74	(5.88, 10.2)	1.55	(1.33, 1.81)	17.525
T_{max} (hr)‡	8	3.50	(2.00, 4.02)	8	3.00	(1.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	8	30.28	26.54	-	-	-	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 「処置」（A、B）、「投与日」（1日目、10日目）、「処置と投与日」の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として、無構造型の共分散行列を用いた線形混合効果モデルで解析した。
処置 A＝グラゾプレビル錠（100 mg）、処置 B＝グラゾプレビル錠（200 mg）
最小二乗（LS）平均、差の LS 平均、LS 平均の CI 及び差の LS 平均の CI を、実数スケールに対して逆変換し、GM 及び GMR を算出した。
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）。1日目の $t_{1/2}$は、信頼性の高い推定を行うには単回投与後のサンプリングが十分ではなかったため、推定しなかった。
‖ 線形混合効果モデルで用いられた各投与日の被験者数を表す。
¶ Pseudo 被験者内%CV=100×Sqrt[($\sigma_A^2+\sigma_B^2-2*\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は、2時点の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

表 2.7.6.2.25-4 中国人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg を反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び累積係数（10 日目／1 日目）（MK-5172-042 試験）

薬物動態パラメータ（単位）	10日目			1日目			10日目／1日目		Pseudo 被験者内%CV¶
	N‖#	GM	95%CI	N‖	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)†	8	3.18	(2.30, 4.40)	9	0.917	(0.675, 1.25)	3.47	(2.60, 4.62)	32.701
C_{max} (μM)†	8	0.995	(0.682, 1.45)	9	0.151	(0.101, 0.226)	6.59	(4.37, 9.93)	47.336
$C_{24\ hr}$ (nM)†	8	13.6	(10.1, 18.3)	9	10.8	(8.34, 14.0)	1.26	(1.08, 1.47)	17.525
T_{max} (hr)‡	8	1.75	(1.48, 4.00)	9	3.00	(1.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	8	28.09	16.22	-	-	-	-	-	-

CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 「処置」（A、B）、「投与日」（1日目、10日目）、「処置と投与日」の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として、無構造型の共分散行列を用いた線形混合効果モデルで解析した。
処置 A＝グラゾプレビル錠（100 mg）、処置 B＝グラゾプレビル錠（200 mg）
最小二乗（LS）平均、差の LS 平均、LS 平均の CI 及び差の LS 平均の CI を、実数スケールに対して逆変換し、GM 及び GMR を求めた。
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）。1日目の $t_{1/2}$は、信頼性の高い推定を行うには単回投与後のサンプリングが十分ではなかったため、推定しなかった。
‖ 線形混合効果モデルで用いられた各投与日の被験者数を表す。
¶ Pseudo 被験者内%CV＝100×Sqrt[($\sigma_A^2+\sigma_B^2-2*\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は、2時点の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
# 被験者 AN105は早期中止したため、10日目のパラメータは推定しなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.25-5 血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較
中国人（MK-5172-042 試験）と非アジア人（MK-5172-001 試験）の比較（グラゾプレビル 100 mg）
（MK-5172-042 試験）

薬物動態パラメータ（単位）	中国人（042試験）100 mg（10日目）			非アジア人（001試験）100 mg（10日目）			中国人100 mg／非アジア人100 mg		rMSE[¶]
	N[‖]	GM	95%CI	N[‖]	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μM·hr)[†]	8	1.29	(0.927, 1.78)	6	0.714	(0.489, 1.04)	1.80	(1.20, 2.71)	0.425
C_{max} (μM)[†]	8	0.209	(0.136, 0.320)	6	0.0738	(0.0451, 0.121)	2.83	(1.66, 4.82)	0.555
$C_{24\,hr}$ (nM)[†]	8	12.0	(8.83, 16.3)	6	13.8	(9.71, 19.7)	0.87	(0.59, 1.27)	0.397
T_{max} (hr)[‡]	8	3.50	(2.00, 4.02)	6	4.00	(3.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	8	30.28	26.54	6	24.63	12.34	-	-	-

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CV：変動係数
† 自然対数変換後に分散分析モデル（人種を固定効果とした）により得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ 分散分析モデルで用いられた各人種の被験者数を表す。
¶ rMSE：分散分析モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根

表 2.7.6.2.25-6 血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較
中国人（MK-5172-042 試験）と非アジア人（MK-5172-001 試験）の比較（グラゾプレビル 200 mg）
（MK-5172-042 試験）

薬物動態パラメータ（単位）	中国人（042試験）200 mg（10日目）			非アジア人（001試験）200 mg（10日目）			中国人200 mg／非アジア人200 mg		rMSE[¶]
	N[‖]	GM	95%CI	N[‖]	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μM·hr)[†]	8	3.03	(1.98, 4.63)	6	2.12	(1.30, 3.46)	1.43	(0.84, 2.42)	0.550
C_{max} (μM)[†]	8	0.969	(0.528, 1.78)	6	0.470	(0.233, 0.949)	2.06	(0.96, 4.41)	0.790
$C_{24\,hr}$ (nM)[†]	8	12.5	(9.83, 15.9)	6	16.9	(12.8, 22.3)	0.74	(0.55, 0.99)	0.310
T_{max} (hr)[‡]	8	1.75	(1.48, 4.00)	6	4.00	(2.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	8	28.09	16.22	6	20.94	20.08	-	-	-

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CV：変動係数
† 自然対数変換後に分散分析モデル（人種を固定効果とした）により得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ 分散分析モデルで用いられた各人種の被験者数を表す。
¶ rMSE：分散分析モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根

Confidential

表 2.7.6.2.25-7 血漿中薬物動態パラメータに関する要約統計量及び統計的比較
中国人（MK-5172-042 試験）と日本人（MK-5172-009 試験）の比較（グラゾプレビル 100 mg）
（MK-5172-042 試験）

薬物動態パラメータ（単位）	中国人（042試験）100 mg（1日目）（パネル A）			日本人（009試験）100 mg（1日目）			中国人パネル A 100 mg／日本人 100 mg		rMSE[¶]
	N[‖]	GM	95%CI	N[‖]	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μM·hr)[†]	8	0.372	(0.294, 0.470)	6	0.377	(0.288, 0.495)	0.98	(0.73, 1.32)	0.304
C_{max} (μM)[†]	8	0.0488	(0.0359, 0.0663)	6	0.0343	(0.0241, 0.0488)	1.42	(0.97, 2.09)	0.398
$C_{24\,hr}$ (nM)[†]	8	7.74	(6.16, 9.73)	6	10.0	(7.72, 13.1)	0.77	(0.58, 1.03)	0.297
T_{max} (hr)[‡]	8	3.00	(1.50, 6.00)	6	3.00	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	-	-	-	6	36.48	30.05	-	-	-

GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CV：変動係数
† 自然対数変換後に分散分析モデル（人種を固定効果とした）により得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）。042試験の1日目の $t_{1/2}$は、信頼性の高い推定を行うには単回投与後のサンプリングが十分ではなかったため、推定しなかった。
‖ 分散分析モデルで用いられた各人種の被験者数を表す。
¶ rMSE：分散分析モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根

2.7.6.2.25.4　安全性の結果

本試験で、中国人健康被験者にグラゾプレビル100 mg 及び200 mg を1日1回10日間反復投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、妊娠、その他の重篤な有害事象、重度の有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。パネル A の被験者5例（62.5%）に6件、パネル B の被験者3例（33.3%）に7件の有害事象が発現した。パネル A では、被験者3例（37.5%）で認められた3件の有害事象が副作用と判定された。パネル B では、すべての有害事象が副作用と判定された。有害事象の程度は、軽度又は中等度であった。高い頻度で認められた有害事象はそう痒症であり、両パネル合わせて3例（17.6%）で認められた。この他の有害事象の発現はすべて1件であった。バイタルサイン及び ECG の所見に注目すべき点は概してみられず、わずかな逸脱がいくつか認められたが、いずれも軽微であり、臨床的に重要ではないと判定された。

2.7.6.2.25.5　結論

1) 中国人健康被験者にグラゾプレビル100 mg を1日1回10日間反復投与した際の累積係数（10日目／1日目）は、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$で3.46、C_{max}で4.28、$C_{24\,hr}$で1.55であった。
2) 中国人健康被験者にグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復投与した際の累積係数（10日目／1日目）は、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$で3.47、C_{max}で6.59、$C_{24\,hr}$で1.26であった。
3) $t_{1/2}$は用量に依存していないと考えられた。グラゾプレビルの $t_{1/2}$は反復投与後で約30時間であった。
4) グラゾプレビル100 mg を1日1回10日間反復投与した際の曝露量（C_{max}及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$）は、中国人被験者の方が非アジア人被験者より高かった（約2倍）が、C_{max}及び T_{max}は中国人と非アジア人で同程度であった。

Confidential

5) グラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復投与した際の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は中国人被験者の方が非アジア人被験者より高かったが、その差は100 mg 投与で認められた差より小さく、統計的に有意ではなかった。中国人被験者の方が非アジア人被験者より $C_{24\ hr}$ は低く、T_{max} 中央値は短かった。
6) 中国人被験者の $t_{1/2}$は非アジア人被験者より約4～7時間長かった。
7) グラゾプレビル100 mg を単回投与した際の中国人健康被験者の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は日本人被験者と同程度であった。
8) 中国人健康被験者にグラゾプレビル100 mg 又は200 mg を1日1回10日間反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.26　非日本人腎機能障害者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの反復経口投与試験（MK-5172-050試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: 5172P050]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.26.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人腎機能障害者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価する非盲検試験／MK-5172-050

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）、[redacted]（米国）

治験期間

2013年9月13日～2013年12月17日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1では、血液透析（HD）を受けている末期腎疾患（ESRD）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10日間反復経口投与した。パート2では、重度腎機能障害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10日間反復経口投与した。パート1及び2の腎機能障害者と被験者背景（年齢、BMI及び性別）が一致する対照健康被験者に対してもグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回10日間反復経口投与した。

目的

【主要目的】

パート1：

1) ESRD患者にグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際のHD実施日での血漿中薬物動態［例：$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、見かけのクリアランス（CL/F）及びV_d/F］を、HD非実施日と比較する。
2) ESRD患者にグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際のHD非実施日での血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F及びV_d/F）を、対照健康被験者と比較する。
3) ESRD患者にグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際のHD実施日での血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F及びV_d/F）を、対照健康被

Confidential

験者と比較する。

パート2：

重度腎機能障害者にグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_d/F）を、対照健康被験者と比較する。

【副次目的】

パート1：

1) HD で除去されたグラゾプレビル及びエルバスビルの割合、及び透析液中のグラゾプレビル及びエルバスビルの量を測定する［例：$CL_{D,plasma}$、$CL_{D,dialysate}$、A_{eD} 及び A_{eD}（薬物量%）］。
2) HD を受けている ESRD 患者のグラゾプレビル及びエルバスビルの安全性及び忍容性を評価する。

パート2：

重度腎機能障害者のグラゾプレビル及びエルバスビルの安全性及び忍容性を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：

1) ESRD 患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の HD 実施日での血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F 及び V_d/F）を推定し、HD 非実施日と比較する。
2) ESRD 患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の HD 非実施日での血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F 及び V_d/F）を推定し、対照健康被験者と比較する。
3) ESRD 患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の HD 実施日での血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F 及び V_d/F）を推定し、対照健康被験者と比較する。

パート2：

重度腎機能障害者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F 及び V_d/F）を推定し、対照健康被験者と比較する。

【副次仮説】

パート1：

1) HD を受けている ESRD 患者に対してグラゾプレビル及びエルバスビルを投与した際の HD によるグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿からの除去率［例：$CL_{D,plasma}$、$CL_{D,dialysate}$、A_{eD} 及び A_{eD}（薬物量%）］を推定する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、腎機能障害者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価する非盲検、2パート、反復投与試験であった。パート1では HD を受けている ESRD 患者8例を組み入れた。パート2では重度腎機能障害者8例を組み入れた。HD を受けている ESRD 患者全員及び重度腎機能障害者全員を組み入れた後、パート1及び2の腎機能障害者と被験者背景（年齢、BMI 及び性別）の平均値が一致する対照健康被験者8例を組み入れた。パート1では、HD を受けている ESRD 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10日間反復経口投与した。HD 実施は、グラゾプレビル及びエルバスビルの T_{max} 中央値に到達した後（すなわち、投与後5時間）になるように調整した。パート2では、重度腎機能障害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10日間反復経口投与した。パート1及び2の腎機能障害者と被験者背景（年齢、BMI 及び性別）の平均値が一致する対照健康被験者に対してもグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回10日間反復経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.26-1]に示す。

表 2.7.6.2.26-1　治験薬の内容（MK-5172-050 試験）

治験薬	力価	製造番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下で、18歳以上80歳以下の非日本人腎機能障害者男女

評価基準

【主要評価項目】

【薬物動態】

パート1：

グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態測定用の血液検体を、各 ESRD 患者から、9日目（HD 非実施日）の投与前及び投与後24時間までの規定した時点、10日目（HD 実施日）の投与前及び投与後120時間までの規定した時点で採取した。5、6、7、8、9及び10日目の投与後24時間で血漿中トラフ濃度（$C_{24\ hr}$）用検体を採取した。9日目（HD 非実施日）及び10日目（HD 実施日）のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度を、以下の薬物動態パラメータを用いて要約した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、2時間後に観察された血漿中薬物濃度（$C_{2\ hr}$）、CL/F、V_d/F（10日目のみ）、T_{max} 及び $t_{1/2}$（10日目のみ）。

Confidential

パート2：

10日目の投与前及び投与後120時間までの規定した時点で、重度腎機能障害者からグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態測定用の血液検体を採取した。6、7、8、9及び10日目の投与後24時間で血漿中トラフ濃度（$C_{24\ hr}$）用検体を採取した。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度を、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、CL/F、V_d/F、T_{max}及び$t_{1/2}$）を用いて要約した。

パート1及び2：

グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態測定用の血液検体を、10日目の投与前及び投与後120時間までの規定した時点で対照健康被験者から採取した。血漿中トラフ濃度（$C_{24\ hr}$）用検体を、6、7、8、9及び10日目の投与後24時間で採取した。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度を、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、CL/F、V_d/F、T_{max}及び$t_{1/2}$）を用いて要約した。

【副次評価項目】

【薬物動態（透析パラメータ）】

パート1：

グラゾプレビル及びエルバスビル測定用の透析液検体を、HD 実施日（10日目）の投与後5時間から開始して9時間まで30分ごとに1分間かけて各 ESRD 患者から採取した。透析液パラメータを、以下の薬物動態パラメータを用いて要約した。透析液から推定した透析クリアランス（CL_D）、透析液検体から回収された薬物蓄積量（A_{eD}）、透析時に透析器の血液ライン接続前後に採取した検体で測定した濃度－時間曲線下面積（AUC_D）、透析液中回収物量（fe_D）及び透析液中薬物回収率［A_{eD}（薬物量%）］。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

【探索的評価項目】

定常状態の解析：

グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中トラフ濃度（$C_{24\ hr}$）を、ESRD 患者については5、6、7、8、9及び10日目に、重度腎機能障害者及び対照健康被験者については6、7、8、9及び10日目に測定し、定常状態到達時間を評価した。

尿検査：

グラゾプレビル及びエルバスビルの尿中薬物動態パラメータ評価用の尿検体を、9日目の投与後24時間まで（ESRD 患者のみ）、及び10日目の投与後72時間まで採取した（被験者全員）。グラゾプレビル及びエルバスビルの尿中薬物動態パラメータ［$feu_{24\ hr}$、CL_r、$Cur_{24\ hr}$、$Vur_{24\ hr}$、$A_{e0\text{-}24\ hr}$（ESRD

Confidential

患者は9及び10日目、重度腎機能障害者及び対照健康被験者は10日目）、$feu_{72\ hr}$、$Cur_{72\ hr}$、$Vur_{72\ hr}$及び$A_{e0\text{-}72\ hr}$（ESRD 患者は10日目、重度腎機能障害者及び対照健康被験者も10日目）］を算出した。

蛋白結合：

10日目の投与後3及び8時間で血漿検体を採取し、各被験者のグラゾプレビル及びエルバスビルのf_u値を推定した。

その他の解析：

薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及びC_{max}）と腎機能障害の重症度との関係を、グラゾプレビル及びエルバスビルと推定ベースライン eGFR との散布図を用いて、重度腎機能障害者（パート2）及び対照健康被験者について調査した。ESRD 患者は無尿のため、本試験では ESRD 患者の eGFR は測定しなかった。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

主要解析：

パート1及び2：

線形混合効果モデルを用いて、ESRD 患者、重度腎機能障害者、対照健康被験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回反復投与した際の自然対数変換した血漿中グラゾプレビル及びエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の解析を行った。本解析は両パートのデータをプールして行った。モデルには、被験者集団［すなわち、HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者、HD 実施日（10日目）の ESRD 患者、重度腎機能障害者及び対照健康被験者］を固定効果として、被験者を変量効果として含めた。必要に応じて、共変量として性別、年齢、BMI を本モデルに含めた。性別は、各性別が少なくとも6例いる場合にのみ含めた。グラゾプレビル及びエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の最小二乗平均（LSM）及び対応する95%信頼区間を被験者集団別に算出した。グラゾプレビル及びエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の被験者集団間の差の LSM 及び対応する90%信頼区間を算出し、被験者集団間の比較（すなわち、ESRD 患者における10日目の HD 実施と9日目の HD 非実施との比較、HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者と対照健康被験者との比較、HD 実施日（10日目）の ESRD 患者と対照健康被験者との比較及び重度腎機能障害者と対照健康被験者との比較）を行った。グラゾプレビル及びエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$について、逆変換した要約の結果、すなわち集団別の GM 及び対応する95%信頼区間、幾何平均比（ESRD 患者における10日目の HD 実施／9日目の HD 非実施、HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者／対照健康被験者、HD 実施日（10日目）の ESRD 患者／対照健康被験者及び重度腎機能障害者／対照健康被験者）及び対応する90%信頼区間を報告した。

グラゾプレビル及びエルバスビルのC_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、CL/F 及びV_d/F を自然対数変換し、同様のモデルを用いて解析した。

Confidential

副次解析：

薬物動態（透析）：

パート1：

ESRD 患者に関する透析クリアランス及び透析液中のグラゾプレビルの回収［CL_D、AUC_D、A_{eD}、A_{eD}（薬物量%）及び fe_D］について、各被験者の値を一覧にして、（モデルを使用せずに）要約統計量を算出した。透析液中のエルバスビルの濃度は測定できなかった。

探索的解析：

定常状態の解析：

パート1及び2：

グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度の定常状態到達時間を、ESRD 患者（5、6、7、8、9及び10日目の投与後24時間で $C_{24\ hr}$ を測定）、重度腎機能障害者（6、7、8、9、10日目の投与後24時間で $C_{24\ hr}$ を測定）及び対照健康被験者（6、7、8、9及び10日目の投与後24時間で $C_{24\ hr}$ を測定）について、10日間の反復投与期間中の血漿中トラフ濃度（$C_{24\ hr}$）の線形傾向を確認し、評価した。

個々の血漿中トラフ濃度値を自然対数変換し、時間（投与間隔単位）を反復（カテゴリカル）尺度とした反復測定分散分析（ANOVA）で評価した。測定できたすべての時点のトラフ濃度を本モデルに含めた。定常状態の達成は、線形対比を用いて連続した測定時点の範囲における線形傾向を逐次検定し判定した。それぞれが対比に含めた時点を通して単回帰直線の傾きを表すように線形対比を構築した（すなわち、投与間隔単位あたりの自然対数変換後の血漿中濃度の変化）。最初の線形対比には、本モデルに含めた全範囲の時点を含めた。対比が $\alpha = 0.05$でゼロと有意差がある場合、最も早い時点を除外した新たな線形対比を用いて検定した。

開始日から次に最も早い時点を順次除外し、対比がゼロと有意差がなくなるまで、又は残りの時点が3つとなるまで、この検定を継続した。対比が統計的に有意でなくなった日で定常状態に達したと判断した。

探索的解析：

蛋白結合：

グラゾプレビル及びエルバスビルの各被験者の f_u 値を、記述統計量を用いて被験者集団別に要約した。

探索的解析：

尿検査：

グラゾプレビル及びエルバスビルの尿中薬物動態パラメータ［$feu_{24\ hr}$、CL_r、$Cur_{24\ hr}$、$Vur_{24\ hr}$、$A_{e0\text{-}24\ hr}$（ESRD 患者は9及び10日目、重度腎機能障害者及び対照健康被験者は10日目）、$feu_{72\ hr}$、$Cur_{72\ hr}$、$Vur_{72\ hr}$ 及び $A_{e0\text{-}72\ hr}$（ESRD 患者は10日目、重度腎機能障害者及び対照健康被験者も10日目）］を一覧にし、被験者集団別に記述的に要約した。

探索的解析：

その他の解析：

薬物動態パラメータと腎機能障害の重症度との関係を、重度腎機能障害者（パート2）及び対照

Confidential

健康被験者を対象に、グラゾプレビル及びエルバスビルの未変換及び自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及びC_{max}）と推定ベースライン eGFR とを比較した散布図を用いて、探索的方法で検討した。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の要約統計量を、被験者集団別に算出した。

【安全性】

副次解析：

有害事象の発現例数を記述的に要約し、被験者集団別に一覧にした。副作用の発現例数を、被験者集団別に記述的に要約した。臨床検査による安全性評価、ECG 及びバイタルサインの各測定値に意味のある変化は認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.26.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.26-2]に示す。

表 2.7.6.2.26-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-050 試験）

	パート1 HD を受けている ESRD 患者	パート2 重度腎機能障害者	対照健康 被験者
組入数：合計	8	8	8
男性（年齢の範囲）	5（40～61歳）	4（54～68歳）	4（47～63歳）
女性（年齢の範囲）	3（38～61歳）	4（59～75歳）	4（52～58歳）
完了	8	8	8
中止：合計	0	0	0
有害事象	0	0	0
その他	0	0	0

2.7.6.2.26.3　薬物動態の結果

パート1：HD が必要な ESRD 患者

グラゾプレビル：

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の HD 実施日（10日目）及び HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-3]に示す。グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者及び対照健康被験者におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-4]に示す。グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の HD 実施日（10日目）の ESRD 患者及び対照健康被験者におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-5]に示す。

Confidential

ESRD 患者のグラゾプレビルの薬物動態パラメータは、HD 実施日と HD 非実施日で同様であった。曝露量パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及び$C_{2\ hr}$）並びに CL/F の幾何平均比はいずれもほぼ1.0に近く、すべての90%信頼区間に1.0が含まれ、統計的に有意な差はなかった。T_{max}も HD 実施日と HD 非実施日とで同様であった。また、対照健康被験者との比較において、ESRD 患者の HD 実施日（10日目）及び HD 非実施日（9日目）の薬物動態の結果は同程度であった。HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者のグラゾプレビル曝露量パラメータ幾何平均比は、0.79～1.15であり、すべての90%信頼区間に1.0が含まれた。HD 実施日（10日目）の ESRD 患者の曝露量は、対照健康被験者と比較してわずかに低く、グラゾプレビルの幾何平均比は0.78～0.93であったが、90%信頼区間にはすべて1.0が含まれ、統計的に有意な差はなかった。CL/F 及びV_d/F も HD 実施日の ESRD 患者と対照健康被験者とで同程度であった。T_{max}は同程度であったが、$t_{1/2}$は対照健康被験者（35.18時間）と比較して HD 実施日の ESRD 患者（28.38時間）の方が短かった。

エルバスビル：

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の HD 実施日（10日目）及び HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者におけるエルバスビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-6]に示す。グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者及び対照健康被験者におけるエルバスビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-7]に示す。グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の HD 実施日（10日目）の ESRD 患者及び対照健康被験者におけるエルバスビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-8]に示す。

ESRD 患者のエルバスビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$）は、HD 実施日の方が HD 非実施日と比較してわずかに（約12～24%）高かった。T_{max}中央値は、HD 実施日で5時間、HD 非実施日で4時間であった。エルバスビルの薬物動態パラメータは、HD 実施日（10日目）の ESRD 患者と対照健康被験者で同程度であり、幾何平均比は1.0に近かった。HD 非実施日（9日目）の ESRD 患者では、対照健康被験者と比較してエルバスビルの曝露量は低く、曝露量パラメータの幾何平均比は0.77～0.97であったが、90%信頼区間にはすべて1.0が含まれた。CL/F 及びV_d/F も HD を実施した ESRD 患者と対照健康被験者とで同程度であった。T_{max}は同程度であったが、$t_{1/2}$は、対照健康被験者（25.02時間）と比較して HD を実施した ESRD 患者（23.04時間）の方がわずかに短かった。透析では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ごくわずか（投与量の0.5%未満）であった。

パート2：重度腎機能障害者

グラゾプレビル：

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の重度腎機能障害者及び対照健康被験者におけるグラゾプレビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-9]に示す。

1日1回反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及び$C_{2\ hr}$）は、重度腎機能障害者の方が対照健康被験者と比較して約58～66%高かった。CL/F は、重度腎機能障害者の方が対照健康被験者と比較して約39%低かったが、$t_{1/2}$は2群間で同程度であった。T_{max}も重度腎機能障害者と対照健康被験者とで同程度であった。

Confidential

エルバスビル：

グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を10日間反復経口投与した際の重度腎機能障害者及び対照健康被験者におけるエルバスビルの血漿中薬物動態を[表 2.7.6.2.26-10]に示す。

1日1回反復投与した際のエルバスビルの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及び$C_{2\ hr}$）は、重度腎機能障害者の方が対照健康被験者と比較して約66～107%高かった。CL/F は、重度腎機能障害者の方が対照健康被験者と比較して約46%低かったが、$t_{1/2}$は2群間で同程度であった。T_{max}も重度腎機能障害者と対照健康被験者とで同程度であった。

探索的解析：定常状態解析

グラゾプレビル：

ESRD 患者は7日目の投与後24時間までに、重度腎機能障害者及び対照健康被験者は6日目の投与後24時間までに定常状態に到達した。

エルバスビル：

ESRD 患者は5日目の投与後24時間までに到達し、重度腎機能障害者及び対照健康被験者は6日目の投与後24時間までに定常状態に到達した。

探索的解析：蛋白結合

パート1及び2（グラゾプレビル）：

グラゾプレビルの平均蛋白非結合率は腎機能障害者と対照健康被験者とで同程度であり、投与後3時間で1.7%～2.1%、投与後8時間で1.6%～2.2%であった。

パート1及び2（エルバスビル）：

腎機能障害者と対照健康被験者におけるエルバスビルの蛋白非結合率は、すべての検体で0.5%未満であった。

探索的解析：尿検査

パート1及び2（グラゾプレビル）：

尿採取した ESRD 患者（8例中3例）、重度腎機能障害者及び対照健康被験者のグラゾプレビルの腎クリアランスは極めて小さかった。

パート1及び2（エルバスビル）：

尿採取した ESRD 患者（8例中3例）、重度腎機能障害者及び対照健康被験者のエルバスビルの腎クリアランスは極めて小さかった。

探索的解析：eGFR 解析

パート1（グラゾプレビル及びエルバスビル）：

HD を受けている ESRD 患者は無尿のため、ESRD 患者の eGFR は測定しなかった。

パート2（グラゾプレビル及びエルバスビル）：

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及びC_{max}と eGFR のプロットにより、各被験者の曝露量が高くなるほど腎機能レベルが低くなる傾向があることが示された。

Confidential

表 2.7.6.2.26-3 グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：ESRD 患者における HD 実施日（10 日目）と非実施日（9 日目）との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	HD 実施日（10日目）ESRD 患者			HD 非実施日（9日目）ESRD 患者			HD 実施日（10日目）ESRD 患者／HD 非実施日（9日目）ESRD 患者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	0.944	(0.671, 1.33)	8	0.969	(0.689, 1.36)	0.97	(0.87, 1.09)	0.119	0.405
C_{max}‡（μM）	8	0.135	(0.0882, 0.206)	8	0.141	(0.0920, 0.215)	0.96	(0.75, 1.22)	0.253	0.505
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	11.3	(8.03, 15.8)	8	11.4	(8.16, 16.1)	0.98	(0.81, 1.19)	0.204	0.405
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.0896	(0.0539, 0.149)	8	0.111	(0.0666, 0.184)	0.81	(0.53, 1.25)	0.448	0.613
CL/F‡,¶（L/hr）	8	138	(98.1, 194)	8	135	(95.6, 189)	1.03	(0.92, 1.15)	0.119	0.405
V_d/F‡（L）	8	5430	(3660, 8050)	-	-	-	-	-	-	-
T_{max}§（hr）	8	2.50	(0.50, 7.00)	8	2.00	(1.00, 6.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	8	28.38	20.88	-	-	-	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE： 線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
検体採取は24時間採取のみ実施したため、ESRD 患者の HD 非実施日（9日目）の V_d/F 及び $t_{1/2}$は報告されていない。

表 2.7.6.2.26-4 グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：HD 非実施日（9 日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	HD 非実施日（9日目）ESRD 患者			対照健康被験者			HD 非実施日（9日目）ESRD 患者／対照健康被験者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	0.969	(0.689, 1.36)	8	1.14	(0.843, 1.54)	0.85	(0.58, 1.25)	0.119	0.405
C_{max}‡（μM）	8	0.141	(0.0920, 0.215)	8	0.154	(0.106, 0.224)	0.92	(0.57, 1.48)	0.253	0.505
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	11.4	(8.16, 16.1)	8	14.5	(10.7, 19.6)	0.79	(0.54, 1.16)	0.204	0.405
C_2‡（μM）	8	0.111	(0.0666, 0.184)	8	0.0961	(0.0610, 0.151)	1.15	(0.65, 2.05)	0.448	0.613
CL/F‡,¶（L/hr）	8	135	(95.6, 189)	8	114	(84.5, 155)	1.18	(0.80, 1.73)	0.119	0.405
V_d/F‡（L）	-	-	-	8	5760	(4180, 7930)	-	-	-	-
T_{max}§（hr）	8	2.00	(1.00, 6.00)	8	2.50	(1.00, 6.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	-	-	-	8	35.18	19.64	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
検体採取は24時間採取のみ実施したため、ESRD 患者の HD 非実施日（9日目）の V_d/F 及び $t_{1/2}$は報告されていない。

Confidential

表 2.7.6.2.26-5 グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：HD 実施日（10 日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	HD 実施日（10日目）ESRD 患者			対照健康被験者			HD 実施日（10日目）ESRD 患者／対照健康被験者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	0.944	(0.671, 1.33)	8	1.14	(0.843, 1.54)	0.83	(0.56, 1.22)	0.119	0.405
C_{max}‡（μM）	8	0.135	(0.0882, 0.206)	8	0.154	(0.106, 0.224)	0.88	(0.54, 1.42)	0.253	0.505
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	11.3	(8.03, 15.8)	8	14.5	(10.7, 19.6)	0.78	(0.53, 1.14)	0.204	0.405
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.0896	(0.0539, 0.149)	8	0.0961	(0.0610, 0.151)	0.93	(0.52, 1.66)	0.448	0.613
CL/F‡,¶（L/hr）	8	138	(98.1, 194)	8	114	(84.5, 155)	1.21	(0.82, 1.78)	0.119	0.405
V_d/F‡（L）	8	5430	(3660, 8050)	8	5760	(4180, 7930)	0.94	(0.63, 1.42)	0.428	-
T_{max}§（hr）	8	2.50	(0.50, 7.00)	8	2.50	(1.00, 6.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	8	28.38	20.88	8	35.18	19.64	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値［ただし、V_d/F の場合、rMSE は総変動係数（%）の近似値］。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく

表 2.7.6.2.26-6 グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：ESRD 患者における HD 実施日（10 日目）と非実施日（9 日目）との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	HD 実施日（10日目）ESRD 患者			HD 非実施日（9日目）ESRD 患者			HD 実施日（10日目）ESRD 患者／HD 非実施日（9日目）ESRD 患者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	2.16	(1.69, 2.77)	8	1.89	(1.48, 2.42)	1.14	(1.08, 1.21)	0.057	0.291
C_{max}‡（μM）	8	0.154	(0.118, 0.200)	8	0.137	(0.105, 0.178)	1.12	(1.00, 1.26)	0.120	0.311
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	58.2	(43.7, 77.5)	8	46.9	(35.2, 62.4)	1.24	(1.17, 1.32)	0.064	0.338
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.0987	(0.0750, 0.130)	8	0.113	(0.0862, 0.149)	0.87	(0.71, 1.07)	0.215	0.328
CL/F‡（L/hr）	8	26.2	(20.5, 33.5)	8	29.9	(23.4, 38.3)	0.88	(0.83, 0.92)	0.057	0.291
V_d/F‡（L）	8	857	(641, 1150)	-	-	-	-	-	-	-
T_{max}§（hr）	8	5.00	(3.00, 5.00)	8	4.00	(3.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	8	23.04	6.34	-	-	-	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
検体採取は24時間採取のみ実施したため、ESRD 患者の HD 非実施日（9日目）の V_d/F 及び $t_{1/2}$は報告されていない

Confidential

表 2.7.6.2.26-7　グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：HD 非実施日（9 日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	HD 非実施日（9日目）ESRD 患者			対照健康被験者			HD 非実施日（9日目）ESRD 患者／対照健康被験者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	1.89	(1.48, 2.42)	8	2.19	(1.76, 2.72)	0.86	(0.65, 1.14)	0.057	0.291
C_{max}‡（μM）	8	0.137	(0.105, 0.178)	8	0.163	(0.129, 0.206)	0.84	(0.62, 1.13)	0.120	0.311
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	46.9	(35.2, 62.4)	8	60.9	(47.3, 78.5)	0.77	(0.56, 1.06)	0.064	0.338
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.113	(0.0862, 0.149)	8	0.117	(0.0915, 0.149)	0.97	(0.71, 1.32)	0.215	0.328
CL/F‡,¶（L/hr）	8	29.9	(23.4, 38.3)	8	25.9	(20.8, 32.2)	1.16	(0.88, 1.53)	0.057	0.291
V_d/F‡（L）	-	-	-	7††	901	(699, 1160)	-	-	-	-
T_{max}§（hr）	8	4.00	(3.00, 4.00)	8	4.00	(2.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	-	-	-	7††	25.02	19.08	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
†† 被験者 AN 0018では終末相が確定できず、$t_{1/2}$及び V_d/F を算出しなかった。
検体採取は24時間採取のみ実施したため、ESRD 患者の HD 非実施日（9日目）の V_d/F 及び $t_{1/2}$は報告されていない。

Confidential

表 2.7.6.2.26-8 グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：HD 実施日（10 日目）ESRD 患者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	HD 実施日（10日目）ESRD 患者			対照健康被験者			HD 実施日（10日目）ESRD 患者／対照健康被験者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	2.16	(1.69, 2.77)	8	2.19	(1.76, 2.72)	0.99	(0.75, 1.30)	0.057	0.291
C_{max}‡（μM）	8	0.154	(0.118, 0.200)	8	0.163	(0.129, 0.206)	0.94	(0.70, 1.27)	0.120	0.311
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	58.2	(43.7, 77.5)	8	60.9	(47.3, 78.5)	0.95	(0.69, 1.32)	0.064	0.338
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.0987	(0.0750, 0.130)	8	0.117	(0.0915, 0.149)	0.84	(0.62, 1.15)	0.215	0.328
CL/F‡,¶（L/hr）	8	26.2	(20.5, 33.5)	8	25.9	(20.8, 32.2)	1.01	(0.77, 1.34)	0.057	0.291
V_d/F‡（L）	8	857	(641, 1150)	7††	901	(699, 1160)	0.95	(0.70, 1.30)	0.315	-
T_{max}§（hr）	8	5.00	(3.00, 5.00)	8	4.00	(2.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	8	23.04	6.34	7††	25.02	19.08	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値［ただし V_d/F の場合、rMSE は総変動係数（%）の近似値］。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
†† 被験者 AN 0018では終末相が確定できず、$t_{1/2}$及び V_d/F を算出しなかった。
ESRD 患者の9日目では V_d/F が報告されていないため、ANCOVA 固定効果モデルによる rMSE のみを記載する。

Confidential

表 2.7.6.2.26-9 グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：重度腎機能障害者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	重度腎機能障害者			対照健康被験者			重度腎機能障害者／対照健康被験者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	1.88	(1.23, 2.86)	8	1.14	(0.843, 1.54)	1.65	(1.09, 2.49)	0.119	0.405
C_{max}‡（μM）	8	0.255	(0.152, 0.429)	8	0.154	(0.106, 0.224)	1.66	(0.99, 2.77)	0.253	0.505
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	23.3	(15.4, 35.2)	8	14.5	(10.7, 19.6)	1.60	(1.06, 2.42)	0.204	0.405
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.152	(0.0816, 0.281)	8	0.0961	(0.0610, 0.151)	1.58	(0.85, 2.92)	0.448	0.613
CL/F‡,¶（L/hr）	8	69.4	(45.6, 106)	8	114	(84.5, 155)	0.61	(0.40, 0.92)	0.119	0.405
V_d/F‡（L）	8	3490	(2320, 5260)	8	5760	(4180, 7930)	0.61	(0.39, 0.94)	0.428	-
T_{max}§（hr）	8	3.00	(0.50, 6.00)	8	2.50	(1.00, 6.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	8	36.30	30.53	8	35.18	19.64	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値［ただし V_d/F の場合、rMSE は総変動係数（%）の近似値］。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
ESRD 患者の9日目では V_d/F が報告されていないため、ANCOVA 固定効果モデルによる rMSE のみを記載する。

表 2.7.6.2.26-10　グラゾプレビル 100 mg 及びエルバスビル 50 mg を 10 日間反復経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータに関する統計的比較：重度腎機能障害者と対照健康被験者との比較（MK-5172-050 試験）

薬物動態パラメータ	重度腎機能障害者			対照健康被験者			重度腎機能障害者／対照健康被験者			
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	rMSE†	SD 合計†
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡（μM·hr）	8	4.07	(3.01, 5.52)	8	2.19	(1.76, 2.72)	1.86	(1.38, 2.51)	0.057	0.291
C_{max}‡（μM）	8	0.271	(0.196, 0.373)	8	0.163	(0.129, 0.206)	1.66	(1.21, 2.28)	0.120	0.311
$C_{24\ hr}$‡（nM）	8	126	(88.6, 179)	8	60.9	(47.3, 78.5)	2.07	(1.46, 2.93)	0.064	0.338
$C_{2\ hr}$‡（μM）	8	0.196	(0.140, 0.274)	8	0.117	(0.0915, 0.149)	1.68	(1.20, 2.34)	0.215	0.328
CL/F‡,¶（L/hr）	8	13.9	(10.3, 18.9)	8	25.9	(20.8, 32.2)	0.54	(0.40, 0.72)	0.057	0.291
V_d/F‡（L）	8	569	(420, 772)	7††	901	(699, 1160)	0.63	(0.45, 0.89)	0.315	-
T_{max}§（hr）	8	4.00	(4.00, 6.00)	8	4.00	(2.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖（hr）	8	28.97	18.26	7††	25.02	19.08	-	-	-	-

グラゾプレビル100 mg（100 mg 錠×1錠）及びエルバスビル50 mg［50 mg 錠×1錠、市販候補製剤2（PMF2）］を、いずれも1～10日目に1日1回経口投与。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値［ただし V_d/F の場合、rMSE は総変動係数（%）の近似値］。SD 合計値は、線形混合効果モデルによる残差の分散成分及び被験者の分散成分の和の平方根
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ CL/F 値は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく
†† 被験者 AN 0018では終末相が確定できず、$t_{1/2}$及び V_d/F は算出しなかった。
ESRD 患者の9日目では V_d/F が報告されていないため、ANCOVA 固定効果モデルによる rMSE のみを記載する。

Confidential

2.7.6.2.26.4　安全性の結果

本試験で、ESRD 患者及び重度腎機能障害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10日間経口投与した際の忍容性は概して良好であった。試験中に、重篤な有害事象、注目すべき事象、妊娠、有害事象に起因する中止、死亡は認められなかった。試験全体で被験者10例（41.7%）に合計17件の有害事象（軽度13件、中等度4件）が報告され、うち8件は治験責任医師により副作用と判定された。ESRD 患者8例中2例（25.0%）から、副作用3件（1例から口の錯感覚及び筋肉痛、1例から筋力低下）が報告された。重度腎機能障害者8例中3例（37.5%）から、副作用3件（2例から頭痛、1例から筋力低下）が報告された。対照健康被験者8例中1例（12.5%）から、副作用2件（口内乾燥及び頭痛）が報告された。有害事象（すべての有害事象又はその発現率）と被験者集団群との間に明らかな傾向は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.26.5　結論

1) グラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の血漿中薬物動態は、ESRD 患者では HD 実施日と HD 非実施日とで同様であった。透析では血漿からエルバスビルは除去されず（投与量の0%）、グラゾプレビルの除去はごくわずか（投与量の0.5%未満）であった。
2) グラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の血漿中薬物動態は、HD 非実施日の ESRD 患者と対照健康被験者とで同様であった。
3) グラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の血漿中薬物動態は、HD 実施日の ESRD 患者と対照健康被験者とで同様であった。
4) グラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回反復投与した際の血漿中曝露量は、重度腎機能障害者の方が対照健康被験者と比較して高く、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビルが約65%、エルバスビルが約86%高かった。
5) グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回10日間経口投与した際、HD 実施日の ESRD 患者及び重度腎機能障害者の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.27　非日本人健康高齢男女を対象としたエルバスビルの単回経口投与試験（MK-8742-004試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.5: 8742P004]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.27.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康高齢被験者及び非日本人健康若年男性被験者を対象としたエルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回経口投与試験／MK-8742-004

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年6月24日～2012年8月15日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

非日本人高齢男性被験者、非日本人高齢女性被験者及び非日本人若年男性被験者にエルバスビル100 mg 又はプラセボを単回経口投与した。

目的

【主要目的】

非日本人健康高齢被験者及び非日本人健康若年男性被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 非日本人健康高齢女性被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\,hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、非日本人健康高齢男性被験者のデータと比較する。
2) 非日本人健康高齢被験者にエルバスビルを単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\,hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、非日本人健康若年男性被験者のデータ（MK-8742-001試験のパート1を含む）と比較する。

仮説／推定

【主要仮説】

Confidential

非日本人健康高齢被験者及び非日本人健康若年男性被験者にエルバスビル100 mgを単回投与した場合、臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価に基づき、十分に安全で忍容性が良好であり、臨床試験の継続が可能である。

【副次仮説】

1) エルバスビル100 mgを単回投与した際の血漿中$AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康高齢女性被験者と非日本人健康高齢男性被験者で同程度である。すなわち、エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）は、(0.5, 2.0）の範囲内に含まれる。
2) エルバスビル100 mgを単回投与した際の血漿中$AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康高齢被験者と非日本人健康若年男性被験者で同程度である。すなわち、エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（高齢／若年）は、(0.5, 2.0）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康高齢被験者を対象としたエルバスビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための二重盲検、プラセボ対照、無作為化、単回投与試験であった。非日本人高齢男性被験者12例（パネルA)、非日本人高齢女性被験者12例（パネルB)、非日本人若年男性被験者6例（パネルC）にエルバスビルを投与し、各パネル2例にプラセボを投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.27-1]に示す。

表 2.7.6.2.27-1　治験薬の内容（MK-8742-004 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
プラセボ	該当せず	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

BMI が32 kg/m^2以下で、65歳以上80歳以下の非日本人健康高齢男女並びに18歳以上50歳以下の非日本人健康若年男性

評価基準

【薬物動態】

エルバスビル濃度を測定するために、各投与期間中、エルバスビル投与前、及び投与後120時間までの規定した時点で採血した。非日本人健康高齢被験者及び非日本人健康若年男性被験者にエ

Confidential

ルバスビルを単回投与した後、エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

エルバスビルの薬物動態パラメータに及ぼす性別及び年齢の影響を、本試験で得られた非日本人高齢被験者のエルバスビルの血漿中$AUC_{0-\infty}$、並びにパネル C 及び既存のデータ（MK-8742-001試験パート1）から得た非日本人若年男性被験者の血漿中 $AUC_{0-\infty}$を用いて評価した。$AUC_{0-\infty}$は対数変換し（自然対数尺度）、被験者（高齢男性、高齢女性、若年男性）を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルで解析した。高齢女性／高齢男性及び高齢／若年の比較では、最小二乗平均及び対応する95%信頼区間並びに差の最小二乗平均と対応する90%信頼区間を、ANOVA モデルから算出した。逆変換した結果（幾何平均及びその95%信頼区間と、幾何平均比及びその90%信頼区間）を報告した。

性別（高齢女性と高齢男性）：$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（高齢女性／高齢男性）の90%信頼区間を、ANOVA モデルから算出し、事前に設定した範囲（0.50, 2.00）と比較した。90%信頼区間がこれらの範囲内に入る場合、非日本人健康高齢女性被験者にエルバスビル100 mg を単回投与した際の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康高齢男性被験者で得られた血漿中 $AUC_{0-\infty}$と同程度であるという仮説が支持される。

年齢（高齢者と若年男性）：2群の薬物動態データを併合できるかどうか、以下の併合基準を用いて評価した。1）ANOVA モデルから求めた2群間の幾何平均比の90%信頼区間が事前に設定した範囲（0.50, 2.00）内に含まれている、2）2群間を比較した P 値が0.05より大きい。両基準とも満たされた場合、高齢男性群及び高齢女性群の薬物動態データを併合し、併合した高齢者群の薬物動態データを若年男性群（MK-8742-001試験パート1から得られた非日本人健康若年男性被験者の既存対照データを含む）と比較する。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（高齢者／若年男性）の90%信頼区間が事前に設定した範囲（0.50, 2.00）内に含まれた場合、非日本人健康高齢被験者にエルバスビル100 mg を単回経口投与した際の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康若年男性被験者で得られた血漿中$AUC_{0-\infty}$と同程度であるという仮説が支持される。併合基準が満たされなかった場合、非日本人高齢男性群及び非日本人高齢女性群のデータは併合することができないため、非日本人健康高齢男性群の薬物動態データのみを非日本人健康若年男性群と比較する。2群間の幾何平均比の90%信頼区間が事前に設定した範囲（0.50, 2.00）内に入る場合、非日本人健康高齢男性被験者にエルバスビル100 mg を単回経口投与した際の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は非日本人健康若年男性被験者で得られた血漿中 $AUC_{0-\infty}$と同程度であるという仮説が支持される。エルバスビルの血漿中 C_{max}及び $C_{24\ hr}$を、

Confidential

$AUC_{0-\infty}$に関して上述した方法と同様の方法で解析した。共分散分析（ANCOVA）モデルに連続共変量として BMI 又は体重を含めて別の探索的解析を実施し、非日本人高齢女性と非日本人高齢男性を比較した。その他の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、記述統計量を用いて要約した。

【安全性】

エルバスビルの安全性及び忍容性を、有害事象及び他の安全性測定値の臨床評価で評価した。各被験者の有害事象を一覧にし、処置別に記述的に要約した。

2.7.6.2.27.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.27-2]に示す。

表 2.7.6.2.27-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-004 試験）

組入数：合計 　高齢男性（年齢の範囲） 　高齢女性（年齢の範囲） 　若年男性（年齢の範囲）	36 14（65～78歳） 14（65～80歳） 8（22～45歳）
完了	35
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 高齢男性被験者1例が試験終了後評価のための来院を実施せず、経過観察不能となった。	

2.7.6.2.27.3　薬物動態の結果

非日本人健康高齢被験者にエルバスビル100 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.27-3]に示す。

エルバスビル100 mg を単回投与した際の非日本人健康高齢男性被験者に対する非日本人健康高齢女性被験者のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.67（1.12, 2.48）であった。90%信頼区間の上限は、事前に設定した範囲（0.50, 2.00）に入らなかった。C_{max}、$AUC_{0-24\ hr}$、及び $C_{24\ hr}$ も同様の結果が得られた。非日本人高齢女性被験者にエルバスビルを投与した際のエルバスビル曝露量は、非日本人高齢男性被験者と比較して高値（約70%）であった。

概して、エルバスビルの最高濃度は2～4時間後に認められ、T_{max} の中央値は非日本人高齢女性被験者の方がわずかに（30分）遅延した。$t_{1/2}$は15～32時間であり、パネル間で同様であった。

探索的解析として、エルバスビル100 mg を単回投与した際の非日本人健康高齢男性被験者に対する非日本人健康高齢女性被験者のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、体重で調整した場合は1.33（0.83, 2.14）であり、BMI で調整した場合は1.64（1.10, 2.45）であった。

Confidential

両解析とも90%信頼区間の上限は事前に設定した範囲（0.05, 2.00）に入らなかった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び$C_{24\ hr}$も同様の結果が得られた。エルバスビル投与によるエルバスビルの曝露量は、体重で調整した場合、非日本人高齢女性被験者の方が非日本人高齢男性被験者と比較して高値（約33%）であった。

表 2.7.6.2.27-3 非日本人健康高齢被験者にエルバスビル 100 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-004 試験）

薬物動態パラメータ	非日本人健康高齢女性			非日本人健康高齢男性			非日本人健康高齢女性／非日本人健康高齢男性		rMSE‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}\infty}$† (μM·hr)	12	6.00	(4.28, 8.42)	12	3.60	(2.57, 5.05)	1.67	(1.12, 2.48)	0.577
$C_{24\ hr}$† (nM)	12	81.2	(58.3, 113)	12	51.4	(36.9, 71.6)	1.58	(1.07, 2.33)	0.564
C_{max}† (nM)	12	316	(221, 450)	12	180	(126, 257)	1.75	(1.16, 2.66)	0.604
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	12	3.47	(2.45, 4.91)	12	2.09	(1.47, 2.95)	1.66	(1.11, 2.50)	0.588
T_{max}‖ (hr)	12	3.50	(2.99, 4.00)	12	3.02	(2.00, 4.01)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	12	22.05	9.95	12	21.20	20.84	-	-	-

非日本人健康高齢被験者に対するエルバスビル100 mg（10 mg カプセル剤×10）の単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR： 幾何平均比、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得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

2群間（高齢女性／高齢男性）の幾何平均比の90%信頼区間がいずれのパラメータについても事前に設定した範囲（0.5, 2.0）に含まれなかったため、高齢男性及び高齢女性のデータは併合せず、非日本人高齢男性の薬物動態データのみを非日本人若年男性及び既存の非日本人若年男性（MK-8742-001試験パート1）の併合データと比較した。非日本人健康高齢男性被験者及び非日本人健康若年男性被験者にエルバスビル100 mgを単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態に関する統計的比較を[表 2.7.6.2.27-4]に示す。

エルバスビル100 mgを単回投与した際の非日本人健康若年男性に対する非日本人健康高齢男性のエルバスビルの$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.02（0.69, 1.53）であった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び$C_{24\ hr}$も同様の結果が得られた。エルバスビルを投与した際のエルバスビル曝露量は、（90%信頼区間）が事前に設定した範囲（0.5, 2.0）内に含まれたため、非日本人高齢男性被験者と非日本人若年男性被験者で同程度であると判定した。

概して、エルバスビルの最高濃度は2～4時間後に認められ、T_{max}の中央値は非日本人若年男性被験者の方がわずかに（30分）遅延した。$t_{1/2}$は15～25時間であり、処置間で同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2.27-4 非日本人健康高齢男性被験者及び非日本人健康若年男性被験者（パネル C 及び既存の対照データ）にエルバスビル 100 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-004 試験）

薬物動態パラメータ	非日本人健康高齢男性			非日本人健康若年男性			非日本人健康高齢男性／非日本人健康若年男性		rMSE‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)	12	3.60	(2.57, 5.05)	12	3.51	(2.50, 4.93)	1.02	(0.69, 1.53)	0.577
$C_{24\,hr}$† (nM)	12	51.4	(36.9, 71.6)	12	52.8	(37.9, 73.5)	0.97	(0.66, 1.44)	0.564
C_{max}† (nM)	12	180	(126, 257)	12	199	(139, 283)	0.91	(0.60, 1.38)	0.604
$AUC_{0-24\,hr}$ (μM·hr)	12	2.09	(1.47, 2.95)	6*	2.52	(1.54, 4.11)	0.83	(0.50, 1.37)	0.588
T_{max}‖ (hr)	12	3.02	(2.00, 4.01)	12	3.50	(3.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	12	21.20	20.84	12	18.58	15.95	-	-	-

非日本人健康高齢男性及び非日本人健康若年男性に対するエルバスビル100 mg（10 mg カプセル剤×10）の単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
* 薬物動態パラメータの $AUC_{0-24\,hr}$ は、既存データに含めなかった

2.7.6.2.27.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康高齢被験者並びに非日本人健康若年男性にエルバスビル100 mg を単回投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、重篤な有害事象は報告されず、有害事象による中止例はなかった。死亡も報告されなかった。有害事象は、8例の被験者で10件報告された。そのうち、9件が治験薬投与中に発現した有害事象であり、すべて軽度であった。また、そのうち、4件が副作用と判定された（エルバスビル投与：便秘、腹部膨満及び筋肉痛、プラセボ投与：湿疹）。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.27.5　結論

1) 非日本人健康高齢女性被験者にエルバスビル100 mg を単回投与した際の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康高齢男性被験者と比較して約70%高かった。体重で調整した血漿中 $AUC_{0-\infty}$は非日本人健康高齢女性被験者の方が約33%高かったことから、観察された性別の影響の一因は体重によるものと説明できることが示唆された。
2) エルバスビル100 mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$は、非日本人健康高齢男性被験者と非日本人健康若年男性被験者で同程度であった。
3) 非日本人健康高齢被験者及び非日本人健康若年男性被験者にエルバスビル100 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.28　非日本人肝機能障害者を対象としたエルバスビルの単回経口投与試験（MK-8742-009試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.6: 8742P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.28.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人肝機能障害者を対象としたエルバスビルの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価する3パート、非盲検、単回投与試験／MK-8742-009

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）、[redacted]（米国）、[redacted]（米国）

治験期間

2013年3月8日～2014年8月26日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

空腹時にエルバスビル50 mg を単回経口投与した。

目的

【主要目的】

パート1：軽度肝機能障害者にエルバスビルを単回投与した際の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、年齢、性別及び体重が一致する対照健康被験者と比較する。

パート2：中等度肝機能障害者にエルバスビルを単回投与した際の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、年齢、性別及び体重が一致する対照健康被験者と比較する。

パート3：重度肝機能障害者にエルバスビルを単回投与した際の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（例：$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、年齢、性別及び体重が一致する対照健康被験者と比較する。

【副次目的】

パート1：軽度肝機能障害者及び健康被験者にエルバスビルを単回投与した際のエルバスビルの安全性及び忍容性を評価する。

パート2：中等度肝機能障害者及び健康被験者にエルバスビルを単回投与した際のエルバスビル

Confidential

の安全性及び忍容性を評価する。

パート3：重度肝機能障害者及び健康被験者にエルバスビルを単回投与した際のエルバスビルの安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1：単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比を軽度肝機能障害者と対照健康被験者で比較する。

パート2：単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比を中等度肝機能障害者と対照健康被験者で比較する。

パート3：単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比を重度肝機能障害者と対照健康被験者で比較する。

試験デザイン

本試験は、肝機能障害者の薬物動態を対照健康被験者と比較する非盲検、3パート、連続パネル、単回投与試験であった。肝機能障害者23例及び対照健康被験者8例を、4つの連続パネルに組み入れた。さらに、本試験のパート1及びパート2に肝機能障害者3例を誤って組み入れた。パネル1には軽度肝機能障害者8例を、パネル2には中等度肝機能障害者11例を組み入れ（うち3例はパネル1から再登録されていたため、交代させた。）、パネル3には重度肝機能障害者7例を、パネル4には年齢、性別及び体重がすべての肝機能障害者の平均と一致する対照健康被験者8例を組み入れた。各被験者には、空腹時にエルバスビル50 mg を単回経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.28-1]に示す。

表 2.7.6.2.28-1　　治験薬の内容（MK-8742-009 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	10 mg	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上40 kg/m^{2}以下で、18歳以上75歳以下の非日本人肝機能障害者男性及び女性、又は被験者背景が非日本人肝機能障害者と一致する［BMI±20%、年齢（±15歳）］非日本人健康男性及び女性

Confidential

評価基準

【薬物動態】

薬物動態の評価項目は、エルバスビルを単回経口投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$ とした。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

最初の計画では、各肝機能障害者を対照健康被験者と比較する、別の解析を予定していた。肝機能障害者及び対照健康被験者にエルバスビル50 mg を単回投与した際のエルバスビルの各 $AUC_{0-\infty}$値を自然対数変換し、共分散分析（ANCOVA）モデルで評価した。ANCOVA モデルには、分類因子として集団（肝機能障害者及び対照健康被験者）、分類共変量として性別、連続共変量として年齢及び体重、並びに集団と共変量との交互作用を含めた。しかしながら、共変量及び集団と共変量との交互作用は、有意水準0.05で統計的に有意ではなかったため、最終モデルから外した。集団（軽度、中等度、又は重度の肝機能障害者あるいは対照健康被験者）をモデルの唯一の固定効果としてデータを再度解析した。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（肝機能障害者／対照健康被験者）（90%信頼区間）を、上記モデルから算出した。

各肝機能障害者及び対照健康被験者におけるエルバスビルの血漿中 $AUC_{0-\infty}$とベースラインのビリルビン、アルブミン及び国際標準比（INR）濃度とのプロットを示した。

【安全性】

安全性及び忍容性を、病歴、身体所見、バイタルサイン、 ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）などの臨床評価により評価した。これらのデータは、本試験期間中、規定の時点で収集した。有害事象（臨床症状、あれば臨床検査値）の発現例数を記述的に要約し、被験者集団別に一覧にした。パネル2に再登録したパネル1の患者3例の安全性データを、パネル2に関する安全性解析及び報告に含めた。

副作用を、被験者集団別に記述的に要約した。

要約統計量［被験者数（N）、算術平均（AM）及び標準偏差（SD）］を、AST、ALT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）について被験者集団別に示した。要約統計量は、ベースライン値及びベースラインからの倍率変化に関して報告した。各肝機能障害者及び背景が一致する対照健康被験者のバイタルサイン、ECG パラメータ値、選択した安全性臨床検査パラメータ値の変化（又は変化率）に関して要約統計量及び経時プロットを示した。

Confidential

2.7.6.2.28.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.28-2]に示す。

表 2.7.6.2.28-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-009 試験）

	パネル1（軽度）	パネル2（中等度）
組入数：合計	8	11
男性（年齢の範囲）	8（39～66歳）	10（42～68歳）
女性（年齢の範囲）	0	1（52歳）
完了：	8	10
中止：合計	0	1
有害事象	0	1†
その他	0	0
† 患者1例は、アルコール離脱症候群の重篤な有害事象のために本試験を中止した。		
	パネル3（重度）	パネル4（健康）
組入数：合計	7	8
男性（年齢の範囲）	3（52～60歳）	6（46～62歳）
女性（年齢の範囲）	4（48～62歳）	2（46～69歳）
完了：	7	8
中止：合計	0	0
有害事象	0	0
その他	0	0

2.7.6.2.28.3　薬物動態の結果

軽度、中等度及び重度の肝機能障害者並びに対照健康被験者にエルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）の統計的比較を[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

対照健康被験者と比較した肝機能障害者のエルバスビルの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では0.61（0.34, 1.08）、中等度肝機能障害者では0.72（0.40, 1.31）、重度肝機能障害者では0.88（0.48, 1.61）で、エルバスビルの$AUC_{0-24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では0.60（0.34, 1.05）、中等度肝機能障害者では0.64（0.35, 1.14）、重度肝機能障害者では0.63（0.35, 1.13）であった。また、対照健康被験者と比較した肝機能障害者のエルバスビルのC_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では0.58（0.32, 1.05）、中等度肝機能障害者では0.69（0.38, 1.24）、重度肝機能障害者では0.58（0.32, 1.08）で、エルバスビルの$C_{24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、軽度肝機能障害者では0.61（0.34, 1.08）、中等度肝機能障害者では0.69（0.38, 1.25）、重度肝機能障害者では0.78（0.43, 1.43）であった。エルバスビル投与後に観察されたT_{max}の中央値は3.50～4.00時間であり、各重症度の肝機能障害者と対照健康被験者では同程度であった。観察された$t_{1/2}$の平均値は、軽度及び中等度の肝機能障害者で、それぞれ24.80時間及び25.39時間であり、対照健康被験者（20.74時間）と同程度であったが、重度肝機能障害者

Confidential

では、33.72時間であった。

表 2.7.6.2.28-3 肝機能障害患者及び対照健康被験者にエルバスビル 50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-009 試験）

エルバスビルの薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害者			中等度肝機能障害者			重度肝機能障害者			対照健康被験者		
	N	GM	95%CI	N‡	GM	95%CI	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)	8	1.56	(0.95, 2.57)	7	1.86	(1.10, 3.16)	7	2.28	(1.34, 3.87)	8	2.58	(1.58, 4.24)
$AUC_{0-24\ hr}$† (μM·hr)	8	0.87	(0.54, 1.41)	7	0.92	(0.55, 1.55)	7	0.92	(0.55, 1.54)	8	1.45	(0.90, 2.35)
C_{max}† (nM)	8	70.1	(42.3, 116)	8	83.0	(50.1, 137)	7	70.7	(41.3, 121)	8	121	(73.1, 200)
$C_{24\ hr}$† (nM)	8	22.9	(14.0, 37.5)	7	25.9	(15.3, 43.9)	7	29.6	(17.4, 50.1)	8	37.7	(23.0, 61.7)
T_{max}§ (hr)	8	3.50	(2.00, 6.00)	8	3.50	(2.00, 4.00)	7	4.00	(3.00, 4.00)	8	3.50	(2.00, 4.00)
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	24.80	21.65	7	25.39	34.24	7	33.72	20.82	8	20.74	12.64

エルバスビルの薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害者／対照健康被験者		中等度肝機能障害者／対照健康被験者		重度肝機能障害者／対照健康被験者		rMSE¶
	GMR	90%CI	GMR	90%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)	0.61	(0.34, 1.08)	0.72	(0.40, 1.31)	0.88	(0.48, 1.61)	0.681
$AUC_{0-24\ hr}$† (μM·hr)	0.60	(0.34, 1.05)	0.64	(0.35, 1.14)	0.63	(0.35, 1.13)	0.661
C_{max}† (nM)	0.58	(0.32, 1.05)	0.69	(0.38, 1.24)	0.58	(0.32, 1.08)	0.695
$C_{24\ hr}$† (nM)	0.61	(0.34, 1.08)	0.69	(0.38, 1.25)	0.78	(0.43, 1.43)	0.678

軽度肝機能障害者：本試験のパネル1に登録した Child Pugh 分類スコアが5～6
中等度肝機能障害者：本試験のパネル2に登録した Child Pugh 分類スコアが7～9
重度肝機能障害者：本試験のパネル3に登録した Child Pugh 分類スコアが10～15
対照健康被験者：本試験のパネル4に登録した健康被験者で、年齢、性別及び体重がすべての肝機能障害者（パネル1、2、3）の平均と一致する被験者
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR： 幾何平均比、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得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ パネル2に再登録した患者3例は本解析には含めなかった。患者1例は12時間採血前に中止した（アルコール離脱症候群の重篤な有害事象のため）。したがって、本患者は C_{max} 及び T_{max} のデータのみを本解析に含めた
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ rMSE : 線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値

2.7.6.2.28.4　安全性の結果

肝機能障害者及び対照健康被験者にエルバスビルを単回投与した際の忍容性は概して良好であった。肝機能障害者及び健康被験者4例（11.8%）に合計5件の有害事象が報告され（軽度肝機能障害者に1件及び中等度肝機能障害者に4件）、そのうち1件の有害事象（頭痛）は副作用と判定された。中等度肝機能障害者1例がアルコール離脱症候群の重篤な有害事象のために本試験を中止したが、本事象は治験薬との因果関係はないと判定された。本患者は、臨床検査値の有害事象（電解質失調）も発現した。その他の有害事象はすべて軽度であり、本試験の完了までに回復した。その他に、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき事象、死亡は報告されなかった。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータ値に治験薬投与との関連が示唆される一貫

Confidential

した変動はみられなかった。

2.7.6.2.28.5　結論

1) 肝機能障害者にエルバスビル50 mg を単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ は、対照健康被験者と比較して低かった。ただし、被験者間のばらつきが大きいため、本試験の結果だけで肝機能障害による影響の大きさを正確に予測することはできない。
2) 軽度、中等度及び重度の肝機能障害者並びに対照健康被験者にエルバスビル50 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.29　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとリトナビルの薬物相互作用試験（MK-5172-006試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: 5172P006]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.29.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたリトナビルがグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／MK-5172-006

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（ベルギー）

治験期間

2011年5月12日～2011年8月9日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、グラゾプレビル200 mg を単回経口投与した。第2期では、リトナビル100 mg を1日2回21日間反復経口投与した。15日目の朝のリトナビル投与時に、グラゾプレビル200 mg を同時に単回経口投与した。第1期のグラゾプレビルの最終投与と第2期のリトナビルの初回投与の間には、少なくとも8日間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

1) 強力な CYP3A4阻害薬であるリトナビルの反復投与がグラゾプレビル200 mg の単回経口投与の薬物動態（例：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。
2) グラゾプレビル200 mg の単回経口投与とリトナビル100 mg 1日2回の反復経口投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

1) リトナビル100 mg 1日2回の反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与の併用によって、グラゾプレビルの薬物動態に意味のある変化は生じない［グラゾプレビルの真の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（グラゾプレビル+リトナビル併用／グラゾプレビル単独）が2.00未満］。

Confidential

2)　臨床症状と臨床検査値の有害事象の評価に基づき、リトナビルの1日2回反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与との併用は、概して安全であり忍容性も良好である。

試験デザイン

本試験は、リトナビルと併用した際のグラゾプレビルの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検、投与順固定試験であった。本試験には健康男性被験者10例を組み入れた。第1期では、グラゾプレビル200 mg を第1日に単回経口投与した。第2期では、リトナビル100 mg を1日2回21日間反復経口投与した。15日目の朝のリトナビル投与時に、グラゾプレビル200 mg を同時に単回経口投与した。第1期のグラゾプレビルの最終投与と第2期のリトナビルの初回投与の間には、少なくとも8日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.29-1]に示す。

表 2.7.6.2.29-1　治験薬の内容（MK-5172-006 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	OCT
[redacted]	100 mg	該当せず	錠剤
† [redacted]（リトナビル）100 mg 錠（ロット番号[redacted]、[redacted]年[redacted]月、[redacted]）は治験責任医師が供給した。 OCT：経口圧縮錠			

診断／選択基準

BMI が32 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビルの血漿中濃度を測定するため、第1期の1日目のグラゾプレビル200 mg の投与前及び投与後96時間までの規定した時点、並びに第2期の15日目のリトナビル100 mg1日2回の反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の併用後168時間までの規定した時点で血液検体を採取した。グラゾプレビルの薬物動態パラメータとして、各処置の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。

Confidential

有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

主要解析：

グラゾプレビルとリトナビルの併用投与時のグラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$をグラゾプレビル単独投与時の $AUC_{0-\infty}$と比較することによって、主要仮説を検討した。$AUC_{0-\infty}$の各測定値を自然対数変換した後、この投与順固定デザインに適した線形混合効果モデルを用いて評価した。本モデルでは、処置を固定効果とし、被験者を変量効果とした。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。真の平均値の差（グラゾプレビル＋リトナビル併用－グラゾプレビル単独）の両側90%信頼区間を上記モデルから求めた。これらの信頼限界を逆変換して $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（グラゾプレビル＋リトナビル併用／グラゾプレビル単独）の90%信頼区間を算出した。各処置の $AUC_{0-\infty}$の GM についても、上記モデルで求めた最小二乗（LS）平均の95%信頼区間を逆変換することによって95%信頼区間を算出した。

$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間上限が2.00を下回れば、「リトナビル100 mg1日2回の反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与の併用によって、グラゾプレビルの薬物動態に意味のある変化は生じない」とする主要仮説が支持されるとした。グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ も $AUC_{0-\infty}$と同様に解析を行った。

【安全性】

有害事象発現例数を記述的に要約し、処置別に一覧にした。また、副作用の発現例数を処置別に記述的に要約した。臨床検査による安全性評価、ECG 及びバイタルサインの各測定値に意味のある変化は認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.29.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.29-2]に示す。

表 2.7.6.2.29-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-006 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10 10（24～44歳） 該当なし
完了	10
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0

Confidential

2.7.6.2.29.3　薬物動態の結果

リトナビル100 mg1日2回の反復経口投与の併用又は非併用下でグラゾプレビル200 mgを単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.29-3]に示す。グラゾプレビル単独に対するグラゾプレビル＋リトナビル併用の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は2.03（1.60, 2.56）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間上限が事前に規定した上限2.00を上回ったため、「リトナビル100 mg1日2回の反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与の併用によって、グラゾプレビルの薬物動態に意味のある変化は生じない」とする主要仮説は支持されなかった。グラゾプレビル単独に対するグラゾプレビル＋リトナビル併用の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.91（1.31, 2.79）、1.15（0.60, 2.18）及び1.88（1.65, 2.14）であった。グラゾプレビル＋リトナビル併用及びグラゾプレビル単独の T_{max} の中央値（最小値, 最大値）は、それぞれ4.00時間（1.50, 6.00）及び4.00時間（1.00, 6.00）で同程度であった。$t_{1/2}$は、グラゾプレビル単独よりもグラゾプレビルとリトナビルの併用投与により延長した。グラゾプレビル＋リトナビル併用及びグラゾプレビル単独の $t_{1/2}$の幾何平均及び幾何平均比に基づく変動係数は、それぞれ42.02時間（21.24%）及び29.78時間（24.53%）であった。

表 2.7.6.2.29-3 非日本人健康被験者にリトナビル 100 mg1 日 2 回の 15 日間反復経口投与の併用又は非併用下でグラゾプレビル 200 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-006 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			グラゾプレビル＋リトナビル			グラゾプレビル＋リトナビル／グラゾプレビル		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	10	1.50	(1.03, 2.19)	10	3.05	(2.09, 4.44)	2.03	(1.60, 2.56)	0.286
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	10	1.02	(0.656, 1.57)	10	1.94	(1.25, 3.00)	1.91	(1.31, 2.79)	0.461
C_{max}‡ (μM)	10	0.202	(0.115, 0.355)	10	0.232	(0.132, 0.407)	1.15	(0.60, 2.18)	0.782
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	10.7	(7.15, 15.8)	10	20.0	(13.4, 29.8)	1.88	(1.65, 2.14)	0.157
T_{max}§ (hr)	10	4.00	(1.00, 6.00)	10	4.00	(1.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	29.78	(24.53)	10	42.02	(21.24)	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル 200 mg を第1日に単回経口投与
グラゾプレビル＋リトナビル：リトナビル100 mg 1日2回21日間投与し、グラゾプレビル 200 mg の単回経口投与を15日目に併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は、元の尺度での被験者内 CV（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.29.4　安全性の結果

非日本人健康男性被験者にリトナビル100 mg の1日2回反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与を併用した際の忍容性は、概して良好であった。治験期間中には、重篤な有害事

Confidential

象、注目すべき事象、有害事象による被験者の中止及び死亡は報告されなかった。投与後に8例に合計41件の有害事象が報告された。治験開始前に4例に合計4件の有害事象が報告された。投与後の有害事象41件のうち34件が治験責任医師により副作用と判定された（グラゾプレビル単独投与後に4件、リトナビル単独投与後に14件、グラゾプレビル+リトナビル併用投与後に16件）。2例に重度の有害事象が報告された（グラゾプレビル+リトナビル併用投与後）。そのうち1例が腹痛と下痢、1例が失神であり、いずれも治験責任医師により副作用と判定された。それ以外の有害事象は軽度から中等度と判定され、治験終了時にはおおむね回復していた。最も多く認められた副作用は、6例の被験者に発現した頭痛及び4例の被験者に発現した疲労であった。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.29.5　結論

1) リトナビル100 mg の1日2回反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与の併用により、グラゾプレビルの $AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加するのに対し、C_{max} には大きな変化はみられなかった。
2) 非日本人健康男性被験者に対してリトナビル100 mg1日2回の反復経口投与とグラゾプレビル200 mg の単回経口投与を併用した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.30　非日本人健康被験者を対象とした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又はラルテグラビルの薬物相互作用試験（MK-5172-026試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.2: 5172P026]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.30.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの反復投与と逆転写酵素阻害剤の反復投与並びにグラゾプレビルの反復投与とHIVインテグラーゼ阻害剤の反復投与の双方向の薬物相互作用を評価する試験／MK-5172-026

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年11月1日～2012年12月27日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：

第1期では、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日間反復投与した。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た。第3期では、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間併用反復投与した。

パート2：

第1期では、ラルテグラビル400 mg を1日2回4日間反復投与し、最終投与は4日目の朝とした。第2期では、グラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復投与した。第3期では、ラルテグラビル400 mg を1日2回とグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間併用反復投与し、ラルテグラビルの最終投与は7日目の朝とした。

目的

【主要目的】

パート1：グラゾプレビルの反復経口投与がテノホビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響及びテノホビルの反復経口投与がグラゾプレビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max}）に及ぼす影響を評価する。

パート2：グラゾプレビルの反復経口投与がラルテグラビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響及びラルテグラビルの反復経口投与がグラゾプレビルの

Confidential

定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1：グラゾプレビル単独反復投与、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独反復投与及び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の併用反復投与の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：グラゾプレビル単独反復投与、ラルテグラビル単独反復投与及びグラゾプレビルとラルテグラビルの併用反復投与の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1：

主要仮説1：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を併用反復投与した後のグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、グラゾプレビル単独反復投与後と同程度である。すなわち、グラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル+テノホビル併用／グラゾプレビル単独）は（0.50, 2.00）の範囲内である。

主要仮説2：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を併用反復投与した後のテノホビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独反復投与後と同程度である。すなわち、テノホビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（テノホビル+グラゾプレビル併用／テノホビル単独）は（0.70, 1.43）の範囲内である。

パート2：

主要仮説1：グラゾプレビルとラルテグラビルを併用反復投与した後のグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、グラゾプレビル単独反復投与後と同程度である。すなわち、グラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（グラゾプレビル+ラルテグラビル併用／グラゾプレビル単独）は（0.50, 2.00）の範囲内である。

主要仮説2：グラゾプレビルとラルテグラビルを併用反復投与した後のラルテグラビルの$C_{12\ hr}$は、ラルテグラビル単独反復投与後と同程度である。すなわち、ラルテグラビルの$C_{12\ hr}$の幾何平均比（ラルテグラビル+グラゾプレビル併用／ラルテグラビル単独）は（0.50, 2.00）の範囲内である。

試験デザイン

本試験は2パートで構成され、各パートとも、非日本人健康被験者12例（計24例）を対象とした非盲検、3期、投与順固定試験である。パート1では、グラゾプレビルとテノホビルの双方向の薬物相互作用を検討した。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相互作用を検討した。各パートとも、第1期及び第2期には単独で、第3期には併用で治験薬を反復投与した。第1期と第2期の間には少なくとも5日間の休薬期間を設けたが、第2期と第3期の間には設けなかった（第3期の初回投与は、第2期の最後の薬物動態評価用検体の採取日に行った）。各期の最終投与

Confidential

後の薬物動態を検討し、グラゾプレビルとテノホビル（パート1）及びグラゾプレビルとラルテグラビル（パート2）の薬物相互作用を評価した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.30-1]に示す。

表 2.7.6.2.30-1　　治験薬の内容（MK-5172-026 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル†	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩‡	300 mg	[redacted]	錠剤	NA
ラルテグラビル§	400 mg	[redacted]	錠剤	NA

† グラゾプレビル（Merck & Co., Inc.向けに製造されている製品）、ロット番号は[redacted]、CoA 番号は[redacted]であった。
‡ 試験用のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（[redacted]）（[redacted]製品）は、治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月であった。
§ 試験用のラルテグラビル（[redacted]）[[redacted]製品］は、治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

パート1

血漿中テノホビル濃度測定用の血液検体を、第1期の7日目及び第3期の10日目のテノホビルの投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。血漿中グラゾプレビル濃度測定用の血液検体を、第2期の7日目のグラゾプレビルの投与前及び投与後24時間までの規定した時点、並びに第3期の10日目の投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。テノホビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）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日間投与した後、及び第3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回とグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間併用投与した後に算出した。グラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max}、第3期のみ $t_{1/2}$も算出）は、第2期にグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間投与した後、及び第3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回とグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間併用投与した後に算出した。

テノホビル（第1期及び第3期）及びグラゾプレビル（第2期及び第3期）が定常状態に到達しているかを評価するため、各期を通じて投与前に採血を行った。

さらに、テノホビル及びグラゾプレビルの蛋白結合測定用に血漿検体を採取し保存したが、分

Confidential

析は行わなかった。

パート2

血漿中ラルテグラビル濃度測定用の血液検体を、第1期4日目及び第3期7日目のラルテグラビルの投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。血漿中グラゾプレビル濃度測定用の血液検体を、第2期7日目のグラゾプレビルの投与前及び投与後24時間までの規定した時点、並びに第3期7日目の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。ラルテグラビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）は、第1期にラルテグラビル400 mgを1日2回4日間投与した後、及び第3期にラルテグラビル400 mgを1日2回とグラゾプレビル 200 mgを1日1回7日間併用投与した後に算出した。グラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}、第3期のみ$t_{1/2}$も算出）は、第2期にグラゾプレビル 200 mgを1日1回7日間投与した後、及び第3期にラルテグラビル400 mgを1日2回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回7日間併用投与した後に算出した。

ラルテグラビル（第1期及び第3期）及びグラゾプレビル（第2期及び第3期）が定常状態に到達しているかを評価するため、各期を通じて投与前に採血を行った。

さらに、尿中ラルテグラビル濃度測定用の尿検体（第1期及び第3期の最終投与日の投与前から投与後24時間まで採取）並びにラルテグラビル及びグラゾプレビルの蛋白結合測定用の血漿検体を採取し保存したが、これらの尿検体及び血漿検体の分析は行わなかった。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

以下に記載する薬物動態パラメータを、この投与順固定デザインに適した処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。

パート1

<u>グラゾプレビル+テノホビル併用／グラゾプレビル単独</u>：第2期及び第3期のデータのみを本モデルで解析した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の対数尺度上の差の最小二乗平均について90%信頼区間を算出した。この対数尺度上の90%信頼区間を逆変換することによって$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（グラゾプレビル+テノホビル併用／グラゾプレビル単独）の90%信頼区間を求めた。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内であれば、「テノホビルとグラゾプレビルを併用反復投与した後のグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、グラゾプレビル単独反復投与後と同程度である」とする仮説が支持されるとした。C_{max}及び$C_{24\ hr}$は自然対数変換した後、同じモデルで解析し、幾何平均比の点推定値及び90%信頼区間を求めた。その他の薬物動態パラメータ（T_{max}、第3期のみ$t_{1/2}$も算出）は

Confidential

記述統計量を用いて要約した。

テノホビル+グラゾプレビル併用／テノホビル単独：第1期及び第3期のデータのみを本モデルで解析した。グラゾプレビルの薬物動態と同様の解析方法を用いた。ただし、テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（テノホビル+グラゾプレビル併用／テノホビル単独）には、（0.7, 1.43）を基準範囲として用いた。その他の薬物動態パラメータ（T_{max} 及び $t_{1/2}$）は記述統計量を用いて要約した。

グラゾプレビル及びテノホビルの血漿中濃度が定常状態に到達するまでの時間は、第1期（テノホビル単独）及び第2期（グラゾプレビル単独）の7日間並びに第3期（テノホビル+グラゾプレビル併用）の10日間の反復投与期間に C_{τ} の線形傾向を評価することにより評価した。トラフ濃度の各測定値を自然対数変換した後、時間（投与間隔単位）を反復（カテゴリカル）測定値とする反復測定分散分析（ANOVA）により評価した。トラフ値を測定したすべての時点を本モデルで解析した。線形対比を用いて連続した測定時点の範囲における線形傾向を逐次的に検定することによって、定常状態に到達しているかを判定した。

パート2

グラゾプレビル+ラルテグラビル併用／グラゾプレビル単独：第2期及び第3期のデータのみを本モデルで解析した。主要仮説は、パート1に記載した方法を用いて評価した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（グラゾプレビル+ラルテグラビル併用／グラゾプレビル単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内であれば、「ラルテグラビルとグラゾプレビルを併用反復投与した後のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独反復投与後と同程度である」とする仮説が支持されるとした。C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を同様の方法で解析した。その他の薬物動態パラメータ（T_{max}、第3期のみ $t_{1/2}$ も算出）は記述統計量を用いて要約した。

ラルテグラビル+グラゾプレビル併用／ラルテグラビル単独：第1期及び第3期のデータのみを本モデルで解析した。グラゾプレビルの反復経口投与がラルテグラビルの定常状態の薬物動態に及ぼす影響をグラゾプレビルと同様の方法で評価したが、指標とする主要パラメータはラルテグラビルの $C_{12\ hr}$ とした。ラルテグラビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 及び C_{max} を同様の方法で解析した。その他の薬物動態パラメータ（T_{max} 及び $t_{1/2}$）は記述統計量を用いて要約した。

グラゾプレビル及びラルテグラビルの血漿中濃度が定常状態に到達するまでの時間は、第1期（ラルテグラビル単独）の4日間並びに第2期（グラゾプレビル単独）及び第3期（ラルテグラビル＋グラゾプレビル併用）の7日間の反復投与期間に、パート1と同様の方法で推定した。

2.7.6.2.30.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.30-2]～[表 2.7.6.2.30-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.30-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-026 試験）
（パート 1）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	12 9（22～50歳） 3（26～40歳）
完了	12
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

表 2.7.6.2.30-3　被験者の内訳及び背景（MK-5172-026 試験）
（パート 2）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	12 7（21～47歳） 5（27～51歳）
完了	11
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 1例が尿中薬物検査で陽性と確認されたために第1期に中止となった。	

2.7.6.2.30.3　薬物動態の結果

パート1

非日本人健康被験者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、グラゾプレビル200 mg を1日1回併用反復投与した際、及びグラゾプレビル200 mg を1日1回単独反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.30-4]に示す。

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（グラゾプレビル+テノホビル併用／グラゾプレビル単独）は0.86（0.65, 1.12）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.78（0.51, 1.18）、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.89（0.78, 1.01）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した（0.50, 2.00）の範囲内であったため、グラゾプレビル単独反復投与後のグラゾプレビルの曝露量はグラゾプレビル+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用反復投与後と同程度であるとする仮説が支持された。グラゾプレビルの T_{max} にはテノホビル併用による影響は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.30-4 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg を 1 日 1 回とグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 10 日間併用投与（第 3 期）及びグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 7 日間単独投与（第 2 期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル（第2期）			グラゾプレビル+テノホビル（第3期）			グラゾプレビル+テノホビル／グラゾプレビル		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV‡
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (μM·hr)	12	2.07	(1.45, 2.96)	12	1.77	(1.26, 2.49)	0.86	(0.65, 1.12)	36.895
C_{max}† (μM)	12	0.447	(0.267, 0.747)	12	0.348	(0.202, 0.599)	0.78	(0.51, 1.18)	56.689
$C_{24\ hr}$† (nM)	12	15.1	(11.5, 19.8)	12	13.4	(9.95, 18.1)	0.89	(0.78, 1.01)	17.277
T_{max}‖ (hr)	12	3.00	(2.00, 6.00)	12	3.51	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	-	-	-	12	26.85	33.80	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠×2）を1日1回7日間経口投与（1～7日目）
テノホビル+グラゾプレビル：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg（300 mg 錠×1）1日1回とグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠×2）1日1回を10日間併用経口投与（1～10日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV＝100*Sqrt[(σ_C^2 +σ_B^2-2*σ_{CB})/2]。σ_C^2及び σ_B^2は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{CB}はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

非日本人健康被験者にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg1日1回とグラゾプレビル200 mg1日1回を併用投与した際、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg1日1回を単独投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.30-5]に示す。

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（テノホビル＋グラゾプレビル併用／テノホビル単独）は1.18（1.09, 1.28）、C_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）は1.14（1.04, 1.25）、$C_{24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.24（1.10, 1.39）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した（0.70, 1.43）の範囲内であったため、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独反復投与後のテノホビルの曝露量はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ＋ グラゾプレビル併用反復投与後と同程度であるとする仮説が支持された。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg1日1回とグラゾプレビル200 mg1日1回を併用反復投与した際の T_{max} の中央値1.01時間は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg1日1回を単独投与した際の0.77時間と比較してごくわずかに延長しただけであった（範囲がそれぞれ0.50～1.50時間及び0.52～2.01時間であったことからも確認できる）。テノホビルの $t_{1/2}$の幾何平均は両処置群でほぼ一致し、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg1日1回とグラゾプレビル200 mg 1日1回の併用投与後が21.13時間、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg 単独投与後が19.75時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.30-5 テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回とグラゾプレビル 200 mg1 日 1 回を 10 日間併用投与（第 3 期）及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg1 日 1 回を 7 日間単独投与（第 1 期）した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026 試験）

薬物動態パラメータ	テノホビル（第1期）			テノホビル＋グラゾプレビル（第3期）			テノホビル＋グラゾプレビル／テノホビル		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV‡
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$† (ng·hr/mL)	12	2020	(1750, 2330)	12	2380	(2000, 2840)	1.18	(1.09, 1.28)	11.438
C_{max}† (ng/mL)	12	257	(223, 296)	12	293	(246, 348)	1.14	(1.04, 1.25)	13.029
$C_{24\,hr}$† (ng/mL)	12	43.1	(36.6, 50.6)	12	53.4	(45.0, 63.3)	1.24	(1.10, 1.39)	15.907
T_{max}‖ (hr)	12	0.77	(0.50, 1.50)	12	1.01	(0.52, 2.01)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	12	19.75	18.90	12	21.13	17.95	-	-	-

テノホビル：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg（300 mg 錠×1）を1日1回7日間経口投与
テノホビル +グラゾプレビル：テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg（300 mg 錠 ×1）1日1回とグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠 ×2）1日1回を10日間併用経口投与（1～10日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma_C^2 + \sigma_A^2 - 2*\sigma_{CA}$)/2]、$\sigma_C^2$及び σ_A^2は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{CA}はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

<u>パート2</u>

非日本人健康被験者にラルテグラビル400 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際、及びグラゾプレビル 200 mg 1日1回を単独投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.30-6]に示す。

$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ラルテグラビル +グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）は0.89（0.72, 1.09）、C_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）は0.85（0.62, 1.16）、$C_{24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は0.90（0.82, 0.99）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した（0.50, 2.00）の範囲内であったため、グラゾプレビル単独投与後のグラゾプレビルの曝露量はラルテグラビル+グラゾプレビル併用投与後と同程度であるとする仮説が支持された。グラゾプレビルの T_{max} の中央値は、ラルテグラビル400 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg1日1回の併用投与後もグラゾプレビル 200 mg 1日1回の単独投与後とほとんど変わらなかった。グラゾプレビルの $t_{1/2}$の幾何平均18.94時間は、これまでの試験で観察されたグラゾプレビルの $t_{1/2}$の変動範囲内であった。

Confidential

表 2.7.6.2.30-6 ラルテグラビル400 mg1日2回とグラゾプレビル 200 mg1日1回を7日間併用投与（第3期）及びグラゾプレビル 200 mg1日1回を7日間単独投与（第2期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル（第2期）			ラルテグラビル＋グラゾプレビル（第3期）			ラルテグラビル＋グラゾプレビル／グラゾプレビル		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV‡
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$† (μM·hr)	11	2.78	(1.71, 4.52)	11	2.46	(1.55, 3.92)	0.89	(0.72, 1.09)	26.418
C_{max}† (μM)	11	0.653	(0.334, 1.28)	11	0.555	(0.313, 0.984)	0.85	(0.62, 1.16)	40.450
$C_{24\,hr}$† (nM)	11	17.8	(12.9, 24.5)	11	16.1	(11.6, 22.2)	0.90	(0.82, 0.99)	12.310
T_{max}‖ (hr)	11	3.00	(1.51, 4.02)	11	3.01	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	-	-	-	11	18.94	10.69	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠 ×2）1日1回を7日間経口投与
ラルテグラビル ＋ グラゾプレビル：ラルテグラビル400 mg（400 mg 錠 ×1）1日2回とグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠 ×2）1日1回の経口投与を7日間併用し、7日目の朝にラルテグラビルを最終投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV =100*Sqrt[($\sigma_E^2 + \sigma_B^2$ - 2*σ_{EB})/2]、σ_E^2及びσ_B^2は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{EB}はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

非日本人健康被験者にラルテグラビル400 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際、及びラルテグラビル400 mg 1日2回を単独投与した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.30-7]に示す。$AUC_{0\text{-}12\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）（ラルテグラビル＋グラゾプレビル併用／ラルテグラビル単独）は1.43（0.89, 2.30）、C_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）は1.46（0.78, 2.73）、$C_{12\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.47（1.085, 1.998）であった。$C_{12\,hr}$の幾何平均比の90%信頼区間は事前に規定した（0.50, 2.00）の範囲内であったため、ラルテグラビル単独投与後の$C_{12\,hr}$はラルテグラビル ＋ グラゾプレビル併用投与後と同程度であるとする仮説が支持された。ラルテグラビル400 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回を併用投与した際のT_{max}の中央値1.50時間は、ラルテグラビル400 mg 1日2回を単独投与した際の1.00時間と比較してごくわずかに延長しただけであった。ラルテグラビルの$t_{1/2}$は両処置群でほぼ一致し、ラルテグラビル400 mg 1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回の併用投与後が平均12.7時間、ラルテグラビル400 mg 1日2回の単独投与後が平均12.4時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.30-7 ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を 7 日間併用投与（第 3 期）及びラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回を 4 日間単独投与（第 1 期）した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-026 試験）

薬物動態パラメータ	ラルテグラビル（第1期）			ラルテグラビル＋グラゾプレビル（第3期）			ラルテグラビル＋グラゾプレビル／ラルテグラビル		
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV‡
$AUC_{0\text{-}12\,hr}$† (μg·hr/mL)	11	6.07	(3.18, 11.6)	11	8.67	(4.86, 15.5)	1.43	(0.89, 2.30)	61.385
C_{max}† (μg/mL)	11	1.84	(0.809, 4.18)	11	2.69	(1.30, 5.54)	1.46	(0.78, 2.73)	80.814
$C_{12\,hr}$† (ng/mL)	11	54.0	(36.9, 79.0)	11	79.4	(48.8, 129)	1.47	(1.085, 1.998)	39.497
T_{max}‖ (hr)	11	1.00	(0.50, 4.00)	11	1.50	(0.00, 4.01)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	10¶	12.44	86.97	11	12.70	118.51	-	-	-

ラルテグラビル：ラルテグラビル400 mg（400 mg 錠 ×1）1日2回を4日間経口投与し（1～4日目）、4日目の朝に最終投与
ラルテグラビル ＋ グラゾプレビル：ラルテグラビル400 mg（400 mg 錠 ×1） 1日2回とグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠 ×2）1日1回の経口投与を7日間併用し（1～7日目）、7日目の朝にラルテグラビルを最終投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma_E^2 + \sigma_D^2$ - 2*σ_{ED})/2]、σ_E^2及び σ_D^2は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{ED} はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者 AN 0020の第1期の $t_{1/2}$を外れ値と判定し、要約統計量から除外した。

2.7.6.2.30.4　安全性の結果

本試験で非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単独又はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩若しくはラルテグラビルとの併用で反復投与した際の忍容性は、おおむね良好であった。治験期間中の死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠の報告はなく、有害事象による中止例もなかった。試験全体で被験者11例に合計41件の軽度の臨床症状の有害事象が報告され、そのうち14件は副作用と判定された（グラゾプレビル単独1件、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩とグラゾプレビルの併用10件及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独3件であり、ラルテグラビル単独による有害事象はなかった）。最も多く報告された有害事象は、下痢、消化不良及び頭痛であった。グラゾプレビルの副作用と判定された事象（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩又はラルテグラビルの併用下又は非併用下）には、上腹部痛、注意力障害、口内乾燥及び味覚異常などがあった。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.30.5　結論

1) テノホビルジソプロキシルフマル酸塩と併用投与した際のグラゾプレビルの曝露量は、グラゾプレビル単独投与後と同程度であり、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の平均値がテノホビルと併用投与した際には14%減少した。
2) グラゾプレビルと併用投与した際のテノホビルの曝露量は、テノホビルジソプロキシルフ

Confidential

マル酸塩単独投与後と同程度であり、テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の平均値がグラゾプレビルと併用投与した際には18%増加した。

3) ラルテグラビルと併用投与した際のグラゾプレビルの曝露量は、グラゾプレビル単独投与後と同程度であり、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の平均値がラルテグラビルと併用投与した際には11%減少した。

4) グラゾプレビルと併用投与した際のラルテグラビルの $C_{12\ hr}$ は、ラルテグラビル単独投与後と同程度であり、ラルテグラビルの $C_{12\ hr}$ の平均値がグラゾプレビルと併用投与した際には47%上昇した。ラルテグラビルの $C_{12\ hr}$ の上昇は、その変動幅が大きいことと一致した。

5) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mgを単独又はテノホビルジソプロキシルフマル酸塩若しくはラルテグラビルとの併用で反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.31　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとロピナビル／リトナビル、アタザナビル／リトナビル又はダルナビル／リトナビルとの薬物相互作用試験（MK-5172-029試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.3: 5172P029]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.31.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとロピナビル／リトナビル、アタザナビル／リトナビル及びダルナビル／リトナビルの双方向の薬物相互作用を検討する試験／MK-5172-029

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年12月7日～2013年2月9日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期ではグラゾプレビルを1日1回7日間経口投与した。第2期では、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤（パート1：アタザナビル、パート2：ロピナビル、パート3：ダルナビル）／リトナビル（HIV PI/r）を14日間経口投与した。第3期では、HIV PI/r の経口投与を第2期から継続し、グラゾプレビルの1日1回反復経口投与と7日間併用した。

目的

【主要目的】

パート1: グラゾプレビルの反復経口投与がアタザナビルの定常状態の薬物動態（例: $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max}）に及ぼす影響、及びアタザナビル／リトナビル（ATV/r）の反復経口投与がグラゾプレビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。

パート2：グラゾプレビルの反復経口投与がロピナビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$ 及び T_{max}）に及ぼす影響、及びロピナビル／リトナビル（LPV/r）の反復経口投与がグラゾプレビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。

パート3：グラゾプレビルの反復経口投与がダルナビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$ 及び T_{max}）に及ぼす影響、及びダルナビル／リトナビル（DRV/r）の反復経口投与がグ

Confidential

ラゾプレビルの定常状態の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1：グラゾプレビル単独で反復投与、ATV/r のみを反復投与、及びグラゾプレビルと ATV/r の反復投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：グラゾプレビル単独で反復投与、LPV/r のみを反復投与、及びグラゾプレビルと LPV/r の反復投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート3：グラゾプレビル単独で反復投与、DRV/r のみを反復投与、及びグラゾプレビルと DRV/r の反復投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：

1) ATV/r の反復投与をグラゾプレビルの反復投与と併用（ATV/r +グラゾプレビル）した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独の反復投与した際と同程度である。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（グラゾプレビル +ATV/r 併用／グラゾプレビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内である。
2) グラゾプレビルの反復投与を ATV/r の反復投与と併用した際のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ATV/r のみの反復投与した際と同程度である。すなわち、アタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（ATV/r＋グラゾプレビル併用／ATV/r のみ）は、（0.70, 1.43）の範囲内である。

パート2：

1) LPV/r の反復投与をグラゾプレビルの反復投与と併用（LPV/r＋グラゾプレビル）した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独の反復投与後と同程度である。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋LPV/r 併用／グラゾプレビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内である。
2) グラゾプレビルの反復投与を LPV/r の反復投与と併用した際のロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ は、LPV/r のみの反復投与した際と同程度である。すなわち、ロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の真の幾何平均比（LPV/r＋グラゾプレビル併用／LPV/r のみ）は、（0.70, 1.43）の範囲内である。

パート3：

1) DRV/r の反復投与をグラゾプレビルの反復投与と併用（DRV/r + グラゾプレビル）した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独の反復投与した際と同程度である。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（グラゾプレビル ＋DRV/r 併用／グラゾプレビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内である。
2) グラゾプレビルの反復投与を DRV/r の反復投与と併用した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ は、DRV/r のみの反復投与した際と同程度である。すなわち、ダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の真の幾

Confidential

何平均比（DRV/r +グラゾプレビル併用／DRV/r のみ）は、（0.70, 1.43）の範囲内である。

試験デザイン

本試験は3パートで構成され、各パートとも非盲検、3処置、3期、投与順固定試験であった。18～55歳の非日本人健康被験者39例を組み入れた（各パート13例、そのうち3例以上を女性とし、少なくとも10例が試験を完了すると想定した）。各パートでは、投与順を固定して以下の処置を用いた。第1期（処置 A）では、グラゾプレビルを1日1回7日間経口投与し、第1期の最終投与と第2期の初回投与との間に少なくとも7日間の休薬期間を設けた。第2期（処置 B）では、HIV PI/r を14日間経口投与した。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった。第3期（処置 C）では、HIV PI/r の経口投与を第2期から継続し、グラゾプレビルの1日1回反復経口投与と7日間併用した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.31-1]に示す。

表 2.7.6.2.31-1　治験薬の内容（MK-5172-029 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
[redacted]（アタザナビル硫酸塩）†	300 mg	[redacted]	カプセル	NA
[redacted]（リトナビル）‡	100 mg	NA	錠剤	NA
[redacted]（ロピナビル／リトナビル）§	200/50 mg	NA	錠剤	NA
[redacted]（ダルナビル）‖	600 mg	NA	錠剤	NA

† [redacted]（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
§ [redacted]（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
‖ [redacted]（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上30.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

いずれのパートでも、血漿中グラゾプレビル濃度測定用の血液検体を、第1期及び第3期の7日目のグラゾプレビルの投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）は、第1期及び第3期に算出した。連続した投与日に投与前検体を採取し、$C_{24\,hr}$ 値を要約した。血漿中アタザナビル濃度（パー

Confidential

ト1)、ロピナビル濃度（パート2）及びダルナビル濃度（パート3）を測定するための血液検体を、第2期14日目及び第3期7日目の各 HIV PI/r 投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取した。第2期及び第3期の各 HIV PI の血漿中薬物動態パラメータ（3つの HIV PI すべての C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$のほか、アタザナビルは $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$、ロピナビルとダルナビルは $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 及び $C_{12\ hr}$）を算出した。一連の採血ポイントにおいて投与前濃度をトラフ血漿中濃度として要約した。血漿中リトナビル濃度測定用の血液検体を、各パートの第2期14日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点並びに第3期7日目の投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。ただし、これらのデータから薬物動態パラメータは算出しなかった。さらに、各期の薬物動態評価日前にグラゾプレビル（第1期及び第3期）、各 HIV PI（第2期及び第3期）及びリトナビル（第2期及び第3期）が定常状態に到達しているかを評価するため、上記以外の試験日にトラフ濃度測定用（投与前）の血液検体を採取した。各パートでは、今後の生物医学研究用として第1期1日目の投与前にも採血を行った。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

以下に記載する曝露量を示す薬物動態パラメータを、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いてパートごとに解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

<u>パート1、ATV/r＋グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独</u>：第1期及び第3期のデータのみを本モデルで解析した。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の対数尺度上の差の最小二乗平均について90%信頼区間を算出した。この対数尺度上の90%信頼区間を逆変換することによって $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（ATV/r＋グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）の90%信頼区間を求めた。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）が（0.50, 2.00）の範囲内であれば、「ATV/r の反復投与をグラゾプレビルの反復投与と併用（ATV/r＋ グラゾプレビル）した後のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独の反復投与後と同程度である」とする仮説が支持されるとした。C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ は自然対数変換した後、同じモデルで解析し、幾何平均比の点推定値及び90%信頼区間を求めた。

<u>パート1、ATV/r＋ グラゾプレビル併用／ATV/r のみ</u>：第2期及び第3期のデータのみを本モデルで解析した。グラゾプレビルの薬物動態と同様の解析方法を用いた。ただし、アタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（ATV/r＋ グラゾプレビル併用／ATV/r のみ）には、（0.70, 1.43）を基準範囲として用いた。すなわち、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）が（0.70, 1.43）の範囲内で

Confidential

あれば、「グラゾプレビルの反復投与を ATV/r の反復投与と併用（ATV/r＋ グラゾプレビル）した後のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ATV/r のみの反復投与後と同程度である」とする仮説が支持されるとした。

パート2、LPV/r ＋ グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独及び LPV/r＋グラゾプレビル併用／LPV/r のみ：主要仮説は、パート1に記載した方法を用いて評価した。

パート3、DRV/r＋ グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独及び DRV/r＋ グラゾプレビル併用／DRV/r のみ：主要仮説は、パート1に記載した方法を用いて評価した。

定常状態到達時間：グラゾプレビル、アタザナビル、ロピナビル及びダルナビルの血漿中濃度が定常状態に到達するまでの時間は、線形対比を用いて連続した測定時点の範囲におけるトラフ血漿中濃度の線形傾向を評価することによって評価した。トラフ濃度の各測定値を自然対数変換した後、反復測定分散分析（ANOVA）により評価した。

【安全性】

アタザナビル／リトナビル（パート1）、ロピナビル／リトナビル（パート2）及びダルナビル／リトナビル（パート3）の併用及び非併用下でグラゾプレビルを投与した際の安全性及び忍容性、並びにパート1、2及び3でそれぞれ HIV PI/r のみを投与した際の安全性及び忍容性は、有害事象やその他の安全性測定値の臨床評価により評価した。有害事象発現例数を記述的に要約し、各パートの処置別に一覧にした。臨床検査による安全性評価、ECG 及びバイタルサインの各測定値に意味のある変化が認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.31.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.31-2]に示す。

表 2.7.6.2.31-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-029 試験）

	パート1	パート2	パート3
組入数：合計	13	13	13
男性（年齢の範囲）	9（25～49歳）	7（19～45歳）	9（28～55歳）
女性（年齢の範囲）	4（33～44歳）	6（26～47歳）	4（30～54歳）
完了：	11	13	11
中止：合計	2	0	2
有害事象（臨床症状）	1	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	1
その他	1†	0	1‡

† 1例が第1期の所定来院日に来院しなかったために中止となった。
‡ 1例が第3期の尿中薬物検査で陽性と確認されたために中止となった。

Confidential

2.7.6.2.31.3　　薬物動態の結果

パート1

ATV/r とグラゾプレビルを併用投与及びグラゾプレビルを単独投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.31-3]に示す。ATV/r とグラゾプレビルの併用投与した際のグラゾプレビルの曝露量（AUC、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$）は、グラゾプレビルの単独投与と比較して顕著に増加した。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（ATV/r + グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は10.58（7.78, 14.39）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）が事前に規定した（0.50, 2.00）の範囲外であったため、グラゾプレビル単独投与後のグラゾプレビルの曝露量は ATV/r + グラゾプレビル併用の反復投与後と同程度であるとする仮説は支持されなかった。両処置の T_{max} はほぼ一致していた。グラゾプレビル単独投与後の $t_{1/2}$の幾何平均（27.67時間）は、ATV/r とグラゾプレビルの併用投与後（25.94時間）とほぼ一致していた。

表 2.7.6.2.31-3 非日本人健康被験者にアタザナビル 300 mg／リトナビル 100 mg 1 日 1 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を併用投与した際（第 3 期 7 日目）及びグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を単独投与した際（第 1 期 7 日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			ATV/r＋グラゾプレビル			ATV/r＋グラゾプレビル／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N¶	GM	95%CI	N¶¶†	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$† (μM·hr)	12	3.38	(2.26, 5.05)	11	35.7	(26.1, 49.0)	10.58	(7.78, 14.39)	40.497
C_{max}† (μM)	12	0.952	(0.573, 1.58)	11	5.94	(4.48, 7.87)	6.24	(4.42, 8.81)	46.122
$C_{24\,hr}$† (nM)	12	14.7	(10.7, 20.2)	11	171	(104, 280)	11.64	(7.96, 17.02)	48.944
T_{max}‖ (hr)	12	2.50	(2.00, 5.00)	11	3.00	(2.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	12	27.67	27.4	11	25.94	29.3	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル 200 mg 1日1回を7日間連続反復経口投与
ATV/r＋ グラゾプレビル：アタザナビル300 mg／リトナビル100 mg とグラゾプレビル 200 mg の反復経口投与を1日1回7日間連続併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B$ - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及び σ^2_B は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者 AN 0008は、所定来院日に来院しなかったため、第1期の3日目に治験責任医師が治験を中止した。
†† 被験者 AN 0001は、有害事象により第2期の13日目に治験責任医師が治験を中止した。

ATV/r とグラゾプレビルを併用投与した際、及び ATV/r のみを投与した際のアタザナビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.31-4]に示す。ATV/r とグラゾプレビルを併用投与した際のアタザナビルの曝露量（AUC、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$）は、ATV/r のみの投与と比較してわずかに増加した。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（ATV/r+ グラゾプレビル／ATV/r のみ）（90%信頼区間）は1.43（1.30, 1.57）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）の上限は事前に規定した（0.70, 1.43）

Confidential

の範囲外であったため、ATV/r のみの投与後のアタザナビルの曝露量は ATV/r＋グラゾプレビル併用の反復投与後と同程度であるとする仮説は支持されなかった。両処置の T_{max} の中央値はほぼ一致していた。

表 2.7.6.2.31-4 非日本人健康被験者にアタザナビル 300 mg／リトナビル 100 mg 1 日 1 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を併用投与した際（第 3 期 7 日目）及びアタザナビル 300 mg／リトナビル 100 mg 1 日 1 回のみを投与した際（第 2 期 14 日目）のアタザナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029 試験）

薬物動態パラメータ	ATV/r			ATV/r＋ グラゾプレビル			ATV/r＋グラゾプレビル／ATV/r		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N§	GM	95%CI	N§††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$† (ng·hr/mL)	11	42400	(32300, 55600)	11	60600	(45800, 80300)	1.43	(1.30, 1.57)	12.045
C_{max}† (ng/mL)	11	4560	(3650, 5680)	11	5100	(4330, 6000)	1.12	(1.01, 1.24)	13.203
$C_{24\,hr}$† (ng/mL)	11	798	(544, 1170)	11	983	(670, 1440)	1.23	(1.13, 1.34)	11.253
T_{max}‖ (hr)	11	4.00	(2.00, 5.00)	11	3.00	(3.00, 4.02)	-	-	-

ATV/r：アタザナビル300 mg とリトナビル100 mg を1日1回14日間連続反復経口投与
ATV/r＋ グラゾプレビル：アタザナビル300 mg／リトナビル100 mg とグラゾプレビル 200 mg の反復経口投与を1日1回7日間連続併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B$ - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A 及び σ^2_B は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 被験者 AN 0008は、所定来院日に来院しなかったため、第1期の3日目に治験責任医師が治験を中止した。
†† 被験者 AN 0001は、有害事象により第2期の13日目に治験責任医師が治験を中止した。

パート2

LPV/r とグラゾプレビルを併用投与した際、及びグラゾプレビルを単独投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.31-5]に示す。LPV/r 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曝露量（AUC、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$）は、グラゾプレビル単独と比較して顕著に増加した。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（LPV/r＋ グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、12.86（10.25, 16.13）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は事前に規定した（0.50, 2.00）の範囲外であったため、グラゾプレビル単独投与後のグラゾプレビルの曝露量は LPV/r＋グラゾプレビル併用の反復投与後と同程度であるとする仮説は支持されなかった。両処置の T_{max} の中央値はほぼ一致し、$t_{1/2}$の幾何平均はグラゾプレビル単独投与後（35.03時間）の方が LPV/r とグラゾプレビルの併用投与後（24.63時間）よりも延長すると考えられた。

Confidential

表 2.7.6.2.31-5 非日本人健康被験者にロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg1 日 2 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を併用投与した際（第 3 期 7 日目）及びグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を単独投与した際（第 1 期 7 日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			LPV/r＋ グラゾプレビル			LPV/r＋グラゾプレビル／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$† (μM·hr)	13	3.63	(2.37, 5.56)	13	46.7	(30.1, 72.5)	12.86	(10.25, 16.13)	32.424
C_{max}† (μM)	13	0.954	(0.568, 1.60)	13	6.97	(5.30, 9.16)	7.31	(5.65, 9.45)	36.796
$C_{24\,hr}$† (nM)	13	15.1	(11.7, 19.5)	13	327	(149, 721)	21.70	(12.99, 36.25)	73.378
T_{max}‖ (hr)	13	3.00	(1.00, 6.03)	13	3.02	(2.00, 6.01)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	13	35.03	26.4	13	24.63	19.9	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル 200 mg 1日1回を7日間連続反復経口投与
LPV/r＋グラゾプレビル：ロピナビル400 mg／リトナビル100 mg1日2回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回の反復経口投与を7日間連続併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2*\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

LPV/r とグラゾプレビルを併用投与した際、及び LPV/r のみを投与した際のロピナビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.31-6]に示す。LPV/r とグラゾプレビルの併用投与後のロピナビルの曝露量は、総じて LPV/r のみの投与後と同程度であった。$AUC_{0\text{-}12\,hr}$の幾何平均比（LPV/r＋グラゾプレビル併用／LPV/r のみ）（90%信頼区間）は1.03（0.92, 1.16）であった。$AUC_{0\text{-}12\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は事前に規定した（0.70, 1.43）の範囲内であったため、LPV/r のみの投与後のロピナビルの曝露量は LPV/r とグラゾプレビルの併用投与後と同程度であるとする仮説が支持された。両処置の T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$の幾何平均はほぼ一致していた。

Confidential

表 2.7.6.2.31-6 非日本人健康被験者にロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg 1 日 2 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を併用投与した際（第 3 期 7 日目）及びロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg 1 日 2 回のみを投与した際（第 2 期 14 日目）のロピナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029 試験）

薬物動態パラメータ	LPV/r			LPV/r + グラゾプレビル			LPV/r + グラゾプレビル／LPV/r		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}12\,hr}$† (ng·hr/mL)	13	103000	(81600, 131000)	13	107000	(93800, 121000)	1.03	(0.92, 1.16)	16.401
C_{max}† (ng/mL)	13	12600	(10500, 15100)	13	12300	(11200, 13400)	0.97	(0.88, 1.08)	14.608
$C_{12\,hr}$† (ng/mL)	13	5220	(3520, 7740)	13	5040	(3680, 6910)	0.97	(0.81, 1.15)	25.211
T_{max}‖ (hr)	13	4.00	(2.00, 5.05)	13	4.01	(2.00, 10.03)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	13	7.61	117.1	13	7.12	85.3	-	-	-

LPV/r：ロピナビル400 mg とリトナビル100 mg1日2回を14日間連続反復経口投与
LPV/r +グラゾプレビル：ロピナビル400 mg／リトナビル100 mg1日2回とグラゾプレビル200 mg 1日1回の反復経口投与を7日間連続併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B$ - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及びσ^2_Bは2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

パート3

DRV/r とグラゾプレビルを併用投与した際、及びグラゾプレビルを単独投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.31-7]に示す。DRV/r 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曝露量（AUC、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$）は、グラゾプレビル単独と比較して顕著に増加した。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（DRV/r + グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は7.50（5.92, 9.51）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は事前に規定した（0.50, 2.00）の範囲外であったため、グラゾプレビル単独投与後のグラゾプレビルの曝露量は DRV/r + グラゾプレビル併用投与後と同程度であるとする仮説は支持されなかった。両処置の T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$の幾何平均は、ばらつきを考慮するとほぼ一致していた。

Confidential

表 2.7.6.2.31-7 非日本人健康被験者にダルナビル 600 mg／リトナビル 100 mg1 日 2 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を併用投与した際（第 3 期 7 日目）及びグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を単独投与した際（第 1 期 7 日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			DRV/r + グラゾプレビル			DRV/r + グラゾプレビル／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N	GM	95%CI	N¶††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$† (μM·hr)	13	3.31	(2.25, 4.86)	11	24.8	(18.7, 32.9)	7.50	(5.92, 9.51)	32.176
C_{max}† (μM)	13	0.824	(0.502, 1.35)	11	4.34	(3.27, 5.75)	5.27	(4.04, 6.86)	36.854
$C_{24\ hr}$† (nM)	13	15.7	(12.2, 20.1)	11	126	(91.0, 175)	8.05	(6.33, 10.24)	30.933
T_{max}‖ (hr)	13	3.02	(1.00, 5.03)	11	4.00	(2.00, 5.03)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	13	29.33	30.4	11	25.61	22.1	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル 200 mg を1日1回7日間連続反復経口投与
DRV/r+ グラゾプレビル：ダルナビル600 mg／リトナビル100 mg1日2回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回の反復経口投与を7日間連続併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B$ - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A 及び σ^2_B は2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者 AN 0041は、薬物検査で陽性と確認されたため、第3期の6日目に治験責任医師が治験を中止した。
†† 被験者 AN 0044は、臨床検査値の有害事象により第2期の1日目に治験責任医師が治験を中止した。

DRV/r とグラゾプレビルを併用投与した際、及び DRV/r のみを投与した際のダルナビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.31-8]に示す。DRV/r とグラゾプレビルの併用投与後のダルナビルの曝露量は、総じて DRV/r のみの投与後と同程度であった。$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比（DRV/r + グラゾプレビル併用／DRV/r のみ）（90%信頼区間）は1.11（0.99, 1.24）であった。$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は事前に規定した（0.70, 1.43）の範囲内であったため、DRV/r のみの投与後のダルナビルの曝露量は DRV/r + グラゾプレビル併用の反復投与後と同程度であるとする仮説が支持された。両処置の T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の幾何平均は、ばらつきを考慮するとほぼ一致していた。

Confidential

表 2.7.6.2.31-8 非日本人健康被験者にダルナビル 600 mg／リトナビル 100 mg 1 日 2 回とグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回を併用投与した際（第 3 期 7 日目）及びダルナビル 600 mg／リトナビル 100 mg 1 日 2 回のみを投与した際（第 2 期 14 日目）のダルナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-029 試験）

薬物動態パラメータ	DRV/r			DRV/r + グラゾプレビル			DRV/r + グラゾプレビル／DRV/r		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N	GM	95%CI	N¶††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$† (ng·hr/mL)	12¶	68900	(59700, 79500)	11	76400	(67700, 86300)	1.11	(0.99, 1.24)	15.023
C_{max}† (ng/mL)	12	8660	(7790, 9610)	11	9480	(8430, 10700)	1.10	(0.96, 1.25)	17.055
$C_{12\ hr}$† (ng/mL)	12	3680	(2950, 4600)	11	3690	(2980, 4580)	1.00	(0.85, 1.18)	21.468
T_{max}‖ (hr)	12	4.02	(2.02, 5.00)	11	3.01	(1.99, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	12	7.05	27.4	11	5.66	17.7	-	-	-

DRV/r：ダルナビル600 mg とリトナビル100 mg を1日2回14日間連続反復経口投与
DRV/r + グラゾプレビル：ダルナビル600 mg／リトナビル100 mg1日2回とグラゾプレビル 200 mg 1日1回の反復経口投与を7日間連続併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100*Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B$ - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及びσ^2_Bは2つの処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者 AN 0041は、薬物検査で陽性と確認されたため、第3期の6日目に治験責任医師が治験を中止した。
†† 被験者 AN 0044は、臨床検査値の有害事象により第2期の1日目に治験責任医師が治験を中止した。

2.7.6.2.31.4　安全性の結果

本試験で非日本人健康被験者にグラゾプレビルを単独投与及び3種類の HIV PI/r 併用療法（すなわち、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）と併用した際の忍容性は、概して良好であった。HIV PI/r 療法も試験期間を通じて、概して良好な忍容性を示した。試験期間を通じて、いずれのパートでも重篤な有害事象、注目すべき事象、妊娠及び死亡は報告されなかった。被験者2例が有害事象により治験中止となり、そのうち1例はパート1で ATV/r のみを投与した際の副作用（斑状丘疹状皮疹）により、1例はパート3でグラゾプレビルを単独で投与した際の治験薬とは因果関係のない臨床検査値の有害事象（ALT 増加）により、中止となった。パート1では、計8例に30件の臨床症状の有害事象が報告され、そのうち2件がグラゾプレビル単剤による副作用、3件が ATV/r + グラゾプレビル併用による副作用、14件が ATV/r のみによる副作用と判定された。パート2では、計10例に26件の臨床症状の有害事象が報告され、そのうち4件がグラゾプレビル単剤による副作用、7件が LPV/r + グラゾプレビル併用による副作用、11件が LPV/r のみによる副作用と判定された。パート3では、計7例に18件の臨床症状の有害事象が報告され、そのうち6件がグラゾプレビル単剤による副作用、3件が DRV/r+ グラゾプレビル併用による副作用、5件が DRV/r のみによる副作用と判定された。本試験では、臨床検査値の有害事象が4件報告され、そのうちの3件はパート2で LPV/r とグラゾプレビルを併用投与した際の好中球数減少、ALT 増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（副作用と判定された）であり、1件はパート3でグラゾプレビルを単独投与した際の ALT 増加（治験薬との因果関係はないと判定

Confidential

された）であった。本試験で最も多く報告された臨床症状の有害事象は、軽度から中等度の頭痛（パート1及びパート2）及び軽度の上気道感染（パート3）であった。最も多く認められたグラゾプレビルの副作用（HIV PI/r を併用又は非併用）は、頭痛及び悪心であった。各パートで報告された有害事象の大半は軽度であった。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.31.5　結論

1) グラゾプレビルの曝露量は、グラゾプレビルと3種類の HIV PI（アタザナビル、ロピナビル及びダルナビル）／リトナビルとの併用により顕著に増加し、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ はグラゾプレビル単独投与時の8～13倍となった。
2) ATV/r とグラゾプレビルの併用投与後のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ATV/r のみの投与後より43%増加するが、LPV/r のみ又は DRV/r のみの投与とグラゾプレビルとの併用投与では、ロピナビルとダルナビルの曝露量は同程度であった。
3) 非日本人健康被験者に対して3種類の HIV PI（アタザナビル、ロピナビル及びダルナビル）／リトナビルとの併用及び非併用下でグラゾプレビルを投与した際、並びに HIV PI／リトナビル療法のみを用いた際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.32　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象としたグラゾプレビルとメサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用試験（MK-5172-030試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.4: 5172P030]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.32.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

オピオイド投与中の非日本人被験者を対象としたグラゾプレビルがメサドン及びブプレノルフィン／ナロキソンの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／MK-5172-030

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年10月1日～2012年12月27日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

オピオイド投与中の非日本人被験者に、全試験期間を通じて（試験前から試験後まで）、安定維持量でメサドン20～150 mg を1日1回（パネル A）経口投与、又はブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回（パネル B）経口投与した（1日目の前に安定用量を少なくとも14日間投与することとした）。被験者には、メサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンの維持量投与に加えてグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復経口投与した。

目的

【主要目的】

メサドン（総メサドン、S 鏡像体、R 鏡像体）及びブプレノルフィン（代謝物ノルブプレノルフィンを含む）（ブプレノルフィン／ナロキソンとして投与）をそれぞれ併用投与した際の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}）に及ぼすグラゾプレビルの影響を明らかにする。

【副次目的】

1) 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との併用投与の安全性及び忍容性を評価する。
2) グラゾプレビルの併用投与がナロキソン（ブプレノルフィン／ナロキソンとして投与）の

Confidential

薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}）に及ぼす影響を明らかにする。

3) メサドンとの併用投与、及びブプレノルフィン／ナロキソンとの併用投与が、グラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

1) メサドンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のメサドン（R 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（R 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同程度である。すなわち、メサドン（R 鏡像体）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（メサドン＋グラゾプレビル併用／メサドン単独）は、(0.70, 1.43) 内に含まれる。
2) メサドンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のメサドン（S 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（S 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同程度である。すなわち、メサドン（S 鏡像体）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（メサドン＋グラゾプレビル併用／メサドン単独）は、(0.70, 1.43) 内に含まれる。
3) ブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のブプレノルフィンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ブプレノルフィン／ナロキソン単独を反復投与した際のブプレノルフィンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同程度である。すなわち、ブプレノルフィンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（ブプレノルフィン＋グラゾプレビル併用／ブプレノルフィン単独）は（0.70, 1.43）に含まれる。

【副次仮説】

1) 臨床症状の有害事象及び臨床検査パラメータの評価に基づき、グラゾプレビルとメサドンを併用投与した際の安全性及び忍容性は、概して良好である。
2) 臨床症状の有害事象及び臨床検査パラメータの評価に基づき、グラゾプレビルとブプレノルフィン／ナロキソンを併用投与した際の安全性及び忍容性は、概して良好である。

【推定(1)】

グラゾプレビルとブプレノルフィン／ナロキソンを併用投与した際のナロキソンの薬物動態をブプレノルフィン／ナロキソンを単独投与した際の薬物動態と比較する。

【推定(2)】

1) メサドンと併用投与した際のグラゾプレビルの薬物動態を過去にグラゾプレビルを単独投与した際の薬物動態と比較する。その際、健康被験者にグラゾプレビルを10日間反復投与した MK-5172-001試験を比較対象として選択する。
2) ブプレノルフィン／ナロキソンと併用投与した際のグラゾプレビルの薬物動態を過去にグラゾプレビルを単独投与した際の薬物動態と比較する。その際、健康被験者にグラゾプレビルを10日間反復投与した MK-5172-001試験を比較対象として選択する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、非盲検、投与順固定、反復投与試験であり、メサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンを安定維持量で経口投与中の被験者を対象として、グラゾプレビル併用又は非併用下でメサドン及びブプレノルフィン／ナロキソンの薬物動態を評価した。

オピオイド投与中の非日本人被験者24例を2つのパネルに12例ずつ組み入れ、全試験期間を通じて（試験前から試験後まで）、安定維持量でメサドン20～150 mg を1日1回（パネル A）経口投与、又はブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回（パネル B）経口投与した（1日目の前に安定用量を少なくとも14日間投与することとした）。被験者には、メサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンの維持量投与に加えてグラゾプレビル200 mg を1日1回10日間反復経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.32-1]に示す。

表 2.7.6.2.32-1 治験薬の内容（MK-5172-030 試験）

バルク製剤内容	製造ロット番号
グラゾプレビル100 mg[redacted] メサドン20～150 mg 液剤又は錠剤† ブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg 舌下錠又はフィルム錠‡	[redacted] 該当なし 該当なし
† メサドン（ロット番号[redacted]、有効期限[redacted]年[redacted]月、[redacted]）は、治験責任医師が供給した。 ‡ [redacted]（ブプレノルフィン／ナロキソン）（ロット番号[redacted]、有効期限[redacted]年[redacted]月及びロット番号[redacted]、有効期限[redacted]年[redacted]月、[redacted]）は、治験責任医師が供給した。	

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上36 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下のオピオイド投与中の非日本人男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

主要評価項目

メサドンの血漿中濃度測定用の血液検体を、1日目及び11日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点でパネル A のみから採取した。投与前血液検体は4、6、8及び10日目にも採取した。

ブプレノルフィン／ナロキソンの血漿中濃度測定用の血液検体を、1日目及び11日目の投与前及び投与後24時間までの規定した時点でパネル B のみから採取した。投与前血液検体は4、6、8及び10日目にも採取した。R メサドン、S メサドン、総メサドン、ブプレノルフィン、ノルブプレノ

Confidential

ルフィンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の値を、各処置について算出した。

副次評価項目

ナロキソンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の値を、各処置について算出した。

グラゾプレビルの血漿中濃度測定用の血液検体を、11日目の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で、パネル A 及び B から採取した。投与前血液検体は2、4、6、8及び10日目にも採取した。グラゾプレビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の値を、各処置について算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

パネル A：メサドン

主要解析－R メサドン、S メサドン及び総メサドンの薬物動態：

第1の主要仮説を検討するために、R メサドン用量を標準化した $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ を自然対数（ln）変換し、治療を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward-Roger 法を用いた（DDFM = KR）。処置間差について最小二乗平均（LS 平均）で90%信頼区間を対数尺度上で算出した。対数尺度での90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比（メサドン＋グラゾプレビル併用／メサドン単独）の90%信頼区間を求めた。メサドンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のメサドン（R 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（R 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ と同程度であるという仮説は、R メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比の90%信頼区間が範囲（0.70, 1.43）内に含まれた場合に支持されるものとした。$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均及び対応する95%信頼区間も、治療ごとに算出した。R メサドンの C_{max}/D 並びに S メサドン及び総メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ 及び C_{max}/D も同様の方法で解析した。メサドンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のメサドン（S 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（S 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ と同程度であるという第2の主要仮説は、S メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比の90%信頼区間が範囲（0.70, 1.43）内に含まれた場合に支持されるものとした。

副次解析－グラゾプレビルの薬物動態：

Confidential

メサドンと併用投与した際の、自然対数変換したグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ を、既存対照のデータ（MK-5172-001試験パート II 定常状態での用量200 mg）と比較した。データは治療（メサドン＋グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）を固定効果とした線形モデルを用いて解析した。人口統計学的変数の年齢を共変量としてモデルに含めた。幾何平均比及び対応する90%信頼区間を、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$（メサドン＋グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）に関して上記モデルから算出した。

パネル B：ブプレノルフィン／ナロキソン

主要解析 –ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの薬物動態：

第3の主要仮説の評価を、パネル A に関する上記方法と同じ方法で行った。ブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のブプレノルフィンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ は、ブプレノルフィン／ナロキソン単独を反復投与した際のブプレノルフィンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ と同程度であるという仮説は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比（ブプレノルフィン／ナロキソン＋グラゾプレビル併用／ブプレノルフィン／ナロキソン単独）の90%信頼区間が範囲（0.70, 1.43）内に含まれた場合に支持されるものとした。$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均及び対応する95%信頼区間も処置ごとに算出した。ブプレノルフィンの血漿中 C_{max}/D も同様の方法で解析した。ノルブプレノルフィンについても同様の解析を行った。

副次解析－ナロキソンの薬物動態：

ナロキソン（ブプレノルフィン／ナロキソンとして投与）の薬物動態を、グラゾプレビルとの併用投与期間中に算出し、ブプレノルフィン／ナロキソン単独として投与したナロキソンの薬物動態と比較した。モデルはパネル A に関する上記と同じモデルを用いた。ナロキソンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ 及び C_{max}/D の幾何平均比及び90%信頼区間を算出した。ナロキソンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ 及び C_{max}/D の幾何平均及び対応する95%信頼区間を処置ごとに算出した。

副次解析 –グラゾプレビルの薬物動態：

ブプレノルフィン／ナロキソンと併用投与した際の、対数変換したグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ を、既存対照のデータ（MK-5172-001試験パート II 定常状態での用量200 mg）と比較した。比較には、メサドンと併用投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ をグラゾプレビル単独の既存対照データと比較した上記の方法と同じ方法を用いた。

【安全性】

メサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンをグラゾプレビルと併用投与した際の安全性及び忍容性を、有害事象やその他の安全性測定値の臨床評価により評価した。有害事象発現例数を記述的に要約し、処置別に一覧にした。副作用の発現例数を処置別に記述的に要約した。臨床検査による安全性評価、ECG 及びバイタルサインの各測定値に意味のある変化は認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

Confidential

2.7.6.2.32.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.32-2]に示す。

表 2.7.6.2.32-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-030 試験）

	パネル A	パネル B	合計
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	12 9（21～49歳） 3（21～53歳）	12 9（22～47歳） 3（24～30歳）	24 18（21～49歳） 6（21～53歳）
完了：	12	12	24

2.7.6.2.32.3　薬物動態の結果

R メサドンの薬物動態－パネル A

グラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でメサドン20～150 mg を1日1回安定維持量で投与した際の R メサドンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を、[表 2.7.6.2.32-3]に示す。R メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ 及び C_{max}/D の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.09（1.02, 1.17）及び1.03（0.96, 1.11）であった。R メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比（90%信頼区間）が範囲（0.70, 1.43）内に含まれているため、メサドンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のメサドン（R 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（R 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ と同程度であるという第1の主要仮説が支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.32-3 オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル 200 mg1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でメサドン 20～150 mg を 1 日 1 回安定維持量で 10 日間投与した際の R メサドンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

R メサドン 薬物動態 パラメータ	メサドン			メサドン ＋ グラゾプレビル			メサドン ＋ グラゾプレビル ／メサドン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ ‡ （ng·hr/mL/mg）	12	89.9	(78.5, 103)	12	98.2	(84.9, 114)	1.09	(1.02, 1.17)	9.561
C_{max}/D ‡ （ng/mL/mg）	12	5.79	(5.10, 6.58)	12	5.98	(5.13, 6.97)	1.03	(0.96, 1.11)	10.260
T_{max} § （hr）	12	2.50	(1.00, 4.02)	12	2.00	(1.50, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖ ¶ （hr）	9	27.46	33.22	11	29.90	32.36	-	-	-

メサドン：1日目にメサドン20～150 mg を投与
メサドン ＋ グラゾプレビル：2～11日目にメサドン20～150 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
D：標準化用量、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV ＝ $100\times sqrt[(\sigma_A^2+\sigma_B^2-2\sigma_{AB})/2]$。 σ_A^2及び σ_B^2は2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値（いずれも線形混合効果モデルで求めた）。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ メサドンを単独投与した被験者3例及びメサドンとグラゾプレビルを併用投与した被験者1例は、終末相のデータがなかったため、$t_{1/2}$を算出することができなかった。

S メサドンの薬物動態－パネル A

グラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でメサドン20～150 mg を1日1回安定維持量で投与した際の S メサドンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を、[表 2.7.6.2.1-4]に示す。S メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ 及び C_{max}/D の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.23（1.12, 1.35）及び1.15（1.07, 1.25）であった。S メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比（90%信頼区間）が範囲（0.70, 1.43）内に含まれているため、メサドンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のメサドン（S 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（S 鏡像体）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ と同程度であるという第2の主要仮説が支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.32-4 オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル 200 mg1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でメサドン 20～150 mg を 1 日 1 回安定維持量で 10 日間投与した際の S メサドンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

S メサドン 薬物動態 パラメータ	メサドン			メサドン ＋ グラゾプレビル			メサドン ＋ グラゾプレビル／ メサドン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ ‡ （ng·hr/mL/mg）	12	88.5	(68.7, 114)	12	109	(86.0, 138)	1.23	(1.12, 1.35)	12.964
C_{max}/D ‡ （ng/mL/mg）	12	6.67	(5.37, 8.29)	12	7.69	(6.12, 9.67)	1.15	(1.07, 1.25)	10.608
T_{max} § （hr）	12	2.50	(1.00, 15.93)	12	1.75	(1.00, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖¶ （hr）	10	22.97	62.10	12	19.82	18.11	-	-	-

メサドン：1日目にメサドン20～150 mg を投与
メサドン＋グラゾプレビル：2～11日目にメサドン20～150 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
D：標準化用量、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV＝$100\times sqrt[(\sigma_A^2+\sigma_B^2-2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値（いずれも線形混合効果モデルで求めた）。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ メサドンを単独投与した被験者2例は終末相のデータがなかったため、$t_{1/2}$を算出することができなかった。

総メサドンの薬物動態－パネル A

グラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でメサドン20～150 mg を1日1回安定維持量で投与した際の総メサドンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を、[表 2.7.6.2.32-5]に示す。結果から、グラゾプレビルとの併用投与により総メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ が16%、C_{max}/D が10%増加したことが示された。

Confidential

表 2.7.6.2.32-5　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でメサドン 20～150 mg を 1 日 1 回安定維持量で 10 日間投与した際の総メサドンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

総メサドン薬物動態パラメータ	メサドン			メサドン ＋ グラゾプレビル			メサドン ＋ グラゾプレビル／メサドン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}/D$ ‡（ng·hr/mL/mg）	12	89.9	(74.6, 108)	12	104	(86.7, 125)	1.16	(1.07, 1.25)	10.624
C_{max}/D ‡（ng/mL/mg）	12	6.21	(5.22, 7.38)	12	6.81	(5.63, 8.25)	1.10	(1.02, 1.18)	9.421
T_{max} §（hr）	12	3.00	(1.00, 4.00)	12	2.00	(1.00, 3.03)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖ ¶（hr）	10	23.63	41.20	11	25.97	44.84	-	-	-

メサドン：1日目にメサドン20～150 mg を投与
メサドン ＋ グラゾプレビル：2～11日目にメサドン20～150 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
D：標準化用量、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV ＝ $100\times \mathrm{sqrt}[(\sigma_A^2+\sigma_B^2-2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値（いずれも線形混合効果モデルで求めた）。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ メサドンを単独投与した被験者2例及びメサドンとグラゾプレビルを併用投与した被験者1例は、終末相のデータがなかったため、$t_{1/2}$を算出することができなかった。

グラゾプレビルの薬物動態－パネル A

メサドン20～150 mg を安定維持量で1日1回投与の併用又は非併用下でグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を、[表 2.7.6.2.32-6]に示す。メサドンと併用投与した際のグラゾプレビルの薬物動態は、グラゾプレビルを単独投与した際の既存対照データ（MK-5172-001試験）と比較して、臨床的に重要となる程度の変化は認められず、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.03（0.53, 1.97）であった。メサドンとの併用投与後にグラゾプレビルの C_{max} が12%、$C_{24\,hr}$ が23%減少したが、これらの減少は統計的に有意ではなかった。被験者間のばらつきは AUC 及び C_{max} で大きく、C_{max} の%CV は100%に近かった。

Confidential

表 2.7.6.2.32-6　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にメサドン 20～150 mg を安定維持量で 1 日 1 回併用又は非併用下（MK-5172-001 試験）でグラゾプレビル 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血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

グラゾプレビル薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			メサドン ＋ グラゾプレビル			メサドン ＋ グラゾプレビル／グラゾプレビル		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ ‡（μM·hr）	6	2.27	(1.20, 4.29)	12	2.33	(1.50, 3.63)	1.03	(0.53, 1.97)	0.706
C_{max} ‡（μM）	6	0.516	(0.216, 1.23)	12	0.454	(0.248, 0.831)	0.88	(0.36, 2.14)	0.964
$C_{24\ hr}$ ‡（nM）	6	17.8	(13.2, 23.9)	12	13.6	(11.1, 16.7)	0.77	(0.56, 1.04)	0.331
T_{max} §（hr）	6	4.00	(2.00, 4.00)	12	3.50	(1.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖（hr）	6	20.86	20.17	12	23.76	21.99	-	-	-

グラゾプレビル：1日目及び3～10日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回投与、並びに2日目にグラゾプレビル100 mg を投与（MK-5172-001試験からの既存対照データ）
メサドン ＋ グラゾプレビル：2～11日目にメサドン20～150 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間 CV（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形モデル（処置を固定効果、年齢を共変量とした）により得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

ブプレノルフィンの薬物動態ーパネル B

グラゾプレビル200 mgを1日1回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回安定維持量で投与した際のブプレノルフィンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に関する解析結果を、[表 2.7.6.2.32-7]に示す。ブプレノルフィンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D 及び C_{max}/D の幾何平均比（90% 信頼区間）は、それぞれ0.98（0.81, 1.19）及び0.90（0.76, 1.07）であった。ブプレノルフィンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D 幾何平均比（90% 信頼区間）が範囲（0.70, 1.43）内に含まれているため、ブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビルを併用反復投与した際のブプレノルフィンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D は、ブプレノルフィン／ナロキソン単独を反復投与した際のブプレノルフィンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D と同程度であるという第3の主要仮説が支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.32-7　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン 8～24 mg／ナロキソン 2～6 mg を 1 日 1 回安定維持量で 10 日間投与した際のブプレノルフィンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

ブプレノルフィン薬物動態パラメータ	ブプレノルフィン／ナロキソン			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 ＋ グラゾプレビル／ブプレノルフィン／ナロキソン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}/D$ ‡（pg·hr/mL/mg）	12	4650	(3640, 5950)	12	4570	(3350, 6230)	0.98	(0.81, 1.19)	26.462
C_{max}/D ‡（pg/mL/mg）	12	802	(628, 1020)	12	722	(509, 1020)	0.90	(0.76, 1.07)	23.389
T_{max} §（hr）	12	1.99	(1.00, 3.00)	12	2.01	(1.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖¶（hr）	10	10.71	73.09	11	13.43	30.71	-	-	-

ブプレノルフィン／ナロキソン：1日目にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を投与
ブプレノルフィン／ナロキソン ＋ グラゾプレビル:2～11日目にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg とグラゾプレビル200 mg1日1回を併用投与
D：標準化用量、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100× sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 2\sigma_{AB}$)/2]。 σ_A^2及び σ_B^2は2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値（いずれも線形混合効果モデルで求めた）。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ ブプレノルフィン／ナロキソンを単独投与した被験者2例、及びブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビルを併用投与した被験者1例は、終末相のデータがなかったため、$t_{1/2}$を算出することができなかった。

ノルブプレノルフィンの薬物動態－パネル B

グラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回安定維持量で投与した際のノルブプレノルフィンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に関する解析結果を、[表 2.7.6.2.32-8]に示す。グラゾプレビル併用による影響は小さく（ノルブプレノルフィンの $AUC_{0\text{-}24\,hr}/D$ が13%増加、C_{max}/D が10%増加）、統計的に有意ではなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.32-8　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン 8～24 mg／ナロキソン 2～6 mg を 1 日 1 回安定維持量で 10 日間投与した際のノルブプレノルフィンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

ノルブプレノルフィン薬物動態パラメータ	ブプレノルフィン／ナロキソン			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 ＋ グラゾプレビル／ブプレノルフィン／ナロキソン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ ‡（pg·hr/mL/mg）	12	3530	(2550, 4900)	12	3990	(2760, 5760)	1.13	(0.97, 1.32)	20.951
C_{max}/D ‡（pg/mL/mg）	12	223	(153, 324)	12	246	(167, 360)	1.10	(0.97, 1.25)	17.247
T_{max} §（hr）	12	3.00	(1.00, 12.00)	12	3.00	(1.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖¶（hr）	5	16.13	26.12	8	33.87	49.98	-	-	-

ブプレノルフィン／ナロキソン：1日目にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を投与
ブプレノルフィン／ナロキソン ＋ グラゾプレビル:2～11日目にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
D：標準化用量、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。 σ_A^2及び σ_B^2は2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値（いずれも線形混合効果モデルで求めた）。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ ブプレノルフィン／ナロキソンを単独投与した被験者7例及びブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビルを併用投与した被験者4例は、終末相のデータがなかったため、$t_{1/2}$を算出することができなかった。

ナロキソンの薬物動態－パネル B

グラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を1日1回安定維持量で投与した際のナロキソンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、C_{max}/D、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に関する解析結果を、[表 2.7.6.2.32-9]に示す。グラゾプレビルと併用投与した際のナロキソンの曝露量に臨床的に重要となる程度の変化は認められず、$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ 及び C_{max}/D の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.10（0.82, 1.47）及び1.00（0.80, 1.27）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.32-9　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でブプレノルフィン 8～24 mg／ナロキソン 2～6 mg を 1 日 1 回安定維持量で 10 日間投与した際のナロキソンの血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

ナロキソン薬物動態パラメータ	ブプレノルフィン／ナロキソン			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 ＋ グラゾプレビル／ブプレノルフィン／ナロキソン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ ‡（pg·hr/mL/mg）	12	352	(257, 482)	12	387	(256, 584)	1.10	(0.82, 1.47)	39.597
C_{max}/D ‡（pg/mL/mg）	12	149	(113, 196)	12	149	(110, 204)	1.00	(0.80, 1.27)	31.697
T_{max} §（hr）	12	0.75	(0.50, 3.00)	12	1.24	(0.50, 2.02)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖¶（hr）	10	3.33	92.14	12	5.20	107.25	-	-	-

ブプレノルフィン／ナロキソン　：1日目にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を投与
ブプレノルフィン／ナロキソン ＋ グラゾプレビル：2～11日目にブプレノルフィン8～24　mg／ナロキソン2～6 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
D：標準化用量、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値（いずれも線形混合効果モデルで求めた）。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ ブプレノルフィン／ナロキソンを単独投与した被験者2例は終末相のデータがなかったため、$t_{1/2}$を算出することができなかった。

グラゾプレビルの薬物動態－パネル B

ブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg を安定維持量で1日1回の併用又は非併用下でグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に関する解析結果を、[表 2.7.6.2.32-10]に示す。これらの結果から、ブプレノルフィン／ナロキソンとの併用投与により、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ がそれぞれ20%、24%及び31%減少したことが示されたが、$C_{24\ hr}$ の減少のみ統計的に有意であった。C_{max} に関しては被験者間のばらつきが大きかった（> 70%）。

Confidential

表 2.7.6.2.32-10　オピオイド投与中の非日本人被験者を対象にブプレノルフィン 8～24 mg／ナロキソン 2～6 mg を安定維持量で 1 日 1 回併用又は非併用下（MK-5172-001 試験）でグラゾプレビル 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血漿中薬物動態に関する統計的比較（MK-5172-030 試験）

グラゾプレビル薬物動態パラメータ	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			ブプレノルフィン／ナロキソン ＋ グラゾプレビル／グラゾプレビル		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ ‡（μM·hr）	6	2.39	(1.59, 3.60)	12	1.92	(1.44, 2.56)	0.80	(0.53, 1.22)	0.464
C_{max} ‡（μM）	6	0.544	(0.291, 1.02)	12	0.414	(0.267, 0.641)	0.76	(0.40, 1.44)	0.706
$C_{24\,hr}$ ‡（nM）	6	18.6	(14.6, 23.6)	12	12.8	(10.8, 15.1)	0.69	(0.54, 0.88)	0.269
T_{max} §（hr）	6	4.00	(2.00, 4.00)	12	4.00	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$ ‖（hr）	6	20.86	20.17	12	21.74	15.74	-	-	-

グラゾプレビル単独：1日目及び3～10日目にグラゾプレビル200 mg 並びに2日目にグラゾプレビル100 mg を投与（MK-5172-001試験の既存対照データ）
ブプレノルフィン／ナロキソン ＋ グラゾプレビル：2～11日目にブプレノルフィン8～24 mg／ナロキソン2～6 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間 CV（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形モデル（処置を固定効果、年齢を共変量とした）により得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.32.4　安全性の結果

本試験で、オピオイド投与中の非日本人被験者にグラゾプレビルとメサドン又はブプレノルフィン／ナロキソンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、重篤な有害事象、妊娠、注目すべき事象、被験者の中止及び死亡は認められなかった。試験全体で、本試験期間中に少なくとも1件の有害事象を報告した被験者は11例であった。これら有害事象の重症度は軽度～中等度であり、試験の完了により消失した。最も多く認められた有害事象は頭痛であり、被験者3例から報告された［ブプレノルフィン／ナロキソン投与後1例（1日目）、グラゾプレビルとブプレノルフィン／ナロキソン投与後1例、グラゾプレビルとメサドン投与後1例］。副作用は2件のみ（口内乾燥1件、便秘1件）報告され、いずれもグラゾプレビルとブプレノルフィン／ナロキソンの併用投与後に発現した。また、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.32.5　結論

1) 臨床症状の有害事象及び臨床検査パラメータの評価に基づき、グラゾプレビルとメサドンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) 臨床症状の有害事象及び臨床検査パラメータの評価に基づき、グラゾプレビルとブプレノルフィン／ナロキソンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

3) グラゾプレビルの反復投与は、メサドン（R 鏡像体及び S 鏡像体）の反復投与した際の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
4) グラゾプレビルの反復投与は、ブプレノルフィン及びナロキソン（ブプレノルフィン／ナロキソンとして投与）の反復投与した際の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
5) メサドンとグラゾプレビルの併用反復投与は、グラゾプレビルを単独投与したときと比較して、グラゾプレビルの曝露量を臨床的に重要となる程度には変化させなかった。
6) ブプレノルフィン／ナロキソンとグラゾプレビルの併用反復投与は、グラゾプレビル単独投与と比較して、グラゾプレビルの曝露量を臨床的に重要となる程度には変化させなかった。

Confidential

2.7.6.2.33　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとリファンピシン又はエファビレンツの薬物相互作用試験（MK-5172-031試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.5: 5172P031]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.33.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたリファンピシンがグラゾプレビルに及ぼす影響及びグラゾプレビルとエファビレンツの双方向の薬物相互作用を検討する試験／MK-5172-031

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年1月25日～2013年4月11日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：

処置 A（第1期）では、リファンピシン600 mg の単回静脈内投与直後に、グラゾプレビル200 mg を単回経口投与した。第1期の投与と第2期の初回投与の間には、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。処置 B（第2期）では、1日目にグラゾプレビル200 mg を単回経口投与し、2日目には投与せず、3～9日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与した。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった。処置 C（第3期）では、グラゾプレビル200 mg とリファンピシン600 mg を1日1回14日間併用反復経口投与した。

パート2：

処置 A（第1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た。第1期の投与と第2期の初回投与の間には、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。処置 B（第2期）では、エファビレンツ600 mg を1日1回14日間反復経口投与した。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった。処置 C（第3期）では、エファビレンツ600 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間併用反復経口投与した。

目的

【主要目的】

パート1：

1)　リファンピシンの単回静脈内投与がグラゾプレビル単回経口投与時の薬物動態（例：

Confidential

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}48\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。

2) リファンピシンの反復経口投与がグラゾプレビルの定常状態における薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。

パート2：

グラゾプレビルの反復経口投与がエファビレンツの定常状態における薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）に及ぼす影響、並びにエファビレンツの反復経口投与がグラゾプレビルの定常状態における薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1：

グラゾプレビルを単独反復投与又はリファンピシンの単回静脈内投与及び反復経口投与と併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：

グラゾプレビルを単独反復投与、エファビレンツを単独反復投与及びグラゾプレビルとエファビレンツを併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

パート1のみ：

リファンピシンの単回経口投与がグラゾプレビルの定常状態における薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}）に及ぼす影響を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：

1) グラゾプレビル単回経口投与とリファンピシン単回静脈内投与を併用した際のグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}48\ hr}$は、グラゾプレビルを単独単回経口投与した際の$AUC_{0\text{-}48\ hr}$と類似している。すなわち、グラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}48\ hr}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋リファンピシン併用／グラゾプレビル単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内である。

2) グラゾプレビル反復経口投与とリファンピシン反復経口投与を併用した際のグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、グラゾプレビルを単独反復経口投与した際の$AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、グラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋リファンピシン併用／グラゾプレビル単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内である。

パート2：

1) グラゾプレビル反復経口投与とエファビレンツ反復経口投与を併用した際のグラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、グラゾプレビルを単独反復経口投与した際の$AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、グラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋エファビレンツ併用／グラゾプレビル単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内である。

Confidential

2) エファビレンツ反復経口投与とグラゾプレビル反復経口投与を併用した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エファビレンツを単独反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、エファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋エファビレンツ併用／エファビレンツ単独）は、（0.70, 1.43）の範囲内である。

試験デザイン

本試験は2パートで構成され、各パートとも非盲検、3処置、3期、投与順固定試験であった。19～55歳の非喫煙の非日本人健康被験者24例を組み入れた（各パート12例、そのうち3例以上を女性とした）。両パートで、第1期の投与と第2期の初回投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設け、第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった。

パート1では、リファンピシンを単回静脈内及び経口投与並びに反復経口投与がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響について検討した。グラゾプレビル単独単回投与時（第2期の1日目）及びリファンピシンの単回静脈内投与との併用時（第1期の1日目）のグラゾプレビルの薬物動態を評価するため、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を頻回採取した。グラゾプレビルの単独投与時（第2期の9日目）及びリファンピシンの単回経口投与との併用時（第3期の1日目）のグラゾプレビルの定常状態における薬物動態を評価するため、検体を頻回採取した。グラゾプレビルの単独投与時（第2期の9日目）及びリファンピシンの反復経口投与との併用時（第3期の14日目）のグラゾプレビルの定常状態における薬物動態を評価するため、検体を頻回採取した。第1期の静脈内投与終了時及び第1～3期の治験実施計画書に規定した日の投与前に、血漿中リファンピシン濃度測定用検体を採取した。定常状態を評価するため、血漿中グラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ 測定用検体を第2期及び第3期で採取した。

パート2では、エファビレンツとグラゾプレビルの双方向の薬物相互作用を検討した。血漿中グラゾプレビルの薬物動態測定用検体を、第1期の7日目（グラゾプレビル単独）及び第3期の7日目（エファビレンツ＋グラゾプレビル併用）に頻回採取し、エファビレンツ測定用検体を第2期の14日目（エファビレンツ単独）及び第3期の7日目（エファビレンツ＋グラゾプレビル併用）に頻回採取した。各投与期の定常状態を評価するため、エファビレンツ及び／又はグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ 測定用検体を採取した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.33-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.33-1　　治験薬の内容（MK-5172-031 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
静注用リファンピシン粉末†	600 mg/vial	NA	粉末	NA
リファンピシン‡	300 mg	NA	カプセル	NA
エファビレンツ§	600 mg	NA	錠剤	NA

NA：該当なし
† 静注用リファンピシン粉末（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ リファンピシン300 mgカプセル（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月であった。
§ [redacted]（エファビレンツ）600 mg錠（[redacted]の製品）は治験責任医師が購入した。ロット番号は[redacted]、有効期限は[redacted]年[redacted]月であった。

<u>診断／選択基準</u>

BMI が18.5 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

<u>評価基準</u>

【薬物動態】

パート1において、各被験者からグラゾプレビルの薬物動態測定用検体を、投与前並びに第1期の1日目の投与後96時間、第2期の9日目及び第3期の1日目の投与後24時間、第2期の1日目の投与後48時間、第3期の14日目の投与後96時間にわたる治験実施計画書で規定した時点に採取した。パート2において、各被験者からグラゾプレビル及びエファビレンツの血漿中濃度測定用検体を、投与前及び投与後24時間又は96時間にわたる治験実施計画書に規定した時点に採取した。

パート1（第1期及び第2期の1日目）でグラゾプレビルを単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-48\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を必要に応じて算出した。パート2で、グラゾプレビル及びエファビレンツを反復投与した際のグラゾプレビル及びエファビレンツの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。定常状態を解析するため、グラゾプレビル及びエファビレンツの$C_{24\ hr}$測定用検体を、治験実施計画書に規定した日に採取した。

パート1では、血漿中リファンピシン濃度測定用検体を、静脈内投与終了時点及び治験実施計画書に規定した日の投与前に採取した。パート1及びパート2では、グラゾプレビルの蛋白結合解析用血漿検体を投与前及び治験実施計画書に規定した日の投与後4時間に採取した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1

第1の主要仮説（単回投与）：

第1期及び第2期の1日目から得られたグラゾプレビルの薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルにより解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。対数変換後の $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ の最小二乗平均の処置間の差の90%信頼区間を算出した。その信頼区間を逆変換することにより、$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ の幾何平均比（バニプレビル＋リファンピシン静脈内投与併用／グラゾプレビル単独）の90%信頼区間を得た。90%信頼区間が、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれれば、仮説が支持されることとした。また、逆変換した推定値から幾何平均及び95%信頼区間を処置ごとに示した。さらに、同じモデルを用いて、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} も解析した。

第2の主要仮説（反復投与）：

第2期の9日目及び第3期の14日目から得たグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の値をモデルに含めた。第1の主要仮説の解析と同様の解析を実施した。

探索的目的：

第2期の9日目及び第3期の1日目から得たグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の値をモデルに含めた。第1の主要仮説の解析と同様の解析を実施した。

定常状態到達時間：

第2期及び第3期のグラゾプレビルのトラフ濃度の個々の値を自然対数変換し、それぞれ評価した。時間（投与間隔単位）を反復（カテゴリカル）測定値とした反復測定分散分析（ANOVA）により評価した。トラフ濃度が測定可能であったすべての時点をモデルに含めた。線形対比を用いて、連続した測定時点の範囲にわたる step-wise の線形傾向性検定により、定常状態への到達を評価した。

パート2

第1の主要仮説：

第1期及び第3期から得られたグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、モデルを用いて解析した。パート1の第1の主要仮説の解析と同様の解析を用いた。

第2の主要仮説：

第2期及び第3期から得られたエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、モデルを用いて解析した。パート1の第1の主要仮説の解析と同様の解析を用いた。対数変換後のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の最小二乗平均の差の90%信頼区間を算出した。その信頼区間を逆変換してエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エファビレンツ＋グラゾプレビル併用／エファビレンツ単独）の90%信頼区間を得た。90%信頼区間が、（0.70, 1.43）の範囲内に含まれれば、仮説が支持

Confidential

されることとした。

定常状態到達時間：

パート1の解析と同様、トラフ血漿中濃度（$C_{24\,hr}$）の線形傾向性検定により、反復投与時のグラゾプレビル（第1期及び第3期）及びエファビレンツ（第2期及び第3期）の定常状態到達時間をそれぞれ評価した。

【安全性】

グラゾプレビルをリファンピシン又はエファビレンツと併用投与した際の安全性及び忍容性について、試験を通じて規定した時点で得られたバイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を含む臨床評価により評価した。有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。副作用発現例数についてパート及び処置ごとに記述的に要約した。臨床検査値、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変化はみられなかったため、要約統計量は示さなかった。コロンビア自殺重大度評価尺度（C-SSRS）に対する回答を用い、自殺評価のためのコロンビア分類アルゴリズム（C-CASA）に従い自殺傾向をカテゴリー化した。C-SSRS に対する回答は表に示した。

2.7.6.2.33.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.33-2]に示す。

表 2.7.6.2.33-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-031 試験）

	パート1	パート2
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	12 8（22～45歳） 4（25～55歳）	12 9（23～51歳） 3（49～52歳）
完了	11	11
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 0 0 1†	1 0 0 1‡

† 割付番号0008の被験者は事後検査に来所しなかった。
‡ 割付番号0031の被験者は同意を撤回した。

2.7.6.2.33.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.33.3.1　パート1

非日本人健康被験者に、リファンピシン600 mg を30分かけて静脈内投与した後グラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第1期の1日目）及びグラゾプレビル200 mg を単回経口投与（第2期の1日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.33-3]、グラゾプレビル200 mg の1日1回反復経口投与とリファンピシン600 mg 単回経口投与を併用（第3期の1日目）及

Confidential

びグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与（第2期の9日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.33-4]、リファンピシン600 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回14日間併用反復経口投与（第3期の14日目）及びグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復経口投与（第2期の9日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.33-5]に示す。

[表 2.7.6.2.33-3]に示すように、リファンピシン600 mg を単回静脈内投与にて併用した際、グラゾプレビル単回投与時のグラゾプレビルの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、グラゾプレビル単独投与時と比べて約10～13倍増加した。$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ の幾何平均比（グラゾプレビル＋リファンピシン静脈内投与併用／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、11.03（9.44, 12.89）であった。90%信頼区間が、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれなかったため、「グラゾプレビル単回経口投与とリファンピシン単回静脈内投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ は、グラゾプレビルを単独単回経口投与した際の $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ と類似している」という第1の主要仮説は支持されなかった。リファンピシンを単回静脈内投与にて併用した際のグラゾプレビルの $t_{1/2}$（5.00時間）は、グラゾプレビル単独投与時（16.87時間）よりも短く、この違いは、グラゾプレビル単独投与時には投与後48時間まで定量可能であったことに対し、グラゾプレビル及びリファンピシン併用投与後32時間までしか定量できなかったことにより終末相を十分に評価できなかったためと考えられる。また、[表 2.7.6.2.33-4]に示すように、グラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復投与した後にリファンピシン600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの曝露量（AUC 及び C_{max}）は、グラゾプレビル単独投与時と比べて約7～8倍増加した。リファンピシン単回経口投与併用及び非併用下（グラゾプレビルとリファンピシン併用経口投与及びグラゾプレビル単独投与）での定常状態におけるグラゾプレビルの $t_{1/2}$は、ほとんどの被験者でグラゾプレビル濃度は投与後16時間又は24時間までしか得られなかったため、推定できなかった。[表 2.7.6.2.33-5]に示すように、グラゾプレビル単独反復経口投与時に対するリファンピシンとグラゾプレビルを併用反復経口投与した際の定常状態におけるグラゾプレビルの曝露量の幾何平均比は、ほぼ1.0であった［$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）: 0.93（0.75, 1.17）］。90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたため、「グラゾプレビル反復経口投与とリファンピシン反復経口投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビルを単独反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という第2の主要仮説は支持された。また、この際の定常状態でのグラゾプレビルの $t_{1/2}$は、グラゾプレビル濃度が投与後24時間までしか得られなかったため、推定できなかった。

グラゾプレビルをリファンピシン単回静脈内投与及び経口投与と併用した際のグラゾプレビルの薬物動態は変化した。その結果、リファンピシンと併用投与した際のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独投与時と比べ、62%～77%増加した。グラゾプレビルとリファンピシン反復経口投与を併用した際のグラゾプレビルの $C_{24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独投与時と比べ、90%減少した。T_{max} の範囲は、すべての処置で類似していた。

Confidential

表 2.7.6.2.33-3　非日本人健康被験者にリファンピシン 600 mg を 30 分かけて静脈内投与した後グラゾプレビル 200 mg を単回経口投与（第 1 期の 1 日目）及びグラゾプレビル 200 mg を単回経口投与（第 2 期の 1 日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 1、MK-5172-031 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル＋リファンピシン静脈内投与			グラゾプレビル			グラゾプレビル+リファンピシン静脈内投与／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	9.94	(6.86, 14.4)	12	0.973	(0.700, 1.35)	10.21	(8.68, 12.00)	22.036
$AUC_{0-48\ hr}$‡ (μM·hr)	12	9.93	(6.85, 14.4)	12	0.900	(0.633, 1.28)	11.03	(9.44, 12.89)	21.240
$AUC_{0-24\ hr}$‡ (μM·hr)	12	9.84	(6.78, 14.3)	12	0.781	(0.533, 1.14)	12.61	(10.83, 14.67)	20.664
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	12	12.0	(8.88, 16.2)	12	6.76	(5.33, 8.58)	1.77	(1.40, 2.24)	31.908
C_{max}‡ (μM)	12	1.72	(1.11, 2.67)	12	0.157	(0.0932, 0.266)	10.94	(8.92, 13.43)	27.913
T_{max}§ (hr)	12	3.50	(2.98, 5.00)	12	3.00	(2.00, 5.04)	-	-	-
$t_{1/2}$‖¶(hr)	12	5.00	49.8	12	16.87	22.9	-	-	-

グラゾプレビル：1日目にグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠2錠）を単回経口投与し、3～9日目にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回7日間反復経口投与
グラゾプレビル ＋ リファンピシン静脈内投与：リファンピシン600 mg を30分かけて静脈内投与した直後にグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠2錠）を単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、-：該当なし
† Pseudo 被験者内%CV=100×Sqrt[($\sigma_A^2+\sigma_B^2-2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 第1期（グラゾプレビル＋リファンピシン静脈内投与）の32時間以降は定量下限値未満であったため、$t_{1/2}$は真の終末相を示していないと考えられる。

Confidential

表 2.7.6.2.33-4　非日本人健康被験者にリファンピシン 600 mg の単回経口投与とグラゾプレビル 200 mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用（第 3 期の 1 日目）及びグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与（第 2 期の 9 日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 1、MK-5172-031 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル＋リファンピシン経口投与			グラゾプレビル			グラゾプレビル＋リファンピシン経口投与／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	12	19.0	(13.8, 26.1)	12	2.27	(1.53, 3.37)	8.35	(7.38, 9.45)	16.906
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	12	17.0	(13.2, 21.7)	12	10.5	(8.36, 13.1)	1.62	(1.32, 1.98)	27.396
C_{max}‡ (μM)	12	3.75	(2.64, 5.32)	12	0.575	(0.332, 0.995)	6.52	(5.16, 8.24)	31.860
T_{max}§ (hr)	12	2.00	(2.00, 5.00)	12	3.00	(1.00, 4.00)	-	-	-

グラゾプレビル：1日目にグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠2錠）を単回経口投与し、3～9日目にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回7日間反復経口投与
グラゾプレビル ＋ リファンピシン経口投与：リファンピシン600 mg（300 mg カプセル2カプセル）及びグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回14日間反復経口投与（1～14日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、-：該当なし
† Pseudo 被験者内%CV=100×Sqrt[(σ_A^2+σ_B^2-2σ_{AB})/2]。σ_A^2及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
第2期では投与後24時間までの検体しかなく、第3期では16時間以降は定量下限値未満であったため、$t_{1/2}$は推定できなかった。

表 2.7.6.2.33-5　非日本人健康被験者にリファンピシン 600 mg とグラゾプレビル 200 mg の反復経口投与を 1 日 1 回 14 日間併用投与（第 3 期の 14 日目）及びグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（第 2 期の 9 日目）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 1、MK-5172-031 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル＋リファンピシン経口投与			グラゾプレビル			グラゾプレビル＋リファンピシン経口投与／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内%CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	12	2.12	(1.40, 3.22)	12	2.27	(1.53, 3.37)	0.93	(0.75, 1.17)	30.595
$C_{24\ hr}$‡‖ (nM)	12	1.01	(0.747, 1.37)	12	10.5	(8.36, 13.1)	0.10	(0.07, 0.13)	37.789
C_{max}‡ (μM)	12	0.669	(0.422, 1.06)	12	0.575	(0.332, 0.995)	1.16	(0.82, 1.65)	47.881
T_{max}§ (hr)	12	2.00	(1.00, 4.00)	12	3.00	(1.00, 4.00)	-	-	-

グラゾプレビル：1日目にグラゾプレビル 200 mg（100 mg 錠2錠）を単回経口投与し、3～9日目にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回7日間反復経口投与
グラゾプレビル ＋ リファンピシン経口投与：リファンピシン600 mg（300 mg カプセル2カプセル）及びグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回14日間反復経口投与（1～14日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、-：該当なし
† Pseudo 被験者内%CV=100×Sqrt[(σ_A^2+σ_B^2-2σ_{AB})/2]。σ_A^2及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ $C_{24\ hr}$の要約においては、定量限界値未満を $t_{1/2}$の定量限界下限値（0.65 nM）に設定した。
各処置の投与後24時間までしか定量できなかったため、$t_{1/2}$は推定できなかった。

Confidential

2.7.6.2.33.3.2　　パート2

非日本人健康被験者に、エファビレンツ600 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間併用投与（第3期）及びグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間単独投与（第1期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.33-6]、エファビレンツ600 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間併用投与（第3期）及びエファビレンツ600 mg を1日1回14日間単独投与（第2期）した際のエファビレンツの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.33-7]に示す。

エファビレンツと併用投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独投与時と比べてそれぞれ83%、87%及び69%減少した[表 2.7.6.2.33-6]。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エファビレンツ＋グラゾプレビル併用／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、0.17（0.13, 0.24）であった。90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれなかったため、「グラゾプレビル反復経口投与とエファビレンツ反復経口投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビルを単独反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という第1の主要仮説は支持されなかった。エファビレンツと併用投与した際のグラゾプレビルの $t_{1/2}$はグラゾプレビル単独投与時と比べて概して半減したが、グラゾプレビル単独投与での投与後96時間までと比べ、エファビレンツとの併用投与では投与後48時間までにほとんどの被験者でグラゾプレビル濃度が定量限界下限値未満となったため、真の消失相を十分に評価できなかった。一方、エファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（エファビレンツ＋グラゾプレビル併用／エファビレンツ単独）は、いずれも概して1.0で、また、いずれの90%信頼区間も（0.70, 1.43）の範囲内に含まれた[表 2.7.6.2.33-7]。したがって、「グラゾプレビル反復経口投与とエファビレンツ反復経口投与を併用した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エファビレンツを単独反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という第2の仮説は支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.33-6　非日本人健康被験者にエファビレンツ 600 mg とグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 7 日間併用投与（第 3 期）及びグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 7 日間単独投与（第 1 期）した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-031 試験）

薬物動態パラメータ	エファビレンツ＋グラゾプレビル			グラゾプレビル			エファビレンツ＋グラゾプレビル／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内%CV[†]
	N[#]	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$[‡] (μM·hr)	11	0.582	(0.412, 0.821)	12	3.34	(2.25, 4.95)	0.17	(0.13, 0.24)	43.197
$C_{24\ hr}$[‡] (nM))	11	5.04	(3.53, 7.19)	12	16.3	(11.6, 22.8)	0.31	(0.25, 0.38)	27.394
C_{max}[‡] (μM)	11	0.0992	(0.0605, 0.163)	12	0.776	(0.529, 1.14)	0.13	(0.09, 0.19)	52.551
T_{max}[§] (hr)	11	2.00	(1.00, 5.05)	12	3.00	(2.00, 4.01)	-	-	-
$t_{1/2}$[‖¶] (hr)	11	14.41	34.6	12	26.93	25.0	-	-	-

グラゾプレビル：グラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回7日間反復経口投与（1～7日目）
エファビレンツ＋グラゾプレビル：エファビレンツ600 mg（Sustiva®600 mg 錠1錠）及びグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回7日間反復経口投与（1～7日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、-：該当なし
† Pseudo 被験者内%CV=100×Sqrt[(σ_A^2+σ_B^2-2σ_{AB})/2]。σ_A^2及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 第3期（エファビレンツ＋グラゾプレビル）ではグラゾプレビル濃度が定量限界下限未満となったため、終末相 $t_{1/2}$の十分な評価ができなかった。
# 割付番号0031の被験者は、第2期の2日目に試験を中止したため、データがなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.33-7　非日本人健康被験者にエファビレンツ 600 mg とグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回 7 日間併用投与（第 3 期）及びエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回 14 日間単独投与（第 2 期）した際のエファビレンツの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-031 試験）

薬物動態パラメータ	エファビレンツ＋グラゾプレビル			エファビレンツ			エファビレンツ＋グラゾプレビル／エファビレンツ		Pseudo 被験者内%CV†
	N¶	GM	95% CI	N¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μg·hr/mL)	11	50.8	(41.4, 62.3)	11	50.6	(42.3, 60.6)	1.00	(0.96, 1.05)	5.912
$C_{24\,hr}$‡ (μg/mL)	11	1.42	(1.11, 1.81)	11	1.53	(1.22, 1.92)	0.93	(0.88, 0.98)	7.376
C_{max}‡ (μg/mL)	11	3.70	(3.12, 4.39)	11	3.59	(3.00, 4.30)	1.03	(0.99, 1.08)	5.643
T_{max}§ (hr)	11	3.01	(2.00, 5.01)	11	3.01	(2.00, 5.02)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	11	71.75	27.1	-	-	-	-	-	-

エファビレンツ：エファビレンツ600 mg（Sustiva®600 mg 錠1錠）を1日1回14日間投与（1～14日目）
エファビレンツ＋グラゾプレビル：エファビレンツ600 mg（Sustiva®600 mg 錠1錠）及びグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を1日1回7日間反復経口投与（1～7日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、-：該当なし
† Pseudo 被験者内%CV=100×Sqrt[(σ_A^2+σ_B^2-2σ_{AB})/2]。σ_A^2及び σ_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 割付番号0031の被験者は、第2期の2日目に試験を中止したため、データがなかった。

2.7.6.2.33.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル反復投与を単独又はリファンピシン（単回静脈内投与又は反復経口投与）と併用投与、若しくはグラゾプレビル又はエファビレンツ反復投与を単独及びグラゾプレビルとエファビレンツを併用反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、治験責任医師により中止が必要と判断された被験者もいなかった。パート1では、被験者1例が投与完了後事後検査に来所しなかった。パート2では、被験者1例がエファビレンツ投与中の第2期に同意を撤回した。パート1及びパート2のいずれの有害事象も軽度であった。

パート1：

被験者7例に合計14件の臨床症状の有害事象が報告され（グラゾプレビル＋リファンピシン静脈内投与併用：1例、グラゾプレビル単独：2例、グラゾプレビル＋リファンピシン経口投与併用：4例）、うち3例の被験者で8件が副作用と判定された（リファンピシンのみによる副作用：1件、グラゾプレビル及びリファンピシン経口投与による副作用：7件）。最も頻度が高かった有害事象は口内乾燥であった（グラゾプレビル+リファンピシン経口投与併用：3例、いずれもグラゾプレビル及びリファンピシン経口投与による副作用）。

パート2：

被験者11例に合計131件の臨床症状の有害事象が報告され（グラゾプレビル単独：6例、エファ

Confidential

ビレンツ単独：11例、グラゾプレビル＋エファビレンツ併用：5例）、うち11例の被験者で116件が副作用と判定された（グラゾプレビルのみによる副作用：8件、エファビレンツのみによる副作用：108件）。最も頻度が高かった副作用は神経系障害（11例）で、そのうち最も頻度が高かった事象はエファビレンツ投与以降に発現した浮動性めまい8例で、いずれもエファビレンツのみによる副作用であった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。パート2で、C-SSRS による評価を実施し、自殺念慮や自殺行動は報告されなかった。

2.7.6.2.33.5　結論

パート1：

1) リファンピシン単回静脈内投与及びグラゾプレビルを併用単回経口投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ は、グラゾプレビル単独単回経口投与時と比べ約11倍増加した。
2) リファンピシンの単回経口投与とグラゾプレビル反復経口投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独反復経口投与時と比べ、約8倍増加した。
3) リファンピシン及びグラゾプレビルを併用反復経口投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独反復経口投与時と類似していた。
4) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル反復投与を単独又はリファンピシン（単回静脈内投与及び反復経口投与）と併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

パート2：

1) グラゾプレビル及びエファビレンツを併用反復経口投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル単独反復経口投与時と比べ、83%減少した。
2) グラゾプレビル及びエファビレンツを併用反復経口投与した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エファビレンツ単独反復経口投与時と類似していた。
3) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル反復投与を単独又はエファビレンツ反復投与と併用した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.34　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン又はピタバスタチンの薬物相互作用試験（MK-5172-032試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.6: 5172P032]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.34.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの反復投与がミダゾラム、アトルバスタチン及びピタバスタチンの単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／MK-5172-032

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年10月29日～2012年12月04日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：1日目にミダゾラム2 mg を単回経口投与した。2～8日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与し、8日目にミダゾラム2 mg の単回経口投与を併用した。

パート2：1日目にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与した。2～5日目を休薬期間とし、6～13日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与した。11日目にアトルバスタチン20 mg の単回経口投与を併用した。

パート3：1日目にピタバスタチン1 mg を単回経口投与した。2～3日目を休薬期間とし、4～12日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与した。10日目にピタバスタチン1 mg の単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

パート1：非日本人健康被験者を対象にグラゾプレビルの反復投与がミダゾラム単回投与時の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート2：非日本人健康被験者を対象にグラゾプレビルの反復投与がアトルバスタチン単回投与時の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート3：非日本人健康被験者を対象にグラゾプレビルの反復投与がピタバスタチン単回投与時の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

Confidential

【副次目的】

パート1：非日本人健康被験者を対象にミダゾラムの単回投与を併用した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

パート2：非日本人健康被験者を対象にアトルバスタチンの単回投与を併用した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

パート3：非日本人健康被験者を対象にピタバスタチンの単回投与を併用した際のグラゾプレビルの安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

パート2：アトルバスタチンの単回投与がグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を検討する。

パート3：ピタバスタチンの単回投与がグラゾプレビルの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を検討する。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1：ミダゾラムとグラゾプレビルの併用投与時のミダゾラムの $AUC_{0\text{-}\infty}$は、ミダゾラム単独投与時と比較して臨床的に意味のある増加はない。すなわち、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}\infty}$の真の幾何平均比（ミダゾラム＋グラゾプレビル／ミダゾラム単独）は1.25未満になる。

パート2：アトルバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時のアトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は、アトルバスタチン単独投与時と同程度である。すなわち、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$の真の幾何平均比（アトルバスタチン＋グラゾプレビル／アトルバスタチン単独）が（0.5, 2.0）の範囲内に含まれる。

パート3：ピタバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時のピタバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$は、ピタバスタチン単独投与時と同程度である。すなわち、ピタバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$の真の幾何平均比（ピタバスタチン＋グラゾプレビル／ピタバスタチン単独）が（0.5, 2.0）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は3パートから構成されている。いずれのパートも非日本人健康被験者を対象とした非盲検、投与順序固定試験である。パート1に11例、パート2及び3に各9例の計29例を組み入れた。

パート1：グラゾプレビルの反復経口投与がミダゾラムを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価した。1日目にミダゾラム2 mg を単回経口投与した。2～8日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与し、8日目にミダゾラム2 mg の単回経口投与を併用した。ミダゾラム及び1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態解析用検体を、1及び8日目の投与前から投与後24時間までの規定した時点で採取した。ただし、1'-ヒドロキシミダゾラムの解析は実施しなかった。また、グラゾプレビルが定常状態に到達したかを評価するため、2、3及び5～8日目のグラゾプレビル投与前の検体を採取した。8日目に、グラゾプレビルの投与後24時間までの血漿中薬物動態を得

Confidential

た。

パート2：グラゾプレビルの反復経口投与がアトルバスタチンを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価した。1日目にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与した。2～5日目を休薬期間とし、6～13日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与した。11日目にアトルバスタチン20 mg の単回経口投与を併用した。アトルバスタチン、オルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態解析用検体を、1及び11日目の投与前から投与後72時間までの規定した時点で採取した。また、グラゾプレビルが定常状態に到達したかを評価するため、6～11日目のグラゾプレビル投与前の検体を採取した。グラゾプレビルの単独投与時及びグラゾプレビルとアトルバスタチンの併用投与時のグラゾプレビルの薬物動態を評価するため、10及び11日目に投与後24時間までの血漿中薬物動態を得た。

パート3：グラゾプレビルの反復経口投与がピタバスタチンを単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価した。1日目にピタバスタチン1 mg を単回経口投与した。2～3日目を休薬期間とし、4～12日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与した。10日目にピタバスタチン1 mg の単回経口投与を併用した。ピタバスタチン及びピタバスタチンラクトンの薬物動態解析用検体を、1及び10日目の投与前から投与後72時間まで規定した時点で採取した。また、グラゾプレビルが定常状態に到達したか評価するため、4及び6～10日目のグラゾプレビル投与前の検体を採取した。グラゾプレビルを単独投与時及びグラゾプレビルとピタバスタチンを併用投与時のグラゾプレビルの薬物動態を評価するため、9及び10日目に投与後24時間までの血漿中薬物動態を得た。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.34-1]に示す。

表 2.7.6.2.34-1 治験薬の内容（MK-5172-032 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
ミダゾラム†	2 mg/mL	NA	シロップ剤	NA
[redacted]（アトルバスタチンカルシウム水和物）‡	20 mg	NA	錠剤	NA
[redacted]（ピタバスタチンカルシウム水和物）§	1 mg	NA	錠剤	NA

NA：該当なし
† ミダゾラム（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が[redacted]から購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が[redacted]から購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
§ [redacted]（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が[redacted]から購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

Confidential

評価基準

【薬物動態】

パート1：血漿中ミダゾラム及び1'-ヒドロキシミダゾラムの濃度測定用検体を、1及び8日目のミダゾラム投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取した。しかし、1'-ヒドロキシミダゾラムの解析は実施しなかった。グラゾプレビル併用下、非併用下でミダゾラムを投与したのち、ミダゾラムの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。また、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を2、3及び5～8日目のグラゾプレビル投与前に採取し、グラゾプレビルが定常状態に到達したか評価した。8日目には、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体をグラゾプレビルとミダゾラムとの併用投与前及び投与後24時間までの規定した時点で採取し、グラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}）を算出した。

パート2：血漿中アトルバスタチン、オルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの濃度測定用検体を、1及び11日目のアトルバスタチン投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビル併用下、非併用下でアトルバスタチンを投与した際のアトルバスタチン、オルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。同様に、グラゾプレビル併用下、非併用下でアトルバスタチンを投与した際の代謝物と未変化体の曝露量比（$AUC_{0-12_ortho}/AUC_{0-12_ator}$及び$AUC_{0-12_para}/AUC_{0-12_ator}$）を算出した。また、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を6～11日目のグラゾプレビル投与前に採取し、グラゾプレビルが定常状態に到達したか評価した。血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、10日目にはグラゾプレビル単独投与前及び投与後24時間までの規定した時点で、11日目にはグラゾプレビルとアトルバスタチンとの併用投与前及び投与後24時間までの規定した時点でそれぞれ採取した。アトルバスタチン併用下、非併用下でグラゾプレビルを投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}）を算出した。

パート3：血漿中ピタバスタチン及びピタバスタチンラクトンの濃度測定用検体を、1及び10日目のピタバスタチン投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビル併用下、非併用下でピタバスタチンを投与した際のピタバスタチン及びピタバスタチンラクトンの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。また、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を4及び6～10日目のグラゾプレビル投与前に採取し、グラゾプレビルが定常状態に到達したか評価した。9日目にはグラゾプレビル単独投与前及び投与後24時間までの規定した時点で、10日目にはグラゾプレビルとピタバスタチンとの併用投与前及び投与後24時間までの規定した時点で、血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を採取した。ピタバスタチン併用下、非併用下でグラゾプレビルを投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。

Confidential

有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1

処置（グラゾプレビル併用、非併用）を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、主要仮説を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$データを自然対数変換し、対数尺度上での差の最小二乗平均について、90%信頼区間（片側95%信頼区間の上限値に相当）を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ミダゾラム＋グラゾプレビル／ミダゾラム単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間の上限値が1.25を下回る場合、「ミダゾラムとグラゾプレビルの併用投与時のミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$は、ミダゾラム単独投与時と比較して臨床的に意味のある増加はない」とする仮説が支持されるものとした。同様の方法で C_{max} を解析した。また、ミダゾラム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 $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max} を算出した。すべての薬物動態パラメータについて、処置ごとに要約統計量を算出した。

パート2

パート1と同じ方法を用いて主要仮説を検討した。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（アトルバスタチン＋グラゾプレビル／アトルバスタチン単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「アトルバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時のアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$は、アトルバスタチン単独投与時と同程度である」とする仮説が支持されるものとした。同様の方法で AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$ 及び C_{max} を解析した。アトルバスタチン単回投与がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響についても、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を用いて同様の方法で検討した。グラゾプレビルがオルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響について、$AUC_{0-\infty}$（オルトヒドロキシアトルバスタチンについてのみ）、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$（オルトヒドロキシアトルバスタチンについてのみ）を用いて同様の方法で検討した。さらに、グラゾプレビルが分子量で補正した代謝物／未変化体比（$AUC_{0-12\ hr_ortho}/AUC_{0-12\ hr_ator}$ 及び $AUC_{0-12\ hr_para}/AUC_{0-12\ hr_ator}$）に及ぼす影響を同様の方法で検討した。すべての薬物動態パラメータについて、処置ごとに要約統計量を算出した。

パート3

パート1と同じ方法を用いて主要仮説を検討した。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ピタバスタチン＋グラゾプレビル／ピタバスタチン単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「ピタバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時のピタバスタチンの $AUC_{0-\infty}$は、ピタバスタチン単独単回投与時と同程度である」とする仮説が支持されるものとした。同様の方法で C_{max} を解析した。ピ

Confidential

タバスタチン単回投与がグラゾプレビルの薬物動態に及ぼす影響についても、グラゾプレビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$を用いて同様の方法で検討した。グラゾプレビルがピタバスタチンラクトンの薬物動態に及ぼす影響についても、ピタバスタチンラクトンの$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$を用いて同様の方法で検討した。すべての薬物動態パラメータについて、処置ごとに要約統計量を算出した。

パート1、2及び3

該当する場合には、統計解析データ表にAUC、C_{max}及び$C_{24\ hr}$の幾何平均（及び95%信頼区間）及びpseudo被験者内%CVを示した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象発現については記述的に要約した。臨床検査による安全性評価、ECG及びバイタルサインの個々の変動は臨床的に有意とは考えられなかったため、安全性パラメータの要約は示さなかった。

2.7.6.2.34.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.34-2]に示す。

表 2.7.6.2.34-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-032 試験）

	パート1	パート2	パート3
組入数：合計	11	9	9
男性（年齢の範囲）	3（23～33歳）	2（41～45歳）	2（19～46歳）
女性（年齢の範囲）	8（20～49歳）	7（18～46歳）	7（20～54歳）
完了	10	9	9
中止：合計	1	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0
その他	1†	0	0

† 有害事象（ミダゾラム単独投与に関連する軽度の頭痛）により、1例がパート1の3日目に同意を撤回した。

2.7.6.2.34.3　薬物動態の結果

定常状態の血漿中グラゾプレビル濃度をパート1、2及び3のミダゾラム、アトルバスタチン及びピタバスタチンとの併用投与前にそれぞれ測定した。

Confidential

パート1

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回併用下及び非併用下でミダゾラム2 mg を単回投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.34-3]に示す。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ミダゾラム＋グラゾプレビル／ミダゾラム単独）（90%信頼区間）は、1.34（1.29, 1.39）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間の上限が1.39であり、事前に規定した幾何平均比の1.25を上回ることから、本試験パート1の主要仮説は支持されなかった。ミダゾラムの C_{max} は、15%増加した。ミダゾラムとグラゾプレビルの併用投与時のミダゾラムの $C_{24\,hr}$は、ミダゾラム単独投与時と比較して、約72%増加した。$t_{1/2}$の幾何平均はミダゾラム単独投与時では5.92時間、ミダゾラムとグラゾプレビルの併用投与時では6.50時間とわずかに長くなっていたが、ミダゾラムの T_{max} の中央値に変化はみられなかった（いずれも0.50時間）。

表 2.7.6.2.34-3 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与の併用下及び非併用下でミダゾラム 2 mg を単回経口投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032 試験）

薬物動態パラメータ	ミダゾラム			ミダゾラム+グラゾプレビル			ミダゾラム+グラゾプレビル／ミダゾラム		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N#	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	11	36.6	(31.1, 43.0)	10	49.0	(42.5, 56.5)	1.34	(1.29, 1.39)	4.796
C_{max}‡ (ng/mL)	11	13.7	(11.0, 17.1)	10	15.7	(12.6, 19.6)	1.15	(1.01, 1.31)	16.103
$C_{24\,hr}$§¶ (ng/mL)	11	0.135	(0.00, 0.222)	10	0.232	(0.00, 0.337)	-	-	-
T_{max}§ (hr)	11	0.50	(0.50, 1.01)	10	0.50	(0.50, 1.01)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	11	5.92	30.11	10	6.50	25.63	-	-	-

ミダゾラム：1日目にミダゾラム2 mg を単回経口投与
ミダゾラム+グラゾプレビル：2～8日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回投与し、8日目にミダゾラム2 mg の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma^2_{A1} + \sigma^2_{A2} - 2\sigma_{A1A2}$)/2]。$\sigma^2_{A1}$及び$\sigma^2_{A2}$は2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{A1A2}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
¶ ミダゾラム単独では3例が $C_{24\,hr}$ の BLQ、ミダゾラム+グラゾプレビルでは1例が $C_{24\,hr}$ の BLQ を示した。この場合いずれも数値を0としている。このため、対数変換及び統計モデルによる比較は実施していない。
‖ 幾何平均及び CV（%）
1例で有害事象が発現し、第1期の3日目に同意を撤回したため、ミダゾラム+グラゾプレビルの投与を受けていない。

パート2

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回併用下及び非併用下でアトルバスタチン20 mg を単回投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.34-4]に示す。グラゾプレビルとアトルバスタチンを併用投与すると、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$が200%増加した。幾何平均比（90%信頼区間）は3.00（2.42, 3.72）であった。90%信頼区間が事前に規定した区間（0.5, 2.0）の範囲外であることから、本試験パート2の主要仮説は支持されなかった。ま

Confidential

た、アトルバスタチンの $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-12 hr}}$ 及び C_{max} が大きく増加し、幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ3.07（2.48, 3.80）、4.12（3.30, 5.15）及び5.66（3.39, 9.45）であった。アトルバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時のアトルバスタチンの $C_{24\text{ hr}}$ が測定可能な被験者は1例であったことから、処置間の $C_{24\text{ hr}}$ の統計的比較を解析の対象から除外した。T_{max} の中央値はアトルバスタチン単独投与時では0.50時間、アトルバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時では1.50時間であった。アトルバスタチンの $t_{1/2}$ の幾何平均はアトルバスタチン単独投与時では8.38時間、アトルバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時では3.40時間と短かった。また、グラゾプレビル併用投与時にはオルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの曝露量が増加し、C_{max} が AUC よりも大きく増加した。

表 2.7.6.2.34-4 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回 8 日間経口投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン 20 mg を単回経口投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032 試験）

薬物動態パラメータ	アトルバスタチン			アトルバスタチン+グラゾプレビル			アトルバスタチン+グラゾプレビル／アトルバスタチン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (ng·hr/mL)	9	31.9	(24.1, 42.1)	9	95.7	(58.8, 156)	3.00	(2.42, 3.72)	24.584
$AUC_{0\text{-last}}$‡ (ng·hr/mL)	9	31.0	(23.4, 41.1)	9	95.3	(58.6, 155)	3.07	(2.48, 3.80)	24.385
$AUC_{0\text{-12 hr}}$‡ (ng·hr/mL)	9	23.0	(17.6, 30.0)	9	94.6	(58.2, 154)	4.12	(3.30, 5.15)	25.355
C_{max}‡ (ng/mL)	9	7.27	(5.30, 9.97)	9	41.2	(22.7, 74.6)	5.66	(3.39, 9.45)	58.491
$C_{24\text{ hr}}$§,¶ (pg/mL)	9	196	(65.4, 543)	-	-	-	-	-	-
T_{max}§ (hr)	9	0.50	(0.50, 6.00)	9	1.50	(1.50, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	9	8.38	29.72	9	3.40	70.58	-	-	-

アトルバスタチン：1日目にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与
アトルバスタチン+グラゾプレビル：6～13日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回投与し、11日目にアトルバスタチン20 mg の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times\mathrm{sqrt}[(\sigma_{2B1} + \sigma^2_{B2} - 2\sigma_{B1B2})/2]$。$\sigma^2_{B1}$及び σ^2_{B2}は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{B1B2}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ アトルバスタチン+グラゾプレビルにより $C_{24\text{ hr}}$ が測定可能な被験者は1例にとどまった。

非日本人健康被験者に、アトルバスタチン20 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg を1日1回反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.34-5]に示す。アトルバスタチン併用下及び非併用下のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-24 hr}}$、C_{max} 及び $C_{24\text{ hr}}$ はほぼ同程度［幾何平均比（グラゾプレビル＋アトルバスタチン／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）がそれぞれ1.26（0.97, 1.64）、1.26（0.83, 1.90）及び1.11（1.00, 1.23）］であることから、アトルバスタチン20 mg 単回投与がグラゾプレビルの定常状態での曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。グラゾプレビルの T_{max} の中央値は、両処置とも3.00時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.34-5 非日本人健康被験者にアトルバスタチン 20 mg 単回経口投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 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血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			グラゾプレビル+アトルバスタチン			グラゾプレビル+アトルバスタチン／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	9	2.59	(1.59, 4.23)	9	3.27	(2.22, 4.83)	1.26	(0.97, 1.64)	30.164
C_{max}‡ (μM)	9	0.729	(0.389, 1.37)	9	0.916	(0.542, 1.55)	1.26	(0.83, 1.90)	47.417
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	9	11.8	(8.78, 15.9)	9	13.1	(10.4, 16.4)	1.11	(1.00, 1.23)	12.012
T_{max}§ (hr)	9	3.00	(2.00, 6.00)	9	3.00	(2.00, 6.00)	-	-	-

グラゾプレビル：6～10日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与
グラゾプレビル+アトルバスタチン：6～13日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与し、11日目にアトルバスタチン20 mg の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[(σ^2_{B1} + σ^2_{B2} - 2σ_{B1B2})/2]。σ^2_{B1}及び σ^2_{B2}は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{B1B2}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

パート3

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回併用下及び非併用下でピタバスタチン1 mg を単回投与した際のピタバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.34-6]に示す。$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（ピタバスタチン＋グラゾプレビル／ピタバスタチン単独）（90%信頼区間）が1.11（0.91, 1.34）となり、事前に規定した区間（0.5, 2.0）の範囲内に含まれたことから、本試験のパート3の主要仮説が支持された。C_{max} はわずかに増加が認められた［幾何平均比（ピタバスタチン＋グラゾプレビル／ピタバスタチン単独）（90%信頼区間）が1.27（1.07, 1.52）］。処置を問わず $C_{24\ hr}$ が測定可能な被験者はいなかったため、ピタバスタチンの $C_{24\ hr}$ については統計的比較ができなかった。T_{max} の中央値は、ピタバスタチン単独投与時では1.00時間、ピタバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時では0.50時間であった。ピタバスタチンの $t_{1/2}$の幾何平均は、ピタバスタチン単独投与時では3.20時間、ピタバスタチンとグラゾプレビルの併用投与時では2.36時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.34-6 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回 9 日間経口投与の併用下及び非併用下でピタバスタチン 1 mg を単回経口投与した際のピタバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032 試験）

薬物動態パラメータ††	ピタバスタチン			ピタバスタチン+グラゾプレビル			ピタバスタチン+グラゾプレビル／ピタバスタチン		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	9	39.2	(26.2, 58.6)	9	43.4	(32.0, 58.9)	1.11	(0.91, 1.34)	21.867
C_{max}‡ (ng/mL)	9	19.2	(13.5, 27.4)	9	24.4	(17.0, 35.1)	1.27	(1.07, 1.52)	20.086
T_{max}§ (hr)	9	1.00	(0.50, 1.50)	9	0.50	(0.50, 2.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	9	3.20	63.40	9	2.36	48.83	-	-	-

ピタバスタチン：1日目にピタバスタチン1 mg を単回経口投与
ピタバスタチン+グラゾプレビル：4～12日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回投与し、10日目にピタバスタチン1 mg の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[(σ^2_{C1} + σ^2_{C2} - 2σ_{C1C2})/2]。σ^2_{C1}及び σ^2_{C2}は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{C1C2}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
†† 両処置の全被験者の $C_{24\ hr}$ が検出下限未満であったため報告していない。

ピタバスタチン1 mg 単回経口投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.34-7]に示す。ピタバスタチン併用下の $AUC_{0-24\ hr}$ 及び C_{max} はそれぞれ19%及び28%減少しており、$C_{24\ hr}$ はほぼ同じであった［幾何平均比（グラゾプレビル＋ピタバスタチン／グラゾプレビル単独）（90%信頼区間）は、それぞれ0.81（0.70, 0.95）、0.72（0.57, 0.92）及び0.91（0.82, 1.01）］。グラゾプレビルの T_{max} の中央値は、グラゾプレビル単独投与時では2.00時間、グラゾプレビルとピタバスタチンの併用投与時では4.00時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.34-7 非日本人健康被験者にピタバスタチン 1 mg 単回経口投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 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血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-032 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル			グラゾプレビル+ピタバスタチン			グラゾプレビル+ピタバスタチン／グラゾプレビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	9	3.40	(1.86, 6.21)	9	2.76	(1.53, 4.99)	0.81	(0.70, 0.95)	17.867
C_{max}‡ (μM)	9	0.827	(0.388, 1.76)	9	0.599	(0.307, 1.17)	0.72	(0.57, 0.92)	26.790
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	9	14.6	(10.3, 20.7)	9	13.3	(9.51, 18.5)	0.91	(0.82, 1.01)	11.780
T_{max}§ (hr)	9	2.00	(2.00, 4.00)	9	4.00	(2.00, 4.00)	-	-	-

グラゾプレビル：4～9日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与
グラゾプレビル+ピタバスタチン：4～12日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与し、10日目にピタバスタチン1 mg の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[(σ^2_{C1} + σ^2_{C2} - 2σ_{C1C2})/2]。σ^2_{C1}及び σ^2_{C2}は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{C1C2}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

2.7.6.2.34.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン又はピタバスタチンのいずれかを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されず、治験責任（分担）医師の判断による中止例もなかった。有害事象（ミダゾラム単独投与に関連する軽度の頭痛）により1例が試験（パート1）参加の同意を撤回した。有害事象は軽度から中等度であり、概して一過性のものであった。試験全体で、頻度が高かった有害事象は消化器系及び神経系の障害であった。臨床検査値の有害事象はみられなかった。グラゾプレビルとミダゾラム、アトルバスタチン又はピタバスタチンのいずれかの併用投与で、有害事象の発現率がグラゾプレビル単独投与と比較して明らかに上回る傾向は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

パート1では、被験者4例に合計13件の副作用が認められ、そのうち、6件（悪心2件、頭痛、嘔吐、嗅覚減退、耳鳴）がミダゾラム、6件（浮動性めまい2件、酩酊感、頭痛、悪心、消化不良）がグラゾプレビル、1件（嘔吐）がグラゾプレビル及びミダゾラムの副作用と判定された。

パート2では、被験者3例に合計7件の副作用が認められ、1件（便秘）が治験責任医師によりアトルバスタチンの副作用と判定されており、3件（傾眠、悪心、頭痛）がグラゾプレビル、3件（鼓腸2件、腹部膨満）がグラゾプレビル及びアトルバスタチンの副作用と判定された。

パート3では、被験者1例に合計3件の副作用が認められ、1件（頭痛）が治験責任医師によりピタバスタチンの副作用と判定されており、1件（不眠症）がグラゾプレビル、1件（口腔咽頭痛）がグラゾプレビル及びピタバスタチンの副作用と判定された。

Confidential

2.7.6.2.34.5　　結論

1) ミダゾラム2 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 反復投与の併用により、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$がミダゾラム単独単回投与時と比較して34%増加した。この結果から、グラゾプレビルは軽度の CYP3A 阻害作用を有することが示唆された。
2) アトルバスタチン20 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 反復投与の併用により、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、アトルバスタチン単独単回投与時と比較して、それぞれ3.00及び5.66倍に増加した。アトルバスタチンの曝露量の増加は、グラゾプレビルの軽度の CYP3A 阻害作用に加え、乳癌耐性蛋白質（BCRP）阻害作用によるものと考えられた。
3) ピタバスタチン1 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 反復投与の併用により、ピタバスタチンの $AUC_{0-\infty}$は、ピタバスタチンの単独単回投与時と同程度であった。この結果から、グラゾプレビルは、臨床的に意味のある OATP1B1阻害作用を有していないことが示唆された。
4) グラゾプレビル反復投与とスタチン単回投与の併用において、ピタバスタチンとアトルバスタチンは、グラゾプレビルの曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。
5) 非日本人健康被験者では、グラゾプレビル200 mg の反復投与とミダゾラム2 mg、アトルバスタチン20 mg 又はピタバスタチン1 mg 単回投与を併用した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.35　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルと経口避妊薬の薬物相互作用試験（MK-5172-046試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.7: 5172P046]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.35.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの反復投与が経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／MK-5172-046

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年3月22日～2013年5月12日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

処置 A（第1期）では、1日目に[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）を単回経口投与した。処置 B（第2期）では、グラゾプレビル200 mg を1日1回10日間（1～10日目）反復経口投与し、7日目に[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）の単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

[redacted]又は同種医薬品（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）の単回投与後、グラゾプレビルの反復投与が経口避妊薬の成分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（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者にグラゾプレビルと経口避妊薬を併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

Confidential

[redacted]（又は同種医薬品）とグラゾプレビル反復投与を併用した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、[redacted]（又は同種医薬品）単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} とほとんど差がない。すなわち、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（エチニルエストラジオール＋グラゾプレビル／エチニルエストラジオール単独又はレボノルゲストレル＋グラゾプレビル／レボノルゲストレル単独）が、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

【副次仮説】

非日本人健康被験者に[redacted]（又は同種医薬品）の単回投与及びグラゾプレビルの反復投与をした際の忍容性は概して良好である。

試験デザイン

本試験は、健康な閉経後女性又は卵巣摘除女性計20例を対象とした非盲検、2期、投与順序固定試験であった。第1期に、[redacted]を単回経口投与した。第1期と第2期の初回投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。第2期に、グラゾプレビルを1日1回10日間反復経口投与し、7日目に[redacted]の単回経口投与を併用した。臨床症状及び臨床検査の評価を繰り返し実施し、試験を通じて安全性をモニタリングした。血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル濃度測定用検体を、第1期1日目の投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビルを併用投与した際の血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル濃度測定用検体を、第2期7日目の投与前（0時間）及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.35-1]に示す。

表 2.7.6.2.35-1 治験薬の内容（MK-5172-046 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
[redacted] レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール）†	0.15 mg / 0.03 mg	NA	錠剤	NA

NA：該当なし
† [redacted]（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の非日本人健康女性

Confidential

評価基準

【薬物動態】

第1期（1日目）には、血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル濃度測定用検体を、[redacted]の投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。第2期には、グラゾプレビル200 mg 1日1回10日間の反復経口投与と[redacted]の単回経口投与を併用した際の血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル濃度測定用検体を、7日目の投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。第1期1日目に[redacted]を単独投与した際及び第2期7日目にグラゾプレビルと併用投与した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} をそれぞれ自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析し評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。[redacted]とグラゾプレビルを併用投与した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を[redacted]を単独投与した際と比較することにより、仮説を検証した。

各パラメータについて対数尺度上での差（[redacted]＋グラゾプレビル －[redacted]単独）の平均の両側90%信頼区間を線形混合効果モデルにより算出した。この90%信頼区間を逆変換して、各パラメータの幾何平均比（[redacted]＋グラゾプレビル／[redacted]単独）の90%信頼区間を得た。幾何平均比の4つの90%信頼区間のいずれもが（0.80, 1.25）の範囲内にある場合、「[redacted]とグラゾプレビル反復投与を併用した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は[redacted]単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} とほとんど差がない」とする主要仮説が支持されるものとした。

その他の薬物動態パラメータ（T_{max}及び$t_{1/2}$）については、記述統計量を用いて要約した。

【安全性】

有害事象をはじめとする安全性の評価項目を臨床的に検討することにより、安全性及び忍容性を評価した。人口統計学的特性及び器官別大分類（SOC）による各有害事象の発現を記述的に要約し、有害事象発現例数について一覧に示した。安全性の検討結果に、処置に関連する一貫した

Confidential

変動はみられなかったことから、臨床検査による安全性評価、ECG 及びバイタルサインの要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.35.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.35-2]に示す。

表 2.7.6.2.35-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-046 試験）

組入数：合計	20
男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	該当なし 20（44～65歳）
完了	20
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0

2.7.6.2.35.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に[redacted]を単独単回投与した際及びグラゾプレビル200 mg 反復投与を併用した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.35-3]に示す。

エチニルエストラジオールの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル＋[redacted]／[redacted]単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.10（1.05, 1.14）及び1.05（0.98, 1.12）であった。レボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル＋[redacted]／[redacted]単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.23（1.15, 1.32）及び0.93（0.84, 1.03）であった。レボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が区間（0.80, 1.25）の範囲内に含まれなかったことから、「グラゾプレビルの反復投与は[redacted]の単回投与の薬物動態に大きな影響を及ぼすことはない」とする主要仮説は支持されなかった。[redacted]とグラゾプレビルを併用投与した際に、エチニルエストラジオールの T_{max} の中央値は1.00時間となり、単独投与時と比較して約0.5時間早く最高濃度（T_{max} の中央値）に到達した。同じくレボノルゲストレルの T_{max} の中央値は2.00時間となり単独投与時と比較して約0.5時間遅く最高濃度（T_{max} の中央値）に到達した。エチニルエストラジオールの $t_{1/2}$の幾何平均は、[redacted]とグラゾプレビルの反復投与の併用と[redacted]の単独投与とに差がほとんどみられなかった（それぞれ20.25時間及び19.46時間）。レボノルゲストレルの $t_{1/2}$の幾何平均は、[redacted]とグラゾプレビルの反復経口投与の併用時では42.90時間、[redacted]の単独投与時では38.75時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.35-3 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 反復投与の併用下及び非併用下で[redacted]を投与した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-046 試験）

[redacted]の成分	薬物動態パラメータ	[redacted]			[redacted]+グラゾプレビル			[redacted]+グラゾプレビル／[redacted]		Pseudo 被験者内 %CV†
		N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
エチニルエストラジオール	$AUC_{0-\infty}$‡ (nM·hr)	20	2.88	(2.49, 3.33)	20	3.16	(2.76, 3.63)	1.10	(1.05, 1.14)	7.328
	C_{max}‡ (nM)	20	0.244	(0.218, 0.274)	20	0.256	(0.230, 0.286)	1.05	(0.98, 1.12)	12.476
	T_{max}§ (hr)	20	1.50	(0.99, 2.04)	20	1.00	(0.99, 2.01)	-	-	-
	$t_{1/2}$‖ (hr)	20	19.46	23.00	20	20.25	18.63	-	-	-
レボノルゲストレル	$AUC_{0-\infty}$‡ (nM·hr)	20	114	(95.5, 136)	20	140	(112, 175)	1.23	(1.15, 1.32)	13.044
	C_{max}‡ (nM)	20	7.58	(6.28, 9.16)	20	7.05	(6.14, 8.10)	0.93	(0.84, 1.03)	18.748
	T_{max}§ (hr)	20	1.51	(1.00, 2.99)	20	2.00	(0.51, 4.01)	-	-	-
	$t_{1/2}$‖ (hr)	20	38.75	31.38	20	42.90	38.08	-	-	-

[redacted]：第1期1日目に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（[redacted]を1錠）の単回経口投与
[redacted]+グラゾプレビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠を2錠）を1日1回反復経口投与し、7日目に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（[redacted]を1錠）の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
注： レボノルゲストレルは、第1期に被験者 AN 0005、AN 0010及び AN 0012の、第2期の被験者 AN 0004、AN 0005、AN 0010、AN 0012、AN 0013及び AN 0020の $AUC_{\%extrap}$ 予測値が25%以上となった。なお、分散分析（ANOVA）では、全被験者の $AUC_{0-\infty}$を対象とした。

2.7.6.2.35.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者に[redacted]の単回投与とグラゾプレビルの反復投与を併用した際の忍容性は概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）、注目すべき事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者1例に1件の臨床検査値の有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が報告され、第2期の治験薬投与終了後にグラゾプレビルの副作用と判定された。同被験者は追跡不可能となったため、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が運動などの原因によるものかは不明である。被験者12例（60%）に合計30件の臨床症状の有害事象が報告された。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。最も頻度が高かった有害事象は、悪心及び頭痛で各2例報告されており、いずれも[redacted]とグラゾプレビルの併用投与時に認められた。その他臨床症状の有害事象は各1例のみで報告があった。最も頻度が高かった副作用は悪心で、[redacted]とグラゾプレビルの併用投与期間中に2例（10%）報告されており、いずれもグラゾプレビル及び[redacted]（エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル）の副作用と判定された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

Confidential

2.7.6.2.35.5　　結論

1) グラゾプレビルの反復投与は、[redacted]の単回投与と併用してもエチニルエストラジオールの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に大きな影響を及ぼすことはなかった。
2) グラゾプレビルの反復投与を[redacted]の単回投与と併用するとレボノルゲストレルの $AUC_{0-\infty}$ が23%増加したが、C_{max} には大きな影響を及ぼすことはなかった。
3) 非日本人健康被験者に[redacted]の単回投与とグラゾプレビルの反復投与を併用した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.36　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-053試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.8: 5172P053]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.36.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルとリルピビリンとの相互作用を評価する試験／MK-5172-053

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年1月3日～2014年3月25日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期は、1～8日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与した。第2期は、1～11日目にリルピビリン25 mg を1日1回反復経口投与した。第3期は、1～9日目にグラゾプレビル200 mg、エルバスビル50 mg 及びリルピビリン25 mg 1日1回反復経口投与を併用した。第1期のグラゾプレビル及びエルバスビルの最終投与と第2期のリルピビリンの初回投与の間には、少なくとも9日間の休薬期間を設けた。第2期のリルピビリンの最終投与と第3期のグラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの初回投与の間には休薬期間を設けなかった。

目的

【主要目的】

グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与がリルピビリンの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響並びにリルピビリンの反復経口投与がグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与、リルピビリンの単独反復投与並びにグラゾプレビル及びエルバスビルとリルピビリンの併用反復投与の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

Confidential

【主要仮説】

1) リルピビリンの反復投与とグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル及びエルバスビルを単独反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（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（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。
2) リルピビリンの反復投与とグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与を併用した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル及びエルバスビルを単独反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（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（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。
3) グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与とリルピビリンの反復投与を併用した際のリルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、リルピビリンを単独反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、リルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（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（0.80, 2.50）の範囲内に含まれる。
4) グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与とリルピビリンの反復投与を併用した際のリルピビリンの C_{max} は、リルピビリンを単独反復投与した際の C_{max} と類似している。すなわち、リルピビリンの C_{max} の真の幾何平均比（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（0.80, 2.00）の範囲内に含まれる。

【副次仮説】

グラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの併用投与は十分に安全で、忍容性は良好である。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの反復経口投与がリルピビリンの薬物動態に及ぼす影響並びにリルピビリンの反復経口投与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する非盲検、3期、投与順序固定試験であった。第1期の1～8日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回経口投与した。第2期の1～11日目にリルピビリン25 mgを1日1回経口投与した。第3期の1～9日目にグラゾプレビル200 mg、エルバスビル50 mg及びリルピビリン25 mg 1日1回経口投与を併用した。第1期のグラゾプレビル及びエルバスビルの最終投与と第2期のリルピビリンの初回投与の間には、少なくとも9日間の休薬期間を設けた。第2期のリルピビリンの最終投与と第3期のグラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの初回投与の間には休薬期間を設けなかった。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.36-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.36-1 治験薬の内容（MK-5172-053 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤
リルピビリン塩酸塩† ([redacted])	25 mg	NA	錠剤

NA：該当なし
† リルピビリン塩酸塩（[redacted]）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態測定用検体を、第1期は1、6、7及び8日目の投与前並びに8日目の投与後24時間までの規定した時点、第3期は1、7、8及び9日目の投与前並びに9日目の投与後24時間までの規定した時点で採取した。また、リルピビリンの血漿中薬物動態測定用検体を、第2期は1、9、10及び11日目の投与前並びに11日目の投与後24時間までの規定した時点、第3期は1、7、8及び9日目の投与前並びに9日目の投与後24時間までの規定した時点で採取した。薬物動態パラメータ［$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{2\ hr}$（グラゾプレビル及びエルバスビルのみ）、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max}］を用いてグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度（第1期及び第3期）並びにリルピビリンの血漿中濃度（第2期及び第3期）を要約した。薬物動態の主要評価項目としてグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 並びにリルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} を解析した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

本3期投与順序固定デザインに、「グラゾプレビル＋エルバスビル」、「リルピビリン単独」及び「グラゾプレビル＋エルバスビル＋リルピビリン」の処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、主要仮説を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

Confidential

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：

主要仮説の検討のため、第1期及び第3期のグラゾプレビルについて個々の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 値を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いて解析した。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ について、対数尺度上で2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（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）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「リルピビリンの反復投与とグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」とする仮説が支持されるものとした。

グラゾプレビルの C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同じ線形混合効果モデルにより解析した。また、それぞれの薬物動態パラメータについて、処置ごとに幾何平均及び95%信頼区間を算出した。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ のそれぞれについて、幾何平均比及び90%信頼区間をプロットした。

グラゾプレビルの解析に用いた方法と同様に、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を解析した。

グラゾプレビル＋エルバスビル＋リルピビリン／リルピビリン単独：

本モデルでは、第2期及び第3期のデータのみを対象とした。リルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、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解析に用いたものと同様の方法で解析した。リルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋リルピビリン／リルピビリン単独）では、範囲に（0.80, 2.50）を用いた。すなわち、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.80, 2.50）の範囲内にある場合、「グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与とリルピビリンの反復投与を併用した際のリルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、リルピビリン単独反復投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」とする仮説が支持されるものとした。リルピビリンの C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋リルピビリン／リルピビリン単独）では、範囲に（0.80, 2.00）を用いた。すなわち、C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が（0.80, 2.00）の範囲内にある場合、「グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与とリルピビリンの反復投与を併用した際のリルピビリンの C_{max} は、リルピビリン単独反復投与時の C_{max} と類似している」とする仮説が支持されるものとした。

【安全性】

有害事象発現例数を処置ごとに記述的に要約し、一覧に示した。副作用についても記述的に要約し、処置ごとにまとめた。スクリーニング時のほか試験期間中必要に応じて Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）による評価を実施し、安全性を評価した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG の安全性パラメータに処置に関連する一貫した変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

Confidential

2.7.6.2.36.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.36-2]に示す。

表 2.7.6.2.36-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-053 試験）

組入数：合計	20
男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10（21～49歳） 10（23～55歳）
完了	18
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他†	2 0 0 2
† 電話連絡による事後検査（治験薬最終投与後約14日）を完了していないため、1例を事後検査不能とした。本試験では、個人的理由により1例が試験を中止している。	

2.7.6.2.36.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、リルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.36-3]、エルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.36-4]、リルピビリンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.36-5]に示す。

グラゾプレビル：リルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max}）の解析結果を要約した。リルピビリンを併用投与してもグラゾプレビルの薬物動態に影響を及ぼすことはなかった。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（リルピビリン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／グラゾプレビル＋エルバスビル）（90%信頼区間）は、それぞれ0.98（0.89, 1.07）、0.97（0.83, 1.14）、0.99（0.56, 1.74）及び1.00（0.93, 1.07）であった。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれていることから、「リルピビリンの反復投与とグラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与を併用した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、グラゾプレビル＋エルバスビルを単独反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」とする仮説が支持された。グラゾプレビルの T_{max} の中央値は、両処置とも3.00時間であった。

エルバスビル：リルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max}）の解析結果を要約した。リルピビリンを併用投与してもエルバスビルの薬物動態に影響を及ぼすことはなかった。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、

Confidential

C_{max}、$C_{2\,hr}$及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（リルピビリン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／グラゾプレビル＋エルバスビル）（90%信頼区間）は、それぞれ1.07（1.00, 1.15）、1.07（0.99, 1.16）、1.12（0.99, 1.26）及び1.04（0.98, 1.11）であった。エルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれていることから、「リルピビリンの反復投与とグラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与を併用した際のエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\,hr}$は、グラゾプレビル＋エルバスビルを単独反復投与した際の$AUC_{0\text{-}24\,hr}$と類似している」とする仮説が支持された。エルバスビルのT_{max}の中央値は、両処置とも約5時間であった。

リルピビリン：グラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でリルピビリン25 mg 1日1回を反復投与した際のリルピビリンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$及びT_{max}）の解析結果を要約した。グラゾプレビル＋エルバスビルを併用投与してもリルピビリンの薬物動態に影響を及ぼすことはなかった。リルピビリンの$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（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）（90%信頼区間）は、それぞれ1.13（1.07, 1.20）、1.07（0.97, 1.17）及び1.16（1.09, 1.23）であった。リルピビリンの$AUC_{0\text{-}24\,hr}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.80, 2.50）の範囲内に含まれ、C_{max}の幾何平均比の90%信頼区間も（0.80, 2.00）の範囲内に含まれていることから、「グラゾプレビル＋エルバスビルの反復投与とリルピビリンの反復投与を併用した際のリルピビリンの血漿中の$AUC_{0\text{-}24\,hr}$及びC_{max}は、リルピビリンを単独反復投与した際の$AUC_{0\text{-}24\,hr}$及びC_{max}と類似している」とする仮説が支持された。リルピビリンのT_{max}の中央値は、リルピビリン単独では4時間、リルピビリン＋グラゾプレビル＋エルバスビルでは5時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.36-3 非日本人健康被験者にリルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回及びエルバスビル 50 mg 1 日 1 回を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-053 試験）

薬物動態パラメータ	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			リルピビリン+グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル+エルバスビル		
	N‖	GM	95%CI	N‖	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV†
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	19	3.61	(2.67, 4.87)	19	3.53	(2.58, 4.83)	0.98	(0.89, 1.07)	16.373
C_{max}‡ (μM)	19	1.04	(0.749, 1.44)	19	1.01	(0.689, 1.49)	0.97	(0.83, 1.14)	28.049
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	19	0.337	(0.181, 0.626)	19	0.333	(0.148, 0.748)	0.99	(0.56, 1.74)	100.114
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	19	16.4	(12.6, 21.3)	19	16.3	(12.6, 21.1)	1.00	(0.93, 1.07)	12.924
T_{max}§ (hr)	19	3.00	(1.50, 5.01)	19	3.00	(1.50, 8.01)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を投与
リルピビリン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回、エルバスビル50 mg 1日1回及びリルピビリン25 mg 1日1回を投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times sqrt[(\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\times\sigma_{AB})/2]$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は2処置間の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者 AN 0010は第1期8日目の投与前に試験から脱落したため、同被験者を統計解析の対象外とした。

表 2.7.6.2.36-4 非日本人健康被験者にリルピビリン25 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回及びエルバスビル 50 mg 1 日 1 回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-053 試験）

薬物動態パラメータ	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			リルピビリン+グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル+エルバスビル		
	N‖	GM	95%CI	N‖	GM	95%CI	GMR	90%CI	Pseudo 被験者内 %CV†
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	19	2.86	(2.44, 3.36)	19	3.07	(2.62, 3.61)	1.07	(1.00, 1.15)	11.952
C_{max}‡ (μM)	19	0.186	(0.156, 0.221)	19	0.200	(0.170, 0.234)	1.07	(0.99, 1.16)	13.754
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	19	0.0844	(0.0714, 0.0998)	19	0.0943	(0.0792, 0.112)	1.12	(0.99, 1.26)	21.306
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	19	88.7	(75.3, 104)	19	92.3	(78.3, 109)	1.04	(0.98, 1.11)	11.473
T_{max}§ (hr)	19	5.02	(4.00, 8.01)	19	5.00	(4.00, 6.02)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回を投与
リルピビリン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回、エルバスビル50 mg 1日1回及びリルピビリン25 mg 1日1回を投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times sqrt[(\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\times\sigma_{AB})/2]$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は2処置間の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者 AN 0010は第1期8日目の投与前に試験から脱落したため、同被験者を統計解析の対象外とした。

Confidential

表 2.7.6.2.36-5 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回及びエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復投与の併用下及び非併用下でリルピビリン 25 mg 1 日 1 回を反復投与した際のリルピビリンの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（MK-5172-053 試験）

薬物動態パラメータ	リルピビリン			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+グラゾプレビル+エルバスビル／リルピビリン		
	N‖	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo 被験者内 %CV†
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μg·hr/mL)	19	3.16	(2.79, 3.58)	19	3.58	(3.09, 4.15)	1.13	(1.07, 1.20)	10.508
C_{max}‡ (ng/mL)	19	199	(176, 226)	19	212	(184, 245)	1.07	(0.97, 1.17)	16.621
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	19	124	(106, 146)	19	144	(120, 173)	1.16	(1.09, 1.23)	10.582
T_{max}§ (hr)	19	4.00	(4.00, 16.00)	19	5.00	(4.00, 16.04)	-	-	-

リルピビリン単独：第2期1～11日目にリルピビリン25 mg 1日1回を投与
リルピビリン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回、エルバスビル50 mg 1日1回及びリルピビリン25 mg 1日1回を投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times\mathrm{sqrt}[(\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\times\sigma_{AB})/2]$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は2処置間の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者 AN 0010は第1期8日目の投与前に試験から脱落したため、同被験者を統計解析の対象外とした。

2.7.6.2.36.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの併用投与をした際の忍容性は概して良好であった。被験者13例（65%）に合計48件の有害事象（軽度47例及び中等度1例）が報告され、うち29件が治験責任医師により副作用と判定された。最も頻度が高かった副作用は頭痛（5例、25.0%）であった。副作用のほとんどが治験責任医師によりグラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの併用投与に関連ありと判定されており、副作用の件数は、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与が8件、リルピビリン単独投与が6件であるのに対してグラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの併用投与で15件であった。ただし、副作用の発現例数はいずれの処置も同じで、グラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンの併用投与が4例（21.1%）、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与が4例（20.0%）、リルピビリンの単独投与が4例（21.1%）であった。リルピビリンを単独投与した際、1例に中等度の自殺念慮及び軽度の抑うつ気分が認められたが、治験責任医師が同事象を評価し、環境的なもの（母親の死による）であり、正常な反応と判定され、治験薬との因果関係は否定された。本試験に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.36.5　結論

1)　リルピビリンの反復投与とグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与を併用した際のグ

Confidential

ラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、いずれもグラゾプレビル及びエルバスビルを単独反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似していた。

2) グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与とリルピビリン反復投与を併用した際のリルピビリンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は、リルピビリンを単独反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} と類似していた。

3) 本試験において、非日本人健康被験者にグラゾプレビル、エルバスビル及びリルピビリンを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.37　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルとロスバスタチン又はプラバスタチンの薬物相互作用試験（MK-5172-054試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.9: 5172P054]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.37.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与がロスバスタチン又はプラバスタチンを単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する2パート試験／MK-5172-054

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年12月30日～2014年2月20日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1では、第1期1日目にロスバスタチン10 mg を単回経口投与した。第2期では、1～9日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与し、7日目の朝にロスバスタチン10 mg の単回経口投与を併用した。第3期では、1～11日目にグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、9日目の朝にロスバスタチン10 mg の単回経口投与を併用した。第2期と第3期の投与の間には休薬期間は設けず、第2期10日目は第3期1日目に相当した。パート2では、第1期1日目にプラバスタチン40 mg を単回経口投与した。第2期では、1～9日目にグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、9日目の朝にプラバスタチン40 mg の単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

パート1 : 非日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルがロスバスタチンを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F、V_z/F、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート2 : 非日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルがプラバスタチンを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F、V_z/F、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

Confidential

【副次目的】

パート1：

1) 非日本人健康被験者にグラゾプレビルがロスバスタチンを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、CL/F、V_z/F、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。
2) 非日本人健康被験者にエルバスビルがロスバスタチンを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、CL/F、V_z/F、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。
3) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルとロスバスタチンの単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：非日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルとプラバスタチンの単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

パート1：ロスバスタチンの単回投与がグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を検討する。

パート2：プラバスタチンの単回投与がグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を検討する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}は、ロスバスタチン単独単回投与した際の$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}と同程度である。すなわち、ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の真の幾何平均比（ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／ロスバスタチン単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

パート2：プラバスタチン単回投与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プラバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}は、プラバスタチン単独単回投与した際の$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}と同程度である。すなわち、プラバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の真の幾何平均比（プラバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／プラバスタチン単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

【副次仮説】

パート1：

1) ロスバスタチン単回投与とグラゾプレビルを併用投与した際のロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}は、ロスバスタチン単独単回投与した際の$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}と同程度である。すなわち、ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の真の幾何平均比（ロスバスタチン＋グラゾプレビル／ロスバスタチン単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。
2) ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}は、ロスバスタチンとグラゾプレビルの併用投与した際の$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}と同程度である。すなわち、ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の真の幾何平均

Confidential

比（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＋グラゾプレビル）は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

3) グラゾプレビル、エルバスビル及びロスバスタチンの併用投与は概して安全で、忍容性は良好である。

パート2：グラゾプレビル、エルバスビル及びプラバスタチンの併用投与は概して安全で、忍容性は良好である。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与がロスバスタチン又はプラバスタチンを単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2パート、投与順序固定試験であった。パート1では、第1期1日目にロスバスタチン10 mg を単回経口投与した。第2期では、1～9日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与し、7日目の朝にロスバスタチン10 mg の単回経口投与を併用した。第3期では、1～11日目にグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、9日目の朝にロスバスタチン10 mg の単回経口投与を併用した。第1期の最終投与から第2期の初回投与の間には3日間の休薬期間を設けた。第2期と第3期の投与の間には休薬期間は設けず、第2期10日目は第3期1日目に相当した。パート2では、第1期1日目にプラバスタチン40 mg を単回経口投与した。第2期では、1～9日目にグラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、9日目の朝にプラバスタチン40 mg の単回経口投与を併用した。第1期と第2期の間に休薬期間は設けなかった。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.37-1]に示す。

表 2.7.6.2.37-1 治験薬の内容（MK-5172-054 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	OCT
エルバスビル	10 mg	[redacted]	[redacted]
ロスバスタチンカルシウム†	10 mg	NA	錠剤
プラバスタチンナトリウム‡	40 mg	NA	錠剤

NA：該当なし
† [redacted]（ロスバスタチンカルシウム）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]（プラバスタチンナトリウム）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

Confidential

評価基準

【薬物動態】

パート1：血漿中ロスバスタチン濃度測定用検体を、第1期1日目、第2期7日目及び第3期9日目のロスバスタチン投与前並びに投与後72時間までの規定した時点で採取した。ロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$（見かけの終末相消失半減期）、$t_{1/2,\alpha}$（見かけの分布相消失半減期、事後に追加）、CL/F 及び V_z/F］を、第1期1日目のロスバスタチン単独投与後、第2期7日目のロスバスタチン＋グラゾプレビル投与後、及び第3期9日目のロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル投与後に算出した。

パート2：血漿中プラバスタチン濃度測定用検体を、第1期1日目及び第2期9日目のプラバスタチン投与前並びに投与後24時間までの規定した時点で採取した。プラバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、$t_{1/2,\alpha}$（事後に追加）、CL/F 及び V_z/F］を第1期1日目のプラバスタチン単独投与後、第2期9日目のプラバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル投与後に算出した。

【探索的】

パート1：血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を、第2期6及び7日目並びに第3期8及び9日目のグラゾプレビル投与前並びに投与後24時間までの規定した時点で採取した。$C_{24\,hr}$ 算出用の血液検体も、第2期3及び4日目並びに第3期5及び6日目に採取した。グラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max}）を、第2期6日目のグラゾプレビル単独投与後、第2期7日目のロスバスタチン＋グラゾプレビル投与後、第3期8日目のグラゾプレビル＋エルバスビル投与後、及び第3期9日目のロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル投与後に算出した。さらに、血漿中エルバスビル濃度測定用検体を第3期8及び9日目の投与前並びに投与後24時間までの規定した時点で採取した。$C_{24\,hr}$ 測定用検体も第3期5及び6日目に採取した。エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max}）を、第3期8日目のグラゾプレビル＋エルバスビル投与後及び第3期9日目のロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル投与後に算出した。

パート2：血漿中グラゾプレビル及びエルバスビルの濃度測定用検体を、第2期8及び9日目の投与後24時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max}）を、第2期8日目のグラゾプレビル＋エルバスビル投与後及び第2期9日目のプラバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル投与後に算出した。

定常状態の解析：グラゾプレビル $C_{24\,hr}$ 測定用検体を、第2期3～6日目（パート1）に採取した。グラゾプレビル及びエルバスビルの $C_{24\,hr}$ 測定用検体を、第3期5～8日目（パート1）並びに第2期2～8日目（パート2）に採取した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価

Confidential

（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1

主要及び副次解析－薬物動態－ロスバスタチン

本試験の3期投与順序固定デザインに、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、主要及び副次目的を検討した。heterogeneous compound symmetry の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた。ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} 値を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いて解析した。全3期間のデータをモデルに含めた。

第一の主要仮説を検討するため、ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル併用投与とロスバスタチン単独投与（第3期9日目と第1期1日目の比較）の、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数尺度上での差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／ロスバスタチン単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0-\infty}$と C_{max} いずれも幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチン単独単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という仮説が支持されるものとした。

第一の副次仮説を検討するため、ロスバスタチン＋グラゾプレビル併用投与とロスバスタチン単独投与（第2期7日目と第1期1日目の比較）の際のロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間を、上述のモデルから算出した。$AUC_{0-\infty}$と C_{max} いずれも幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「ロスバスタチン単回投与とグラゾプレビルを併用投与した際のロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチン単独単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という仮説が支持されるものとした。

第二の副次仮説を検討するため、ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル併用投与とロスバスタチン＋グラゾプレビル併用投与（第3期9日目と第2期7日目の比較）の際のロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間を、上述のモデルから算出した。$AUC_{0-\infty}$と C_{max} いずれも幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチンとグラゾプレビルの併用投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という仮説が支持されるものとした。ロスバスタチンの $AUC_{0-24\,hr}$、$C_{24\,hr}$、CL/F 及び V_z/F を自然対数変換し、同じモデルを用いて全3対の比較を行い、幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

Confidential

探索的解析－薬物動態－グラゾプレビル

グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ をロスバスタチンの解析に用いたモデルと同じモデルにより解析した。この解析には第2期（6及び7日目）と第3期（8及び9日目）のデータのみを含めた。ロスバスタチン＋グラゾプレビルの併用投与とグラゾプレビル単独投与を比較するため、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比の点推定値及びその90%信頼区間を得た（第2期7日目と第2期6日目の比較）。ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与を比較するため、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比の点推定値及びその90%信頼区間を算出した（第3期9日目と第3期8日目の比較）。

探索的解析－薬物動態－エルバスビル

エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルにより個別に解析した。上述の解析と同様に、解析には第3期（8及び9日目）のデータのみを含めた。ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与を比較するため、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比の点推定値及びその90%信頼区間を得た（第3期9日目と第3期8日目の比較）。

パート2

主要解析－薬物動態－プラバスタチン

2期投与順序固定デザインに、パート1で規定した線形混合効果モデルを用いて解析し、主要目的を検討した。主要仮説を検討するため、個々のプラバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} 値を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いて個別に解析した。$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の対数尺度上での2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比（プラバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／プラバスタチン単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0\text{-}\infty}$ と C_{max} いずれも幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「プラバスタチン単独単回投与時のプラバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} は、プラバスタチン単回投与とグラゾプレビル＋エルバスビル（定常状態）投与を併用した際のプラバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} と類似している」という仮説が支持されるものとした。プラバスタチンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、CL/F 及び V_z/F を自然対数変換し、同じモデルを用いて、幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

探索的解析－薬物動態－グラゾプレビル＋エルバスビル

解析には第2期（8及び9日目）のデータのみを含めた。ロスバスタチンの解析と同様に、プラバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与とグラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与を比較するため、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比の点推定値及びその90%信頼区間を得た。

Confidential

【安全性】

パート1及び2

副次解析－安全性

有害事象発現例数について、処置ごとに記述的に要約し、一覧に示した。副作用も、処置別に記述的に要約した。臨床検査、バイタルサイン及びECGパラメータに、治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.37.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.37-2]に示す。

表 2.7.6.2.37-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-054 試験）

	パート1	パート2
組入数：合計	12	12
男性（年齢の範囲）	7（34～49歳）	7（23～50歳）
女性（年齢の範囲）	5（28～47歳）	5（34～47歳）
完了	11	12
中止：合計	1	0
有害事象（臨床症状）	0	0
有害事象（臨床検査値）	1†	0
その他	0	0

† 1例（パート1）は、治験薬と関連のない有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）のため、第2期6日目に試験（グラゾプレビル単独投与）を中止した。

2.7.6.2.37.3　薬物動態の結果

パート1

主要及び副次解析－薬物動態－ロスバスタチン

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下並びにエルバスビル50 mg 1日1回の併用下及び非併用下でロスバスタチン10 mg を単回投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.37-3]、[表 2.7.6.2.37-4]、[表 2.7.6.2.37-5]に示す。

グラゾプレビル＋エルバスビルと併用投与、又はグラゾプレビルのみと併用投与した際、ロスバスタチンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$及びC_{max}）は増加した。グラゾプレビル＋エルバスビルと併用投与した際のロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$及び C_{max} の増加［それぞれの幾何平均比（90%信頼区間）は2.26（1.89, 2.69）、2.68（2.26, 3.17）及び5.49（4.29, 7.04）］は、グラゾプレビルのみと併用投与した際のロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\,hr}$及び C_{max} の増加［それぞれの幾何平均比（90%信頼区間）は1.59（1.33, 1.89）、1.85（1.56, 2.19）、及び4.25（3.25, 5.56）］と比較

Confidential

して大きかった。

ロスバスタチン曝露量の増加に対するエルバスビルの追加効果は比較的小さく、曝露量の幾何平均比（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＋グラゾプレビル）は1.29～1.45であった。ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビル／ロスバスタチン単独の比較と、ロスバスタチン＋グラゾプレビル／ロスバスタチン単独の比較について、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、事前に既定した区間（0.50, 2.00）の範囲内に含まれなかったことから、「ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチン単独単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という主要仮説、及び「ロスバスタチン単回投与とグラゾプレビルを併用投与した際のロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチン単独単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という第一の副次仮説は支持されなかった。しかし、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＋グラゾプレビルの比較について、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれていたことから、「ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチンとグラゾプレビルの併用投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という第二の副次仮説は支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.37-3 非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mg反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン10 mgを単回投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）

薬物動態パラメータ	ロスバスタチン単独			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+グラゾプレビル+エルバスビル／ロスバスタチン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95%CI	N¶††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	8	60.5	(44.8, 81.6)	8	136	(107, 174)	2.26	(1.89, 2.69)	18.293
$AUC_{0-24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	12	40.0	(29.3, 54.6)	11	107	(83.5, 137)	2.68	(2.26, 3.17)	22.545
C_{max}‡ (ng/mL)	12	4.92	(3.51, 6.91)	11	27.1	(20.4, 35.9)	5.49	(4.29, 7.04)	33.423
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	12	0.431	(0.349, 0.533)	11	0.421	(0.336, 0.528)	0.98	(0.84, 1.13)	19.421
CL/F‡ (L/hr)	8	165	(123, 223)	8	73.3	(57.4, 93.7)	0.44	(0.37, 0.53)	18.293
V_z/F‡ (L)	8	4330	(3010, 6220)	8	1720	(1330, 2230)	0.40	(0.29, 0.54)	32.404
T_{max}§ (hr)	12	5.00	(3.00, 6.00)	11	2.00	(1.00, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	18.24	27.88	8	16.60	24.04	-	-	-
$t_{1/2,\alpha}$‖ (hr)	12	3.47	13.03	11	2.18	20.96	-	-	-

ロスバスタチン単独：第1期1日目0時間にロスバスタチン10 mgを投与
ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与し、第3期9日目にロスバスタチン10 mgと併用投与（9日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間

† Pseudo被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

§ 中央値（最小値、最大値）

‖ 幾何平均及びCV（%）

¶ 被験者AN 0008は第1期に、AN 0003、AN 0010及びAN 0011は第1期と第3期に線形回帰の低い相関が認められたために（$R^2 < 0.80$）、消失相の特徴は十分に確認されなかった。したがって、ロスバスタチン単独投与の12例中8例及びロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル併用投与の11例中8例についてのみ、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、V_z/F及び$t_{1/2}$が評価可能であった。

†† 被験者AN 0002は第2期6日目にクレアチンホスホキナーゼ増加により試験から脱落したため、ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビルに関するデータは得られなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.37-4 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン 10 mg を単回投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054 試験）

薬物動態パラメータ	ロスバスタチン単独			ロスバスタチン+グラゾプレビル			ロスバスタチン+グラゾプレビル／ロスバスタチン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95%CI	N¶¶†	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	8	60.5	(44.8, 81.6)	8	96.1	(78.5, 118)	1.59	(1.33, 1.89)	18.246
$AUC_{0-24\,hr}$‡ (ng·hr/mL)	12	40.0	(29.3, 54.6)	11	73.8	(56.8, 95.9)	1.85	(1.56, 2.19)	22.647
C_{max}‡ (ng/mL)	12	4.92	(3.51, 6.91)	11	20.9	(14.8, 29.7)	4.25	(3.25, 5.56)	36.122
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	12	0.431	(0.349, 0.533)	11	0.344	(0.287, 0.412)	0.80	(0.70, 0.91)	17.816
CL/F‡ (L/hr)	8	165	(123, 223)	8	104	(85.0, 127)	0.63	(0.53, 0.75)	18.246
V_z/F‡ (L)	8	4330	(3010, 6220)	8	2950	(2180, 4010)	0.68	(0.50, 0.94)	34.133
T_{max}§ (hr)	12	5.00	(3.00, 6.00)	11	2.00	(2.00, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	18.24	27.88	8	20.01	28.96	-	-	-
$t_{1/2,\alpha}$‖ (hr)	12	3.47	13.03	11	2.38	17.73	-	-	-

ロスバスタチン単独：第1期1日目0時間にロスバスタチン10 mg を投与
ロスバスタチン+グラゾプレビル：第2期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回を投与し、第2期7日目にロスバスタチン10 mg を併用投与（7日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間

† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

§ 中央値（最小値、最大値）

‖ 幾何平均及び CV（%）

¶ 被験者 AN 0008は第1期に、AN 0003、AN 0010及び AN 0011は第1期と第2期に線形回帰の低い相関が認められたため（$R^2 < 0.80$）、消失相の特徴は十分に確認されなかった。したがって、ロスバスタチン単独投与の12例中8例及びロスバスタチン+グラゾプレビル併用投与の11例中8例についてのみ、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$が評価可能であった。

†† 被験者 AN 0002は第2期の6日目にクレアチンホスホキナーゼ増加により試験から脱落したため、ロスバスタチン+グラゾプレビルに関するデータは得られなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.37-5 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でロスバスタチン 10 mg 単回投与とグラゾプレビル 200 mg 反復投与を併用した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054 試験）

薬物動態パラメータ	ロスバスタチン+グラゾプレビル			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+グラゾプレビル+エルバスビル／ロスバスタチン+グラゾプレビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶††	GM	95%CI	N¶††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	8	96.1	(78.5, 118)	8	136	(107, 174)	1.42	(1.23, 1.63)	14.968
$AUC_{0-24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	11	73.8	(56.8, 95.9)	11	107	(83.5, 137)	1.45	(1.25, 1.68)	19.419
C_{max}‡ (ng/mL)	11	20.9	(14.8, 29.7)	11	27.1	(20.4, 35.9)	1.29	(1.01, 1.66)	33.233
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	11	0.344	(0.287, 0.412)	11	0.421	(0.336, 0.528)	1.22	(1.06, 1.41)	18.370
CL/F‡ (L/hr)	8	104	(85.0, 127)	8	73.3	(57.4, 93.7)	0.70	(0.61, 0.81)	14.968
V_z/F‡ (L)	8	2950	(2180, 4010)	8	1720	(1330, 2230)	0.58	(0.45, 0.76)	28.655
T_{max}§ (hr)	11	2.00	(2.00, 3.00)	11	2.00	(1.00, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	20.01	28.96	8	16.60	24.04	-	-	-
$t_{1/2,\alpha}$‖ (hr)	11	2.38	17.73	11	2.18	20.96	-	-	-

ロスバスタチン+グラゾプレビル：第2期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回を投与し、第2期7日目にロスバスタチン10 mg を併用投与（7日目に薬物動態解析用検体の採取）
ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与し、第3期9日目にロスバスタチン10 mg を併用投与（9日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者 AN 0003、AN 0010及び AN 0011は第2期と第3期に線形回帰の低い相関（$R^2 < 0.80$）が認められ、消失相の特徴は十分に確認されなかった。したがって、ロスバスタチン+グラゾプレビル併用投与の11例中8例及びロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル併用投与の11例中8例についてのみ、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$が評価可能であった。
†† 被験者 AN 0002は第2期6日目にクレアチンホスホキナーゼ増加により試験から脱落したため、本解析に関するデータは得られなかった。

探索的解析－薬物動態－グラゾプレビル

非日本人健康被験者に、ロスバスタチン10 mg の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回のみの反復投与を併用、又はグラゾプレビル200 mg 1日1回＋エルバスビル50 mg 1日1回の反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.37-6]、[表 2.7.6.2.37-7]に示す。いずれの比較についても曝露量（$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の幾何平均比は「1」に近く、信頼区間はすべて「1.0」を含んでおり、大きな違いはないことが示唆された。

Confidential

表 2.7.6.2.37-6 非日本人健康被験者にロスバスタチン 10 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル単独			ロスバスタチン+グラゾプレビル			ロスバスタチン+グラゾプレビル／グラゾプレビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95%CI	N‖	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	11	2.40	(1.68, 3.41)	11	2.79	(1.92, 4.05)	1.16	(0.94, 1.44)	28.681
C_{max}‡ (μM)	11	0.592	(0.367, 0.953)	11	0.668	(0.386, 1.16)	1.13	(0.77, 1.65)	50.279
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	11	0.264	(0.121, 0.576)	11	0.530	(0.283, 0.991)	2.01	(1.06, 3.80)	85.500
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	11	13.3	(9.67, 18.4)	11	12.4	(9.15, 16.9)	0.93	(0.84, 1.03)	13.590
T_{max}§ (hr)	11	3.00	(2.00, 5.00)	11	3.01	(2.00, 5.01)	-	-	-

グラゾプレビル単独：第2期1～6日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回投与（6日目に薬物動態解析用検体の採取）
ロスバスタチン+グラゾプレビル：第2期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回を投与し、第2期7日目にロスバスタチン 10 mg を併用投与（7日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者 AN 0002は第2期6日目にクレアチンホスホキナーゼ増加により試験から脱落したため、本解析に関するデータは得られなかった。

表 2.7.6.2.37-7 非日本人健康被験者にロスバスタチン 10 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg とエルバスビル 50 mg の反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+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			ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95%CI	N‖	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	11	2.37	(1.54, 3.66)	11	2.39	(1.72, 3.31)	1.01	(0.79, 1.28)	31.375
C_{max}‡ (μM)	11	0.534	(0.271, 1.05)	11	0.518	(0.340, 0.790)	0.97	(0.63, 1.50)	57.581
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	11	0.280	(0.105, 0.747)	11	0.329	(0.161, 0.671)	1.17	(0.54, 2.53)	102.905
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	11	12.7	(9.91, 16.2)	11	12.0	(9.16, 15.8)	0.95	(0.87, 1.04)	11.493
T_{max}§ (hr)	11	3.00	(2.00, 5.00)	11	3.01	(1.00, 4.01)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与（8日目に薬物動態解析用検体の採取）
ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与し、第3期9日目にロスバスタチン10 mg を併用投与（9日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者 AN 0002は第2期の6日目にクレアチンホスホキナーゼ増加により試験から脱落したため、本解析に関するデータは得られなかった。

Confidential

探索的解析－薬物動態－エルバスビル

非日本人健康被験者に、ロスバスタチン10 mg の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回の反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.37-8]に示す。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及び$C_{2\ hr}$の幾何平均比はすべて「1」に近く、信頼区間はすべて「1.0」を含んでいることから、大きな違いはないことが示唆された。

表 2.7.6.2.37-8 非日本人健康被験者にロスバスタチン 10 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg とエルバスビル 50 mg の反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+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			ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	11	2.14	(1.46, 3.13)	11	2.33	(1.78, 3.06)	1.09	(0.98, 1.21)	13.671
C_{max}‡ (μM)	11	0.164	(0.114, 0.237)	11	0.183	(0.144, 0.233)	1.11	(0.99, 1.26)	15.615
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	11	0.112	(0.0666, 0.188)	11	0.144	(0.108, 0.190)	1.28	(0.96, 1.71)	37.163
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	11	59.4	(38.6, 91.3)	11	57.1	(41.4, 78.8)	0.96	(0.86, 1.08)	15.103
T_{max}§ (hr)	11	4.00	(3.00, 5.00)	11	4.00	(3.01, 5.01)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与（8日目に薬物動態解析用検体の採取）
ロスバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第3期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与し、第3期9日目にロスバスタチン10 mg を併用投与（9日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times Sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
¶ 被験者 AN 0002は第2期6日目にクレアチンホスホキナーゼ増加により試験から脱落したため、本解析に関するデータは得られなかった。

パート2

主要及び副次解析－薬物動態－プラバスタチン

非日本人健康被験者に、プラバスタチン40 mg を単独単回投与した際、又はこれとグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回の反復投与を併用した際のプラバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.37-9]に示す。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ことにより、プラバスタチンを単独投与した場合と比較して、プラバスタチンの曝露量が約30%増加した。プラバスタチンの$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及びC_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.33（1.09, 1.64）、1.28（1.08, 1.51）及び1.28（1.05, 1.55）であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の幾何平均比の90%信頼区間が、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれていたことから、「プラバスタチン単回投与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プラバスタチンの

Confidential

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、プラバスタチン単独単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と同程度である。」という主要仮説は支持された。

表 2.7.6.2.37-9 非日本人健康被験者にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgの反復投与の併用下及び非併用下でプラバスタチン40 mgを単回投与した際のプラバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054 試験）

薬物動態パラメータ	プラバスタチン単独			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+グラゾプレビル+エルバスビル／プラバスタチン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N††	GM	95%CI	N††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	10	191	(131, 278)	11	254	(199, 325)	1.33	(1.09, 1.64)	24.001
$AUC_{0-24\,hr}$‡ (ng·hr/mL)	12	187	(130, 268)	12	238	(176, 322)	1.28	(1.08, 1.51)	23.112
C_{max}‡ (ng/mL)	12	86.8	(57.9, 130)	12	111	(79.3, 155)	1.28	(1.05, 1.55)	26.794
$C_{24\,hr}$§ (ng/mL)	12	0.11	(0.00, 0.58)	12	0.10	(0.00, 0.28)	-	-	-
CL/F‡ (L/hr)	10	210	(144, 306)	11	157	(123, 201)	0.75	(0.61, 0.92)	24.001
V_z/F‡ (L)	10	1530	(754, 3110)	11	843	(618, 1150)	0.55	(0.36, 0.84)	47.568
T_{max}‖ (hr)	12	1.00	(1.00, 1.50)	12	1.27	(0.51, 2.50)	-	-	-
$t_{1/2}$¶(hr)	10	3.93	55.88	11	3.67	53.47	-	-	-
$t_{1/2,\alpha}$¶(hr)	12	1.22	29.26	12	1.10	27.05	-	-	-

プラバスタチン単独：第1期1日目0時間にプラバスタチン40 mgを投与
プラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を投与し、第2期9日目にプラバスタチン40 mgを併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times Sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 各処置の12例中6例（被験者の50%）で報告された $C_{24\,hr}$ の中央値（最小値、最大値）は、$C_{24\,hr}$ 濃度の BLQ であった。
‖ 中央値（最小値、最大値）
¶ 幾何平均及び CV（%）
†† 被験者 AN 0014及び AN 0015は第1期に、AN 0022は第2期に線形回帰の低い相関（$R^2 < 0.80$）が認められ、消失相の特徴は十分に確認されなかった。したがって、プラバスタチン単独投与の12例中10例及びプラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル併用投与の12例中11例についてのみ、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$が評価可能であった。

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回の反復投与を併用投与、又はこれにプラバスタチン40 mg を併用投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.37-10]に示す。グラゾプレビルをエルバスビル＋プラバスタチンと併用することにより、グラゾプレビルをエルバスビルのみと併用した際と比較して、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\,hr}$ 及び C_{max} がわずかに（約20%～40%）増加した。

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回及びエルバスビル50 mg 1日1回の反復投与を併用投与、又はこれにプラバスタチン40 mg を併用投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.37-11]に示す。エルバスビルをプラバスタチン＋グラゾプレビルと併用した際、エルバスビルをグラゾプレビルのみと併用した際と、エルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$ 及び C_{max} は同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2.37-10　非日本人健康被験者にプラバスタチン40 mg単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mgとエルバスビル50 mgの反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）

薬物動態パラメータ	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			プラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	12	2.39	(1.49, 3.81)	12	2.96	(1.83, 4.80)	1.24	(1.00, 1.53)	28.898
C_{max}‡ (μM)	12	0.406	(0.224, 0.735)	12	0.578	(0.323, 1.03)	1.42	(1.00, 2.03)	48.247
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	12	0.206	(0.0972, 0.438)	12	0.221	(0.0940, 0.518)	1.07	(0.72, 1.59)	54.061
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	20.0	(13.8, 28.9)	12	21.4	(14.9, 30.8)	1.07	(0.99, 1.16)	10.238
T_{max}§ (hr)	12	3.50	(2.00, 5.00)	12	3.04	(2.00, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与（8日目に薬物動態解析用検体の採取）
プラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与し、第2期9日目にプラバスタチン40 mgを併用投与（9日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

表 2.7.6.2.37-11　非日本人健康被験者にプラバスタチン40 mg単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mgとエルバスビル50 mgの反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-054試験）

薬物動態パラメータ	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			プラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	12	2.75	(2.32, 3.26)	12	2.68	(2.23, 3.22)	0.98	(0.93, 1.02)	6.511
C_{max}‡ (μM)	12	0.202	(0.174, 0.234)	12	0.195	(0.160, 0.239)	0.97	(0.89, 1.05)	11.274
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	12	0.156	(0.131, 0.186)	12	0.160	(0.130, 0.197)	1.02	(0.94, 1.11)	11.339
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	75.8	(61.5, 93.4)	12	73.3	(60.7, 88.6)	0.97	(0.92, 1.02)	7.430
T_{max}§ (hr)	12	3.50	(2.99, 4.00)	12	4.00	(3.01, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与（8日目に薬物動態解析用検体の採取）
プラバスタチン+グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～9日目にグラゾプレビル200 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回を併用投与し、第2期9日目にプラバスタチン40 mgを併用投与（9日目に薬物動態解析用検体の採取）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

Confidential

2.7.6.2.37.4　安全性の結果

パート1

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル、エルバスビル及びロスバスタチンを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

被験者1例が、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）により、試験（グラゾプレビル単独）を中止した。被験者10例（83.3%）に合計23件の有害事象が報告され（21件が軽度、2件が中等度）、最も頻度が高かった有害事象は背部痛（3例、25.0%）であった。その他の有害事象はいずれも1例（8.3%）ずつ報告された。

7件の有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された（1件はロスバスタチン単独投与後、1件はグラゾプレビル単独投与後、5件はグラゾプレビル＋エルバスビル併用投与後）。

副作用は、胸部不快感、疲労、背部痛、腹痛、全身性そう痒症、全身性皮疹及び食欲減退であった。2例以上の被験者から報告された副作用はなかった。ロスバスタチン＋グラゾプレビル＋エルバスビルの併用投与中に報告された副作用はなかった。

パート2

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル、エルバスビル及びプラバスタチンを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。グラゾプレビル＋エルバスビル投与後には1例（8.3%）に1件のみの有害事象が報告され、これは治験責任医師により軽度で、かつ治験薬と関連なしと判定された。

パート1及びパート2において、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されなかった。治験薬投与後に、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに臨床的に意義のある個々の変動はみられなかった。

2.7.6.2.37.5　結論

パート1

1) ロスバスタチン単回投与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ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ロスバスタチン単独単回投与時と比較して、約2～5倍に増加した。
2) ロスバスタチン曝露量の増加の主たる要因は、グラゾプレビルとの併用であった［ロスバスタチン＋グラゾプレビル／ロスバスタチン単独の幾何平均比（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ について1.59（1.33, 1.89）、C_{max} について4.25（3.25, 5.56）］。グラゾプレビルの存在下では、エルバスビルの併用によりさらにロスバスタチンの曝露量が増加した［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＋グラゾプレビルの幾何平均比（90%信頼区間）は、$AUC_{0-\infty}$について1.42（1.23, 1.63）、C_{max} について1.29（1.01, 1.66）］。
3) グラゾプレビル又はグラゾプレビル＋エルバスビルにロスバスタチン単回投与を併用しても、グラゾプレビル及びエルバスビルの曝露量（$AUC_{0-24\ hr}$ 及び C_{max}）は変化しなかった。

Confidential

4) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル、エルバスビル及びロスバスタチンを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

パート2

1) プラバスタチン単回投与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プラバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、プラバスタチンを単独単回投与した際と比較して約30%増加した。このことは、プラバスタチンが BCRP 及び CYP3A4の主要な基質ではないことと一致していた。
2) プラバスタチン単回投与とグラゾプレビル及びエルバスビルを併用投与した際、プラバスタチンなしでグラゾプレビル及びエルバスビルのみを併用投与した際の曝露量と比較して、グラゾプレビルの曝露量はわずかに増加したが（$AUC_{0-24\ hr}$ は約24%、C_{max} は約42%）、エルバスビルの曝露量（$AUC_{0-24\ hr}$ 及び C_{max}）は概して変化しなかった。
3) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル、エルバスビル及びプラバスタチンを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.38　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルと炭酸セベラマー又は酢酸カルシウムの薬物相互作用試験（MK-5172-056試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.10: 5172P056]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.38.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした炭酸セベラマー又は酢酸カルシウム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する試験／MK-5172-056

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年12月6日～2014年2月17日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期（パート1及び2）では、一晩（8時間以上）絶食後、1日目に低脂肪の腎臓病食の朝食を摂取させ、30分以内にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を単回経口併用投与した。第2期では、第1期と同じ絶食・朝食摂取手順及び投与手順に従い、1日目にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の単回経口投与を、酢酸カルシウム（パート1）又は炭酸セベラマー（パート2）のいずれかの投与と併用した。第3期では、一晩（8時間以上）絶食後、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を単回経口投与した後、被験者にはさらに30分間の絶食を続けさせ、その後低脂肪の腎臓病食の朝食を摂取させ、その30分後に酢酸カルシウム（パート1）又は炭酸セベラマー（パート2）を投与した。

目的

【主要目的】

パート1：

1) 非日本人健康被験者を対象に、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与し、その1時間後に酢酸カルシウム（リン吸着薬）を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価する。
2) 非日本人健康被験者を対象に、酢酸カルシウム（リン吸着薬）の単回投与がグラゾプレビルとエルバスビルを併用単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

Confidential

パート2：

1) 非日本人健康被験者を対象に、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与し、その1時間後に炭酸セベラマー（リン吸着薬）を単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価する。
2) 非日本人健康被験者を対象に、炭酸セベラマー（リン吸着薬）の単回投与がグラゾプレビルとエルバスビルを併用単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

なし

仮説／推定

【主要仮説】

パート1：

1) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与後に、酢酸カルシウムを時間差で単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある程度まで減少しない。すなわち、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比［グラゾプレビル＋エルバスビル＋酢酸カルシウム（時間差）／グラゾプレビル＋エルバスビル］は0.5以上である。
2) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与と酢酸カルシウムの単回投与を同時に併用した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある程度まで減少しない。すなわち、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（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0.5以上である。

パート2：

1) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与後に、時間差で炭酸セベラマーを単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある程度まで減少しない。すなわち、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比［グラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマー（時間差）／グラゾプレビル＋エルバスビル］は0.5以上である。
2) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与と炭酸セベラマーの単回投与を同時に併用した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある程度まで減少しない。すなわち、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマー／グラゾプレビル＋エルバスビル）は0.5以上である。

試験デザイン

Confidential

本試験は、非日本人健康被験者を対象とした酢酸カルシウム又は炭酸セベラマーの単回経口投与がグラゾプレビル及びエルバスビルを単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2パート、3期、投与順序固定試験である。男女各4例以上を含む被験者合計24例を各パートに組み入れた（各パート12例）。試験の2パートは同時に実施した。第1期（パート1及び2）では、一晩（8時間以上）絶食後、1日目に低脂肪の腎臓病食の朝食を摂取させ、30分以内にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を単回経口併用投与した。第2期では、第1期と同じ絶食・朝食摂取手順及び投与手順に従い、1日目にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の単回経口投与を、酢酸カルシウム（パート1）又は炭酸セベラマー（パート2）のいずれかの投与と併用した。第3期では、一晩（8時間以上）絶食後、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を単回経口投与した。投与後に被験者をさらに30分間絶食させた後、低脂肪の腎臓病食の朝食を摂取させ、その30分後に酢酸カルシウム（パート1）又は炭酸セベラマー（パート2）を投与した。グラゾプレビル／エルバスビル投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.38-1]に示す。

表 2.7.6.2.38-1　治験薬の内容（MK-5172-056 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤
酢酸カルシウム†	667 mg	NA	ゲルカプセル剤
炭酸セベラマー‡	800 mg	NA	錠剤

NA：該当なし
† [redacted]（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]（炭酸セベラマー）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

各投与期において、血漿中グラゾプレビル及びエルバスビル濃度測定用検体を、グラゾプレビル及びエルバスビル投与前並びに投与後72時間までの規定した時点で採取した。グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を各投与後に算出した。

Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1とパート2のデータは個別に解析した。

全3期から得られた個々のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$を自然対数変換し、3期投与順序固定デザインに、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。heterogeneous-compound symmetry の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。次の比較について、対数尺度上での差の最小二乗平均の点推定値と90%信頼区間を求め、これを逆変換して、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比とその90%信頼区間を得た。

パート1：

1) グラゾプレビル＋エルバスビル＋酢酸カルシウム（時間差）／グラゾプレビル＋エルバスビル
2) 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

パート2：

1) グラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマー（時間差）／グラゾプレビル＋エルバスビル
2) グラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマー／グラゾプレビル＋エルバスビル

これら各パートにおける2つの主要仮説の検証で、グラゾプレビルとエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比と0.5（片側）の比較において、各パート内での仮説検証の第一種の過誤確率を0.05に保持するため、Hochberg のステップアップ手順を用いた。

グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均とその95%信頼区間を処置別に得た。4つの比較すべてについて、グラゾプレビルとエルバスビルの個々の $AUC_{0-\infty}$の比及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比とその90%信頼区間のプロットを作成した。グラゾプレビル及びエルバスビルの C_{max} と $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同様に解析した。

【安全性】

単独投与若しくは酢酸カルシウム又は炭酸セベラマーと併用投与した際のグラゾプレビルとエ

Confidential

ルバスビルの安全性及び忍容性は、治験期間を通じて有害事象の評価、並びにバイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象の発現例数について、処置別に記述的に要約し、一覧に示した。副作用は、処置別に記述的に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに、治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.38.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.38-2]に示す。

表 2.7.6.2.38-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-056 試験）

	パート1	パート2
組入数：合計	12	12
男性（年齢の範囲）	6（36～52歳）	6（34～53歳）
女性（年齢の範囲）	6（39～52歳）	6（34～54歳）
完了	11	11
中止：合計	1	1
有害事象（臨床症状）	0	0
有害事象（臨床検査値）	1	0
その他	0	1†

† 1例の被験者が個人的な理由により第2期3日目に試験を中止した。

2.7.6.2.38.3　薬物動態の結果

<u>パート1</u>

非日本人健康被験者にグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用単回投与した際の、酢酸カルシウム非併用時及び1時間後に酢酸カルシウム2668 mg を併用単回投与時の、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.38-3]、[表 2.7.6.2.38-4]に示す。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（グラゾプレビル＋エルバスビル＋酢酸カルシウム（時間差）／グラゾプレビル＋エルバスビル）（90%信頼区間）は、それぞれ0.87（0.73, 1.03）及び0.66（0.54, 0.82）であった。非日本人健康被験者に、グラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回投与した際の、酢酸カルシウム非併用時及び酢酸カルシウムを同時に併用単回投与した際の、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.38-5]、[表 2.7.6.2.38-6]に示す。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（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）（90%信頼区間）は、それぞれ0.79（0.68, 0.91）及び0.92（0.75, 1.14）であった。両処置間の比較について、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比と0.5とを比較した片側 P 値が0.05未満であったことから、両

Confidential

方の主要仮説、すなわち「グラゾプレビルとエルバスビルを単回経口投与後に、酢酸カルシウムを時間差で単回投与した際、並びに同時に投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルの$AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル＋エルバスビルの単独投与後の$AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある程度まで減少しない」は支持された。

表 2.7.6.2.38-3　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム2668 mgの1時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgを単回投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム（時間差）			グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム（時間差）／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	0.688	(0.515, 0.919)	10	0.597	(0.414, 0.861)	0.87	(0.73, 1.03)	<0.0001	21.609
C_{max}‡ (μM)	12	0.0766	(0.0516, 0.114)	11	0.0547	(0.0369, 0.0811)	0.71	(0.52, 0.99)	-	42.753
$C_{2\ hr}$§ (μM)	12	0.0356	(0.00141, 0.102)	11	0.0300	(0.0173, 0.136)	-	-	-	-
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	12	6.87	(5.24, 9.01)	11	5.37	(3.71, 7.77)	0.78	(0.62, 0.99)	-	30.477
T_{max}§ (hr)	12	1.50	(1.00, 3.02)	11	1.00	(1.00, 2.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	31.15	30.78	10	34.91	17.52	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム（時間差）：第3期1日目0時間にグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの空腹時併用投与と、1日目1時間に酢酸カルシウム2668 mgの食後投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times Sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及びCV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定P値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）。被験者AN 0002は第1期終了後に試験を中止した。
被験者AN 0011では、第3期の終末相は明確に規定されなかった。したがって$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は算出できなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.38-4　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム 2668 mg の 1 時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム（時間差）			グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム（時間差）／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	2.21	(1.70, 2.88)	11	1.47	(1.08, 1.99)	0.66	(0.54, 0.82)	0.0158	27.513
C_{max}‡ (μM)	12	0.124	(0.0917, 0.167)	11	0.0832	(0.0640, 0.108)	0.67	(0.55, 0.82)	-	26.629
$C_{2\,hr}$§ (μM)	12	0.0353	(0.0101, 0.154)	11	0.0653	(0.0273, 0.115)	-	-	-	-
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	36.2	(27.5, 47.7)	11	22.8	(16.7, 31.1)	0.63	(0.50, 0.79)	-	29.622
T_{max}§ (hr)	12	4.00	(3.00, 6.02)	11	3.00	(2.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	17.42	14.51	11	16.88	12.72	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム（時間差）：第3期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の空腹時併用投与と、1日目1時間に酢酸カルシウム2668 mg の食後投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）。被験者 AN 0002は第1期終了後に試験を中止した。

表 2.7.6.2.38-5　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム 2668 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+酢酸カルシウム／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	0.688	(0.515, 0.919)	9	0.543	(0.409, 0.720)	0.79	(0.68, 0.91)	<0.0001	17.795
C_{max}‡ (μM)	12	0.0766	(0.0516, 0.114)	11	0.0439	(0.0269, 0.0717)	0.57	(0.40, 0.83)	-	48.155
$C_{2\,hr}$§†† (μM)	12	0.0356	(0.00141, 0.102)	11	0.0226	(0.00, 0.0612)	-	-	-	-
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	6.87	(5.24, 9.01)	11	5.32	(3.59, 7.89)	0.77	(0.61, 0.99)	-	32.101
T_{max}§ (hr)	12	1.50	(1.00, 3.02)	11	2.00	(0.50, 12.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	31.15	30.78	8	39.68	30.59	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム：第2期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg+酢酸カルシウム2668 mg の食後併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）
†† 被験者 AN 0008と AN 0010は第2期の $C_{2\,hr}$ が BLQ であったことから、この BLQ の値は記述統計量については「0」とした。
注： 被験者 AN 0011［(グラゾプレビル+エルバスビル）+酢酸カルシウム］では、第2期の $t_{1/2}$の特徴は十分に確認されず、記述統計量から除外した。
被験者 AN 0002は第1期終了後に試験を中止した。
注： 被験者 AN 0003及び AN 0006では、第2期の終末相は明確に規定されなかった。したがって $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は算出できなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.38-6　非日本人健康被験者に酢酸カルシウム 2668 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較及び要約統計量（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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）+酢酸カルシウム／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	2.21	(1.70, 2.88)	11	2.04	(1.49, 2.78)	0.92	(0.75, 1.14)	<0.0001	27.783
C_{max}‡ (μM)	12	0.124	(0.0917, 0.167)	11	0.106	(0.0835, 0.135)	0.86	(0.71, 1.04)	-	26.116
$C_{2\,hr}$§ (μM)	12	0.0353	(0.0101, 0.154)	11	0.0554	(0.00190, 0.138)	-	-	-	-
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	36.2	(27.5, 47.7)	11	31.6	(23.3, 43.0)	0.87	(0.70, 1.09)	-	29.281
T_{max}§ (hr)	12	4.00	(3.00, 6.02)	11	3.07	(2.00, 6.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	17.42	14.51	11	17.92	15.85	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+酢酸カルシウム：第2期1日目0時間に、グラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg+酢酸カルシウム 2668 mg の食後併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）。被験者 AN 0002は第1期終了後に試験を中止した。

<u>パート2</u>

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg を併用単回投与した際の、炭酸セベラマー非併用時及び1時間後に炭酸セベラマー2400 mg を単回投与併用時のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.38-7]、[表 2.7.6.2.38-8]に示す。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（グラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマー（時間差）／グラゾプレビル＋エルバスビル）（90%信頼区間）は、それぞれ0.80（0.63, 1.02）及び0.69（0.59, 0.81）であった。非日本人健康被験者に、グラゾプレビル及びエルバスビルを併用単回投与した際の、炭酸セベラマー非併用時及び炭酸セベラマーを同時に併用単回投与した際の、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.38-9]、[表 2.7.6.2.38-10]に示す。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（グラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマー／グラゾプレビル＋エルバスビル）（90%信頼区間）は、それぞれ0.82（0.68, 0.99）及び1.13（0.94, 1.37）であった。両処置間の比較について、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比と0.5とを比較した片側P値が0.05未満であったことから、「グラゾプレビルとエルバスビル単回経口を併用した後に、炭酸セベラマーを時間差で単回投与した際、並びに同時に投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル＋エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある程度まで減少しない。」という主要仮説は支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.38-7　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の 1 時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー（時間差）			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー（時間差）／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値[¶]	Pseudo 被験者内 %CV[†]
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$[‡] (μM·hr)	12	0.585	(0.476, 0.720)	11	0.471	(0.377, 0.587)	0.80	(0.63, 1.02)	0.0021	32.560
C_{max}[‡] (μM)	12	0.0660	(0.0452, 0.0965)	11	0.0529	(0.0414, 0.0676)	0.80	(0.58, 1.11)	-	44.743
$C_{2\,hr}$[§††] (μM)	12	0.0442	(0.00, 0.0865)	11	0.0322	(0.0134, 0.0580)	-	-	-	-
$C_{24\,hr}$[‡] (nM)	12	5.40	(4.42, 6.60)	11	4.77	(3.79, 6.01)	0.88	(0.74, 1.06)	-	24.410
T_{max}[§] (hr)	12	2.00	(1.00, 3.01)	11	1.01	(1.00, 2.01)	-	-	-	-
$t_{1/2}$[‖] (hr)	12	28.77	38.07	11	32.67	28.12	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー（時間差）：第3期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の空腹時併用投与と、1日目1時間に炭酸セベラマー2400 mg の食後投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）
†† 第1期では被験者 AN 0022の $C_{2\,hr}$ が BLQ であったことから、この BLQ の値は記述統計量については「0」とした。被験者 AN 0017 は第2期に試験を中止した。
注： 被験者 AN 0023は、第3期の投与前濃度が定量下限（LLOQ）を超えたが、その C_{max} の5%未満であった。補正はしなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.38-8　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の 1 時間後の時間差投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー（時間差）			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー（時間差）／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	2.81	(2.25, 3.52)	11	1.94	(1.57, 2.39)	0.69	(0.59, 0.81)	0.0012	20.932
C_{max}‡ (μM)	12	0.153	(0.125, 0.187)	11	0.0927	(0.0693, 0.124)	0.61	(0.49, 0.75)	-	28.980
$C_{2\ hr}$§ (μM)	12	0.0799	(0.00351, 0.167)	11	0.0831	(0.0364, 0.122)	-	-	-	-
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	12	43.7	(35.4, 53.9)	11	30.6	(25.1, 37.2)	0.70	(0.60, 0.81)	-	20.490
T_{max}§ (hr)	12	3.01	(2.00, 4.00)	11	3.00	(2.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	18.49	15.32	11	18.61	12.71	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー（時間差）：第3期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の空腹時併用投与と、1日目1時間に炭酸セベラマー2400 mg の食後投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）。被験者 AN 0017は第2期に試験を中止した。
注： 被験者 AN 0023は、第3期の投与前濃度が LLOQ を超えたが、その C_{max} の5%未満であった。補正はしなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.38-9　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	0.585	(0.476, 0.720)	10	0.479	(0.425, 0.540)	0.82	(0.68, 0.99)	0.0002	25.748
C_{max}‡ (μM)	12	0.0660	(0.0452, 0.0965)	12	0.0348	(0.0246, 0.0491)	0.53	(0.37, 0.76)	-	50.609
$C_{2\ hr}$§†† (μM)	12	0.0442	(0.00, 0.0865)	12	0.0171	(0.00, 0.0755)	-	-	-	-
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	12	5.40	(4.42, 6.60)	12	4.52	(3.69, 5.55)	0.84	(0.71, 0.99)	-	23.260
T_{max}§ (hr)	12	2.00	(1.00, 3.01)	12	2.00	(1.00, 4.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	28.77	38.07	10	35.22	40.05	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー：第2期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg+炭酸セベラマー2400 mg の食後併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）
†† 第2期では被験者 AN 0013と AN 0022、及び第1期では被験者 AN 0022で $C_{2\ hr}$について BLQ であったため、これらの BLQ は記述統計量については「0」とし、要約統計量では中央値（最小値、最大値）を報告した。
注： 被験者 AN 0015と AN 0017（第2期3日目に中止）では、第2期の終末相は明確に規定されなかった。したがって $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は算出できなかった。

表 2.7.6.2.38-10　非日本人健康被験者に炭酸セベラマー2400 mg の同時投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 100 mg とエルバスビル 50 mg の単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-056 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー			グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー／グラゾプレビル+エルバスビル		P 値¶	Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI		
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	12	2.81	(2.25, 3.52)	11	3.19	(2.41, 4.23)	1.13	(0.94, 1.37)	<0.0001	24.649
C_{max}‡ (μM)	12	0.153	(0.125, 0.187)	12	0.163	(0.129, 0.207)	1.07	(0.88, 1.29)	-	26.328
$C_{2\ hr}$§ (μM)	12	0.0799	(0.00351, 0.167)	12	0.0501	(0.000520, 0.131)	-	-	-	-
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	12	43.7	(35.4, 53.9)	12	53.1	(41.1, 68.5)	1.22	(1.02, 1.45)	-	24.140
T_{max}§ (hr)	12	3.01	(2.00, 4.00)	12	4.00	(3.00, 8.00)	-	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	18.49	15.32	11	17.76	14.39	-	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第1期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の食後併用投与
グラゾプレビル+エルバスビル+炭酸セベラマー：第2期1日目0時間にグラゾプレビル100 mg+エルバスビル50 mg+炭酸セベラマー2400 mg の食後併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100×Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 幾何平均比と0.5を比較した片側検定 P 値（帰無仮説：GMR = 0.5、対立仮説：GMR > 0.5）
注： 被験者 AN 0017（第2期3日目に中止）では、第2期の終末相は明確に規定されなかった。したがって $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は算出できなかった。

Confidential

2.7.6.2.38.4　安全性の結果

パート1：

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビルとエルバスビルのみの単回投与と酢酸カルシウムを同時併用した際の忍容性は良好であった。試験のパート1では、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されなかった。被験者1例が第2期1日目に、グラゾプレビル及びエルバスビルと関連ありと判定された軽度の臨床検査値の有害事象（ALT 増加及び AST 増加）のため、試験を中止した。被験者5例（42%）に合計13件の有害事象が報告され、うち8件は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定され、1件はグラゾプレビル＋エルバスビル＋酢酸カルシウムと関連ありと判定され、4件はグラゾプレビル＋エルバスビルのみと関連ありと判定された。有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、追跡不可能となった被験者1例で発現した異常体重減少を除き、試験終了時までに消失した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

パート2：

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビルとエルバスビルのみの単回投与と炭酸セベラマーとを同時併用した際の忍容性は良好であった。試験のパート2では、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されなかった。被験者1例が個人的な理由により第2期3日目に試験を中止した。被験者3例（25%）に合計6件の有害事象が報告され、そのうち2件は治験責任医師により治験薬と関連なしと判定され、2件はグラゾプレビル＋エルバスビル＋炭酸セベラマーと関連ありと判定され、2件はグラゾプレビル＋エルバスビルのみと関連ありと判定された。有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、試験終了時までに消失した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.38.5　結論

1) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与後に、酢酸カルシウムを時間差で単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある減少ではなかった。
2) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与と酢酸カルシウムの単回投与を併用した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある減少ではなかった。
3) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与後に炭酸セベラマーを時間差で単回投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある減少ではなかった。
4) グラゾプレビル／エルバスビルの単回投与と炭酸セベラマーの単回投与を併用した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、グラゾプレビル／エルバスビルの単独投与後の $AUC_{0-\infty}$と比較して、臨床的に意味のある減少ではなかった。

Confidential

5)　非日本人健康被験者にグラゾプレビル＋エルバスビルと酢酸カルシウム又は炭酸セベラマーを併用単回（時間差又は同時）投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.39　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-057試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.11: 5172P057]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.39.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルとドルテグラビルの相互作用を評価する試験／MK-5172-057

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年1月27日～2014年3月1日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、1日目にドルテグラビル50 mg を単回経口投与した。第2期では、1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与した。また、9日目に、グラゾプレビル及びエルバスビル投与とドルテグラビルの単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与がドルテグラビル単回投与の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、CL/F、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

ドルテグラビル単独の単回投与、グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与、並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグラビル単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

ドルテグラビル単回投与がグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

Confidential

仮説／推定

【主要仮説】

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグラビル単回投与を併用した際のドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$は、ドルテグラビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$と同程度である。すなわち、ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$の真の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビル／ドルテグラビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

【副次仮説】

グラゾプレビル及びエルバスビルとドルテグラビルの併用投与は十分に安全で、忍容性は良好である。

試験デザイン

本試験は、グラゾプレビル及びエルバスビルの反復経口投与がドルテグラビル単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2期、投与順序固定試験である。健康被験者12例を試験に組み入れた。第1期では、1日目にドルテグラビル50 mg を単回経口投与した。第2期では、1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回経口投与した。また、9日目に、グラゾプレビル及びエルバスビル投与とドルテグラビルの単回経口投与を併用した。第1期のドルテグラビル投与と第2期のグラゾプレビル及びエルバスビル初回投与の間には3日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.39-1]に示す。

表 2.7.6.2.39-1　治験薬の内容（MK-5172-057 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤	[redacted]
ドルテグラビル（[redacted]）†	50 mg	NA	錠剤	NA

NA：該当なし
† ドルテグラビル（[redacted]）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

Confidential

【薬物動態】

第1期1日目のドルテグラビル単独投与時及び第2期9日目のグラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビル投与時の投与前並びに投与後72時間までの規定した時点で、血漿中ドルテグラビル濃度測定用検体を採取した。グラゾプレビル及びエルバスビル併用下及び非併用下でドルテグラビルを投与した際のドルテグラビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$C_{24\,hr}$、C_{max}、CL/F、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。

【探索的】

薬物動態パラメータ

第2期1日目及び6～9日目の投与前、8日目のグラゾプレビル＋エルバスビル投与後24時間までの規定した時点並びに第2期9日目のグラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビル投与後24時間までの規定した時点で、血漿中グラゾプレビル及びエルバスビル濃度測定用検体を採取した。ドルテグラビル併用下及び非併用下でグラゾプレビル及びエルバスビルを投与した際のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$、C_{max}及び T_{max}）を算出した。

定常状態の解析

第2期5、6、7及び8日目に血漿中グラゾプレビル及びエルバスビル $C_{24\,hr}$測定用検体を採取し、定常状態までの時間を評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

本試験の2期投与順序固定デザインに処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、主要仮説を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。両投与期におけるドルテグラビルの個々の $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いて解析した。ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$について、対数尺度上で2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビル／ドルテグラビル単独）の90%信頼区間を得た。ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビル／ドルテグラビル単独）の90%信頼区間がいずれも（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグ

Confidential

ラビル単回投与を併用した際のドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ は、ドルテグラビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ と同程度である」という主要仮説が支持されるものとした。C_{max} 及び CL/F を自然対数変換し、同じモデルを用いて、幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出し、解析した。処置ごとに各薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$及び T_{max} を除く）の幾何平均比及び95%信頼区間を算出した。ドルテグラビル単回投与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は、第2期8及び9日目の投与後24時間データを用いて検討した。グラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び C_{max} を自然対数変換し、ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ に用いたモデルと同じモデルにより解析した。幾何平均比（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）の90%信頼区間を算出した。また、処置ごとに薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$ 及び $C_{24\,hr}$）の幾何平均及び95%信頼区間を得た。

【探索的】

定常状態の解析

第2期5～8日目の投与後24時間（6～9日目の投与前）のグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中トラフ濃度の幾何平均（±幾何標準誤差）を経時的にプロットし、定常状態への到達を視覚的に評価した。また、第2期5～8日目の投与後24時間のグラゾプレビル及びエルバスビルの個々の血漿中トラフ濃度を経時的にプロットし、記述統計量を用いて要約した。

その他の解析

ドルテグラビル、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータについて処置ごとに要約統計量を示した。

【安全性】

処置ごとの有害事象発現例数について、記述的に要約し、一覧に示した。処置ごとの副作用について記述的に要約した。

2.7.6.2.39.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.39-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.39-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-057 試験）

組入数：合計	12
男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	8（27～52歳） 4（28～47歳）
完了	12
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0

2.7.6.2.39.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でドルテグラビル50 mg を単回投与した際のドルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.39-3]、グラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.39-4]、及びエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.39-5]に示す。

全体として、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用下と非併用下で、ドルテグラビル単回投与の薬物動態は同程度であったことから、グラゾプレビル及びエルバスビルとの併用投与は、ドルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.16（1.00, 1.34）及び1.14（0.95, 1.36）であった。

ドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれていたことから、「グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグラビル単回投与を併用した際のドルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ は、ドルテグラビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び $C_{24\,hr}$ と同程度である」という主要仮説が支持された。C_{max} 及び CL/F の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.22（1.05, 1.40）及び0.86（0.75, 1.00）であった。

ドルテグラビルの T_{max} 中央値は、単独投与時（2.00時間）と比較して、グラゾプレビル及びエルバスビルとの併用投与（2.01時間）の影響を受けなかった。ドルテグラビルの $t_{1/2}$の幾何平均も、グラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビル投与（15.56時間）とドルテグラビル単独投与（15.08時間）でほぼ同じであった。

ドルテグラビルとの併用投与は、反復投与した際のエルバスビルの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$ 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.98（0.93, 1.04）、0.97（0.89, 1.05）、0.98（0.86, 1.11）及び0.98（0.93, 1.03）であった。しかし、グラゾプレビルの薬物動態では減少が認められた。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$ 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ、0.81（0.67, 0.97）、0.64（0.44, 0.93）、0.52（0.28, 0.97）及び0.86（0.79, 0.93）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.39-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でドルテグラビル 50 mg を単回投与した際のドルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-057 試験）

薬物動態パラメータ	ドルテグラビル単独			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+ドルテグラビル／ドルテグラビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mLr)	12	57.6	(47.8, 69.4)	12	66.7	(56.7, 78.5)	1.16	(1.00, 1.34)	19.781
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	12	898	(726, 1110)	12	1020	(851, 1220)	1.14	(0.95, 1.36)	24.535
C_{max}‡ (μg/mL)	12	2.67	(2.21, 3.23)	12	3.25	(2.80, 3.78)	1.22	(1.05, 1.40)	19.477
CL/F‡ (L/hr)	12	0.869	(0.721, 1.05)	12	0.750	(0.637, 0.883)	0.86	(0.75, 1.00)	19.781
T_{max}§ (hr)	12	2.00	(0.50, 5.00)	12	2.01	(1.01, 5.01)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	15.08	17.3	12	15.56	24.8	-	-	-

ドルテグラビル単独：第1期1日目にドルテグラビル50 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+ドルテグラビル：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を併用投与し、9日目にドルテグラビル50 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

表 2.7.6.2.39-4　非日本人健康被験者にドルテグラビル 50 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-057 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+ドルテグラビル／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-24\,hr}$‡ (μM·hr)	12	1.97	(1.48, 2.62)	12	1.59	(1.03, 2.45)	0.81	(0.67, 0.97)	25.108
C_{max}‡ (μM)	12	0.441	(0.326, 0.597)	12	0.284	(0.155, 0.519)	0.64	(0.44, 0.93)	50.409
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	12	0.250	(0.146, 0.427)	12	0.131	(0.0625, 0.273)	0.52	(0.28, 0.97)	83.700
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	11.8	(9.15, 15.3)	12	10.1	(8.02, 12.8)	0.86	(0.79, 0.93)	10.711
T_{max}§ (hr)	12	3.00	(2.00, 5.00)	12	4.00	(1.00, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を併用投与。第2期8日目に薬物動態パラメータを算出した。
グラゾプレビル+エルバスビル+ドルテグラビル：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を併用投与し、9日目にドルテグラビル50 mg を併用投与。第2期の9日目に薬物動態パラメータを算出した。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

Confidential

表 2.7.6.2.39-5　非日本人健康被験者にドルテグラビル 50 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-057 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+ドルテグラビル／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	12	2.37	(2.01, 2.79)	12	2.33	(1.98, 2.75)	0.98	(0.93, 1.04)	6.981
C_{max}‡ (μM)	12	0.187	(0.164, 0.214)	12	0.181	(0.155, 0.212)	0.97	(0.89, 1.05)	11.244
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	12	0.142	(0.120, 0.166)	12	0.139	(0.112, 0.172)	0.98	(0.86, 1.11)	16.993
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	12	60.4	(49.9, 73.2)	12	59.2	(48.9, 71.7)	0.98	(0.93, 1.03)	6.900
T_{max}§ (hr)	12	4.00	(3.00, 4.00)	12	4.00	(2.00, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～8日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を併用投与。第2期の8日目に薬物動態パラメータを算出した。
グラゾプレビル+エルバスビル+ドルテグラビル：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を併用投与し、9日目にドルテグラビル50 mg を併用投与。第2期の9日目に薬物動態パラメータを算出した。
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

2.7.6.2.39.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にドルテグラビルを単独単回投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグラビル単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されなかった。5例（42%）に計22件の有害事象が報告され、うち19件が治験責任医師により副作用と判定された（ドルテグラビル単独と関連あり2件、グラゾプレビル＋エルバスビルと関連あり14件、グラゾプレビル＋エルバスビル＋ドルテグラビルと関連あり3件）。有害事象はいずれも軽度であり、試験終了時までに消失した。本試験において、頻度が高かった副作用は、消化不良、頭痛及び副鼻腔うっ血であった。その他副作用はいずれも、試験全体で1例ずつ報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与と関連した一貫した変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.39.5　結論

1) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグラビル単回投与を併用した際のドルテグラビルの薬物動態は、ドルテグラビル単独単回投与時の薬物動態と同程度であった。
2) グラゾプレビル及びドルテグラビルと併用投与した際のエルバスビルの薬物動態は、グラゾプレビルと併用投与した際のエルバスビルの薬物動態と同程度であった。
3) グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与では、ドルテグラビルの併用によりグラゾプレビルの曝露量は減少し、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比はそれぞれ0.81、

Confidential

0.64、0.52及び0.86であった。

4) 非日本人健康被験者にドルテグラビルを単独単回投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際、並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とドルテグラビル単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.40　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-063試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.12: 5172P063]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.40.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルとソホスブビルの相互作用を評価する試験／MK-5172-063

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年5月1日～2014年7月9日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、1日目にソホスブビル400 mg を単回経口投与した。第2期では、1～15日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与した。また、11日目に、グラゾプレビル及びエルバスビル投与とソホスブビル単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与がソホスブビルを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を、ソホスブビルとその主要代謝物 GS-331007の濃度を用いて評価する。

【副次目的】

ソホスブビルの単独単回投与、グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与、並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とソホスブビル単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

推定：グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とソホスブビル単回投与を併用した際のソホ

Confidential

スブビルとその代謝物 GS-331007の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を推定し、ソホスブビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象にグラゾプレビル及びエルバスビルの反復経口投与がソホスブビル単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2期、投与順序固定試験である。非日本人健康被験者16例を試験に組み入れた。第1期では、1日目にソホスブビル400 mg を単回経口投与した。第2期では、1～15日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与した。また、11日目に、グラゾプレビル及びエルバスビル投与とソホスブビル単回経口投与を併用した。第1期のソホスブビル投与と第2期のグラゾプレビル及びエルバスビル初回投与の間には8日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.40-1]に示す。

表 2.7.6.2.40-1　治験薬の内容（MK-5172-063 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤
[redacted]（ソホスブビル）	400 mg	[redacted]	錠剤
[redacted]（ソホスブビル）400 mg（[redacted]の製品）は[redacted]が提供した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。			

診断／選択基準

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

グラゾプレビル及びエルバスビルの併用下及び非併用下でソホスブビルを単回経口投与した際のソホスブビル及び GS-331007の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

両投与期のソホスブビル及びGS-331007の個々の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$（GS-331007のみ）を自然対数変換し、本試験の2期投与順序固定デザインに処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。ソホスブビル及びGS-331007の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$（GS-331007のみ）について、対数尺度上で2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の最小二乗幾何平均比（ソホスブビル＋グラゾプレビル＋エルバスビル／ソホスブビル単独）の90%信頼区間を得た。処置ごとに薬物動態パラメータの幾何平均及び95%信頼区間を得た。

【安全性】

ソホスブビル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安全性及び忍容性について、有害事象並びにバイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により治験期間を通じて評価した。処置ごとの有害事象の発現例数を記述的に要約し、一覧に示した。処置ごとの副作用を記述的に要約した。

2.7.6.2.40.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.40-2]に示す。

表 2.7.6.2.40-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-063 試験）

組入数：合計	16
男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	5（22～52歳） 11（26～51歳）
完了	16
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0

2.7.6.2.40.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下で、ソホスブビル400 mg を単回投与した際のソホスブビルの血漿中薬物動態の統

Confidential

計的比較を[表 2.7.6.2.40-3]、及び GS-331007の血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.40-4]に示す。

ソホスブビル：グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でソホスブビル400 mg を単回投与した際のソホスブビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を[表 2.7.6.2.40-3]に要約する。グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用によりソホスブビルの曝露量は増加した。ソホスブビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比（ソホスブビル＋グラゾプレビル＋エルバスビル／ソホスブビル単独）（90%信頼区間）は、それぞれ2.43（2.12, 2.79）、2.59（2.28, 2.94）及び2.27（1.72, 2.99）であった。ソホスブビルの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用下及び非併用下のいずれも0.75時間であった。$t_{1/2}$の幾何平均もグラゾプレビル及びエルバスビルの併用下（0.39時間）と非併用下（0.43時間）でほぼ同じであった。全体として、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用によりソホスブビル曝露量（AUC 及び C_{max}）は、ソホスブビル単独単回投与時と比較して増加した。ソホスブビルの $C_{24\,hr}$ は両処置のいずれにおいても全被験者で定量下限未満であった。

表 2.7.6.2.40-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復投与の併用下及び非併用下でソホスブビル 400 mg を単回投与した際のソホスブビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-063 試験）

薬物動態パラメータ	ソホスブビル単独			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+グラゾプレビル+エルバスビル／ソホスブビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95%CI	N††	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	12	583	(465, 733)	14	1420	(1270, 1580)	2.43	(2.12, 2.79)	18.822
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	16	539	(436, 666)	16	1400	(1260, 1560)	2.59	(2.28, 2.94)	20.461
C_{max}‡ (ng/mL)	16	490	(338, 711)	16	1110	(903, 1370)	2.27	(1.72, 2.99)	44.493
T_{max}§ (hr)	16	0.75	(0.25, 3.50)	16	0.75	(0.25, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	0.43	39.88	14	0.39	14.60	-	-	-

ソホスブビル単独：第1期1日目にソホスブビル400 mg（400 mg 錠1錠）を投与
ソホスブビル+グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～15日目にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）及びエルバスビル50 mg（50 mg 錠1錠）を1日1回投与し、11日目にソホスブビル400 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 第1期では4例で見かけの消失相を十分に評価できなかった。したがって、ソホスブビル単独の $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は16例中12例でのみ算出した。
†† 第2期では2例で見かけの消失相を十分に評価できなかった。したがって、ソホスブビル+グラゾプレビル+エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は16例中14例でのみ算出した。
注： $C_{24\,hr}$ 値はいずれも両処置の全被験者で定量下限未満であったため、$C_{24\,hr}$ は報告しなかった。

Confidential

GS-331007: グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でソホスブビル400 mg を単回投与した際の GS-331007の血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を[表 2.7.6.2.40-4]に要約する。グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用により GS-331007の薬物動態はわずかに変化した。ソホスブビルの単回投与とグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与を併用した際の GS-331007の AUC（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}）は、ソホスブビル単独単回投与時と比較してわずかに増加し、幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.13（1.05, 1.21）及び1.13（1.04, 1.22）であった。グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と併用した際の $C_{24\,hr}$ もわずかに増加し、幾何平均比（90%信頼区間）は1.53（1.43, 1.63）であったが、C_{max} はわずかに減少し、幾何平均比（90%信頼区間）は0.87（0.78, 0.96）であった。GS-331007の T_{max} 中央値は、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用下及び非併用下のいずれも3.0時間であった。GS-331007の $t_{1/2}$の幾何平均は、ソホスブビル単独投与時（23.97時間）と比較してソホスブビル＋グラゾプレビル＋エルバスビル投与時（30.66時間）で延長した。全体として、ソホスブビルの単回投与とグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与を併用した際の GS-331007の曝露量（AUC）は、ソホスブビルを単独単回投与した際と比較してわずかに増加した。

表 2.7.6.2.40-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復投与の併用下及び非併用下でソホスブビル 400 mg を単回投与した際の GS-331007 の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-063 試験）

薬物動態パラメータ	ソホスブビル単独			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+グラゾプレビル+エルバスビル／ソホスブビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	16	13300	(12300, 14500)	16	15000	(13700, 16500)	1.13	(1.05, 1.21)	11.434
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	16	12700	(11600, 13900)	16	14300	(13100, 15700)	1.13	(1.04, 1.22)	12.897
C_{max}‡ (ng/mL)	16	1440	(1270, 1630)	16	1250	(1100, 1410)	0.87	(0.78, 0.96)	16.209
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	16	86.9	(74.7, 101)	16	133	(117, 150)	1.53	(1.43, 1.63)	10.176
T_{max}§ (hr)	16	3.01	(1.51, 5.01)	16	3.00	(1.99, 5.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	23.97	32.29	16	30.66	18.46	-	-	-

ソホスブビル単独：第1期1日目にソホスブビル400 mg（400 mg 錠1錠）を投与
ソホスブビル+グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～15日目にグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）及びエルバスビル50 mg（50 mg 錠1錠）を1日1回投与し、11日目にソホスブビル400 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.40.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にソホスブビルを単独単回経口投与した際、グラゾプレビル及びエルバス

Confidential

ビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とソホスブビル単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。5例（31%）に計9件の有害事象（軽度7件、中等度2件）が報告され、うち7件が治験責任医師によりグラゾプレビル及びエルバスビルと関連ありと判定され、2件が治験薬と関連なしと判定された。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されなかった。有害事象はいずれも試験終了時までに消失した。最も頻度が高かった（2例以上に発現）有害事象は腹痛であった。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

2.7.6.2.40.5　結論

1) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と併用した際のソホスブビル単回投与の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ソホスブビル単独単回投与時と比較して、それぞれ2.43倍及び2.27倍に増加した。これらは臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。
2) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とソホスブビル単回投与を併用した際、ソホスブビル単独単回投与時と比較して、GS-331007の $AUC_{0-\infty}$はわずかに（約13%）増加し、C_{max} はわずかに（約13%）減少した。これらは臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。
3) 非日本人健康被験者にソホスブビルを単独単回経口投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とソホスブビル単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.41　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルとモンテルカストの薬物相互作用試験（MK-5172-070試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.13: 5172P070]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.41.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルがモンテルカストに及ぼす一方向性の薬物相互作用を評価する試験／MK-5172-070

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年6月17日～2014年7月30日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、1日目にモンテルカスト10 mg を単回経口投与した。第2期では、1～10日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回反復経口投与した。また、9日目に、グラゾプレビル投与とモンテルカスト10 mg 単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

グラゾプレビル反復投与がモンテルカスト単回投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

モンテルカストの単回投与、グラゾプレビルの反復投与並びにグラゾプレビル反復投与とモンテルカスト単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

グラゾプレビルの反復投与が、モンテルカスト単回投与時のモンテルカストの主要代謝物 M6 の薬物動態（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

仮説／推定

Confidential

【主要仮説】

グラゾプレビルと併用投与した際のモンテルカストの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を推定し、モンテルカスト単独投与時と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル反復経口投与がモンテルカスト単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2期、投与順序固定試験である。非日本人健康被験者23例を試験に組み入れた。第1期では、1日目にモンテルカスト10 mg を単回経口投与した。第2期では、1～10日目にグラゾプレビル200 mg を1日1回経口投与した。また、9日目に、グラゾプレビル投与とモンテルカスト10 mg 単回経口投与を併用した。第1期のモンテルカスト投与と第2期のグラゾプレビル初回投与の間には4日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.41-1]に示す。

表 2.7.6.2.41-1　治験薬の内容（MK-5172-070 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
[redacted]（モンテルカストナトリウム）	10 mg	[redacted]	錠剤
[redacted]（モンテルカストナトリウム）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。			

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

モンテルカストを単独又はグラゾプレビルとの併用で単回投与した際のモンテルカストの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を評価した。

【探索的】

モンテルカストを単独又はグラゾプレビルとの併用で単回投与した際の M6の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価

Confidential

（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

本試験の2期投与、順序固定デザインに、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、主要仮説を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。両投与期のモンテルカスト及び M6の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$（モンテルカストのみ）を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いて解析した。対数尺度上で2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。

$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ について、対数尺度上の90%信頼区間を逆変換し、幾何平均比（グラゾプレビル＋モンテルカスト／モンテルカスト単独）の90%信頼区間を得た。処置ごとに薬物動態パラメータの幾何平均及び95%信頼区間を得た。M6の $C_{24\,hr}$ については、定量下限未満の値が認められたため、記述統計量のみを用いて要約した。

【安全性】

モンテルカスト単独投与及びモンテルカスト＋グラゾプレビルを併用投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象並びにバイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価より治験期間を通じて評価した。処置ごとの有害事象発現例数について、記述的に要約し、一覧に示した。処置ごとの副作用について記述的に要約した。

2.7.6.2.41.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.41-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.41-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-070 試験）

組入数：合計	23
男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	11（24～49歳） 12（20～54歳）
完了	22
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 0 0 1†
† 1例が治験実施計画書違反（併用薬の使用）のために、第2期1日目に治験依頼者によって中止された。	

2.7.6.2.41.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト10 mg を単回経口投与した際のモンテルカストの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.41-3]、M6の血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.41-4]に示す。

モンテルカスト（主要目的）：グラゾプレビル200 mg 1日1回反復投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト10 mg を単回経口投与した際のモンテルカストの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）の解析結果を[表 2.7.6.2.41-3]に要約する。グラゾプレビル反復経口投与を併用した際のモンテルカストの$AUC_{0\text{-last}}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.10（1.01, 1.20）、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.11（1.02, 1.20）及び$C_{24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.39（1.25, 1.56）であり、それぞれ10%、11%及び39%増加した。モンテルカストの血漿中C_{max}は、グラゾプレビル併用下及び非併用下で同程度であった［幾何平均比（90%信頼区間）は0.92（0.81, 1.06）］。モンテルカストのT_{max}中央値は、モンテルカスト単独投与時（2.02時間）と比較してグラゾプレビル併用下（3.50時間）で延長した。$t_{1/2}$の幾何平均は、グラゾプレビル併用下（6.84時間）と非併用下（6.36時間）でほぼ同じであった。全体として、モンテルカスト単回投与とグラゾプレビル反復投与を併用した際のモンテルカストの曝露量（AUC）は、モンテルカスト単独単回投与時と比較してわずかに増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.41-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回 10 日間経口投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト 10 mg を単回経口投与した際のモンテルカストの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-070 試験）

薬物動態パラメータ	モンテルカスト単独			モンテルカスト+グラゾプレビル			モンテルカスト+グラゾプレビル／モンテルカスト単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N ¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}last}$‡ (ng·hr/mL)	23	2850	(2410, 3370)	22	3140	(2650, 3720)	1.10	(1.01, 1.20)	16.570
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (ng·hr/mL)	23	2880	(2440, 3400)	22	3200	(2710, 3770)	1.11	(1.02, 1.20)	15.680
C_{max}‡ (ng/mL)	23	431	(364, 510)	22	398	(321, 494)	0.92	(0.81, 1.06)	26.244
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	23	12.7	(9.76, 16.6)	22	17.8	(13.7, 23.1)	1.39	(1.25, 1.56)	21.313
T_{max}§ (hr)	23	2.02	(1.03, 6.00)	22	3.50	(0.93, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	23	6.36	25.86	22	6.84	41.28	-	-	-

モンテルカスト単独：一晩絶食後、1日目0時間にモンテルカスト10 mg（10 mg 錠1錠）を投与
モンテルカスト+グラゾプレビル：グラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を24時間間隔（1日目の投与時刻±1時間以内）で10日間投与し、9日目0時間（一晩絶食後）にモンテルカスト10 mg（10 mg 錠1錠）を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 1例が併用薬の使用で第2期開始前に中止となったため、モンテルカスト+グラゾプレビルのデータは得られなかった。

<u>M6（探索的目的）：</u>グラゾプレビル200 mg 1日1回反復経口投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト10 mg を単回経口投与した際の M6の血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を[表 2.7.6.2.41-4]に要約する。グラゾプレビル反復経口投与を併用した際の M6の $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.28（1.13, 1.46）、$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.28（1.14, 1.45）及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.23（1.04, 1.47）であり、それぞれ28%、28%及び23%増加した。両処置で多くの被験者が投与後24時間の M6濃度が定量下限未満であったため、M6の $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は算出しなかった。しかし、$C_{24\,hr}$ 中央値はグラゾプレビル併用下（1.66 ng/mL）と非併用下（1.49 ng/mL）でほぼ同じであった。また、モンテルカスト投与時の M6の T_{max} 中央値は、グラゾプレビル併用下（4.01時間）と非併用下（3.55時間）でほぼ同じであった。モンテルカスト投与時の $t_{1/2}$の幾何平均も、グラゾプレビル併用下（6.01時間）と非併用下（5.02時間）でほぼ同じであった。全体として、モンテルカストとグラゾプレビル反復投与を併用した際の M6の曝露量はモンテルカスト単独単回投与時と比較してわずかに増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.41-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 1 日 1 回 10 日間経口投与の併用下及び非併用下でモンテルカスト 10 mg を単回経口投与した際の M6 の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-070 試験）

薬物動態パラメータ	モンテルカスト単独			モンテルカスト+グラゾプレビル			モンテルカスト+グラゾプレビル／モンテルカスト単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}last}$‡ (ng·hr/mL)	23	196	(149, 260)	22	252	(192, 329)	1.28	(1.13, 1.46)	24.937
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (ng·hr/mL)	23	212	(162, 279)	22	273	(210, 353)	1.28	(1.14, 1.45)	23.120
C_{max}‡ (ng/mL)	23	28.7	(23.2, 35.7)	22	35.5	(26.4, 47.7)	1.23	(1.04, 1.47)	33.719
$C_{24\,hr}$§†† (ng/mL)	23	1.49	(0.00, 5.02)	22	1.66	(0.00, 5.46)	-	-	-
T_{max}§ (hr)	23	3.55	(2.00, 6.00)	22	4.01	(2.00, 6.01)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	23	5.02	40.16	22	6.01	35.21	-	-	-

モンテルカスト単独：一晩絶食後、1日目0時間にモンテルカスト10 mg（10 mg 錠1錠）を投与
モンテルカスト+グラゾプレビル：グラゾプレビル200 mg（100 mg 錠2錠）を24時間間隔（1日目の投与時刻±1時間以内）で10日間投与し、9日目0時間（一晩絶食後）にモンテルカスト10 mg（10 mg 錠1錠）を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 1例が併用薬の使用で第2期開始前に中止となったため、モンテルカスト+グラゾプレビルのデータは得られなかった。
†† 9例でモンテルカスト単独投与後24時間の M6濃度が定量下限未満であった。また、4例でモンテルカスト+グラゾプレビル投与後24時間の M6濃度が定量下限未満であった。要約統計量の算出では、これらの定量下限未満の値を0で補完した。

2.7.6.2.41.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にモンテルカストを単独単回経口投与した際、グラゾプレビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル反復経口投与とモンテルカスト単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。15例（65.2%）に投与後有害事象40件と投与前有害事象3件が報告され、うち27件が副作用と判定された（グラゾプレビルのみと関連あり17件、モンテルカストのみと関連あり5件、グラゾプレビルとモンテルカストのいずれとも関連あり5件）。最も頻度が高かった副作用は、頭痛9例（39.1%）及び悪心3例（13.0%）であった。側腹部痛の有害事象1件（モンテルカスト単独投与、治験薬との関連なし）が中等度であったのを除き、有害事象はいずれも軽度であった。有害事象はいずれも一過性であり、試験終了時までに消失した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

2.7.6.2.41.5　結論

1) グラゾプレビル反復投与とモンテルカスト単回投与を併用した際のモンテルカストの血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$は、モンテルカストを単独単回投与した際の血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$と比較して11%増加した。

Confidential

2) モンテルカストの血漿中 C_{max} は、グラゾプレビル併用下と非併用下で同程度であった。
3) これらの結果より、グラゾプレビルに臨床的に意味のある CYP2C8阻害作用がないことが示された。
4) 非日本人健康被験者にモンテルカストを単独単回経口投与した際、グラゾプレビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル反復経口投与とモンテルカスト単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.42　非日本人健康被験者を対象とした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又はプレドニゾンの薬物相互作用試験（MK-5172-073試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.14: 5172P073]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.42.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした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、又はプレドニゾンの薬物相互作用を評価する4パート試験／MK-5172-073

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）、[redacted]（米国）

治験期間

2014年7月10日～2014年9月12日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：第1期1日目にシクロスポリン400 mg を単回経口投与した。第2期では、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回13日間反復経口投与し、11日目にシクロスポリン400 mg 単回経口投与を併用した。

パート2：第1期1日目にタクロリムス2 mg を単回経口投与した。第2期では、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回16日間反復経口投与し、11日目にタクロリムス2 mg 単回経口投与を併用した。

パート3：第1期1日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を単回経口投与した。第2期では、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回14日間反復経口投与し、11日目にミコフェノール酸モフェチル1 g 単回経口投与を併用した。

パート4：第1期1日目にプレドニゾン40 mg を単回経口投与した。第2期では、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日間反復経口投与し、11日目にプレドニゾン40 mg 単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

パート1（シクロスポリン）：

Confidential

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用が、シクロスポリン単回投与の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{12\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート2（タクロリムス）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用が、タクロリムス単回投与の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{12\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート3（ミコフェノール酸モフェチル）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用が、ミコフェノール酸モフェチル単回投与時のミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート4（プレドニゾン）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用が、プレドニゾン単回投与時のプレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1（シクロスポリン）：

シクロスポリンを単独単回投与、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とシクロスポリン単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2（タクロリムス）：

タクロリムスを単独単回投与、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とタクロリムス単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート3（ミコフェノール酸モフェチル）：

ミコフェノール酸モフェチルを単独単回投与、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート4（プレドニゾン）：

プレドニゾンを単独単回投与、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とプレドニゾン単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

パート1（シクロスポリン）：

1) シクロスポリン単回投与がグラゾプレビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を評価する。
2) シクロスポリン単回投与がエルバスビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,h}$

Confidential

及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

パート2（タクロリムス）：

1) タクロリムス単回投与がグラゾプレビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。
2) タクロリムス単回投与がエルバスビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

パート3（ミコフェノール酸モフェチル）：

1) ミコフェノール酸モフェチル単回投与がグラゾプレビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。
2) ミコフェノール酸モフェチル単回投与がエルバスビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

パート4（プレドニゾン）：

1) プレドニゾン単回投与がグラゾプレビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。
2) プレドニゾン単回投与がエルバスビル反復投与の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1（シクロスポリン）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と併用した際のシクロスポリン単回投与の全血中薬物動態を推定し、シクロスポリン単独投与と比較する。

パート2（タクロリムス）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と併用した際のタクロリムス単回投与の全血中薬物動態を推定し、タクロリムス単独投与と比較する。

パート3（ミコフェノール酸モフェチル）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与を併用した際のミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの血漿中薬物動態を推定し、ミコフェノール酸モフェチル単独投与と比較する。

パート4（プレドニゾン）：

グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とプレドニゾン単回投与を併用した際のプレドニゾン及びプレドニゾロンの血漿中薬物動態を推定し、プレドニゾン単独投与と比較する。

【探索的仮説】

パート1（シクロスポリン）：

推定1：エルバスビル反復投与及びシクロスポリン単回投与と併用した際のグラゾプレビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

Confidential

推定2 : グラゾプレビル反復投与及びシクロスポリン単回投与と併用した際のエルバスビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

パート2（タクロリムス）：

推定1 : エルバスビル反復投与及びタクロリムス単回投与と併用した際のグラゾプレビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

推定2 : グラゾプレビル反復投与及びタクロリムス単回投与と併用した際のエルバスビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

パート3（ミコフェノール酸モフェチル）：

推定1 : エルバスビル反復投与及びミコフェノール酸モフェチル単回投与と併用した際のグラゾプレビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

推定2 : グラゾプレビル反復投与及びミコフェノール酸モフェチル単回投与と併用した際のエルバスビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

パート4（プレドニゾン）：

推定1 : エルバスビル反復投与及びプレドニゾン単回投与と併用した際のグラゾプレビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

推定2 : グラゾプレビル反復投与及びプレドニゾン単回投与と併用した際のエルバスビル反復投与の血漿中薬物動態を推定し、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与と比較する。

試験デザイン

本試験は、4パートからなる多施設共同試験である。試験の各パートは同時に実施した。各パートでは、4種類の免疫抑制剤（シクロスポリン400 mg、タクロリムス2 mg、ミコフェノール酸モフェチル1 g 及びプレドニゾン40 mg）のうち1種類の単回投与とエルバスビル50 mg 及びグラゾプレビル200 mg 1日1回反復投与の薬物動態を測定し、薬物相互作用を評価した。各パートには、非喫煙者の健康被験者を組み入れた（少なくとも3例は女性とした）。各被験者は1つのパートのみに参加した。パート1、3及び4にそれぞれ合計14例、パート2に合計16例を組み入れた。

パート1：一晩絶食後、第1期1日目にシクロスポリン400 mg を単回経口投与した。第1期の投与と第2期の初回投与の間には3日間の休薬期間を設けた。第2期では、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回13日間連続で反復経口投与し、11日目（一晩絶食後）にシクロスポリン400 mg 単回経口投与を併用した。

第1期1日目及び第2期11日目に、シクロスポリン投与後72時間まで薬物動態解析用検体を採取した。第2期10及び11日目に、グラゾプレビル及びエルバスビル投与後24時間まで薬物動態解析用検体を採取した。7～9日目にグラゾプレビル及びエルバスビルのトラフ薬物動態解析用検体を採取し、定常状態を評価した。

パート2：第1期1日目にタクロリムス2 mg を単回経口投与し、その後144時間、薬物動態解析用検体を採取した。第1期の投与と第2期の初回投与の間には6日間の休薬期間を設けた。第2期では、

Confidential

グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回16日間連続で反復経口投与し、11日目にタクロリムス2 mg 単回経口投与を併用した。

11日目に、タクロリムス投与後144時間までタクロリムスの薬物動態解析用検体を採取した。10及び11日目に、投与後24時間までグラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態解析用検体を採取した。7～9日目にグラゾプレビル及びエルバスビルの投与前薬物動態解析用検体を採取し、定常状態を評価した。

パート3：第1期1日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を単回経口投与し、その後96時間、ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの薬物動態解析用検体を採取した。第1期の投与と第2期の初回投与の間には4日間の休薬期間を設けた。第2期では、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回14日間連続で反復経口投与し、11日目にミコフェノール酸モフェチル1 g 単回経口投与を併用した。

11日目に、ミコフェノール酸モフェチル投与後96時間、ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの薬物動態解析用検体を採取した。10及び11日目に、投与後24時間、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態解析用検体を採取した。7～9日目にグラゾプレビル及びエルバスビルの投与前薬物動態解析用検体を採取し、定常状態を評価した。

パート4：第1期1日目にプレドニゾン40 mg を単回経口投与し、その後24時間、プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態解析用検体を採取した。第1期の投与と第2期の初回投与の間に休薬期間は設けなかった。第2期では、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日間連続で反復経口投与し、11日目にプレドニゾン40 mg 単回経口投与を併用した。

11日目に、プレドニゾン投与後24時間、プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態解析用検体を採取した。10及び11日目に、投与後24時間、グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態解析用検体を採取した。7～9日目にグラゾプレビル及びエルバスビルの投与前薬物動態解析用検体を採取し、定常状態を評価した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.42-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.42-1　治験薬の内容（MK-5172-073 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	OCT
エルバスビル	50 mg	[redacted]	FCT
[redacted]（シクロスポリン）	100 mg	NA	軟ゼラチンカプセル
[redacted]（タクロリムス水和物）（USP）	1 mg	NA	カプセル
[redacted]（ミコフェノール酸モフェチル）	500 mg	NA	錠剤
プレドニゾン（USP）	20 mg	NA	錠剤

NA：該当なし
シクロスポリン100 mg（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
タクロリムス水和物1 mg（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
ミコフェノール酸モフェチル500 mg（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
プレドニゾン錠20 mg（USP;[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

<u>診断／選択基準</u>

パート1及び2：BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

パート3及び4：BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

<u>評価基準</u>

【薬物動態】

<u>パート1</u>

第1期1日目及び第2期11日目のシクロスポリン投与前並びに投与後72時間までの規定した時点で、各被験者から全血中シクロスポリン濃度測定用検体を採取した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$及び$C_{12\,hr}$）を用いて、血漿中シクロスポリン濃度を要約した。

第2期10及び11日目の投与前並びに投与後24時間までの規定した時点で、各被験者から血漿中グラゾプレビル及びエルバスビル濃度測定用検体を採取した。第2期1、7、8、9及び10日目に$C_{24\,hr}$測定用検体を採取した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、T_{max}、$C_{2\,hr}$及び$C_{24\,hr}$）を用いて、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度を要約した。

<u>パート2</u>

第1期1日目及び第2期11日目のタクロリムス投与前並びに投与後144時間までの規定した時点で、各被験者から全血中タクロリムス濃度測定用検体を採取した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$及び$C_{12\,hr}$）を用いて、全血中タクロリムス濃度を要約した。

グラゾプレビル及びエルバスビル用の検体はパート1と同様の方法で採取し、解析した。

Confidential

パート3

第1期1日目及び第2期11日目のミコフェノール酸モフェチル投与前並びに投与後96時間までの規定した時点で、各被験者から血漿中ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニド濃度測定用検体を採取した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を用いて、ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの血漿中濃度を要約した。

グラゾプレビル及びエルバスビル用の検体はパート1と同様の方法で採取し、解析した。

パート4

第1期1日目及び第2期11日目のプレドニゾン投与前及び投与後24時間までの規定した時点並びに第2期1日目の投与前に、各被験者から血漿中プレドニゾン及びプレドニゾロン濃度測定用検体を採取した。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を用いて、プレドニゾン及びプレドニゾロンの血漿中濃度を要約した。

グラゾプレビル及びエルバスビル用の検体はパート1と同様の方法で採取し、解析した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

各パートでの2期投与順序固定デザインに、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用いて、主要目的及び探索的目的を検討した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

主要解析

パート1

シクロスポリン［処置の比較（グラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン／シクロスポリン単独）］

両投与期（第1期1日目及び第2期11日目）におけるシクロスポリンの個々の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いて解析した。シクロスポリンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、対数尺度上で2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン／シクロスポリン単独）の90%信頼区間を得た。シクロスポリンの AUC_{0-last} 及び $C_{12\,hr}$ についても同様に解析した。また、処置ごとに各薬物動態パラメータの幾何平均及び95%信頼区間を得た。

Confidential

パート2

タクロリムス［処置の比較（グラゾプレビル＋エルバスビル＋タクロリムス／タクロリムス単独）］

パート1と同様に、第1期1日目及び第2期11日目におけるタクロリムスの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ を解析した。

パート3

ミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニド［処置の比較（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／ミコフェノール酸モフェチル単独）］

パート1と同様に、第1期1日目及び第2期11日目におけるミコフェノール酸及びミコフェノール酸グルクロニドの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} を解析した。

パート4

プレドニゾン及びプレドニゾロン［処置の比較（グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン／プレドニゾン単独）］

パート1と同様に、第1期1日目及び第2期11日目におけるプレドニゾン及びプレドニゾロンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} を解析した。

探索的解析

パート1

グラゾプレビル及びエルバスビル［処置の比較（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）］

シクロスポリンの $AUC_{0-\infty}$ と同様に、第2期10及び11日目におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を解析した。

パート2

グラゾプレビル及びエルバスビル［処置の比較（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）］

パート1と同様に、第2期10及び11日目におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を解析した。

パート3

グラゾプレビル及びエルバスビル［処置の比較（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）］

パート1と同様に、第2期10及び11日目におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を解析した。

パート4

グラゾプレビル及びエルバスビル［処置の比較（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）］

パート1と同様に、第2期10及び11日目におけるグラゾプレビル及びエルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$ 及び $C_{24\ hr}$ を解析した。

Confidential

【安全性】

試験パート及び処置ごとの有害事象発現例数を記述的に要約し、一覧に示した。試験パート及び処置ごとの副作用発現例数を記述的に要約した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動は認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.42.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.42-2]に示す。

表 2.7.6.2.42-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-073 試験）

	パート1	パート2	パート3	パート4
組入数：合計	14	16	14	14
男性（年齢の範囲）	11（24～48歳）	7（21～47歳）	7（27～47歳）	7（22～50歳）
女性（年齢の範囲）	3（23～44歳）	9（20～51歳）	7（33～52歳）	7（38～53歳）
完了	13	16	14	14
中止：合計	1	0	0	0
有害事象（臨床症状）	1†	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

† 有害事象（嘔吐）により、1例が第2期11日目に試験を中止した（治験実施計画書の規定に基づく）。

2.7.6.2.42.3　薬物動態の結果

パート1：シクロスポリン

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とシクロスポリン400 mg 単回投与を併用した際とシクロスポリンを単独単回投与した際のシクロスポリンの全血中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-3]に示す。グラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン／シクロスポリン単独の比較でシクロスポリンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は0.96（0.90, 1.02）、$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.96（0.91, 1.02）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.90（0.85, 0.97）、$C_{12\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.00（0.92, 1.08）であった。シクロスポリンの $t_{1/2}$の幾何平均は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン投与時とシクロスポリン単独投与時でほぼ同じであった。T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン投与時とシクロスポリン単独投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与の併用によって、単回投与したシクロスポリンの $AUC_{0-\infty}$に影響は認められなかったが、C_{max} は約10%減少した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でシクロスポリン 400 mg を単回投与した際のシクロスポリンの全血中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	シクロスポリン単独			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+シクロスポリン／シクロスポリン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N ¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mL)	14	9.14	(7.95, 10.5)	13	8.77	(7.49, 10.3)	0.96	(0.90, 1.02)	8.776
AUC_{0-last}‡ (μg·hr/mL)	14	8.87	(7.77, 10.1)	13	8.54	(7.34, 9.95)	0.96	(0.91, 1.02)	8.763
C_{max}‡ (μg/mL)	14	1.35	(1.22, 1.50)	13	1.22	(1.08, 1.39)	0.90	(0.85, 0.97)	9.556
$C_{12\,hr}$‡ (ng/mL)	14	165	(138, 197)	13	165	(134, 203)	1.00	(0.92, 1.08)	11.283
T_{max}§ (hr)	14	1.50	(1.00, 5.00)	13	1.50	(1.00, 1.50)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	14	18.08	16.6	13	16.89	19.8	-	-	-

シクロスポリン単独：第1期1日目にシクロスポリン400 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+シクロスポリン：第2期1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にシクロスポリン400 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 1例が嘔吐によって11日目に試験を中止した。したがって、当該被験者の11日目の薬物動態推定値は算出しなかった。

パート1：グラゾプレビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とシクロスポリン400 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-4]に示す。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＋エルバスビルの比較で、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は15.21（12.83, 18.04）、$C_{2\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は22.95（12.69, 41.49）、$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は3.39（2.82, 4.09）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は17.00（12.94, 22.34）であった。グラゾプレビルの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、シクロスポリン単回投与の併用によって、反復投与したグラゾプレビルの曝露量は増加し、$AUC_{0-24\,hr}$ は約15倍、C_{max} は17倍になった。

Confidential

表 2.7.6.2.42-4　非日本人健康被験者にシクロスポリン 400 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+シクロスポリン／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	14	1.60	(1.26, 2.05)	13	24.4	(19.6, 30.3)	15.21	(12.83, 18.04)	24.669
C_{max}‡ (μM)	14	0.306	(0.214, 0.439)	13	5.21	(4.44, 6.10)	17.00	(12.94, 22.34)	40.491
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	14	0.124	(0.0694, 0.221)	13	2.84	(1.98, 4.08)	22.95	(12.69, 41.49)	87.655
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	14	13.7	(11.4, 16.5)	13	46.6	(33.1, 65.7)	3.39	(2.82, 4.09)	26.836
T_{max}§ (hr)	14	3.00	(2.00, 5.03)	13	3.01	(2.00, 5.04)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与
グラゾプレビル+エルバスビル+シクロスポリン：第2期1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にシクロスポリン400 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
¶ 1例が嘔吐によって11日目に試験を中止した。したがって、当該被験者の11日目の薬物動態推定値は算出しなかった。

パート1：エルバスビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とシクロスポリン400 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とを併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-5]に示す。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＋エルバスビルの比較で、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.98（1.84, 2.13）、$C_{2\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.00（0.88, 1.14）、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は2.21（1.98, 2.47）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.95（1.84, 2.07）であった。エルバスビルの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル投与時（4.00時間）よりもグラゾプレビル＋エルバスビル＋シクロスポリン投与時（5.00時間）で約1時間遅延した。これらの結果から、シクロスポリン単回投与の併用によって、反復投与したエルバスビルの曝露量は増加し、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は約2倍になった。

Confidential

表 2.7.6.2.42-5　非日本人健康被験者にシクロスポリン 400 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+シクロスポリン／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	14	2.42	(1.94, 3.02)	13	4.80	(4.07, 5.67)	1.98	(1.84, 2.13)	10.626
C_{max}‡ (μM)	14	0.171	(0.139, 0.211)	13	0.334	(0.283, 0.394)	1.95	(1.84, 2.07)	8.612
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	14	0.122	(0.0982, 0.152)	13	0.123	(0.100, 0.151)	1.00	(0.88, 1.14)	18.119
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	14	67.6	(52.4, 87.3)	13	150	(122, 183)	2.21	(1.98, 2.47)	15.907
T_{max}§ (hr)	14	4.00	(3.00, 5.01)	13	5.00	(4.00, 6.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与
グラゾプレビル+エルバスビル+シクロスポリン：第2期1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にシクロスポリン400 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
¶ 1例が嘔吐によって11日目に試験を中止した。したがって、当該被験者の11日目の薬物動態推定値は算出しなかった。

パート2：タクロリムス

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とタクロリムス2 mg 単回投与を併用した際とタクロリムスを単独単回投与した際のタクロリムスの全血中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-6]に示す。グラゾプレビル＋エルバスビル＋タクロリムス／タクロリムス単独の比較で、タクロリムスの $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.43（1.24, 1.64）、$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.51（1.28, 1.77）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.60（0.52, 0.69）、$C_{12\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.70（1.49, 1.94）であった。$t_{1/2}$ の幾何平均は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋タクロリムス投与時とタクロリムス単独投与時でほぼ同じであった。タクロリムスの T_{max} 中央値は、タクロリムス単独投与時（1.50時間）よりもグラゾプレビル＋エルバスビル＋タクロリムス投与時（3.00時間）でわずかに遅延した。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与の併用によって、単回投与したタクロリムスの $AUC_{0\text{-}\infty}$は約1.4倍増加したが、C_{max} は約40%減少した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-6　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でタクロリムス 2 mg を単回投与した際のタクロリムスの全血中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	タクロリムス単独			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+タクロリムス／タクロリムス単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	16	108	(90.0, 129)	16	153	(134, 176)	1.43	(1.24, 1.64)	22.935
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	16	91.5	(74.3, 113)	16	138	(119, 159)	1.51	(1.28, 1.77)	26.227
C_{max}‡ (ng/mL)	16	10.3	(8.71, 12.2)	16	6.18	(5.37, 7.10)	0.60	(0.52, 0.69)	21.991
$C_{12\,hr}$‡ (ng/mL)	16	1.49	(1.24, 1.79)	16	2.53	(2.21, 2.91)	1.70	(1.49, 1.94)	21.176
T_{max}§ (hr)	16	1.50	(1.00, 2.01)	16	3.00	(1.01, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	33.30	19.8	16	35.82	22.7	-	-	-

タクロリムス単独：第1期1日目にタクロリムス2 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+タクロリムス：第2期1～16日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にタクロリムス2 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

パート2：グラゾプレビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とタクロリムス2 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-7]に示す。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＋エルバスビルの比較で、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.12（0.97, 1.30）、$C_{2\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.31（0.69, 2.48）、$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.94（0.87, 1.02）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.07（0.83, 1.37）であった。グラゾプレビルの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋タクロリムス投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、タクロリムス単回投与の併用によって、反復投与したグラゾプレビルの曝露量は影響を受けなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.42-7　非日本人健康被験者にタクロリムス 2 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+タクロリムス／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	16	1.90	(1.35, 2.68)	16	2.14	(1.57, 2.90)	1.12	(0.97, 1.30)	23.168
C_{max}‡ (μM)	16	0.440	(0.288, 0.675)	16	0.469	(0.332, 0.662)	1.07	(0.83, 1.37)	40.962
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	16	0.135	(0.0586, 0.312)	16	0.177	(0.109, 0.288)	1.31	(0.69, 2.48)	103.137
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	16	14.6	(10.9, 19.5)	16	13.7	(10.9, 17.4)	0.94	(0.87, 1.02)	13.151
T_{max}§ (hr)	16	3.50	(2.00, 5.00)	16	3.00	(2.00, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与
グラゾプレビル+エルバスビル+タクロリムス：第2期1～16日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にタクロリムス2 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

パート2：エルバスビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とタクロリムス2 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-8]に示す。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＋エルバスビルの比較で、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.97（0.90, 1.06）、$C_{2\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.00（0.85, 1.18）、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.92（0.83, 1.02）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.99（0.88, 1.10）であった。エルバスビルの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋タクロリムス投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じでであった。これらの結果から、タクロリムス単回投与の併用によって、反復投与したエルバスビルの曝露量は影響を受けなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.42-8　非日本人健康被験者にタクロリムス 2 mg 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+タクロリムス／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	16	2.17	(1.78, 2.65)	16	2.12	(1.68, 2.66)	0.97	(0.90, 1.06)	13.234
C_{max}‡ (μM)	16	0.162	(0.134, 0.196)	16	0.160	(0.123, 0.207)	0.99	(0.88, 1.10)	17.633
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	16	0.112	(0.0846, 0.147)	16	0.111	(0.0888, 0.140)	1.00	(0.85, 1.18)	26.508
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	16	57.8	(46.4, 71.9)	16	53.1	(41.7, 67.6)	0.92	(0.83, 1.02)	16.325
T_{max}§ (hr)	16	4.02	(2.00, 6.01)	16	4.01	(2.03, 4.03)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与
グラゾプレビル+エルバスビル+タクロリムス：第2期1～16日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にタクロリムス2 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

パート3：ミコフェノール酸

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とミコフェノール酸モフェチル1 g 単回投与を併用した際とミコフェノール酸モフェチル1 g を単独単回投与した際のミコフェノール酸の血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-9]に示す。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／ミコフェノール酸モフェチル単独の比較で、ミコフェノール酸の $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は0.95（0.87, 1.03）、$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.95（0.88, 1.03）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.85（0.67, 1.07）であった。ミコフェノール酸の $t_{1/2}$の幾何平均は、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投与時とミコフェノール酸モフェチル単独投与時でほぼ同じであった。T_{max} 中央値は、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投与時とミコフェノール酸モフェチル単独投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用によって、ミコフェノール酸の AUC 及び C_{max} は影響を受けなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.42-9　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でミコフェノール酸モフェチル 1 g を単回投与した際のミコフェノール酸の血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	ミコフェノール酸モフェチル単独			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+ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸モフェチル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mL)	14	62.1	(52.9, 72.7)	14	58.8	(50.4, 68.7)	0.95	(0.87, 1.03)	12.184
AUC_{0-last}‡ (μg·hr/mL)	14	59.3	(49.8, 70.5)	14	56.4	(48.2, 66.0)	0.95	(0.88, 1.03)	11.749
C_{max}‡ (μg/mL)	14	19.3	(14.0, 26.7)	14	16.4	(11.8, 22.8)	0.85	(0.67, 1.07)	34.560
T_{max}§ (hr)	14	0.64	(0.50, 3.01)	14	0.51	(0.50, 2.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	14	12.52	36.3	14	12.99	24.1	-	-	-

ミコフェノール酸モフェチル単独：第1期1日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を単回経口投与
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：第2期1～14日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：乗幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

パート3：ミコフェノール酸グルクロニド

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とミコフェノール酸モフェチル1 g 単回投与を併用した際とミコフェノール酸モフェチル1 g を単独単回投与した際のミコフェノール酸グルクロニドの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-10]に示す。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／ミコフェノール酸モフェチル単独の比較で、ミコフェノール酸グルクロニドの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は0.92（0.88, 0.97）、AUC_{0-last} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.92（0.89, 0.96）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.96（0.80, 1.14）であった。$t_{1/2}$の幾何平均は、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投与時とミコフェノール酸モフェチル単独投与時でほぼ同じであった。ミコフェノール酸グルクロニドの T_{max} 中央値は、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投与時とミコフェノール酸モフェチル単独投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用によって、ミコフェノール酸グルクロニドの C_{max} は影響を受けなかったが、AUCは8%減少した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-10 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でミコフェノール酸モフェチル 1 g を単回投与した際のミコフェノール酸グルクロニドの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	ミコフェノール酸モフェチル単独			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+ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸モフェチル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mL)	14	528	(462, 604)	14	487	(421, 563)	0.92	(0.88, 0.97)	6.897
AUC_{0-last}‡ (μg·hr/mL)	14	501	(433, 578)	14	463	(401, 535)	0.92	(0.89, 0.96)	5.966
C_{max}‡ (μg/mL)	14	37.4	(30.5, 46.0)	14	35.8	(28.8, 44.4)	0.96	(0.80, 1.14)	25.914
T_{max}§ (hr)	14	1.50	(1.00, 5.00)	14	1.50	(1.00, 3.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	14	13.16	33.6	14	13.72	22.6	-	-	-

ミコフェノール酸モフェチル単独：第1期1日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を単回経口投与
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：第2期1～14日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

パート3：グラゾプレビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とミコフェノール酸モフェチル1 g 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-11]に示す。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＋エルバスビルの比較で、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.74（0.60, 0.92）、$C_{2\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.02（0.63, 1.66）、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.97（0.89, 1.06）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.58（0.42, 0.82）であった。グラゾプレビルの T_{max} 中央値は、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投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、ミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用によって、反復投与したグラゾプレビルの $AUC_{0-24\ hr}$ は約26%、C_{max} は約42%減少した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-11　非日本人健康被験者にミコフェノール酸モフェチル 1 g 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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			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		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	14	1.97	(1.35, 2.87)	14	1.46	(0.855, 2.48)	0.74	(0.60, 0.92)	32.157
C_{max}‡ (μM)	14	0.360	(0.236, 0.547)	14	0.210	(0.104, 0.424)	0.58	(0.42, 0.82)	50.292
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	14	0.103	(0.0538, 0.198)	14	0.105	(0.0457, 0.243)	1.02	(0.63, 1.66)	72.624
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	14	12.8	(9.38, 17.5)	14	12.4	(9.22, 16.8)	0.97	(0.89, 1.06)	12.706
T_{max}§ (hr)	14	4.00	(3.00, 5.00)	14	4.01	(2.01, 6.01)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与
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：第2期1～14日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

パート3：エルバスビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とミコフェノール酸モフェチル1 g 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-12]に示す。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＋エルバスビルの比較で、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.07（1.00, 1.14）、$C_{2\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.20（1.00, 1.42）、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（0.97, 1.14）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.07（0.98, 1.16）であった。エルバスビルの T_{max} 中央値は、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投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、ミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用によって、反復投与したエルバスビルの AUC は7%、$C_{2\ hr}$ は20%増加したが、C_{max} は影響を受けなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.42-12 非日本人健康被験者にミコフェノール酸モフェチル 1 g 単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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			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		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	14	2.25	(1.86, 2.72)	14	2.40	(2.06, 2.81)	1.07	(1.0003, 1.14)	10.001
C_{max}‡ (μM)	14	0.172	(0.137, 0.215)	14	0.183	(0.154, 0.219)	1.07	(0.98, 1.16)	12.383
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	14	0.103	(0.0813, 0.129)	14	0.123	(0.0981, 0.153)	1.20	(1.0049, 1.42)	25.964
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	14	62.4	(52.0, 74.9)	14	65.4	(55.5, 77.1)	1.05	(0.97, 1.14)	12.067
T_{max}§ (hr)	14	4.00	(3.01, 6.02)	14	4.01	(2.01, 5.01)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与
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：第2期1～14日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にミコフェノール酸モフェチル1 g を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

パート4：プレドニゾン

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とプレドニゾン40 mg 単回投与を併用した際とプレドニゾン40 mg を単独単回投与した際のプレドニゾンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-13]に示す。グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン／プレドニゾン単独の比較で、プレドニゾンの $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.08（1.00, 1.17）、$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.06（1.00, 1.12）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（1.00, 1.10）であった。$t_{1/2}$の幾何平均は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン投与時とプレドニゾン単独投与時でほぼ同じであった。プレドニゾンの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン投与時とプレドニゾン単独投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与の併用によって、単回投与したプレドニゾンの薬物動態は5%～8%増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-13 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でプレドニゾン 40 mg を単回投与した際のプレドニゾンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	プレドニゾン単独			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+プレドニゾン／プレドニゾン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	13¶	358	(326, 392)	14	387	(356, 421)	1.08	(1.0003, 1.17)	11.169
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	14	311	(287, 337)	14	329	(309, 351)	1.06	(1.0032, 1.12)	7.971
C_{max}‡ (ng/mL)	14	41.8	(37.8, 46.1)	14	43.9	(40.7, 47.3)	1.05	(1.0016, 1.10)	7.129
T_{max}§ (hr)	14	2.50	(2.00, 6.00)	14	2.50	(1.50, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	13¶	3.34	25.9	14	3.59	26.0	-	-	-

プレドニゾン単独：第1期1日目にプレドニゾン40 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+プレドニゾン：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にプレドニゾン40 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 1例でプレドニゾン単独投与後の終末相データが得られなかったため、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$を算出できなかった。

パート4：プレドニゾロン

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与とプレドニゾン40 mg 単回投与を併用した際とプレドニゾン40 mg を単独単回投与した際のプレドニゾロンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-14]に示す。グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン／プレドニゾン単独の比較で、プレドニゾロンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.08（1.01, 1.16）、AUC_{0-last} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.08（1.02, 1.14）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.04（0.99, 1.09）であった。プレドニゾロンの $t_{1/2}$の幾何平均は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン投与時とプレドニゾン単独投与時でほぼ同じであった。プレドニゾロンの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン投与時とプレドニゾン単独投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、グラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とプレドニゾン単回投与の併用によって、プレドニゾロンの AUC は8%、C_{max} は4%増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-14 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でプレドニゾン 40 mg を単回投与した際のプレドニゾロンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073 試験）

薬物動態パラメータ	プレドニゾン単独			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+プレドニゾン／プレドニゾン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mL)	13¶	2.37	(2.15, 2.63)	14	2.57	(2.35, 2.81)	1.08	(1.01, 1.16)	9.505
AUC_{0-last}‡ (μg·hr/mL)	14	2.21	(2.02, 2.42)	14	2.39	(2.20, 2.60)	1.08	(1.02, 1.14)	8.387
C_{max}‡ (ng/mL)	14	409	(378, 443)	14	424	(392, 458)	1.04	(0.99, 1.09)	7.158
T_{max}§ (hr)	14	1.75	(1.00, 6.00)	14	2.00	(1.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	13¶	2.68	7.0	14	2.75	7.6	-	-	-

プレドニゾン単独：第1期1日目にプレドニゾン40 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+プレドニゾン：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回投与し、11日目にプレドニゾン40 mg を併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 1例でプレドニゾン単独投与後の終末相データが得られなかったため、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$を算出できなかった。

パート4：グラゾプレビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復投与した際とプレドニゾン40 mg 単回投与とグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-15]に示す。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＋エルバスビルの比較で、グラゾプレビルの $AUC_{0-24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.09（0.95, 1.25）、$C_{2\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.38（0.91, 2.12）、$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.93（0.87, 1.00）、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.34（1.10, 1.62）であった。グラゾプレビルの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、プレドニゾン単回投与の併用によって、反復投与したグラゾプレビルの $AUC_{0-24\,hr}$ は影響を受けなかったが、C_{max} は約34%増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-15 非日本人健康被験者にプレドニゾン40 mg単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+プレドニゾン／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	14	3.21	(2.26, 4.55)	14	3.50	(2.64, 4.66)	1.09	(0.95, 1.25)	20.573
C_{max}‡ (μM)	14	0.657	(0.407, 1.06)	14	0.878	(0.597, 1.29)	1.34	(1.10, 1.62)	28.867
$C_{2\ hr}$‡ (μM)	14	0.291	(0.148, 0.569)	14	0.402	(0.216, 0.750)	1.38	(0.91, 2.12)	63.509
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	14	16.3	(12.9, 20.8)	14	15.3	(11.7, 19.9)	0.93	(0.87, 1.00)	10.449
T_{max}§ (hr)	14	3.00	(2.00, 6.00)	14	3.01	(2.00, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回投与
グラゾプレビル+エルバスビル+プレドニゾン：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回投与し、11日目にプレドニゾン40 mgを併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

パート4：エルバスビル

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回反復投与した際とプレドニゾン40 mg単回投与とグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.42-16]に示す。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＋エルバスビルの比較で、エルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.17（1.11, 1.24）、$C_{2\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.20（1.08, 1.32）、$C_{24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.04（0.97, 1.12）、C_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）は1.25（1.16, 1.35）であった。エルバスビルのT_{max}中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋プレドニゾン投与時とグラゾプレビル＋エルバスビル投与時でほぼ同じであった。これらの結果から、プレドニゾン単回投与の併用によって、反復投与したエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は約17%、C_{max}は約25%増加した。

Confidential

表 2.7.6.2.42-16 非日本人健康被験者にプレドニゾン40 mg単回投与の併用下及び非併用下でグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-073試験）

薬物動態パラメータ	グラゾプレビル+エルバスビル			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+プレドニゾン／グラゾプレビル+エルバスビル		Pseudo被験者内%CV†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	14	2.58	(2.14, 3.11)	14	3.02	(2.53, 3.62)	1.17	(1.11, 1.24)	7.748
C_{max}‡ (μM)	14	0.194	(0.158, 0.238)	14	0.243	(0.205, 0.288)	1.25	(1.16, 1.35)	10.915
$C_{2\,hr}$‡ (μM)	14	0.141	(0.114, 0.173)	14	0.168	(0.138, 0.205)	1.20	(1.08, 1.32)	14.615
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	14	70.6	(56.4, 88.4)	14	73.4	(59.5, 90.5)	1.04	(0.97, 1.12)	11.123
T_{max}§ (hr)	14	4.00	(2.00, 5.01)	14	4.00	(3.00, 5.00)	-	-	-

グラゾプレビル+エルバスビル：第2期1～10日目にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回投与
グラゾプレビル+エルバスビル+プレドニゾン：第2期1～11日目にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回投与し、11日目にプレドニゾン40 mgを併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2 \times \sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）

2.7.6.2.42.4　安全性の結果

パート1：

非日本人健康被験者にシクロスポリンを単独単回経口投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とシクロスポリン単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は認められなかった。1例が有害事象（嘔吐）のために治験責任医師の判断により試験を中止（治験実施計画書の規定に基づく）し、同事象はグラゾプレビル、エルバスビル及びシクロスポリンと関連ありと判断された。9例（64%）に計19件の有害事象が報告され、うち16件が副作用と判定された（シクロスポリンのみと関連あり7件、グラゾプレビル及びエルバスビルのみと関連あり2件、グラゾプレビル、エルバスビル及びシクロスポリンと関連あり7件）。頻度が高かった有害事象は、熱感（21%）、悪心（14%）及び頭痛（14%）であった。その他の有害事象はいずれも1例ずつ（7%）報告された。有害事象はいずれも軽度であり、後遺症を伴うことなく消失した。臨床検査値、バイタルサイン及びECGパラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

パート2：

非日本人健康被験者にタクロリムスを単独単回経口投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とタクロリムス単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。6例

Confidential

（38%）に計23件の有害事象が報告され、うち22件が副作用と判定された（タクロリムスのみと関連あり1件、グラゾプレビル及びエルバスビルのみと関連あり18件、グラゾプレビル、エルバスビル及びタクロリムスと関連あり3件）。頻度が高かった有害事象は、頭痛（19%）、悪心（13%）、咳嗽（13%）及び副鼻腔うっ血（13%）であった。その他有害事象はいずれも1例ずつ（6%）報告された。有害事象はいずれも軽度であり、後遺症を伴うことなく消失した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

パート3：

非日本人健康被験者にミコフェノール酸モフェチルを単独単回経口投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とミコフェノール酸モフェチル単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。5例（36%）に計8件の有害事象が報告され、うち4件が副作用と判定された（グラゾプレビル及びエルバスビルのみと関連あり2件、グラゾプレビル、エルバスビル及びミコフェノール酸モフェチルと関連あり2件）。最も頻度が高かった有害事象は、灼熱感（14%）と頭痛（14%）であった。その他の有害事象はいずれも1例ずつ（7%）報告された。有害事象はいずれも軽度であり、後遺症を伴うことなく消失した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

パート4：

非日本人健康被験者にプレドニゾンを単独単回経口投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復経口投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復経口投与とプレドニゾン単回経口投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。4例（29%）に計8件の有害事象が報告され、うち2件が副作用（筋肉痛及び不眠症）と判定された（いずれもグラゾプレビル及びエルバスビルのみと関連あり）。プレドニゾンのみと関連あり、又はグラゾプレビル、エルバスビル及びプレドニゾンと関連ありと判定された有害事象は認められなかった。その他有害事象はいずれも1例ずつ（7%）報告された。頭痛1件と浮動性めまい1件が中等度であったのを除き、有害事象はいずれも軽度であった。有害事象はいずれも後遺症を伴うことなく消失した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

2.7.6.2.42.5　結論

パート1：

1) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用により、シクロスポリンを単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$は変化しなかったが、C_{max} は約10%減少した。
2) シクロスポリン単回投与の併用により、グラゾプレビルを反復投与した際の曝露量は有意に増加し、$AUC_{0-24\,hr}$ は約15倍、C_{max} は17倍になった。
3) シクロスポリン単回投与の併用により、エルバスビルを反復投与した際の曝露量は増加し、

Confidential

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$及びC_{max}はいずれも約2倍に増加した。

4) 非日本人健康被験者にシクロスポリンを単独単回投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とシクロスポリン単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

パート2：

1) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与の併用により、タクロリムスを単回投与した際の$AUC_{0\text{-}\infty}$は約40%増加したが、C_{max}は約40%減少した。
2) タクロリムス単回投与の併用により、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際の曝露量は影響を受けなかった。
3) 非日本人健康被験者にタクロリムスを単独単回投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とタクロリムス単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

パート3：

1) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用により、ミコフェノール酸のAUC及びC_{max}とミコフェノール酸グルクロニドのC_{max}は有意な影響を受けなかった。しかし、グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与との併用により、ミコフェノール酸グルクロニドのAUCは8%減少した。
2) ミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用により、グラゾプレビルを反復投与した際の$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は約26%、C_{max}は約42%減少した。
3) ミコフェノール酸モフェチル単回投与の併用により、エルバスビルのAUCは7%増加したが、$C_{24\ hr}$及びC_{max}は有意な影響を受けなかった。
4) 非日本人健康被験者にミコフェノール酸モフェチルを単独単回投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とミコフェノール酸モフェチル単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

パート4：

1) グラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とプレドニゾン単回投与の併用により、プレドニゾン及びプレドニゾロンの薬物動態は約4%～8%増加した。
2) プレドニゾン単回投与の併用により、グラゾプレビルを反復投与した際の$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は増加しなかったが、C_{max}は約34%増加した。
3) プレドニゾン単回投与の併用により、エルバスビルを反復投与した際の$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は約17%、C_{max}は約25%増加した。
4) 非日本人健康被験者にプレドニゾンを単独単回投与した際、グラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とプレドニゾン単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.43　非日本人健康被験者を対象とした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試験（MK-5172-076試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.15: 5172P076]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.43.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与がアトルバスタチン単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する薬物相互作用試験／MK-5172-076

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年8月4日～2014年9月15日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、1日目にアトルバスタチン10 mg を単回経口投与した。第2期では、1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回経口投与し、11日目の朝にアトルバスタチン10 mg の単回経口投与を併用した。

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者を対象に、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与がアトルバスタチン単回投与の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-x\ hr}$†、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F、V_z/F、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

†$AUC_{0-x\ hr}$ として $AUC_{0-12\ hr}$ を算出した。

【副次目的】

非日本人健康被験者を対象に、グラゾプレビル及びエルバスビルの反復投与とアトルバスタチン単回投与を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与がアトルバスタチンの代謝物オルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-x\ hr}$†、

Confidential

C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。
†$AUC_{0\text{-}x\,hr}$として$AUC_{0\text{-}12\,hr}$を算出した。

仮説／推定

【主要仮説】

グラゾプレビル及びエルバスビルと併用した際のアトルバスタチン単回投与の血漿中薬物動態を推定し、アトルバスタチン単独投与時と比較する。

試験デザイン

本試験は、グラゾプレビル及びエルバスビルの反復経口投与がアトルバスタチン単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2期、投与順序固定試験である。非日本人健康被験者16例を組み入れた。第1期では、1日目にアトルバスタチン10 mgを単回経口投与した。第2期では、1～13日目にグラゾプレビル200 mg及びエルバスビル50 mgを1日1回経口投与し、11日目の朝にアトルバスタチン10 mg の単回経口投与を併用した。第1期のアトルバスタチン投与と第2期のグラゾプレビル及びエルバスビル初回投与の間には3日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.43-1]に示す。

表 2.7.6.2.43-1　治験薬の内容（MK-5172-076 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤
アトルバスタチンカルシウム水和物	10 mg	NA	錠剤

NA：該当なし
アトルバスタチンカルシウム水和物10 mg([redacted]) ([redacted]の製品)を治験責任(分担)医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMIが19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

アトルバスタチンを単独単回投与した際と、グラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回13日間反復投与し第2期11日目にアトルバスタチン単回投与を併用した際の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で、血漿中アトルバスタチン濃度測定用検体を採取した。処置ごとに、アトル

Confidential

バスタチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-x\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、CL/F、V_z/F、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。$AUC_{0-x\ hr}$として$AUC_{0-12\ hr}$を算出した。

【探索的】

アトルバスタチンを単独単回投与した際と、グラゾプレビル及びエルバスビルを1日1回13日間反復投与し第2期11日目にアトルバスタチン単回投与を併用した際の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で、血漿中オルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチン濃度測定用検体を採取した。処置ごとに、可能であれば、オルトヒドロキシアトルバスタチン及びパラヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-x\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$C_{24\ hr}$及び$t_{1/2}$）を算出した。また、処置ごとに、曝露量の単位をモルに変換した後、親化合物に対する各代謝物の曝露量の比を算出した。オルトヒドロキシアトルバスタチン／アトルバスタチンには $AUC_{0-\infty}$、パラヒドロキシアトルバスタチン／アトルバスタチンには $AUC_{0-12\ hr}$を用いた。$AUC_{0-x\ hr}$として$AUC_{0-12\ hr}$を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

本試験の2期投与順序固定デザインに、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて、主要目的及び探索的目的を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。アトルバスタチンの個々の$AUC_{0-\infty}$値を自然対数変換し、対数尺度上で2処置（グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチンとアトルバスタチン単独）間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、アトルバスタチンの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン／アトルバスタチン単独）の90%信頼区間を得た。また、処置ごとにアトルバスタチンの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均及び95%信頼区間を得た。

アトルバスタチンの$AUC_{0-\infty}$と同様の方法で、アトルバスタチンのAUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、C_{max}、CL/F、V_z/F 及び$C_{24\ hr}$とオルトヒドロキシアトルバスタチンの$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$を解析した。モル単位での代謝物オルトヒドロキシアトルバスタチンと親化合物アトルバスタチンの個々の $AUC_{0-\infty}$比を算出し、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$と同様の方法で解析した。パラヒドロキシアトルバスタチンでは報告された薬物動態パラメータの推定値が限られていたため、上述の統計解析は実施せず、要約統計量のみを示した。

Confidential

【安全性】

処置ごとの有害事象発現例数を、記述的に要約し、一覧に示した。また、処置ごとの副作用発現例数を、記述的に要約し、一覧に示した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動は認められなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.43.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.43-2]に示す。

表 2.7.6.2.43-2　被験者の内訳及び背景（MK-5172-076 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	16 12（24～54歳） 4（30～52歳）
完了	16
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.43.3　薬物動態の結果

<u>アトルバスタチン</u>

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与と11日目にアトルバスタチン単回投与を併用した際とアトルバスタチンを単独単回投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.43-3]に示す。グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン／アトルバスタチン単独の比較でアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.94（1.63, 2.33）、2.02（1.70, 2.39）及び3.19（2.63, 3.87）であった。C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は4.34（3.10, 6.07）、$C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.21（0.17, 0.26）、CL/F 及び V_z/F の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.51（0.43, 0.62）及び0.34（0.26, 0.44）であった。アトルバスタチンの $t_{1/2}$の幾何平均は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン投与時（8.69時間）よりもアトルバスタチン単独投与時（12.79時間）の方が長かった。アトルバスタチンの T_{max} 中央値は、アトルバスタチン単独投与時（0.52時間）よりもグラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン投与時（2.00時間）で遅延した。

Confidential

表 2.7.6.2.43-3　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン 10 mg を単回投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-076 試験）

薬物動態パラメータ	アトルバスタチン単独			グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン			グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン／アトルバスタチン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	16	16.4	(12.0, 22.4)	15	32.0	(20.1, 50.9)	1.94	(1.63, 2.33)	28.066
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	16	15.9	(11.6, 21.8)	16	32.1	(20.3, 50.6)	2.02	(1.70, 2.39)	27.168
$AUC_{0-12\,hr}$‡ (ng·hr/mL)	16	9.55	(6.96, 13.1)	16	30.5	(19.1, 48.5)	3.19	(2.63, 3.87)	31.297
$C_{24\,hr}$‡ (pg/mL)	16	165	(116, 233)	16	34.3	(22.9, 51.4)	0.21	(0.17, 0.26)	32.856
C_{max}‡ (ng/mL)	16	2.38	(1.74, 3.25)	16	10.3	(5.89, 18.1)	4.34	(3.10, 6.07)	54.191
CL/F‡ (L/hr)	16	609	(446, 831)	15	313	(197, 498)	0.51	(0.43, 0.62)	28.066
V_z/F‡ (L)	16	11200	(8600, 14700)	15	3790	(2230, 6460)	0.34	(0.26, 0.44)	41.814
T_{max}§ (hr)	16	0.52	(0.50, 3.00)	16	2.00	(0.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	12.79	21.5	15	8.69	38.9	-	-	-

アトルバスタチン単独：第1期1日目にアトルバスタチン10 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン：第2期1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、11日目にアトルバスタチン10 mg 単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 第2期の1例では終末相データが不十分であったため、$t_{1/2}$及び関連パラメータは評価できなかった。
†† 1例でグラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチンの $C_{24\,hr}$ が定量下限未満であったため、5.00 pg/mL（定量下限値10 pg/mL の半値）で補完した。

<u>オルトヒドロキシアトルバスタチン</u>

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg 1日1回反復投与と11日目にアトルバスタチン単回投与を併用した際とアトルバスタチンを単独単回投与した際のオルトヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.43-4]に示す。グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン／アトルバスタチン単独の比較でオルトヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-12\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.91（1.66, 2.20）、2.06（1.80, 2.35）及び3.51（2.99, 4.13）であった。C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は7.34（5.74, 9.38）、$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.38（0.34, 0.43）であった。オルトヒドロキシアトルバスタチンの $t_{1/2}$の幾何平均は、アトルバスタチン単独投与時（15.96時間）とグラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン投与時（12.03時間）でほぼ同じであった。オルトヒドロキシアトルバスタチンの T_{max} 中央値は、グラゾプレビル＋エルバスビル＋アトルバスタチン投与時（2.00時間）とアトルバスタチン単独投与時（2.50時間）でほぼ同じであった。$AUC_{0-\infty}$ の比（代謝物オルトヒドロキシアトルバスタチン／親化合物アトルバスタチン）は各処置で同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2.43-4　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン 10 mg を単回投与した際のオルトヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-076 試験）

薬物動態パラメータ	アトルバスタチン単独			グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン			グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン／アトルバスタチン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	16	17.7	(13.6, 23.2)	15	33.9	(23.3, 49.3)	1.91	(1.66, 2.20)	21.717
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	16	16.1	(12.3, 21.0)	16	33.1	(22.8, 48.2)	2.06	(1.80, 2.35)	21.480
$AUC_{0-12\,hr}$‡ (ng·hr/mL)	16	8.53	(6.47, 11.2)	16	30.0	(20.3, 44.1)	3.51	(2.99, 4.13)	26.149
$C_{24\,hr}$‡ (pg/mL)	16	196	(149, 257)	16	74.8	(55.5, 101)	0.38	(0.34, 0.43)	19.614
C_{max}‡ (ng/mL)	16	1.11	(0.835, 1.48)	16	8.16	(5.07, 13.1)	7.34	(5.74, 9.38)	39.610
$AUC_{0-\infty}$比（代謝物／親化合物)‡	16	1.05	(0.909, 1.22)	14	0.974	(0.812, 1.17)	0.93	(0.84, 1.02)	13.731
T_{max}§ (hr)	16	2.50	(0.50, 6.00)	16	2.00	(0.50, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	16	15.96	46.8	15	12.03	28.3	-	-	-

アトルバスタチン単独：第1期1日目にアトルバスタチン10 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン：第2期1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、11日目にアトルバスタチン10 mg 単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 第2期の1例で終末相データが不十分であったため、アトルバスタチンの $t_{1/2}$及び関連パラメータを評価できなかった。また、第2期の別の1例で終末相データが不十分であったため、オルトヒドロキシアトルバスタチンの $t_{1/2}$及び関連パラメータを評価できなかった。
$AUC_{0-\infty}$比（代謝物／親化合物）=（代謝物 $AUC_{0-\infty}$／親化合物 $AUC_{0-\infty}$）・（親化合物 MW／代謝物 MW）

パラヒドロキシアトルバスタチン

非日本人健康被験者に、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日間反復投与し11日目にアトルバスタチン単回投与を併用した際とアトルバスタチンを単独単回投与した際のパラヒドロアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.43-5]に示す。アトルバスタチンを単独投与した際のパラヒドロキシアトルバスタチン濃度が16例中8例でほとんど定量下限未満であったため、アトルバスタチンとグラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与がパラヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を定量的に評価することは困難であった。しかし、要約統計量から明らかなように、パラヒドロキシアトルバスタチンの血漿中曝露量は、グラゾプレビル及びエルバスビルの併用投与により大きく変化した。T_{max} 中央値は、12.00時間（定量可能な濃度推移を示した8例）から約2.5時間に減少した。また、定量可能な濃度推移を示した8例に基づくと、最高濃度が上昇し、C_{max} 中央値の比（併用投与／単独投与）は約22であった。各被験者での $AUC_{0-12\,hr}$ の代謝物／親化合物の比も併用投与時に上昇し、約3～8倍となった。

Confidential

表 2.7.6.2.43-5　非日本人健康被験者にグラゾプレビル 200 mg 及びエルバスビル 50 mg 反復投与の併用下及び非併用下でアトルバスタチン 10 mg を単回投与した際のパラヒドロキシアトルバスタチンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-5172-076 試験）

薬物動態パラメータ	アトルバスタチン単独			グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン		
	N[¶]	中央値[†]	（最小値，最大値）[†]	N	中央値[†]	（最小値，最大値）[†]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	13[§]	1.08	(0.00, 6.88)	16	4.73	(1.13, 51.5)
$AUC_{0\text{-12 hr}}$ (ng·hr/mL)	13[§]	0.22	(0.00, 1.18)	16	4.31	(0.95, 49.6)
$C_{24\ hr}$ (pg/mL)	16[¶]	36.1	(0.00, 101)	-[¶]	-	-
C_{max} (ng/mL)	13[§]	0.0451	(0.00, 0.156)	16	1.05	(0.168, 15.5)
$AUC_{0\text{-12 hr}}$比（代謝物／親化合物）	13[§]	0.01	(0.00, 0.04)	16	0.13	(0.07, 0.22)
T_{max} (hr)	8[‖]	12.00	(2.00, 24.00)	16	2.52	(1.50, 6.00)
$t_{1/2}$ (hr)[‡]	-[‡]	-	-	6[††]	12.56	86.0

アトルバスタチン単独：第1期1日目にアトルバスタチン10 mg を単回経口投与
グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン：第2期1～13日目にグラゾプレビル200 mg 及びエルバスビル50 mg を1日1回反復経口投与し、11日目にアトルバスタチン10 mg 単回経口投与を併用
CV：変動係数、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間

† アトルバスタチン単独投与後には5例ですべての濃度が定量下限未満であり、3例で定量可能な測定ポイントは1時点のみであったため、GMR、90% CI 及び Pseudo 被験者内%CV は示さず、中央値、最小値及び最大値を示す。

‡ 幾何平均及び CV（%）。アトルバスタチン単独投与では終末相データが得られなかったため $t_{1/2}$は算出しなかった。したがって、すべての濃度が定量下限未満であった5例で0とした場合を除き、アトルバスタチン単独投与の $AUC_{0\text{-}\infty}$は欠測となったため、この表では要約していない。

§ アトルバスタチン単独投与後に3例で定量可能濃度が1時点のみであり、パラメータを算出しなかったため、対象被験者は13例とした。すべての濃度が定量下限未満であった被験者は AUC 及び C_{max} を0とし、T_{max} 及び $t_{1/2}$は欠測として報告した。

‖ アトルバスタチン単独投与後に5例ですべての濃度が定量下限未満であり、3例で定量可能濃度が1時点のみであったため、対象被験者は8例となった。

¶ アトルバスタチン単独投与後24時間のパラヒドロキシアトルバスタチン濃度が定量可能であった被験者は9例のみであったため、中央値、最小値及び最大値を示す。グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン投与後24時間のパラヒドロキシアトルバスタチン濃度が定量可能であった被験者は6例のみであったため、統計量は示さない。

†† グラゾプレビル+エルバスビル+アトルバスタチン投与後、$t_{1/2}$推定のための評価可能なデータが得られた被験者は6例のみであったため、対象被験者は6例とした。

$AUC_{0\text{-12 hr}}$比（代謝物／親化合物）＝（代謝物 $AUC_{0\text{-12 hr}}$／親化合物 $AUC_{0\text{-12 hr}}$）・（親化合物 MW／代謝物 MW）

2.7.6.2.43.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際、アトルバスタチンを単独単回投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とアトルバスタチン単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。9例（56%）に軽度の有害事象合計19件が報告され、うち17件が治験責任医師によりグラゾプレビル及びエルバスビルのみと関連ありと判定され、2件がグラゾプレビル、エルバスビル及びアトルバスタチンと関連ありと判定された。本試験において、頻度が高かった有害事象は、悪心（25%）及び頭痛（13%）であった。その他有害事象はいずれも1例ずつ報告された。有害事象はいずれも試験終了時までに消失した。試験中に、死亡、臨床症状及び臨床検査値の重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠は報告されなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される変動はみられなかった。

Confidential

2.7.6.2.43.5　　結論

1) グラゾプレビル及びエルバスビルの併用により、アトルバスタチン10 mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$は約2.0倍、C_{max} は4.3倍に増加した。
2) グラゾプレビル及びエルバスビルの併用により、アトルバスタチン10 mg を単回投与した際のオルトヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$は約1.9倍、C_{max} は約7.3倍に増加したが、代謝物と親化合物の比に有意な変化は認められなかった。
3) グラゾプレビル及びエルバスビルの併用により、アトルバスタチン10 mg を単回投与した際のパラヒドロキシアトルバスタチンの曝露量は増加した。
4) 非日本人健康被験者にグラゾプレビル及びエルバスビルを反復投与した際、アトルバスタチン10 mg を単独単回投与した際並びにグラゾプレビル及びエルバスビル反復投与とアトルバスタチン単回投与を併用した際の忍容性は、いずれも概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.44　非日本人健康被験者を対象とした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／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩配合錠の薬物相互作用試験（MK-5172-081試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.16: 5172P081]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.44.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたMK-5172Aの反復投与がテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を反復投与した際の薬物動態に及ぼす薬物相互作用、並びにMK-5172Aの反復投与と[redacted]配合錠の反復投与の双方向の薬物相互作用試験／MK-5172-081

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2015年9月15日～2015年11月11日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：

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日間反復経口投与した。第2期にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg とグラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg配合剤（MK-5172A）を1日1回12日間併用反復経口投与した。第1期と第2期の間には休薬期間を設けなかった。

パート2：

第1期に、エルビテグラビル150 mg／コビシスタット150 mg／エムトリシタビン200 mg／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg配合錠（以下、[redacted]配合錠と記載）を1日1回7日間反復経口投与した後、少なくとも5日間の休薬期間を設けた。第2期にMK-5172Aを1日1回10日間反復経口投与した。第3期に、[redacted]配合錠とMK-5172Aを1日1回10日間併用反復経口投与した。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった。

目的

【主要目的】

パート1：

MK-5172A の反復経口投与がテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を投与した際のテノホビル

Confidential

の定常状態の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を評価する。

パート2：

1) MK-5172A の反復経口投与が[redacted]配合錠を投与した際のエルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの定常状態の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を評価する。
2) [redacted]配合錠の反復経口投与が MK-5172A を投与した際の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（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1及び2：

MK-5172A を反復投与（パート2）、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（パート1）又は[redacted]配合錠（パート2）を反復投与及び MK-5172A とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（パート1）又は[redacted]配合錠（パート2）を併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩と MK-5172A を併用反復投与した際のテノホビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない。すなわち、テノホビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+MK-5172A 併用／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独）は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

パート2：

1) [redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエルビテグラビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は[redacted]配合錠単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない。すなわち、エルビテグラビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（[redacted]配合錠+MK-5172A 併用／[redacted]配合錠単独）は0.70を上回る。
2) [redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエムトリシタビンの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は[redacted]配合錠単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない。すなわち、エムトリシタビンの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（[redacted]配合錠+MK-5172A 併用／[redacted]配合錠単独）は2.00を下回る。
3) [redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のテノホビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、[redacted]配合錠単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない。すなわち、テノホビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（[redacted]配合錠+MK-5172A 併用／[redacted]配合錠単独）は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

Confidential

4) （推定）：[redacted]配合錠と MK-5172A を1日1回反復投与した際のコビシスタットの血漿中薬物動態を推定し、[redacted]配合錠単独投与時のコビシスタットの薬物動態と比較する。
5) [redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、MK-5172A 単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない。すなわち、グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（[redacted]配合錠+MK-5172A 併用／MK-5172A 単独）は（0.40, 5.00）の範囲内に含まれる。
6) [redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、MK-5172A 単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない。すなわち、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（[redacted]配合錠+MK-5172A 併用／MK-5172A 単独）は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、MK-5172A の反復投与がテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を反復投与した際の薬物動態に及ぼす薬物相互作用（パート1）、並びに MK-5172A の反復投与と[redacted]配合錠の反復投与の双方向性の薬物相互作用（パート2）を評価する、非盲検、2パート、投与順序固定試験である。被験者はいずれかのパートに組み入れられた。

パート1：

パート1は2処置、2期試験である。非日本人健康被験者14例を組み入れた。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日間反復経口投与した。第2期にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg と MK-5172A を1日1回12日間併用反復経口投与した。第1期と第2期の間には休薬期間を設けなかった。いずれも空腹時に投与した。

パート2：

パート2は3処置、3期試験である。非日本人健康被験者22例を組み入れた。第1期に、[redacted]配合錠を1日1回7日間反復経口投与した後、少なくとも5日間の休薬期間を設けた。第2期に MK-5172A を1日1回10日間反復経口投与した。第3期に、[redacted]配合錠と MK-5172A を1日1回10日間併用反復経口投与した。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった。いずれも食後に投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.44-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.44-1　　治験薬の内容（MK-5172-081 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
MK-5172A （グラゾプレビル／エルバスビル）	100 mg / 50 mg	[redacted]	FCT
[redacted]錠 （テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）†	300 mg	NA	錠剤
[redacted]配合錠 （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）‡	150 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg	NA	錠剤

NA：該当なし、FCT：フィルムコーティング錠
† [redacted]錠（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]配合錠（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

主要評価項目

パート1及び2：

投与前及び治験実施計画書に規定した日の各処置の投与後24時間までの規定した時点に、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、グラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中濃度測定用検体を採取し、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$及び T_{max}）を算出した。

探索的評価項目

各測定対象の定常状態について解析した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1：

パート1の主要仮説について、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩及び MK-5172A の併用投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$をテノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$と比較することに

Confidential

より検討した。

テノホビル

テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の値を自然対数変換し、処置（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独、MK-5172+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用）を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。上記モデルに基づき、自然対数尺度上の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の最小二乗平均の差（MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用－テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独）の両側90%信頼区間を算出し、これを逆変換して、テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独）の90%信頼区間を得た。テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内に含まれれば、「テノホビルジソプロキシルフマル酸塩と MK-5172A を併用反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独反復投与時と比べ意味のある変動を示さない」という主要仮説が支持されることとした。また、処置ごとのテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均の95%信頼区間を、上記線形混合効果モデルにより算出した。テノホビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法を用いて解析した。

パート2：

パート2の主要仮説について、[redacted]配合錠及び MK-5172A の併用投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を[redacted]配合錠単独投与時又は MK-5172A 単独投与時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と比較することにより検討した。

エルビテグラビル

第1期及び第3期で得られたエルビテグラビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の値をパート1のテノホビルで述べた方法と同じ方法を用いて解析した。エルビテグラビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）の90%信頼区間の下限が0.70を上回った場合、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエルビテグラビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、[redacted]配合錠単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない」という主要仮説が支持されることとした。エルビテグラビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法を用いて解析した。

エムトリシタビン

第1期及び第3期で得られたエムトリシタビンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の値をパート1のテノホビルで述べた方法と同じ方法を用いて解析した。エムトリシタビンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]®配合錠併用／[redacted]配合錠単独）の90%信頼区間の上限が2.00を下回った場合、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエムトリシタビンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、[redacted]配合錠単独反復投与時と比べ意味のある変動を示さない」という主要仮説が支持されることとした。エムトリシタビンの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法を用いて

Confidential

解析した。

テノホビル

第1期及び第3期で得られたテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の値をパート1のテノホビルで述べた方法と同じ方法を用いて解析した。テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内に含まれれば、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、[redacted]配合錠単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない」という主要仮説が支持されることとした。テノホビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法を用いて解析した。

コビシスタット

第1期及び第3期で得られたコビシスタットの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ をパート1のテノホビルで述べた方法と同じ方法を用いて解析した。

グラゾプレビル

第2期及び第3期で得られたグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の値をパート1のテノホビルで述べた方法と同じ方法を用いて解析した。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／MK-5172A 単独）の90%信頼区間が（0.40, 5.00）の範囲内に含まれれば、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、MK-5172A 単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない」という主要仮説が支持されることとした。グラゾプレビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法を用いて解析した。

エルバスビル

第2期及び第3期で得られたエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の値をパート1のテノホビルで述べた方法と同じ方法を用いて解析した。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／MK-5172A 単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれれば、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、MK-5172A 単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない」という主要仮説が支持されることとした。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と同様の方法を用いて解析した。

パート1及びパート2：

定常状態

グラゾプレビル、エルバスビル、テノホビル及び[redacted]配合錠に関連する測定対象（エルビテグラビル、エムトリシタビン、コビシスタット及びテノホビル）の血漿中濃度の定常状態到達時期について、反復投与期間のトラフ血漿中濃度の線形傾向を評価することにより検討した。各パートの処置ごとで個別に解析を実施した。トラフ濃度（$C_{24\ hr}$）の個々の値を自然対数変換し、時間（投与間隔単位）を反復（カテゴリカル）測定値とする反復測定 ANOVA により評価した。測定できたすべての時点のトラフ濃度を本モデルに含めた［テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独投与（パート1の第1期）及び[redacted]配合錠単独投与（パート2の第1期）の4、5、6及び7日目、MK-5172A とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用投与（パート1の第2期）の9、

Confidential

10、11及び12日目、MK-5172A と[redacted]配合錠併用投与（パート2の第3期）の7、8、9及び10日目の $C_{24\ hr}$]。線形対比を用いて、連続した測定時点の範囲にわたる step-wise の線形傾向性検定により、定常状態への到達を評価した。それぞれが対比に含めた時点を通して単回帰直線の傾きを表すように線形対比を構築した。最初の線形対比には、本モデルに含めた全範囲の時点を含めた。対比が $\alpha = 0.05$でゼロと有意差がある場合、最も早い時点を除外した新たな線形対比を用いて検定した。試験開始日から次に最も早い時点を順次除外し、対比がゼロと有意差がなくなるまで、又は残りの時点が3つとなるまで、この検定を継続した。最終の対比が統計的に有意でない場合、その対比に含まれる最初の時点が定常状態に到達したと考えられる時点とした。最終の対比が3つの時点を含み、統計的に有意であれば、定常状態に到達していないと判定した。

その他

各パートで、処置ごとの各薬物動態パラメータの個別値、並びに欠測値のない被験者数、算術平均、標準偏差、算術平均による変動係数、中央値、最小値、最大値、幾何平均及び幾何平均による変動係数の要約統計量を示した。さらに、測定対象及び投与期ごとの個々のトラフ値（$C_{24\ hr}$）を一覧にし、要約した。

【安全性】

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩を単独反復投与（パート1）、MK-5172A 又は[redacted]配合錠を単独反復投与（パート2）、及び MK-5172A とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（パート1）又は[redacted]配合錠（パート2）を併用反復投与した際の安全性及び忍容性は、治験期間を通じて有害事象の評価、並びにバイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。安全性及び忍容性データは、再検査、予定外の評価、早期中止時の測定値を含め各パートの被験者及び測定時点ごとにそれぞれ一覧にした。有害事象及び副作用の発現例数について、パート及び処置別に記述的に要約した。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の値に、有意な変動はなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.44.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.44-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.44-2　　被験者の内訳及び背景（MK-5172-081 試験）

	パート1	パート2
組入数：合計（年齢の範囲）	14（20～55歳）	22（19～53歳）
男性	8	16
女性	6	6
完了	13	21
中止：合計	1	1
有害事象（臨床症状）	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0
その他	1†	1‡

† 被験者1例が有害事象ではない血清クレアチニン上昇により、治験責任医師の判断で試験を中止した。
‡ 被験者1例が有害事象ではない血清クレアチニン上昇により、治験責任医師の判断で試験を中止した。

2.7.6.2.44.3　　薬物動態の結果

2.7.6.2.44.3.1　　パート1

テノホビル

非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下でテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表2.7.6.2.44-3]に示す。テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.27（1.20, 1.35）、1.14（0.95, 1.36）及び1.23（1.09, 1.40）であった。各処置の T_{max} の中央値は類似していた。テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独）の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内であったため、MK-5172A はテノホ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と結論づけられた。テノホビルは、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独投与後4日目までに定常状態に到達したが、MK-5172A とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の併用投与時には定常状態に到達しなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.44-3　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下でテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 1、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独			MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩			MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩／テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (µg·hr/mL)	13	2.00	(1.82, 2.20)	12	2.54	(2.30, 2.80)	1.27	(1.20, 1.35)	8.1
C_{max}‡ (ng/mL)	13	261	(230, 297)	13	297	(250, 352)	1.14	(0.95, 1.36)	25.8
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	13	40.5	(36.7, 44.7)	13	49.9	(43.8, 56.8)	1.23	(1.09, 1.40)	17.9
T_{max}§ (hr)	13	1.00	(0.48, 1.50)	13	1.02	(0.50, 1.99)			

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独：一晩絶食後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日間投与
MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩：一晩絶食後テノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg と MK-5172A を1日1回12日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$及び σ^2_Bは、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が、第1期の5日目以降試験を中止した。MK-5172A+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩の投与後24時間の採血時間が投与後24時間より2%超前であったことから、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$が算出できなかった、終末相のデータがなかったため外挿することができなかった。

2.7.6.2.44.3.2　パート2

エルビテグラビル

非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のエルビテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.44-4]に示す。エルビテグラビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.10（1.00, 1.21）、1.02（0.93, 1.11）及び1.31（1.11, 1.55）であった。各処置の T_{max} の中央値は約4時間であった。エルビテグラビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）の90%信頼区間が0.70を上回ったため、MK-5172A はエルビテグラ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と結論づけられた [redacted]配合錠を単独投与及び MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際のエルビテグラビルは、それぞれ投与後4日目及び8日目までに定常状態に到達した。

Confidential

表 2.7.6.2.44-4　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のエルビテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	[redacted]配合錠単独			MK-5172A+[redacted]配合錠			MK-5172A+[redacted]配合錠／[redacted]配合錠単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	22	23.9	(22.0, 26.0)	21	26.3	(23.4, 29.5)	1.10	(1.00, 1.21)	18.2
C_{max}‡ (μg/mL)	22	2.02	(1.86, 2.20)	21	2.06	(1.82, 2.32)	1.02	(0.93, 1.11)	16.6
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	22	397	(317, 498)	21	522	(448, 607)	1.31	(1.11, 1.55)	31.9
T_{max}§ (hr)	22	4.01	(1.51, 6.01)	21	4.01	(1.01, 10.01)			

[redacted]配合錠単独：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠を1日1回7日間投与
MK-5172A+[redacted]配合錠：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠と MK-5172A を1日1回10日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が第2期の1日目に試験を中止した。

エムトリシタビン

非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のエムトリシタビンの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.44-5]に示す。エムトリシタビンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.07（1.03, 1.10）、0.96（0.90, 1.02）及び1.19（1.13, 1.25）であった。各処置の T_{max} の中央値は類似していた。エムトリシタビンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）の90%信頼区間が2.00を下回ったため、MK-5172A はエムトリシタビンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論づけられた。[redacted]配合錠単独投与時のエムトリシタビンは、定常状態に到達しなかったが、MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際には、投与後8日目までに定常状態に到達した。

Confidential

表 2.7.6.2.44-5　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のエムトリシタビンの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	[redacted]配合錠単独			MK-5172A+[redacted]配合錠			MK-5172A+[redacted]配合錠／[redacted]配合錠単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	22	11.6	(10.8, 12.6)	21	12.4	(11.5, 13.4)	1.07	(1.03, 1.10)	6.2
C_{max}‡ (μg/mL)	22	2.09	(1.90, 2.30)	21	2.01	(1.84, 2.20)	0.96	(0.90, 1.02)	11.6
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	22	81.1	(70.9, 92.7)	21	96.5	(84.9, 110)	1.19	(1.13, 1.25)	9.9
T_{max}§ (hr)	22	1.76	(1.50, 4.02)	21	2.00	(1.00, 5.00)			

[redacted]配合錠単独：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠を1日1回7日間投与
MK-5172A+[redacted]配合錠：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠と MK-5172A を1日1回10日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が第2期の1日目に試験を中止した。

テノホビル

非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.44-6]に示す。テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.18（1.13, 1.24）、1.25（1.14, 1.37）及び1.20（1.15, 1.26）であった。各処置の T_{max} の中央値は類似していた。テノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内であったため、MK-5172A はテノホ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と結論づけられた。[redacted]配合錠を単独投与及び MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際のテノホビルは、それぞれ投与後5日目及び7日目までに定常状態に到達した。

Confidential

表 2.7.6.2.44-6　　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	[redacted]配合錠単独			MK-5172A+[redacted]配合錠			MK-5172A+[redacted]配合錠／[redacted]配合錠単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	22	3.27	(2.88, 3.71)	21	3.87	(3.50, 4.28)	1.18	(1.13, 1.24)	8.5
C_{max}‡ (ng/mL)	22	372	(323, 429)	21	465	(420, 515)	1.25	(1.14, 1.37)	17.4
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	22	65.7	(56.9, 75.8)	21	79.0	(70.7, 88.3)	1.20	(1.15, 1.26)	9.3
T_{max}§ (hr)	22	1.75	(1.01, 4.03)	21	1.51	(0.96, 5.00)			

[redacted]配合錠単独：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠を1日1回7日間投与
MK-5172A+[redacted]配合錠：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠と MK-5172A を1日1回10日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[(σ^2_A + σ^2_B -2σ_{AB})/2]。σ^2_A及び σ^2_Bは、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が第2期の1日目に試験を中止した。

コビシスタット

非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のコビシスタットの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.44-7]に示す。コビシスタットの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$及び C_{max}の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／[redacted]配合錠単独）（90%信頼区間）は、それぞれ1.49（1.42, 1.57）及び1.39（1.29, 1.50）であった。各処置の T_{max}の中央値は類似していた。[redacted]配合錠を単独投与及び MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際のコビシスタットは、それぞれ投与後4日目及び7日目までに定常状態に到達した。

Confidential

表 2.7.6.2.44-7　非日本人健康被験者に MK-5172A の反復投与の併用又は非併用下で[redacted]配合錠を反復投与した際のコビシスタットの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	[redacted]配合錠単独			MK-5172A+[redacted]配合錠			MK-5172A+[redacted]配合錠／[redacted]配合錠単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	22	8.41	(7.58, 9.33)	21	12.6	(11.5, 13.8)	1.49	(1.42, 1.57)	9.9
C_{max}‡ (μg/mL)	22	1.29	(1.16, 1.42)	21	1.79	(1.63, 1.97)	1.39	(1.29, 1.50)	14.1
$C_{24\ hr}$§¶ (ng/mL)	22	19.4	(0.00, 91.4)	21	32.2	(13.2, 155)			
T_{max}§ (hr)	22	2.49	(1.50, 5.00)	21	2.98	(0.999, 5.00)			

[redacted]配合錠単独：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠を1日1回7日間投与
MK-5172A+[redacted]配合錠：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠と MK-5172A を1日1回10日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が第2期の1日目に試験を中止した。
¶ [redacted]配合錠を単独投与した際の $C_{24\ hr}$ が被験者5例で定量限界未満であったため、両処置の $C_{24\ hr}$ は、中央値（最小値、最大値）を示し、モデルに基づく統計解析は実施しなかった。

グラゾプレビル

非日本人健康被験者に[redacted]配合錠の反復投与の併用又は非併用下で MK-5172A を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.44-8]に示す。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ5.36（4.48, 6.43）、4.59（3.70, 5.69）及び2.78（2.48, 3.11）であった。MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際の T_{max} の中央値は約1時間遅延した。グラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／MK-5172A 単独）の90%信頼区間の上限が5.00を上回った。したがって、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、MK-5172A 単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない」という主要仮説は支持されなかった。MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際のグラゾプレビルは、定常状態に到達しなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.44-8　非日本人健康被験者に[redacted]配合錠の反復投与の併用又は非併用下で MK-5172A を反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	MK-5172A 単独			MK-5172A+[redacted]配合錠			MK-5172A+[redacted]配合錠／MK-5172A 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95% CI	N‖¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	21	1.29	(1.08, 1.55)	20	6.95	(5.75, 8.39)	5.36	(4.48, 6.43)	33.3
C_{max}‡ (μM)	21	0.307	(0.238, 0.395)	21	1.41	(1.13, 1.76)	4.59	(3.70, 5.69)	40.3
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	21	12.1	(10.2, 14.2)	21	33.6	(28.2, 39.9)	2.78	(2.48, 3.11)	21.2
T_{max}§ (hr)	21	2.00	(1.50, 5.00)	21	3.01	(1.51, 5.01)			

MK-5172A 単独：中程度脂肪食摂取後に MK-5172A を1日1回10日間投与
MK-5172A+[redacted]配合錠：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠と MK-5172A を1日1回10日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が第2期の1日目に試験を中止した。
¶ 被験者1例の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を算出できなかった。T_{last} が投与後24時間より2%超前であり、終末相のデータがなかったため外挿することができなかった。

エルバスビル

非日本人健康被験者に[redacted]配合錠の反復投与の併用又は非併用下で MK-5172A を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.44-9]に示す。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／MK-5172A 単独）（90%信頼区間）は、それぞれ2.18（2.02, 2.35）、1.91（1.77, 2.05）及び2.38（2.19, 2.60）であった。MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際の T_{max} の中央値は約1時間遅延した。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（MK-5172A+[redacted]配合錠併用／MK-5172A 単独）の90%信頼区間の上限が2.00を上回った。したがって、「[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、MK-5172A 単独反復投与時と比較して意味のある変動を示さない」という主要仮説は支持されなかった。MK-5172A と[redacted]配合錠を併用投与した際のエルバスビルは、7日目までに定常状態に到達した。

Confidential

表 2.7.6.2.44-9　非日本人健康被験者に[redacted]配合錠の反復投与の併用又は非併用下で MK-5172A を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2、MK-5172-081 試験）

薬物動態パラメータ	MK-5172A 単独			MK-5172A+[redacted]配合錠			MK-5172A+[redacted]配合錠／MK-5172A 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95% CI	N‖¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	21	2.44	(2.20, 2.70)	20	5.31	(4.61, 6.12)	2.18	(2.02, 2.35)	13.9
C_{max}‡ (μM)	21	0.186	(0.168, 0.205)	21	0.354	(0.313, 0.401)	1.91	(1.77, 2.05)	13.8
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	21	66.4	(59.1, 74.5)	21	158	(133, 188)	2.38	(2.19, 2.60)	16.0
T_{max}§ (hr)	21	3.00	(1.50, 5.00)	21	4.01	(1.51, 6.01)			

MK-5172A 単独：中程度脂肪食摂取後に MK-5172A を1日1回10日間投与
MK-5172A+[redacted]配合錠：中程度脂肪食摂取後に[redacted]配合錠1錠と MK-5172A を1日1回10日間併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma^2_A$ 及び σ^2_B は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均（比）及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 被験者1例が第2期の1日目に試験を中止した。
¶ 被験者1例の $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ を算出できなかった。T_{last} が投与後24時間より2%超前であり、終末相のデータがなかったため外挿することができなかった。

2.7.6.2.44.4　安全性の結果

2.7.6.2.44.4.1　パート1

本試験で、非日本人健康被験者にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を単独反復経口投与並びにテノホビルジソプロキシルフマル酸塩と MK-5172A を併用反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。妊娠、死亡、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象はなく、有害事象により試験を中止した被験者もなかった。パート1では、被験者6例（43%）で有害事象が報告され、その内訳は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独投与並びにテノホビルジソプロキシルフマル酸塩と MK-5172A 併用投与でそれぞれ3例であった。副作用と判断された有害事象はなかった。また、いずれの有害事象も軽度で、一過性であり、試験終了までに回復した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.44.4.2　パート2

本試験で、非日本人健康被験者に[redacted]配合錠を単独反復経口投与、MK-5172A を単独反復経口投与並びに[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。妊娠、死亡、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象はなく、有害事象により試験を中止した被験者もなかった。パート2では、被験者16例（73%）で有害事象が報告され、そのうち8例が副作用と判断された（[redacted]配合錠単独：6例、MK-5172A 単独：1例、[redacted]配合錠+MK-5172A 併用：5例）。頻度が高かった有害事象は、[redacted]配合錠単独では頭痛、悪心、筋肉痛、鼻閉及び咽喉刺激感であり、MK-5172A 単独では頭痛、[redacted]配合錠+MK-5172A 併用では悪心及びおくびであった。その他の報告された有害事象はいずれ

Confidential

も2例（9%）未満であった。いずれの有害事象も軽度で、一過性であり、試験終了までに回復した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.44.5　結論

1) テノホビルの薬物動態は、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩単独反復投与時と比べ、MK-5172A との併用反復投与により意味のある影響を受けなかった。
2) [redacted]配合錠を投与した際のエルビテグラビル、エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態は、MK-5172A との併用反復投与により意味のある影響を受けなかった。
3) コビシスタットの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は、[redacted]配合錠単独投与時と比べ、MK-5172A との併用投与時にそれぞれ49%及び39%増加した。
4) MK-5172A を反復投与した際の定常状態のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、[redacted]配合錠との併用により、約5倍に増加した。
5) MK-5172A を反復投与した際の定常状態のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、[redacted]配合錠との併用により、約2倍に増加した。
6) 非日本人健康被験者にテノホビルジソプロキシルフマル酸塩を単独反復経口投与並びにテノホビルジソプロキシルフマル酸塩と MK-5172A を併用反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。
7) 非日本人健康被験者に[redacted]配合錠を単独反復経口投与、MK-5172A を単独反復経口投与並びに[redacted]配合錠と MK-5172A を併用反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.45　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとケトコナゾールの薬物相互作用試験（MK-8742-003試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.17: 8742P003]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.45.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたケトコナゾールの反復投与がエルバスビル単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／MK-8742-003

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年10月11日～2012年11月25日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、エルバスビル50 mg 又はプラセボを単回経口投与した。第2期では、ケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復経口投与し、2日目にケトコナゾールに加えてエルバスビル50 mg 又はプラセボを単回経口投与した。

目的

【主要目的】

1) ケトコナゾールの反復投与と併用した際のエルバスビル単回投与の安全性及び忍容性を評価する。
2) CYP3A4及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾールの反復投与がエルバスビル単回投与の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

1) 臨床症状及び臨床検査値の有害事象の評価に基づくと、ケトコナゾール反復投与とエルバスビル単回投与を併用した際の安全性及び忍容性は概して良好である。
2) ケトコナゾール400 mg の反復投与とエルバスビル50 mg の単回投与を併用した際、エルバスビルの薬物動態は意味のある変動を示さない。すなわち、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（エルバスビル＋ケトコナゾール／エルバスビル）は（0.5, 2.0）の範囲内に含

Confidential

まれる。

試験デザイン

非日本人健康男性被験者10例を対象に、ケトコナゾールの反復経口投与がエルバスビル単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2期、投与順序固定試験である。第1期では、エルバスビル50 mg（8例）又はプラセボ（2例）を単回経口投与した。第2期では、ケトコナゾール400 mg を1日1回9日間投与し、2日目にケトコナゾールに加えてエルバスビル50 mg 又はプラセボを単回投与した。両投与期で同一の被験者にエルバスビル又はプラセボいずれかを投与した。第1期と第2期の間には9日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.45-1]に示す。

表 2.7.6.2.45-1　治験薬の内容（MK-8742-003 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤	[redacted]
プラセボ	NA	[redacted]	カプセル剤	[redacted]
ケトコナゾール†	200 mg	NA	錠剤	[redacted]

NA：該当なし
† ケトコナゾール（[redacted]の製品）は[redacted]から入手した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が32 kg/m^{2}以下で、18歳以上50歳以下の非日本人健康男性

評価基準

【薬物動態】

各投与期において、エルバスビル濃度測定用検体をエルバスビル投与前及び投与後192時間までの規定した時点で採取した。第1期のエルバスビル50 mg 単独単回投与と第2期のケトコナゾール400 mg 反復投与とエルバスビル50 mg 単回投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

ケトコナゾール400 mg 反復投与の併用下及び非併用下でエルバスビル50 mg を単回投与した際の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を個別に解析した。個々の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

$AUC_{0-\infty}$について、対数尺度上で2処置間の差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（エルバスビル＋ケトコナゾール／エルバスビル単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.5, 2.0）の範囲内にある場合、「ケトコナゾールとエルバスビルを併用投与した際、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は意味のある変動を示さない」という仮説が支持されるものとした。エルバスビルの $AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同じモデルにより解析して幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ について、個々の比、幾何平均比及び90%信頼区間をプロットした。

2.7.6.2.45.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.45-2]に示す。

表 2.7.6.2.45-2　被験者の内訳及び背景（MK-8742-003 試験）

組入数：合計	10
男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10（23～49歳） 該当なし
完了	8
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	2 0 0 2†
† 被験者 AN 0008及び AN 0010はすべての治験手順を完了したが、第2期の最終投与後14日目の新たな有害事象発現に関する調査のための電話及び配達証明郵便で連絡不能であったため、Celerion 標準業務手順書（SOP）に基づき追跡不能と判断された。	

2.7.6.2.45.3　薬物動態の結果

非日本人健康男性被験者に、エルバスビル50 mgを単独単回投与した際とケトコナゾール400 mg 反復投与とエルバスビル50 mg 単回投与を併用した際のエルバスビルの薬物動態の統計的比較を

Confidential

[表 2.7.6.2.45-3]に示す。

ケトコナゾール400 mg 反復投与とエルバスビル50 mg 単回投与を併用した際とエルバスビル50 mg を単独単回投与した際の比較で、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は1.31（0.73, 2.35）であった。同様の結果が $C_{24\,hr}$ でも得られた。エルバスビルの C_{max} 及び $AUC_{0-24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.88（0.44, 1.77）及び1.02（0.53, 1.96）であった。

エルバスビルの T_{max} 中央値は、ケトコナゾール併用下及び非併用下のいずれも約3.50時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$の幾何平均は、ケトコナゾール併用下で約5時間延長した。

ただし、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被験者（被験者AN 0004）が1例いた。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、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。

表 2.7.6.2.45-3　非日本人健康男性被験者にエルバスビル 50 mg を単独単回経口投与した際（第1期）とエルバスビル 50 mg 単回経口投与とケトコナゾール 400 mg 反復経口投与を併用した際（第2期）のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-003 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エルバスビル+ケトコナゾール			エルバスビル+ケトコナゾール／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV‡
	N	GM	95%CI	N¶	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)	8	2.33	(1.55, 3.52)	7	3.06	(1.60, 5.87)	1.31	(0.73, 2.35)	56.91
C_{max}† (nM)	8	135	(88.4, 206)	7	119	(54.6, 258)	0.88	(0.44, 1.77)	68.81
$C_{24\,hr}$† (nM)	8	33.2	(22.0, 50.1)	7	46.0	(23.9, 88.2)	1.38	(0.75, 2.54)	59.78
$AUC_{0-24\,hr}$† (μM·hr)	8	1.52	(1.02, 2.26)	7	1.56	(0.764, 3.17)	1.02	(0.53, 1.96)	63.97
T_{max}§ (hr)	8	3.50	(3.00, 4.00)	7	3.51	(3.50, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	18.48	11.86	7	23.40	15.49	-	-	-

エルバスビル単独：1日目にエルバスビル50 mg を単回経口投与（対照投与）
エルバスビル+ケトコナゾール：ケトコナゾール400 mg を1日1回9日間反復経口投与し、2日目にエルバスビル50 mg 単回経口投与を併用（被験投与）
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比、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解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ Pseudo 被験者内%CV = 100 × Sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
注：¶ 治験責任（分担）医師及び治験依頼者は、被験者 AN 0009では正常な投与が実施されなかったと判断した。したがって、第2期における被験者 AN 0009のデータは薬物動態及び統計解析には含めなかった。

2.7.6.2.45.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康男性被験者にケトコナゾール400 mg 反復投与とエルバスビル50 mg 単回投与を併用した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。試験中に、死亡、臨床症状及び臨床検査値の重篤な有害事象又は他の重大な有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。臨床症状の有害事象はいずれも一過性で軽度であり、試験終了時までに消失した。最も

Confidential

頻度が高かった副作用は頭痛であった（ケトコナゾール単独投与とケトコナゾール及びエルバスビル併用投与でのみ発現した）。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.45.5　結論

1) 非日本人健康男性被験者にケトコナゾール400 mg 反復経口投与とエルバスビル50 mg 単回経口投与を併用した際の安全性及び忍容性は概して良好であった。
2) CYP3A4及び P-gp の強力な阻害剤であるケトコナゾール400 mg 1日1回反復投与とエルバスビル50 mg 単回経口投与を併用した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$は、エルバスビル50 mg 単独単回経口投与時と比較して31%（被験者 AN 0004を除く場合は80%）増加した。

Confidential

2.7.6.2.46　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとグラゾプレビルの薬物相互作用試験（MK-8742-008試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.18: 8742P008]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.46.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとグラゾプレビルを投与した際の薬物相互作用を評価する試験／MK-8742-008

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2012年9月21日～2012年11月28日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1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た。第2期では、エルバスビル20 mg を1日1回7日間反復経口投与した。第3期では、エルバスビル20 mg 及びグラゾプレビル200 mg を1日1回8日間反復経口投与した。

目的

【主要目的】

1) グラゾプレビルの単独反復投与、エルバスビルの単独反復投与、並びにエルバスビルとグラゾプレビルの併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) エルバスビルの単独投与及びエルバスビルとグラゾプレビルの併用投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態を比較する。
3) グラゾプレビルを単独投与及びエルバスビル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血漿中薬物動態を比較する。

仮説／推定

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づき、エルバスビルとグラゾプレビルの併用反復投与は十分に安全であり、忍容性も良好であることから、臨床試験の継続が可能である。

推定：

Confidential

1) エルバスビル反復投与とグラゾプレビル反復投与を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び第3期の$t_{1/2}$等）を評価し、エルバスビルを単独投与した際の薬物動態と比較する。
2) グラゾプレビル反復投与とエルバスビル反復投与を併用した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び第3期の$t_{1/2}$等）を評価し、グラゾプレビルを単独投与した際の薬物動態と比較する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとグラゾプレビルを投与した際の薬物相互作用を評価する非盲検、3期、投与順序固定試験である。第1期では、被験者にグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復経口投与した。第1期の7日目に、グラゾプレビルの投与後24時間までの血漿中薬物動態を評価した。第1期の最終投与と第2期の初回投与の間に7日間の休薬期間を設けた。第2期では、被験者にエルバスビル20 mg を1日1回7日間反復経口投与した。第2期7日目にエルバスビルの投与後24時間までの血漿中薬物動態を評価した。第3期は第2期後に休薬期間を設けず開始した。第3期では、被験者にエルバスビル20 mg 及びグラゾプレビル200 mg を1日1回8日間反復経口投与した。第3期8日目の最終投与後にエルバスビル及びグラゾプレビルの投与後96時間までの血漿中薬物動態を評価した。グラゾプレビル及びエルバスビルの投与前濃度及び薬物動態を評価するため、規定した時点で採血を行った。また、臨床症状及び臨床検査の評価を繰り返し実施し、治験期間を通じて安全性をモニタリングした。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.46-1 治験薬の内容（MK-8742-008 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤	[redacted]

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

第1期の1、3、4、5及び6日目の投与前並びに第3期の1、3、4、5、6及び7日目の投与前に血漿中グラゾプレビル測定用採血を行った。また、第1期の7日目では投与前及び投与後24時間までの規

Confidential

定した時点、第3期の8日目では投与前、投与後16時間までの規定した時点、投与後24時間（9日目）、32時間（9日目）、48時間（10日目）、72時間（11日目）及び96時間（12日目）に血漿中グラゾプレビル濃度測定用の採血を行った。

第2期の1、3、4、5及び6日目の投与前並びに第3期の1、3、4、5、6及び7日目の投与前に血漿中エルバスビル測定用採血を行った。また、第2期の7日目では投与前及び投与後24時間までの規定した時点、第3期の8日目では投与前及び投与後16時間までの規定した時点、投与24時間（9日目）、32時間（9日目）、48時間（10日目）、72時間（11日目）及び96時間（12日目）に血漿中エルバスビル濃度測定用の採血を行った。

7日目（第1期）及び8日目（第3期）の個々の血漿中グラゾプレビル濃度、及び7日目（第2期）及び8日目（第3期）の個々の血漿中エルバスビル濃度を基に、血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。両剤の$t_{1/2}$は第3期のデータから算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

エルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の個々の値を自然対数変換し、処置（エルバスビル単独、並びにエルバスビル及びグラゾプレビルの併用）を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。第2期及び第3期のデータのみを線形混合効果モデルに含めた。対数尺度上での$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の平均値の差（エルバスビル及びグラゾプレビルの併用－エルバスビル単独）の両側90%信頼区間を、上記モデルを用いて算出した。これらの信頼限界を逆変換し、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（エルバスビル及びグラゾプレビルの併用／エルバスビル単独）の幾何平均比の信頼区間を求めた。同様にモデルから得られた推定値を逆変換し処置ごとの幾何平均とその95%信頼区間を得た。エルバスビルのC_{max}及び$C_{24\ hr}$も自然対数変換し、同じモデルを用いて解析した。他の薬物動態パラメータ（T_{max}及び$t_{1/2}$）では要約統計量を算出した。

グラゾプレビルの薬物動態（グラゾプレビル単独並びにグラゾプレビル及びエルバスビルの併用）について、エルバスビル薬物動態と同様に解析した。第1期及び第3期のデータのみを線形混合効果モデルに含めた。

エルバスビル、グラゾプレビル及びエルバスビル＋グラゾプレビルの定常状態到達時間

エルバスビル及びグラゾプレビルの定常状態到達時間を期ごとにそれぞれ評価した。エルバス

Confidential

ビル及びグラゾプレビルの血漿中濃度が定常状態に達するまでの時間を、反復投与期間中の血漿中トラフ濃度での線形傾向により評価した。各トラフ濃度の値を自然対数変換し、時間（投与間隔単位）を反復（カテゴリカル）尺度とした反復測定分散分析（ANOVA）で評価した。定常状態到達は、線形対比を用いて連続した測定時点の範囲における線形傾向を逐次検定し判定した。それぞれが対比に含めた時点を通して単回帰直線の傾きを表すように線形対比を構築した（すなわち、投与間隔単位当たりの自然対数変換後の血漿中濃度の変化）。

【安全性】

エルバスビル単独投与、グラゾプレビル単独投与及びエルバスビルとグラゾプレビルの併用投与の安全性及び忍容性を有害事象及びその他の安全性項目の臨床評価により評価した。有害事象の発現例数を記述的に要約し、処置ごとに一覧に示した。個々の臨床検査、ECG 及びバイタルサインで臨床的に意味のある変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.46.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.46-2]に示す。

表 2.7.6.2.46-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-008 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	10 6（21～51歳） 4（42～53歳）
完了	10
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.46.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にエルバスビル20 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回8日間反復投与及びエルバスビル20 mg を1日1回7日間反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.46-3]に示す。

エルバスビル単独の7日間投与時に対するエルバスビル及びグラゾプレビルを8日間併用反復投与時のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は1.01（0.83, 1.24）であった。また、C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は0.93（0.76, 1.13）、$C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、1.02（0.83, 1.24）であった。

エルバスビル20 mg とグラゾプレビル200 mg を併用投与した際のエルバスビルの T_{max} の中央値（4.01時間）は、エルバスビルを単独投与した際の T_{max} の中央値（3.00時間）と比較してわずかに

Confidential

遅れた。第3期でエルバスビル及びグラゾプレビルを併用投与した際のエルバスビルの $t_{1/2}$の幾何平均は20.47時間であった。

表 2.7.6.2.46-3 非日本人健康被験者にエルバスビル 20 mg 及びグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回併用反復投与した際（8 日目）及びエルバスビル 20 mg を 1 日 1 回反復投与した際（7 日目）のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-008 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル+グラゾプレビル			エルバスビル単独			エルバスビル+グラゾプレビル／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	10	0.905	(0.608, 1.35)	10	0.893	(0.518, 1.54)	1.01	(0.83, 1.24)	24.147
C_{max}‡ (nM)	10	63.5	(42.2, 95.6)	10	68.6	(40.4, 116)	0.93	(0.76, 1.13)	23.992
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	22.6	(14.5, 35.2)	10	22.2	(11.8, 41.4)	1.02	(0.83, 1.24)	24.315
T_{max}§ (hr)	10	4.01	(3.01, 6.02)	10	3.00	(2.00, 4.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	20.47	12.52	-	-	-	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル20 mg（10 mg カプセル剤×2）を1～7日目に1日1回投与
エルバスビル+グラゾプレビル：エルバスビル20 mg（10 mg カプセル剤×2）とグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠×2）を1～8日目に1日1回併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_B^2 + \sigma_C^2 - 2\sigma_{BC}$)/2]。$\sigma_B^2$及び σ_C^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{BC}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

エルバスビル20 mg 及びグラゾプレビル200 mg を1日1回8日間反復投与並びにグラゾプレビル200 mg を1日1回7日間反復投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表2.7.6.2.46-4]に示す。

グラゾプレビル単独の7日間反復投与時に対するエルバスビル及びグラゾプレビルの8日間併用反復投与時のグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.90（0.63, 1.28）であった。また、C_{max}の幾何平均比（90%信頼区間）は0.87（0.50, 1.52）、$C_{24\,hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は0.94（0.77, 1.15）であった。

エルバスビル20 mg 及びグラゾプレビル200 mg を併用投与した際のグラゾプレビルの T_{max}の中央値（3.52時間）は、グラゾプレビルを単独投与した際の T_{max}の中央値（3.00時間）と比較してわずかに遅れた。第3期でエルバスビル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 $t_{1/2}$の幾何平均は31.73時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.46-4 非日本人健康被験者にエルバスビル 20 mg とグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回併用反復投与した際（8 日目）及びグラゾプレビル 200 mg を 1 日 1 回反復投与した際（7 日目）のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-008 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル+グラゾプレビル			グラゾプレビル単独			エルバスビル+グラゾプレビル／グラゾプレビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	10	2.05	(1.45, 2.90)	10	2.28	(1.23, 4.22)	0.90	(0.63, 1.28)	43.482
C_{max}‡ (nM)	10	404	(253, 646)	10	462	(225, 946)	0.87	(0.50, 1.52)	67.522
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	13.1	(9.02, 19.2)	10	14.0	(8.67, 22.5)	0.94	(0.77, 1.15)	23.916
T_{max}§ (hr)	10	3.52	(2.00, 6.02)	10	3.00	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	31.73	31.97	-	-	-	-	-	-

グラゾプレビル単独：グラゾプレビル200 mg（100 mg 錠×2）を1～7日目に1日1回投与
エルバスビル+グラゾプレビル：エルバスビル20 mg（10 mg カプセル剤×2）とグラゾプレビル200 mg（100 mg 錠×2）を1～8日目に1日1回投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_C^2 - 2\sigma_{AC}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_C^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AC} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

エルバスビルを単独投与した際は7日目で定常状態に到達していないが、エルバスビル20 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回8日間併用反復投与した際は7日目までに定常状態に到達した。また、グラゾプレビルを単独投与した際は3日目までに、エルバスビル20 mg とグラゾプレビル200 mg を1日1回8日間併用反復投与した際は4日目までに定常状態に到達した。

2.7.6.2.46.4　安全性の結果

非日本人健康被験者にエルバスビルとグラゾプレビルを併用反復投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、妊娠及び重篤な有害事象は報告されず、治験責任（分担）医師判断による中止例もなかった。有害事象はいずれも軽度であり、一過性であった。被験者6例に臨床症状又は臨床検査値の有害事象が報告され、4例はグラゾプレビル単独投与後、4例はエルバスビル単独投与後、5例は併用投与後であった。被験者3例に合計6件の臨床症状又は臨床検査値の副作用が報告され、そのうち、1例ではエルバスビル単独投与後に臨床症状の有害事象が3件、1例では臨床検査値の有害事象が2件（グラゾプレビル単独投与後1件、エルバスビル単独投与後1件）、1例ではエルバスビル単独投与後に臨床検査値の有害事象が1件報告された。本試験で最も頻度が高かった有害事象は頭痛であった。男性被験者2例に肝機能検査値異常［ALT 及び／又は AST が正常値上限を超える］の副作用が報告されたが、正常上限値の1.5倍以下であった。そのうち1例ではエルバスビルとグラゾプレビルのそれぞれの単独投与後に ALT 及び AST が増加（ALT 最高値101 U/L、AST 最高値67 U/L）し、もう1例ではエルバスビルの単独投与後に ALT が増加し始めた（ALT 最高値82 U/L）。両被験者の ALT 値及び AST 値は、第3期4日目以降に正常範囲内に戻った。両被験者とも総ビリルビン、ALP、及びクレアチニンキナーゼの値はいずれも治験期間を通じて正常範

Confidential

囲内であった。両被験者とも治験期間中に臨床症状は認められず、薬物／アルコールの摂取も過度な運動もなかった。その他の臨床検査値の有害事象は本試験では認められなかった。全体的に、エルバスビル及びグラゾプレビルの併用投与による有害事象の発現率は、単独投与と比較して顕著な増加は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及びECGパラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.46.5　結論

1) 有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づき、非日本人健康被験者にエルバスビル及びグラゾプレビルを併用反復投与した際の忍容性は良好であった。
2) エルバスビルとグラゾプレビルを併用投与した際のエルバスビルの曝露量は、エルバスビル単独投与と比較して大きな変化はなかった。
3) グラゾプレビルと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、グラゾプレビル単独投与と比較して大きな変化はなかった。

Confidential

2.7.6.2.47　メサドン投与中の非日本人被験者を対象としたエルバスビルとメサドンの薬物相互作用試験（MK-8742-010試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.19: 8742P010]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.47.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

メサドン投与中の非日本人被験者を対象としたエルバスビル及びメサドンの安全性及び薬物動態を評価する反復投与試験／MK-8742-010

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年3月18日～2013年4月29日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

1日目に、維持量のメサドンを経口投与した。2～11日目にエルバスビル50 mg を経口投与後、メサドン維持量を経口投与した。

目的

【主要目的】

1) メサドンとエルバスビルを併用投与した際の総メサドン、S メサドン及び R メサドンの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max} 等）に及ぼすエルバスビルの影響を評価する。
2) メサドンとエルバスビルと併用投与した際のエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼすメサドンの影響を評価する。

【副次目的】

エルバスビルとメサドンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

1) メサドンとエルバスビルを併用反復投与した際のメサドン（R メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドンを単独反復投与した際のメサドン（R メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、メサドン（R メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（メサドン＋エ

Confidential

ルバスビル／メサドン）は、(0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

2) メサドンとエルバスビルを併用反復投与した際のメサドン（S メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドン単独を反復投与した際のメサドン（S メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、メサドン（S メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（メサドン＋エルバスビル／メサドン）は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

3) 推定：メサドンとの併用投与中に生じたエルバスビルの薬物動態を、単独投与した際のエルバスビルの既存の薬物動態データ（MK-8742-001試験：非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの単回及び反復経口投与試験）と比較する。

【副次仮説】

臨床症状の有害事象及び臨床検査値の評価に基づき、エルバスビルとメサドンの併用投与は概して安全で忍容性が良好である。

試験デザイン

本試験は、メサドン経口投与による安定維持療法を受けている非日本人被験者を対象にメサドン単独投与とエルバスビルを併用投与した際の薬物動態を評価する非盲検、投与順序固定、反復投与試験である。メサドン20～150 mg（実際は20～120 mg）の1日1回経口投与による維持療法中の男女被験者10例を組み入れた。1日目に、被験者に維持量のメサドンを経口投与した。2～11日目にエルバスビル50 mg［10 mg[redacted]×5］を経口投与後、直ちにメサドン維持量を経口投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.47-1]に示す。

表 2.7.6.2.47-1 治験薬の内容（MK-8742-010 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	10 mg	[redacted]	[redacted]
メサドン塩酸塩†	10 mg/mL	該当なし	Oral concentrate
† メサドン塩酸塩 10 mg/mL（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]及び[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。			

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人男性及び女性

評価基準

Confidential

【薬物動態】

メサドン（R メサドン、S メサドン、総メサドン）の血漿中薬物動態を評価するため、1、4、6、7、8、10及び11日目の投与前（投与前30分以内）並びに1及び11日目のメサドン維持量投与後24時間までの規定した時点で各被験者から採血を行った。エルバスビルの血漿中薬物動態を評価するため、2、4、6、7、8、10及び11日目の投与前（投与前30分以内）並びに11日目のエルバスビル投与後72時間までの規定した時点で各被験者からの採血を行った。1及び11日目のメサドン（R メサドン、S メサドン及び総メサドン）の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D、C_{max}/D、$C_{24\ hr}$/D 及び T_{max}）を要約した。メサドンは両鏡像体の1：1のラセミ混合物であるため、R メサドン及び S メサドンに対してはメサドン用量を半量に補正して薬物動態を評価した。総メサドンに対しては、メサドン用量は全量のまま薬物動態を評価した。

11日目のエルバスビル血漿中濃度を、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を用いて要約した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

第1及び第2の主要仮説

第1の主要仮説に対処するために、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いた。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。用量で補正した R メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D を解析前に自然対数変換した。用量補正 R メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D について自然対数尺度上で差の最小二乗平均の90%信頼区間を算出した。自然対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D の幾何平均比（メサドン＋エルバスビル／メサドン単独）の90%信頼区間を得た。「メサドンとエルバスビルの併用反復投与後に得られたメサドン（R メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D は、メサドン単独の反復投与後に得られたメサドン（R メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D と類似している」という仮説は、メサドン（R メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D の幾何平均比の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、支持されるものとした。また、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D の幾何平均及び95%信頼区間も処置ごとに算出した。

「メサドンとエルバスビルの併用反復投与後に得られた用量補正 S メサドンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D は、メサドンの単独反復投与後に得られたメサドン（S メサドン）の血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D と類似している」という第2の主要仮説は、S メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D の幾何平均比の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、支持されるものとした。また、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D の幾何平均及び95%信頼区間も処置ごとに算出した。R メサドンの C_{max}/D 及び $C_{24\ hr}$/D、S メサドンの C_{max}/D 及び $C_{24\ hr}$/D、並びに総メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$/D、C_{max}/D 及び $C_{24\ hr}$/D を、同様の方法で解析した。

第3の主要仮説（推定）

メサドンとの併用投与期間中に得られた自然対数変換したエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を、MK-8742-001試験パート2（用量50 mg の定常状態）の既存データと比較した。すべての

Confidential

人口統計学的共変量（年齢、性別及び BMI）が有意ではないことを確認した後に、処置（メサドンとの併用投与と単独投与）を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いた。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋メサドン／エルバスビル単独）と90%信頼区間をモデルから推定した。また、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均と95%信頼区間も、処置ごとに算出した。

【安全性】

有害事象の発現例数を記述的に要約し、処置ごとに一覧に示した。副作用の発現例数を記述的に要約し、処置ごとに一覧に示した。個々の臨床検査、ECG 及びバイタルサインで臨床的に意味のある変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.47.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.47-2]に示す。

表 2.7.6.2.47-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-010 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	10 6（21～50歳） 4（22～53歳）
完了	10
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.47.3　薬物動態の結果

非日本人被験者に、メサドンの維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で10日間反復投与した際の、R メサドン、S メサドン、総メサドンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$、$C_{24\ hr}/D$、C_{max}/D 及び T_{max}）の統計的比較を[表 2.7.6.2.47-3]、[表 2.7.6.2.47-4]、[表 2.7.6.2.47-5]に示す。

エルバスビル非併用時に対する併用時の $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、R メサドンが1.03（0.92, 1.15）、S メサドンが1.09（0.94, 1.26）、総メサドンが1.06（0.93, 1.20）であった。R メサドン及び S メサドンの $AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ の幾何平均比の90%信頼区間は（0.70, 1.43）の範囲内にあるため、「メサドンとエルバスビルを併用反復投与した際の R メサドン及び S メサドンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドンを単独反復投与した際の R メサドン及び S メサドンの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。」という主要仮説が支持された。R メサドン、S メサドン、総メサドンの C_{max}/D 及び $C_{24\ hr}/D$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}/D$ と同程度であった。メサドン単独投

Confidential

与と比較して、エルバスビルと併用投与した際の R メサドン、S メサドン、総メサドンの T_{max} の中央値は影響を受けず、T_{max} の中央値は2.00～3.00時間であった。

メサドン投与中の非日本人被験者にエルバスビル経口用量50 mg 1日1回をメサドン維持量20～120 mg 1日1回と併用及び非併用下で10日間投与した際の、エルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、$C_{24\,hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の統計的比較を[表 2.7.6.2.47-6]に示す。

メサドンとエルバスビルを併用投与した被験者でのエルバスビルの薬物動態は、エルバスビルを単独投与した既存のデータと比較して高かった。メサドン非併用時に対する併用時のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$、$C_{24\,hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.71（1.16, 2.51）、1.86（1.22, 2.83）及び1.93（1.30, 2.86）であった。エルバスビルの $t_{1/2}$の幾何平均は、メサドン＋エルバスビル（19.98時間）とエルバスビル単独（20.65時間）で類似していた。

表 2.7.6.2.47-3 メサドン投与中の非日本人被験者にメサドン維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で 1 日 1 回 10 日間投与した際の R メサドンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010 試験）

薬物動態パラメータ	メサドン単独			メサドン+エルバスビル			メサドン+エルバスビル／メサドン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}/D^{‡}$ (ng·hr/mL/mg)	10	113	(92.7, 138)	10	116	(104, 130)	1.03	(0.92, 1.15)	13.882
$C_{24\,hr}/D^{‡}$ (ng/mL/mg)	10	3.75	(2.96, 4.74)	10	4.12	(3.65, 4.65)	1.10	(0.96, 1.26)	16.957
$C_{max}/D^{‡}$ (ng/mL/mg)	10	6.73	(5.44, 8.33)	10	7.19	(6.35, 8.14)	1.07	(0.95, 1.20)	14.112
$T_{max}^{§}$ (hr)	10	3.00	(1.50, 6.00)	10	3.00	(2.00, 6.00)	-	-	-

メサドン単独：1日目にメサドン維持量20～120 mg を投与
メサドン+エルバスビル：2～11日目にエルバスビル50 mg 1日1回とメサドン維持量20～120 mg 1日1回を併用投与
CV：変動係数、D：用量補正、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

Confidential

表 2.7.6.2.47-4 メサドン投与中の非日本人被験者にメサドン維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で 1 日 1 回 10 日間投与した際の S メサドンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010 試験）

薬物動態パラメータ	メサドン単独			メサドン+エルバスビル			メサドン+エルバスビル／メサドン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}/D^{‡}$ (ng·hr/mL/mg)	10	122	(89.4, 167)	10	133	(105, 168)	1.09	(0.94, 1.26)	18.346
$C_{24\,hr}/D^{‡}$ (ng/mL/mg)	10	3.48	(2.30, 5.26)	10	4.17	(3.11, 5.60)	1.20	(0.98, 1.47)	24.552
$C_{max}/D^{‡}$ (ng/mL/mg)	10	8.61	(6.39, 11.6)	10	9.42	(7.59, 11.7)	1.09	(0.95, 1.25)	16.686
$T_{max}^{§}$ (hr)	10	2.51	(1.50, 4.00)	10	2.00	(1.50, 4.00)	-	-	-

メサドン単独：メサドン維持量20～120 mg を1日目に投与
メサドン+エルバスビル：2～11日目にエルバスビル50 mg 1日1回とメサドン維持量20～120 mg 1日1回を併用投与
CV：変動係数、D：用量補正、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

表 2.7.6.2.47-5 メサドン投与中の非日本人被験者にメサドン維持量20～120 mg をエルバスビル50 mg と併用及び非併用下で 1 日 1 回 10 日間投与した際の総メサドンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010 試験）

薬物動態パラメータ	メサドン単独			メサドン+エルバスビル			メサドン+エルバスビル／メサドン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}/D^{‡}$ (ng·hr/mL/mg)	10	119	(93.0, 151)	10	125	(106, 148)	1.06	(0.93, 1.20)	15.931
$C_{24\,hr}/D^{‡}$ (ng/mL/mg)	10	3.67	(2.72, 4.95)	10	4.19	(3.43, 5.10)	1.14	(0.97, 1.35)	20.111
$C_{max}/D^{‡}$ (ng/mL/mg)	10	7.67	(5.94, 9.89)	10	8.28	(6.97, 9.84)	1.08	(0.95, 1.22)	15.369
$T_{max}^{§}$ (hr)	10	2.51	(1.50, 4.00)	10	2.00	(1.52, 4.00)	-	-	-

メサドン単独：メサドン維持量20～120 mg を1日目に投与
メサドン+エルバスビル：2～11日目にエルバスビル50 mg 1日1回とメサドン維持量20～120 mg 1日1回を併用投与
CV：変動係数、D：用量補正、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

Confidential

表 2.7.6.2.47-6 メサドン投与中の非日本人被験者にエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（MK-8742-001 試験データ）及びエルバスビル 50 mg をメサドン維持量 20～120 mg と 1 日 1 回 10 日間併用投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-010 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			メサドン+エルバスビル			メサドン+エルバスビル／エルバスビル単独		rMSE†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	6	1.51	(1.04, 2.19)	10	2.58	(1.93, 3.44)	1.71	(1.16, 2.51)	0.424
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	6	38.0	(25.4, 57.0)	10	70.7	(51.7, 96.6)	1.86	(1.22, 2.83)	0.461
C_{max}‡ (μM)	6	0.108	(0.0737, 0.157)	10	0.208	(0.155, 0.279)	1.93	(1.30, 2.86)	0.433
T_{max}§ (hr)	6	4.00	(3.00, 4.00)	10	3.99	(2.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	6	20.65	17.65	10	19.98	15.35	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg 1日1回を1～10日目に投与（MK-8742-001試験データ）
メサドン+エルバスビル：2～11日目にエルバスビル50 mg 1日1回とメサドン維持量20～120 mg 1日1回を併用投与
CV：変動係数、D：用量補正、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† rMSE：線形固定効果モデルから得られた条件付き平均二乗誤差（残差）の平方根
rMSE×100%は元の尺度上の被験者間変動係数（%）の近似値である。
‡ 自然対数変換後に線形固定効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）

2.7.6.2.47.4　安全性の結果

臨床症状の有害事象及び臨床検査値の評価に基づき、エルバスビルとメサドンの併用投与は概して忍容性が良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されず、中止例もなかった。被験者7例に合計13件の有害事象が報告された。うち1件はメサドン単独投与後、12件はエルバスビルとメサドンの併用投与後に報告された。本試験において、最も頻度が高かった有害事象は胃腸障害であり、その内訳は、上腹部痛（メサドン単独投与後1例及びエルバスビルとメサドンの併用投与後2例）、悪心、嘔吐（エルバスビルとメサドンの併用投与後各1例）であった。報告された有害事象のうち1件（胸痛）は中等度であり、治験薬との因果関係はないと判定されたが、試験完了時点で回復していなかった。その他の有害事象はいずれも軽度であり、試験完了までに回復した。本試験の有害事象13件中8件は、治験薬との因果関係があると判定された。8件の内訳は、上腹部痛（2件）、悪心、嘔吐、多幸気分、不安、多汗症、及び薬効欠如（各1件）である。副作用はいずれもエルバスビルとメサドンの併用投与後に報告された。全体的に、COWS 評価では本試験の被験者にメサドンの離脱症状は示されなかった（アヘン剤離脱症状欠如スコア0～36のうち、被験者10例中7例はスコアが0、3例はスコアが1であった）。なお、COWS ではスコア5～12＝軽度、13～24＝中等度、25～36＝やや重度、37以上＝重度の離脱症状である。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に有意な変動はみられなかった。

Confidential

2.7.6.2.47.5　　結論

1) メサドンとエルバスビルの併用反復投与後に得られたメサドン（R メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドン単独の反復投与後に得られたメサドン（R メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似していた。すなわち、メサドン（R メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（メサドン及びエルバスビル／メサドン）は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれた。
2) メサドンとエルバスビルの併用反復投与後に得られたメサドン（S メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、メサドン単独の反復投与後に得られたメサドン（S メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似していた。すなわち、メサドン（S メサドン）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（メサドン及びエルバスビル／メサドン）は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれた。
3) エルバスビルとメサドンを併用反復投与すると、単独投与時の既存データと比較して、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が71%、$C_{24\ hr}$ が86%、C_{max} が93%増加した。
4) 臨床症状の有害事象及び臨床検査値の評価に基づき、エルバスビルとメサドンの併用投与の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.48　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとリファンピシンの薬物相互作用試験（MK-8742-011試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.20: 8742P011]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.48.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとリファンピシンの薬物相互作用を評価する試験／MK-8742-011

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]米国）

治験期間

2014年5月16日～2014年8月6日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、エルバスビル50 mg を単回経口投与し、第2期では、リファンピシン600 mg を30分かけて単回静脈内投与後すぐにエルバスビル50 mg を単回経口投与した。また、第3期では、エルバスビル50 mg とリファンピシン600 mg を単回経口投与した。

目的

【主要目的】

リファンピシンの単回静脈内又は単回経口投与が、エルバスビル単回経口投与後のエルバスビル濃度の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\,hr}$、$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) エルバスビルを単独単回経口投与した際、及びエルバスビル（経口）とリファンピシン（経口又は静脈内）を併用単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 腸管 P-gp／BCRP と肝特異的有機アニオン輸送ペプチド（OATP）の相対的寄与をエルバスビルの C_{max} 及び $AUC_{0-12\,hr}$ の比較［エルバスビル＋リファンピシン（経口）／エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）］に基づいて評価する。

Confidential

仮説／推定

【主要仮説】

1) エルバスビル単回経口投与時にリファンピシンを単回静脈内投与にて併用した際のエルバスビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を推定し、エルバスビル単独単回投与時と比較する。
2) エルバスビル単回経口投与時にリファンピシンを単回経口投与にて併用した際のエルバスビルの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）は、エルバスビル単独単回投与時と類似している。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者を対象とした単施設、3期、投与順序固定、単回投与試験である。

リファンピシンを静脈内投与又は経口投与にて併用及び非併用下で、エルバスビルを単回投与した際の安全性、忍容性、薬物動態を評価した。

男女被験者14例を組み入れ、以下の3期で投与順序を固定して投与した。

- 第1期：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）を経口投与
- 第2期：リファンピシン600 mg を30分かけて静脈内投与後すぐにエルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）を経口投与
- 第3期：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）経口投与とリファンピシン600 mg 経口投与との併用

第1期と第2期の間には少なくとも10日間の休薬期間を設け、第2期と第3期の間には少なくとも14日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.48-1]に示す。

表 2.7.6.2.48-1 治験薬の内容（MK-8742-011 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	50 mg (5 × 10 mg)	[redacted]	カプセル剤
リファンピシン	600 mg	[redacted]	カプセル剤†
リファンピシン	600 mg	[redacted]	注射剤‡
リファンピシン	600 mg	[redacted]	注射剤§

† リファンピシンカプセル剤の使用期限：[redacted]年[redacted]月
‡ リファンピシン注射剤の使用期限：[redacted]年[redacted]月
§ リファンピシン注射剤の使用期限：[redacted]年[redacted]月

診断／選択基準

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

Confidential

評価基準

【主要評価項目－薬物動態】

本試験の薬物動態評価項目は、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}、$t_{1/2}$、経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_d/F）であった。

【副次評価項目－安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【主要解析－薬物動態】

薬物動態解析：

3期投与順序固定デザインに適した線形混合効果モデルを用いて、対象とする比較を評価した。モデルには処置を固定効果として含めた。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。3つの期から得たエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の値を自然対数変換し、それぞれ上記の線形混合効果モデルで解析した。

エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）／エルバスビル単独（第1の主要推定）

自然対数変換した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の最小二乗平均及びその95%信頼区間並びに差の最小二乗平均［エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）－エルバスビル単独］及びその90%信頼区間を、平均二乗誤差を用いて t 分布を参照しモデルから算出した。各処置［エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）及びエルバスビル単独］について、対数尺度上での最小二乗平均及びそれらの95%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均とそれらの95%信頼区間を得た。対数尺度上の平均値の差及び信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比［エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）／エルバスビル単独］と90%信頼区間を得た。

個々の比及び上記線形混合効果モデルから算出した幾何平均比及び90%信頼区間のプロットを、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ に関して示した。

エルバスビル＋リファンピシン（経口）／エルバスビル単独（第2の主要推定）

自然対数変換した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の最小二乗平均及びその95%信頼区間並びに差の最小二乗平均［エルバスビル＋リファンピシン（経口）－エルバスビル単独）及びその90%信頼区間を、平均二乗誤差を用いて t 分布を参照しモデルから算出した。各処置［エルバスビル＋リファンピシン（経口）及びエルバスビル単独］について、対数尺度上での最小二乗平均及びそれらの95%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均とそれらの95%信頼区間を得た。対数尺度上の平均値の差及び信頼区間

Confidential

を逆変換して、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$の幾何平均比［エルバスビル＋リファンピシン（経口）／エルバスビル単独］と90%信頼区間を得た。

個々の比及び上記線形混合効果モデルから算出した幾何平均比及び90%信頼区間のプロットを、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max}及び$C_{24\ hr}$に関して示した。

エルバスビル＋リファンピシン（経口）／エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）（副次目的）

自然対数変換した$AUC_{0-12\ hr}$及びC_{max}の差の最小二乗平均［エルバスビル＋リファンピシン（経口）－エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）］と90%信頼区間を、平均二乗誤差を用いてt分布を参照しモデルから算出した。対数尺度上での差の平均及び信頼区間を逆変換して、$AUC_{0-12\ hr}$及びC_{max}の幾何平均比［エルバスビル＋リファンピシン（経口）／エルバスビル＋リファンピシン（静脈内）］と90%信頼区間を得た。個々の比及び上記線形混合効果モデルから算出した、幾何平均比及び90%信頼区間のプロットを、$AUC_{0-12\ hr}$及びC_{max}に関して示した。

その他の薬物動態評価項目

各薬物動態パラメータの値を処置ごとに一覧に示し、以下（モデルに基づかない）の要約統計量を示した。N（欠測データでない被験者数）、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）（100×SD/算術平均として算出）、中央値、最小値、最大値、幾何平均、及び幾何CV%（$100\times sqrt[exp(s^2)-1]$として算出。$s^2$は自然対数尺度上で求められた分散）。

【副次解析－安全性】

治験期間を通じて有害事象及び併用薬を調査した。報告された有害事象はすべて社内辞書を用いてコード化し、分類した。特に明記がない限り、有害事象の集計カウントは有害事象を報告した被験者の数であり、報告された有害事象の数ではない。血液生化学検査及び血液学的検査に関するすべての安全性臨床検査値のベースラインからの変動及び変動率を、記述統計量を用いて要約した。治験期間中、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、心拍数等）、及びECGを、規定した時点で評価した。臨床的に有意な臨床検査値は有害事象一覧に記載した。

2.7.6.2.48.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.48-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.48-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-011 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	14 6（26～49歳） 8（20～50歳）
完了	13
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他†	0 0 0 1
† 当該被験者は第2期に入る際に臨床的に有意な血液学的検査値の異常が報告され、除外基準に該当したため試験を中止した。	

2.7.6.2.48.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg の単回投与とリファンピシン600 mg の静脈内又は経口単回投与と併用又は非併用下でのエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.48-3]、［表 2.7.6.2.48-4］、[表 2.7.6.2.48-5]に示す。

リファンピシン静脈内投与の影響：

エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（リファンピシン併用時／非併用時）は、それぞれ1.22（1.06, 1.40）、1.24（1.08, 1.44）、1.39（1.20, 1.61）、1.38（1.19, 1.60）、1.41（1.18, 1.68）及び1.31（1.12, 1.53）であり、リファンピシンを静脈内投与で併用することにより増加した。T_{max} 中央値は、エルバスビルとリファンピシンを静脈内投与で併用した際（4.00時間）と、エルバスビルを単独投与した際（3.00時間）で同程度であった。

リファンピシン経口投与の影響：

エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-12\ hr}$、$AUC_{0-24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）（リファンピシン併用時／非併用時）は、それぞれ1.17（0.98, 1.39）、1.19（1.01, 1.42）、1.34（1.11, 1.61）、1.34（1.12, 1.59）、1.29（1.06, 1.58）及び1.21（1.03, 1.43）であり、リファンピシンを経口投与で併用することにより増加した。T_{max} の中央値は、エルバスビルとリファンピシンを経口投与で併用した際（3.50時間）と、エルバスビルを単独投与した際（3.00時間）で同程度であった。

リファンピシン経口投与とリファンピシン静脈内投与の比較：

エルバスビルの C_{max} 及び $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比［リファンピシンの経口投与と併用／リファンピシンの静脈内投与と併用］はそれぞれ0.96及び0.91であり、90%信頼区間はそれぞれ（0.81, 1.13）及び（0.76, 1.09）であった。したがって、リファンピシンを経口投与で併用した際のエルバスビル曝露量の増加は、リファンピシンを静脈内投与で併用した際と有意な差はなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.48-3 非日本人健康被験者にリファンピシン 600 mg の静脈内単回投与による併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-011 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			リファンピシン（静脈内）+エルバスビル			リファンピシン（静脈内）+エルバスビル／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	14	2.19	(1.66, 2.90)	13	2.67	(1.98, 3.61)	1.22	(1.06, 1.40)	19.931
AUC_{0-last} (μM·hr)	14	2.10	(1.60, 2.76)	13	2.62	(1.94, 3.53)	1.24	(1.08, 1.44)	20.285
$AUC_{0-12\,hr}$ (μM·hr)	14	0.807	(0.636, 1.02)	13	1.12	(0.855, 1.47)	1.39	(1.20, 1.61)	20.695
$AUC_{0-24\,hr}$ (μM·hr)	14	1.25	(0.982, 1.60)	13	1.73	(1.31, 2.29)	1.38	(1.19, 1.60)	20.855
C_{max} (μM)	14	0.107	(0.0852, 0.133)	13	0.150	(0.115, 0.196)	1.41	(1.18, 1.68)	25.581
$C_{24\,hr}$ (nM)	14	32.3	(24.6, 42.4)	13	42.2	(30.7, 58.0)	1.31	(1.12, 1.53)	22.731
CL/F (L/hr)	14	25.8	(19.5, 34.2)	13	21.2	(15.7, 28.6)	0.82	(0.71, 0.94)	19.906
V_d/F (L)	14	755	(606, 940)	13	517	(388, 690)	0.69	(0.58, 0.81)	23.948
T_{max} (hr)‡	14	3.00	(2.00, 4.00)	13	4.00	(3.00, 4.12)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	20.2	20.9	13	16.5	11.2	-	-	-

処置：エルバスビル（第1期1日目）、リファンピシン（静脈内）+エルバスビル（第2期1日目）、リファンピシン（経口）+エルバスビル（第3期1日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 各モデルで、関連する分散共分散行列を用いて、被験者内変動係数: pseudo CV% = 100×sqrt[(Var(x1) + Var(x2) - 2×Cov(x1, x2))/2] を推定した。Var(x1)は、処置「エルバスビル（第1期1日目）」の分散推定値、Var(x2)は「リファンピシン（静脈内）＋エルバスビル（第2期1日目）」の分散推定値、Cov(x1, x2)は2処置の共分散推定値である。
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
被験者1例が第2期に入る際に本試験を中止したため、第2期及び第3期では本被験者の薬物動態データ収集ができなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.48-4 非日本人健康被験者にリファンピシン 600 mg の経口単回投与による併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-011 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			リファンピシン（経口）+エルバスビル			リファンピシン（経口）+エルバスビル／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	14	2.19	(1.66, 2.90)	13	2.56	(1.86, 3.53)	1.17	(0.98, 1.39)	24.482
AUC_{0-last} (μM·hr)	14	2.10	(1.60, 2.76)	13	2.51	(1.82, 3.45)	1.19	(1.01, 1.42)	24.427
$AUC_{0-12\ hr}$ (μM·hr)	14	0.807	(0.636, 1.02)	13	1.08	(0.779, 1.49)	1.34	(1.11, 1.61)	26.699
$AUC_{0-24\ hr}$ (μM·hr)	14	1.25	(0.982, 1.60)	13	1.67	(1.22, 2.30)	1.34	(1.12, 1.59)	25.232
C_{max} (μM)	14	0.107	(0.0852, 0.133)	13	0.138	(0.0961, 0.198)	1.29	(1.06, 1.58)	28.897
$C_{24\ hr}$ (nM)	14	32.3	(24.6, 42.4)	13	39.1	(27.9, 54.8)	1.21	(1.03, 1.43)	23.797
CL/F (L/hr)	14	25.8	(19.5, 34.2)	13	22.1	(16.0, 30.5)	0.86	(0.72, 1.02)	24.485
V_d/F (L)	14	755	(606, 940)	13	549	(403, 749)	0.73	(0.61, 0.86)	24.160
T_{max} (hr)‡	14	3.00	(2.00, 4.00)	13	3.50	(1.50, 6.02)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	20.2	20.9	13	16.8	11.0	-	-	-

処置：エルバスビル（第1期1日目）、リファンピシン（静脈内）+エルバスビル（第2期1日目）、リファンピシン（経口）+エルバスビル（第3期1日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 各モデルで、関連する分散共分散行列を用いて、被験者内変動係数: pseudo CV% = 100×sqrt[(Var(x1) + Var(x2) - 2×Cov(x1, x2))/2] を推定した。Var(x1)は、処置「エルバスビル（第1期1日目）」の分散推定値、Var(x2)は「リファンピシン（経口）＋エルバスビル（第3期1日目）」の分散推定値、Cov(x1, x2)は2処置の共分散推定値である。
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
被験者1例が第2期に入る際に本試験を中止したため、第2期及び第3期では本被験者の PK データ収集ができなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.48-5 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg を単回投与した際にリファンピシン 600 mg を経口又は静脈内単回投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-011 試験）

薬物動態パラメータ	リファンピシン（静脈内）＋エルバスビル			リファンピシン（経口）＋エルバスビル			リファンピシン（経口）+エルバスビル／リファンピシン（静脈内）+エルバスビル		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	13	2.60	(1.90, 3.56)	13	2.50	(1.79, 3.48)	0.96	(0.82, 1.12)	21.850
AUC_{0-last} (μM·hr)	13	2.56	(1.87, 3.49)	13	2.45	(1.76, 3.42)	0.96	(0.82, 1.12)	21.919
$AUC_{0-12\,hr}$ (μM·hr)	13	1.11	(0.834, 1.48)	13	1.07	(0.758, 1.50)	0.96	(0.81, 1.13)	23.788
$AUC_{0-24\,hr}$ (μM·hr)	13	1.71	(1.27, 2.29)	13	1.65	(1.18, 2.31)	0.97	(0.82, 1.13)	22.640
C_{max} (μM)	13	0.149	(0.113, 0.196)	13	0.136	(0.0931, 0.199)	0.91	(0.76, 1.09)	25.731
$C_{24\,hr}$ (nM)	13	41.4	(29.6, 57.8)	13	38.3	(26.9, 54.6)	0.93	(0.78, 1.09)	23.586
CL/F (L/hr)	13	21.8	(15.9, 29.8)	13	22.7	(16.3, 31.7)	1.04	(0.90, 1.22)	21.864
V_d/F (L)	13	519	(384, 702)	13	551	(398, 764)	1.06	(0.91, 1.24)	22.569
T_{max} (hr)‡	13	4.00	(3.00, 4.12)	13	3.50	(1.50, 6.02)	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	13	16.5	11.2	13	16.8	11.0	-	-	-

処置：エルバスビル（第1期1日目）、リファンピシン（静脈内）+エルバスビル（第2期1日目）、リファンピシン（経口）+エルバスビル（第3期1日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 各モデルで、関連する分散共分散行列を用いて、被験者内変動係数: pseudo CV% = 100×sqrt[(Var(x1) + Var(x2) - 2×Cov(x1, x2))/2]を推定した。Var(x1)は、処置「リファンピシン（静脈内）＋エルバスビル（第2期1日目）」の分散推定値、Var(x2)は「リファンピシン（経口）+エルバスビル（第3期1日目）」の分散推定値、Cov(x1, x2)は2処置の共分散推定値である。
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
被験者1例が第2期に入る際に本試験を中止したため、第2期及び第3期では本被験者の PK データ収集ができなかった。

2.7.6.2.48.4　安全性の結果

被験者14例中13例が治験実施計画書に従って本試験を完了した。被験者1例は第2期に入る際に臨床的に有意な血液学的検査値（ヘマトクリット及びヘモグロビン）の異常が認められ除外基準を満たしたため、エルバスビル投与を1回のみ受けた後、本試験を中止した。エルバスビル50 mg 単独投与及びエルバスビル50 mg と経口又は静脈内リファンピシン600 mg との併用投与は、概して忍容性が良好であった。死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。有害事象は、エルバスビル50 mg 投与後に合計2件、エルバスビル50 mg と静脈内リファンピシン600 mg との併用投与後に3件、及びエルバスビル50 mg と経口リファンピシン600 mg との併用投与後に1件報告され、そのうち1件（エルバスビル50 mg と静脈内リファンピシン600 mg の併用投与後）は副作用と判定された。いずれの有害事象も軽度であり、一過性であった。有害事象はいずれも、各被験者1件ずつ（カテーテル留置部位血腫、注射部位そう痒感、節足動物咬傷、肝機能検査異常、月経困難症）報告され、このうち肝機能検査値異常1件は臨床的に有意であり、エルバスビルと経口リファンピシンとの併用投与後に報告された。臨床的に有意な血液学的検査値の低値が、第2期に入る際に被験者1例で報告され、本被験者は試験を中止した。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫

Confidential

した変動はみられなかった。

2.7.6.2.48.5　結論

1) エルバスビルの曝露量は、リファンピシンを単回経口投与で併用した際は22%～39%、単回静脈内投与で併用した際は17%～34%増加した。
2) リファンピシンを経口投与にて併用した際のエルバスビル曝露量の増加は、リファンピシン静脈内投与との併用による増加と類似していることから、消化管トランスポーター（P-gp又は BCRP）のエルバスビルの薬物動態への影響は無視できる程度であることが示唆された。
3) 非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg を単独単回経口投与及びリファンピシン600 mg を静脈内又は経口投与で併用した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.49　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルと経口避妊薬の薬物相互作用試験（MK-8742-013試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.21: 8742P013]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.49.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の単回投与時の薬物動態に及ぼすエルバスビル反復経口投与の影響を評価する試験／MK-8742-013

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年3月27日～2013年5月24日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、[redacted]又は同等のジェネリック医薬品（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg）を単回経口投与した。第2期では、エルバスビル50 mg を1日1回13日間反復経口投与し、10日目に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回経口投与でエルバスビルと併用した。

目的

【主要目的】

EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与した際のエチニルエストラジオール（EE）及びレボノルゲストレル（LNG）の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に及ぼすエルバスビル反復投与の影響を評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者にエルバスビルと経口避妊薬を併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

エルバスビルの反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与にて併用した際の EE 及び

Confidential

LNG の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単独単回投与した際と比較して臨床的に意味のある変動はない。すなわち、EE 及び LNG の真の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（EE＋エルバスビル／EE 又は LNG＋エルバスビル／LNG）は、（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

【副次仮説】

非日本人健康被験者に対する EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg の単回投与とエルバスビル反復投与の併用は、概して安全で忍容性が良好である。

試験デザイン

本試験は、閉経後又は卵巣摘出術を受けた非日本人健康被験者20例を対象とした非盲検、2期、投与順序固定試験である。第1期で、被験者に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回経口投与した。第1期の投与と第2期の初回投与の間に少なくとも7日間の休薬期間を設けた。第2期で、エルバスビル 50 mg を1日1回13日間反復経口投与し、10日目に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回経口投与でエルバスビルと併用した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.49-1]に示す。

表 2.7.6.2.49-1 治験薬の内容（MK-8742-013 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤	[redacted]
[redacted]†	EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg	該当なし	錠剤	該当なし
† [redacted]（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。				

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上65歳以下の非日本人健康女性

評価基準

【薬物動態】

投与前、並びに第1期1日目及び第2期10日目に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回経口投与し、投与後96時間までの規定した時点で EE 及び LNG の血漿中濃度測定用の採血を行った。第1期で EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回経口投与、並びに第2期でエルバスビル50 mg を1日1回13日間反復投与し、10日目に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回経口投与でエルバスビルと併用した際の EE 及び LNG の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

解析前に EE 及び LNG の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いてそれぞれ評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

仮説は、エルバスビル投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与で併用した際の EE 及び LNG の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の値と、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独単回投与した際に得られた値を比較して検証した。対数尺度上での各パラメータの真の平均値の差（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg とエルバスビルの併用－EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独）の両側90%信頼区間を、上記の線形混合効果モデルから算出した。次に90%信頼区間を逆変換して、各パラメータの真の幾何平均比（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg＋エルバスビル／EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独）の90%信頼区間を得た。4つの真の幾何平均比の90%信頼区間がすべて（0.80, 1.25）の範囲内にある場合、「エルバスビル50 mg 1日1回13日間反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与にて併用した際の EE 及び LNG の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単独単回投与した際と比較して臨床的に意味のある変動ではない」という主要仮説が支持されるものとした。

2.7.6.2.49.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.49-2]に示す。

表 2.7.6.2.49-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-013 試験）

組入数：合計	20
男性（年齢の範囲）	該当なし
女性（年齢の範囲）	20（47～65歳）
完了	20
中止：合計	0
有害事象（臨床症状）	0
有害事象（臨床検査値）	0
その他	0

Confidential

2.7.6.2.49.3　　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg の1日1回13日間反復経口投与による併用又は非併用下で EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与した際、EE 及び LNG の血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.49-3]に示す。

EE の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg＋エルバスビル／EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独）は、1.01（0.97, 1.05）であった。また、EE の C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、1.10（1.05, 1.16）であった。EE の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が（0.80, 1.25）の範囲内に含まれたため、「エルバスビル50 mg 1日1回13日間反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与で併用した際の EE の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単独単回投与した際と比較して臨床的に意味のある変動はない」という仮説は支持された。

LNG の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg＋エルバスビル／EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独）は、1.14（1.04, 1.24）であった。また、LNG の C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.02（0.95, 1.08）であった。LNG の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が（0.80, 1.25）の範囲内に含まれたため、「エルバスビル50 mg 1日1回13日間反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与にて併用した際の LNG の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単独単回投与した際と比較して臨床的に意味のある変動はない」という仮説は支持された。

Confidential

表 2.7.6.2.49-3 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 1 日 1 回 13 日間反復投与の併用又は非併用下で[redacted]（EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg）を単回投与した際のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-013 試験）

		[redacted]単独			[redacted]＋エルバスビル			[redacted]＋エルバスビル／[redacted]単独		
[redacted]成分	薬物動態パラメータ	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo 被験者内 %CV‖
エチニルエストラジオール（EE）	$AUC_{0-\infty}$†¶ (nM·hr)	20	3.07	(2.62, 3.61)	19	3.10	(2.63, 3.66)	1.01	(0.97, 1.05)	7.727
	C_{max}† (nM)	20	0.231	(0.200, 0.268)	20	0.255	(0.222, 0.294)	1.10	(1.05, 1.16)	9.860
	T_{max}‡ (hr)	20	1.06	(1.00, 2.01)	20	1.50	(1.00, 2.00)	-	-	-
	$t_{1/2}$§¶ (hr)	20	20.12	18.4	19	19.94	19.4	-	-	-
レボノルゲストレル（LNG）	$AUC_{0-\infty}$†¶ (nM·hr)	20	141	(112, 179)	19	161	(127, 203)	1.14	(1.04, 1.24)	15.338
	C_{max}† (nM)	20	8.46	(6.88, 10.4)	20	8.59	(7.01, 10.5)	1.02	(0.95, 1.08)	11.261
	T_{max}‡ (hr)	20	1.03	(1.01, 2.01)	20	1.03	(1.00, 3.00)	-	-	-
	$t_{1/2}$§¶ (hr)	20	45.26	41.5	19	46.73	44.6	-	-	-

[redacted]単独：第1期1日目に[redacted]（EE 0.03 mg／LNG 0.15 mg 錠×1）を単回経口投与
[redacted]＋エルバスビル：第2期1日目からエルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回13日間連続反復経口投与を開始し、第2期の10日目に[redacted]（EE 0.03 mg／LNG 0.15 mg 錠×1）を単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
‡ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
‖ Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt $[(\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2\times\sigma_{AB})/2]$。$\sigma^2_A$ 及び σ^2_B は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
¶ 被験者 AN 0009は[redacted]投与から72時間後に当たる第2期13日目にエルバスビルの最終投与を受けなかったため、エルバスビル存在下の EE 及び LNG の消失相は正確に推定されていない可能性がある。したがって、本被験者及び本期間の $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、統計的比較から除外した。

2.7.6.2.49.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg1日1回13日間反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与で併用した際の忍容性は概して良好であった。死亡、臨床検査値の重篤な有害事象、臨床的に注目すべき事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者1例に重度裂傷の重篤な有害事象が発現し、本試験期間中に入院した。治験責任（分担）医師は本事象を治験薬投与との因果関係はないと判定した。本試験期間中に被験者5例に合計18件の臨床症状の有害事象が投与後に報告された。また、被験者1例に臨床症状の有害事象が投与前に報告された。投与後に報告された最も頻度が高かった臨床症状の有害事象は、悪心及び咳嗽であった。被験者3例に合計8件の副作用が投与後に報告された。臨床症状の副作用で最も頻度が高かったのは悪心であり、1件が EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独投与と因果関係があり、1件が EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg＋エルバスビル投与と因果関係がありと判定された。その他の副作用はいずれも1例ずつで報告され、ほてり及び腟分泌物が EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独投与と因果関係があ

Confidential

り、咳嗽、頭痛、心窩部痛がエルバスビル単独投与と因果関係がありと判定された。EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg＋エルバスビル投与で報告された副作用の件数、程度及び頻度は、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独投与と比較して増加しなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.49.5　結論

1) エルバスビル50 mg 1日1回13日間反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与にて併用した際の EE 及び LNG の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 単独の単回投与と比較して臨床的に意味のある変動はなかった。
2) 非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回13日間反復投与時に EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg を単回投与で併用した際の忍容性は概して良好である。

Confidential

2.7.6.2.50　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとテノホビル、エファビレンツ又はラルテグラビルの薬物相互作用試験（MK-8742-016試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.22: 8742P016]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.50.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとテノホビル、エファビレンツ又はラルテグラビルとの薬物動態相互作用を評価する3パート試験／MK-8742-016

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年3月15日～2013年5月12日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：
第1期：テノホビル300 mg を1日1回7日間反復経口投与した。
第2期：エルバスビル50 mg を1日1回8日間反復経口投与した。
第3期：テノホビル300 mg とエルバスビル50 mg を1日1回7日間反復経口投与した。
パート2：
第1期：ラルテグラビル400 mg を単回経口投与した。
第2期：エルバスビル50 mg を単回経口投与した。
第3期：ラルテグラビル400 mg とエルバスビル50 mg を単回経口投与した。
パート3：
第1期：エルバスビル50 mg を1日1回8日間反復経口投与した。
第2期：エファビレンツ600 mg を1日1回14日間反復経口投与した。
第3期：エルバスビル50 mg とエファビレンツ600 mg を1日1回8日間反復経口投与した。

目的

【主要目的】

パート1：エルバスビル反復経口投与がテノホビルを反復投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響及びテノホビルの反復経口投与がエルバスビルを反復投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼす影響を評価する。

Confidential

パート2:エルバスビルの単回経口投与がラルテグラビルの単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{12\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響及びラルテグラビルの単回経口投与がエルバスビルを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

パート3：エルバスビルの反復経口投与がエファビレンツを反復投与した際の薬物動態（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響及びエファビレンツの反復経口投与がエルバスビルを反復投与した際の薬物動態（$AUC_{0-24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$及びT_{max}等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1：エルバスビルを単独反復投与、テノホビルを単独反復投与、及びエルバスビルとテノホビルを併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：エルバスビルを単独単回投与、ラルテグラビルを単独単回投与、及びエルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート3：エルバスビルを単独反復投与、エファビレンツを単独反復投与、及びエルバスビルとエファビレンツを併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：

主要仮説1：テノホビルとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの$AUC_{0-24\,hr}$と類似している。すなわち、エルバスビルの$AUC_{0-24\,hr}$の真の幾何平均比（エルバスビル＋テノホビル併用／エルバスビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

主要仮説2：エルバスビルとテノホビルを併用反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0-24\,hr}$は、テノホビルを単独反復投与した際のテノホビルの$AUC_{0-24\,hr}$と類似している。すなわち、テノホビルの $AUC_{0-24\,hr}$の真の幾何平均比（テノホビル＋エルバスビル併用／テノホビル単独）は、（0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

パート2：

主要仮説1：ラルテグラビルとエルバスビルを併用単回投与した際のエルバスビルの$AUC_{0-\infty}$は、エルバスビルを単独単回投与した際のエルバスビルの$AUC_{0-\infty}$と類似している。すなわち、エルバスビルの$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（エルバスビル＋ラルテグラビル併用／エルバスビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

主要仮説2：エルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際のラルテグラビルの$C_{12\,hr}$は、ラルテグラビルを単独単回投与した際のラルテグラビルの$C_{12\,hr}$と類似している。すなわち、ラルテグラビルの $C_{12\,hr}$の真の幾何平均比（ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独）は、0.5より大きい。

主要仮説3：エルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際のラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$

Confidential

は、ラルテグラビルを単独単回投与した際のラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$と類似している。すなわち、ラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独）は、2.00未満である。

パート3：

主要仮説1：エファビレンツとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（エルバスビル＋エファビレンツ併用／エルバスビル単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

主要仮説2:エルバスビルとエファビレンツを併用反復投与した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、エファビレンツを単独反復投与した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、エファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（エファビレンツ＋エルバスビル併用／エファビレンツ単独）は、（0.70, 1.43）に含まれる。

【副次仮説】

パート1：有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づき、エルバスビルとテノホビルの併用投与は、安全性が十分であり、忍容性も良好であることから、臨床試験の継続が可能である。

パート2：有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づき、エルバスビルとラルテグラビルの併用投与は、安全性が十分であり、忍容性も良好であることから、臨床試験の継続が可能である。

パート3：有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づき、エルバスビルとエファビレンツの併用投与は、安全性が十分であり、忍容性も良好であることから、臨床試験の継続が可能である。

試験デザイン

本試験は、エルバスビルとテノホビル、エファビレンツ又はラルテグラビルとの薬物動態学的相互作用を双方で評価する3パート（各パート投与順序固定、3処置、3期）非盲検試験である。試験の各パートには健康な成人男女被験者10例（女性4例以上）を組み入れた。パート1ではテノホビルとエルバスビルを併用反復投与した際の相互作用を調査した。第1期でテノホビル300 mg を1日1回7日間単独反復投与、第2期でエルバスビル50 mg を1日1回8日間単独反復投与、第3期ではテノホビル300 mg とエルバスビル50 mg を1日1回7日間併用反復投与した。各期の最終投与後にテノホビルとエルバスビルの反復投与時の薬物動態を評価した。第1期の最終投与と第2期の初回投与の間に少なくとも5日間の休薬期間を設けた。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった（すなわち、第2期の薬物動態検体の最終採取日を、第3期の初回投与日とした）。パート2では、ラルテグラビルとエルバスビルを併用単回投与した際の相互作用を検討した。第1期でラルテグラビル400 mg を単回経口投与、第2期でエルバスビル50 mg を単回経口投与、第3期ではラルテグラビル400 mg とエルバスビル50 mg を単回経口投与にて併用した。各期でラルテグラビルとエルバスビルの単回投与の薬物動態を評価した。第1期と第2期の間に少なくとも3日間の休薬期間を設け、第

Confidential

2期と第3期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。パート3では、エファビレンツとエルバスビルを併用反復投与した際の相互作用を検討した。第1期でエルバスビル50 mg を1日1回8日間単独反復投与、第2期でエファビレンツ600 mg を1日1回14日間単独反復投与、第3期ではエルバスビル50 mg とエファビレンツ600 mg を1日1回8日間併用反復投与した。各期の最終投与後にエファビレンツとエルバスビルの反復投与の薬物動態を評価した。第1期の最終投与と第2期の初回投与の間に少なくとも7日間の休薬期間を設けた。第2期と第3期の間には休薬期間を設けなかった（すなわち、第2期の薬物動態検体の最終採取日を、第3期の初回投与日とした）。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.50-1]に示す。

表 2.7.6.2.50-1 治験薬の内容（MK-8742-016 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤	[redacted]
[redacted]（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）†	300 mg	該当なし	錠剤	該当なし
[redacted]（ラルテグラビルカリウム）‡	400 mg	該当なし	錠剤	該当なし
[redacted]（エファビレンツ）§	600 mg	該当なし	錠剤	該当なし

† [redacted]（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]（ラルテグラビルカリウム）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
§ [redacted]（エファビレンツ）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

エルバスビル濃度測定用の採血を、投与前、及びパート1及びパート2の第2期及び第3期の投与後の規定した時点、及びパート3の第1期及び第3期の投与後の規定した時点で行った。エルバスビル50 mg を単独反復投与、若しくはエルバスビル50 mg を反復投与時にテノホビル300 mg を反復投与にて併用（パート1）又はエファビレンツ600 mg を反復投与にて併用（パート3）した際の、エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、それぞれ算出した。エルバスビル50 mg を単独単回投与、又はエルバスビル50 mg を単回投与時にラルテグラビル400 mg（パート2）を単回投与にて併用した際の、エルバスビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）をそれぞれ算出した。テノホビル濃度測定用の採血を、

Confidential

投与前、及びパート1の第1期及び第3期の投与後の規定した時点で行った。テノホビル300 mg を単独反復投与、又はテノホビル300 mg を反復投与時にエルバスビル50 mg を反復投与にて併用した際のテノホビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}last}$、C_{max}、T_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を算出した。ラルテグラビル濃度測定用の採血を、投与前、及びパート2の第1期及び第3期の投与後の規定した時点で行った。ラルテグラビル400 mg を単独単回投与、又はラルテグラビル400 mg を単回投与時にエルバスビル50 mg を単回投与にて併用した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$C_{12\ hr}$ 及び $t_{1/2}$）を算出した。エファビレンツ濃度測定用の採血を、投与前、及びパート3の第2期及び第3期の投与後の規定した時点で行った。エファビレンツ600 mg を単独反復投与、又はエファビレンツ600 mg を反復投与時にエルバスビルを50 mg 反復投与にて併用した際のエファビレンツの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}last}$、C_{max}、T_{max} 及び $C_{24\ hr}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1： 3期投与順序固定デザインに適した線形混合効果モデルを用いて、主要仮説を評価した。モデルには処置を固定効果として含めた。無構造型の共分散行列を用い、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。

エルバスビル＋テノホビル併用／エルバスビル単独：モデルには第2期及び第3期のデータのみを含めた。エルバスビル $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の差の最小二乗平均の90%信頼区間を、対数尺度上で算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換して、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋テノホビル併用／エルバスビル単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50、2.00）の範囲内にある場合、「テノホビルとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

テノホビル＋エルバスビル併用／テノホビル単独：モデルには第1期及び第3期のデータのみを含めた。エルバスビルの薬物動態と同様の解析を行ったが、主要仮説の検定には（0.70, 1.43）の範囲を使用した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（テノホビル＋エルバスビル併用／テノホビル単独）の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、「エルバスビルとテノホビルを併用反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、テノホビルを単独反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。テノホビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

Confidential

パート2：パート2のデータはパート1と同様の方法で解析した。

エルバスビル＋ラルテグラビル併用／エルバスビル単独：$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（エルバスビル＋ラルテグラビル併用／エルバスビル単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）範囲内にある場合、「ラルテグラビルとエルバスビルを併用単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$はエルバスビルを単独単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$と類似している」という仮説が支持されるものとした。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独：$C_{12\,hr}$の幾何平均比（ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独）の90%信頼区間の下限が0.50より大きい場合、「エルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際のラルテグラビルの $C_{12\,hr}$は、ラルテグラビルを単独単回投与した際のラルテグラビルの $C_{12\,hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独）の90%信頼区間の上限が2.00未満の場合、「エルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際のラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$は、ラルテグラビルを単独単回投与した際のラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$と類似している」という仮説が支持されるものとした。ラルテグラビルの C_{max} を自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

パート3：パート3のデータはパート1と同様の方法で解析した。

エルバスビル＋エファビレンツ併用／エルバスビル単独：$AUC_{0-24\,hr}$の幾何平均比（エルバスビル＋エファビレンツ併用／エルバスビル単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「エファビレンツとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

エファビレンツ＋エルバスビル併用／エファビレンツ単独：エファビレンツの反復投与薬物動態に及ぼすエルバスビル反復経口投与の影響を、エファビレンツの $AUC_{0-24\,hr}$を用いて同様に調査した。$AUC_{0-24\,hr}$の幾何平均比（エファビレンツ＋エルバスビル併用／エファビレンツ単独）の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、「エルバスビルとエファビレンツを併用反復投与した際のエファビレンツの $AUC_{0-24\,hr}$は、エファビレンツを単独反復投与した際のエファビレンツの $AUC_{0-24\,hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。エファビレンツの C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ を自然対数変換し、同じモデルを用いて幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。

定常状態到達時期の評価：パート2は単回投与試験であったため、解析はパート1及びパート3に関してのみ行った。投与前のトラフ濃度測定用検体を、規定した日（時点）で採取した。定常状態の達成を、エルバスビル（パート1及びパート3）、テノホビル（パート1）、及びエファビレンツ（パート3）について、それぞれ処置ごとに評価した。個々の血漿中濃度及びその算術平均値を経時的にプロットし、視覚的に各薬剤の定常状態の評価を行うとともに、線形対比を用いて連続した測定時点の範囲における線形傾向を逐次的に検定することによって定常状態の到達を評価した。線形対比は、対比に含まれるすべての時点でそれぞれが単回帰直線の傾きを表すように構築

Confidential

した。

エルバスビル（試験の全パート）、テノホビル（パート1）、ラルテグラビル（パート2）、及びエファビレンツ（パート3）の血漿中薬物動態について、処置ごとに要約統計量を示した。

【安全性】

エルバスビルを単独投与した際、及びテノホビル、ラルテグラビル、又はエファビレンツと併用投与した際のエルバスビルの安全性及び忍容性を、有害事象、バイタルサイン、病歴、身体所見、12誘導心電図、及び標準的な臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）などの臨床評価により評価した。有害事象の発現例数を記述的に要約し、処置ごとに一覧に示した。臨床評価において、治験薬投与との関係が示唆される一貫した変動はみられなかったため、臨床検査による安全性評価、ECG、バイタルサインに関する要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.50.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.50-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.50-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-016 試験）

パート1	
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10 6（22～38歳） 4（21～53歳）
完了	10
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0
パート2	
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10 6（20～47歳） 4（24～33歳）
完了	10
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0
パート3	
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	10 5（23～49歳） 5（24～53歳）
完了	7
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	3 3† 0 0

† 被験者 AN 0043及び AN 0045は、エファビレンツ単独投与後に有害事象（薬疹）を発現したため第2期9日目に試験を中止した。被験者 AN 0047は、エファビレンツ単独投与後に有害事象（薬疹及び全身性斑状丘疹状皮疹）を発現したため、第2期10日目に試験を中止した。

2.7.6.2.50.3　薬物動態の結果

パート1

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg を1日1回単独反復投与した際、又はエルバスビル50 mg を1日1回反復投与時にテノホビル300 mg を併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.50-3]に示す。

エルバスビル50 mg 単独反復投与時に対するエルバスビル50 mg とテノホビル300 mg の併用反復投与時のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋テノホビル併用／エルバスビ

Confidential

ル単独）（90%信頼区間）は0.93（0.82, 1.05）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたため、「テノホビルとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している」という主要仮説が支持された。

C_{max}及び$C_{24\ hr}$でも同様の結果が認められた。C_{max}及び$C_{24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.88（0.77, 1.00）及び0.92（0.81, 1.05）であった。エルバスビルのT_{max}中央値はテノホビル併用の有無にかかわらず4.00時間であった。

表 2.7.6.2.50-3 非日本人健康被験者にテノホビル 300 mg 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg 1 日 1 回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 1）（MK-8742-016 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			テノホビル+エルバスビル併用			テノホビル+エルバスビル併用／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	10	2.45	(2.05, 2.94)	10	2.28	(1.84, 2.81)	0.93	(0.82, 1.05)	14.657
C_{max}‡ (nM)	10	199	(169, 234)	10	174	(143, 212)	0.88	(0.77, 1.00)	15.293
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	10	62.3	(51.2, 76.0)	10	57.5	(45.7, 72.5)	0.92	(0.81, 1.05)	15.637
T_{max}§ (hr)	10	4.00	(2.00, 5.00)	10	4.00	(3.00, 4.00)	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回を8日間（1～8日目）反復経口投与
テノホビル＋エルバスビル併用：テノホビル300 mg（300 mg 錠×1）1日1回反復経口投与＋エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回反復経口投与を7日間（1～7日目）併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\times\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

非日本人健康被験者に、テノホビル300 mgを1日1回単独反復投与した際、又はテノホビル300 mgを1日1回反復投与時にエルバスビル50 mg を1日1回反復投与にて併用した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.50-4]に示す。

テノホビル300 mg単独反復投与時に対するテノホビル300 mgとエルバスビル50 mgの併用反復投与時のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（テノホビル＋エルバスビル併用／テノホビル単独）（90%信頼区間）は1.34（1.23, 1.47）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（テノホビル＋エルバスビル併用／テノホビル単独）の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内に含まれなかったため、「エルバスビルとテノホビルを併用反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、テノホビルを単独反復投与した際のテノホビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している」という主要仮説は支持されなかった。

C_{max}及び$C_{24\ hr}$でも同様の結果が認められた。C_{max}及び$C_{24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）の結果は、それぞれ1.47（1.32, 1.63）及び1.29（1.18, 1.41）であった。テノホビルのT_{max}中央値はエルバスビル併用の有無にかかわらず1時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.50-4 非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下でテノホビル 300 mg 1日1回を反復投与した際のテノホビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート1）（MK-8742-016 試験）

薬物動態パラメータ	テノホビル単独			テノホビル+エルバスビル併用			テノホビル+エルバスビル併用／テノホビル単独		Pseudo被験者内%CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μg·hr/mL)	10	2.36	(2.01, 2.77)	10	3.17	(2.71, 3.71)	1.34	(1.23, 1.47)	10.643
C_{max}‡ (ng/mL)	10	302	(247, 368)	10	442	(359, 545)	1.47	(1.32, 1.63)	12.879
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	10	51.7	(43.0, 62.1)	10	66.5	(55.3, 79.9)	1.29	(1.18, 1.41)	10.939
T_{max}§ (hr)	10	1.00	(0.50, 1.00)	10	1.01	(0.51, 1.51)	-	-	-

テノホビル単独：テノホビル300 mg（300 mg 錠×1）を1日1回7日間（1～7日目）反復経口投与
テノホビル＋エルバスビル併用：テノホビル300 mg（300 mg 錠×1）1日1回反復経口投与＋エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回反復経口投与を7日間（1～7日目）併用投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\times\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び$\sigma_B^2$は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

パート2

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg を単独単回投与した際、又はエルバスビル50 mg を単回投与時にラルテグラビル400 mg を単回投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.50-5]に示す。

エルバスビル50 mg 単独単回投与時に対するエルバスビル50 mg とラルテグラビル400 mg の併用単回投与時の、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（エルバスビル＋ラルテグラビル併用／エルバスビル単独）（90%信頼区間）は0.81（0.57, 1.17）であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたため、「ラルテグラビルを単回投与にて併用した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$は、エルバスビルを単独単回投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}\infty}$と類似している」という主要仮説が支持された。

C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ でも同様の結果が認められた。C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）の結果は、それぞれ0.89（0.61, 1.29）及び0.80（0.55, 1.16）であった。エルバスビルの T_{max} の中央値はラルテグラビル併用の有無にかかわらず4時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$の幾何平均は、ラルテグラビルと併用した場合は15.74時間、単独投与の場合は16.05時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.50-5 非日本人健康被験者にラルテグラビル 400 mg 単回投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg を単回投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2）（MK-8742-016 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			ラルテグラビル+エルバスビル併用			ラルテグラビル+エルバスビル併用／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	10	2.19	(1.69, 2.83)	10	1.78	(1.14, 2.77)	0.81	(0.57, 1.17)	43.837
C_{max}‡ (nM)	10	123	(92.0, 164)	10	109	(68.1, 173)	0.89	(0.61, 1.29)	46.001
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	33.9	(26.4, 43.4)	10	27.1	(17.5, 41.8)	0.80	(0.55, 1.16)	45.222
T_{max}‖ (hr)	10	4.00	(3.00, 4.00)	10	4.01	(1.51, 4.02)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	10	16.05	8.96	10	15.74	9.70	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）を単回経口投与（1日目）
ラルテグラビル+エルバスビル併用：ラルテグラビル400 mg（400 mg 錠×1）単回経口投与+エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）単回経口投与（1日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\times\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

非日本人健康被験者に、ラルテグラビル400 mg を単独単回投与した際、又はラルテグラビル400 mg を単回投与時にエルバスビル50 mg を単回投与にて併用した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.50-6]に示す。

ラルテグラビル400 mg 単独単回投与時に対するラルテグラビル400 mg とエルバスビル50 mg の併用単回投与時のラルテグラビルの $C_{12\,hr}$ の幾何平均比（ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独）（90%信頼区間）は0.99（0.80, 1.22）であった。$C_{12\,hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間の下限が0.50より大きかったため、「エルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際のラルテグラビルの $C_{12\,hr}$ はラルテグラビルを単独単回投与した際のラルテグラビルの $C_{12\,hr}$ と類似している」という仮説が支持された。ラルテグラビル400 mg 単回投与とエルバスビル50 mg 単回投与の併用と、ラルテグラビル400 mg 単独の単回投与を比較すると、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ラルテグラビル＋エルバスビル併用／ラルテグラビル単独）（90%信頼区間）は1.02（0.81, 1.27）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間の上限が2.00未満であったため、「エルバスビルとラルテグラビルを併用単回投与した際のラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$はラルテグラビルを単独単回投与した際のラルテグラビルの $AUC_{0-\infty}$と類似している」という仮説が支持された。

C_{max} でも同様の結果が認められた。C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は1.09（0.83, 1.44）であった。ラルテグラビルの T_{max} の中央値はエルバスビルと併用した場合が1.76時間、ラルテグラビル単独投与の場合が2.50時間であった。ラルテグラビルの $t_{1/2}$の幾何平均は、エルバスビルと併用した場合が9.23時間、ラルテグラビル単独投与の場合が8.56時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.50-6 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 単回投与の併用又は非併用下でラルテグラビル 400 mg を単回投与した際のラルテグラビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2）（MK-8742-016 試験）

薬物動態パラメータ	ラルテグラビル単独			ラルテグラビル+エルバスビル併用			ラルテグラビル+エルバスビル併用／ラルテグラビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mL)	10	5.35	(3.05, 9.40)	10	5.45	(3.18, 9.35)	1.02	(0.81, 1.27)	27.207
C_{max}‡ (μg/mL)	10	1.53	(0.806, 2.90)	10	1.67	(0.839, 3.34)	1.09	(0.83, 1.44)	33.755
$C_{12\,hr}$‡ (ng/mL)	10	42.7	(30.4, 60.1)	10	42.4	(31.2, 57.5)	0.99	(0.80, 1.22)	25.475
T_{max}‖ (hr)	10	2.50	(0.50, 5.00)	10	1.76	(0.51, 5.00)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	10	8.56	101.36	10	9.23	53.66	-	-	-

ラルテグラビル単独：ラルテグラビル400 mg（400 mg 錠×1）を単回経口投与（1日目）
ラルテグラビル+エルバスビル併用：ラルテグラビル400 mg（400 mg 錠×1）単回経口投与+エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）単回経口投与を併用（1日目）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\times\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）

パート3

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg を1日1回単独反復投与した際、又はエルバスビル50 mg を1日1回反復投与時にエファビレンツ600 mg を 1日1回反復投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.50-7]に示す。

エルバスビル50 mg 単独反復投与時に対するエルバスビル50 mg とエファビレンツ600 mg の併用反復投与時のエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.46（0.36, 0.59）であった。$AUC_{0-24\,hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋エファビレンツ併用／エルバスビル単独）の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれなかったため、「エファビレンツとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0-24\,hr}$ と類似している」という主要仮説は支持されなかった。C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ でも同様の結果が認められた。C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.55（0.41, 0.73）及び0.41（0.28, 0.59）であった。

エルバスビルの T_{max} の中央値は、エファビレンツ反復投与と併用した場合が4.00時間、エルバスビル単独投与の場合が3.50時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.50-7 非日本人健康被験者にエファビレンツ 600 mg 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg 1 日 1 回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 3）（MK-8742-016 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エファビレンツ+エルバスビル併用			エファビレンツ+エルバスビル併用／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	10	2.21	(1.76, 2.77)	7	1.01	(0.665, 1.54)	0.46	(0.36, 0.59)	20.528
C_{max}‡ (nM)	10	173	(139, 215)	7	94.5	(59.7, 150)	0.55	(0.41, 0.73)	23.525
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	54.1	(42.2, 69.5)	7	22.0	(15.2, 31.7)	0.41	(0.28, 0.59)	29.774
T_{max}§ (hr)	10	3.50	(2.00, 5.02)	7	4.00	(3.00, 5.00)	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回を8日間（1～8日目）反復経口投与
エファビレンツ+エルバスビル併用：エファビレンツ600 mg（600 mg 錠×1）1日1回反復経口投与+エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回反復経口投与を8日間（1～8日目）併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\times\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

非日本人健康被験者に、エファビレンツ600 mg を1日1回単独反復投与した際、又はエルバスビル50 mg 1日1回反復投与と併用した際のエファビレンツの血漿中薬物動態の統計的比較を[表2.7.6.2.50-8]に示す。

エファビレンツ600 mg 単独反復投与時に対するエファビレンツ600 mg とエルバスビル50 mg の併用反復投与時のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.82（0.78, 0.86）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（エファビレンツ＋エルバスビル併用／エファビレンツ単独）の90%信頼区間は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれたため、「エルバスビルとエファビレンツを併用反復投与した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は、エファビレンツ単独を反復投与した際のエファビレンツの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ と類似している」という主要仮説は支持された。

C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ でも同様の結果が認められた。C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）の結果は、それぞれ0.74（0.67, 0.82）及び0.91（0.87, 0.96）であった。エファビレンツの T_{max} の中央値は、エルバスビルとの併用投与の場合が4.00時間、エファビレンツ単独投与の場合が3.10時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.50-8 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下でエファビレンツ 600 mg 1 日 1 回を反復投与した際のエファビレンツの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 3）（MK-8742-016 試験）

薬物動態パラメータ	エファビレンツ単独			エファビレンツ+エルバスビル併用			エファビレンツ+エルバスビル併用／エファビレンツ単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	7	64.9	(56.1, 75.0)	7	53.0	(46.7, 60.2)	0.82	(0.78, 0.86)	4.465
C_{max}‡ (μg/mL)	7	4.46	(3.85, 5.15)	7	3.30	(3.04, 3.58)	0.74	(0.67, 0.82)	9.720
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	7	1910	(1620, 2250)	7	1740	(1520, 1990)	0.91	(0.87, 0.96)	4.734
T_{max}§ (hr)	7	3.10	(2.00, 5.00)	7	4.00	(2.00, 5.00)	-	-	-

エファビレンツ単独：エファビレンツ600 mg（600 mg 錠×1）1日1回を14日間（1～14日目）反復経口投与
エファビレンツ+エルバスビル併用：エファビレンツ600 mg（600 mg 錠×1）1日1回反復経口投与+エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回反復経口投与を8日間（1～8日目）併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\times\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）

2.7.6.2.50.4　安全性の結果

パート1

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づくと、エルバスビルとテノホビルを併用投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者9例に合計28件の臨床症状の有害事象が報告され、うち9件が治験責任（分担）医師により副作用と判定された（8件がエルバスビル単独投与と関連あり、1件がエルバスビル＋テノホビル併用投与と関連あり）。有害事象はいずれも軽度～中等度であった。発現頻度が最も高かった有害事象は、頭痛、下痢、腹痛であった。その他の有害事象はいずれも1例ずつで報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

パート2

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づくと、エルバスビルとラルテグラビルを併用投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。有害事象はいずれも軽度であった。被験者1例に2件の臨床症状の有害事象（疲労）が報告され、2件とも治験責任（分担）医師によりエルバスビルと関連ありと判定された（1件はエルバスビル単独投与後、1件はエルバスビル＋ラルテグラビル投与後）。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

パート3

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づくと、エルバスビルとエファビレンツを併用投与した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事

Confidential

象又は妊娠は報告されなかった。第2期ではエファビレンツ単独投与後に副作用のために被験者3例が試験を中止した。副作用は2例が薬疹、1例が薬疹及び全身性斑状丘疹状皮疹であった。有害事象は腎仙痛（重度）を除きいずれも軽度であった。被験者10例に合計37件の臨床症状の有害事象が報告され、うち25件は治験責任（分担）医師により副作用と判定された（23件はエファビレンツ単独投与に関連あり、2件はエルバスビル単独投与に関連あり）。発現頻度が最も高かった有害事象は、薬疹、浮動性めまい、酩酊感であった。その他有害事象はいずれも1～2例ずつ報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.50.5　結論

パート1

1) エルバスビル50 mg とテノホビル300 mg の併用反復投与により、エルバスビルの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に意味のある変動はなかった。
2) テノホビル300 mg とエルバスビル50 mg の併用反復投与により、テノホビルの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は約34%増加した。
3) エルバスビルとテノホビルを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

パート2

1) エルバスビル50 mg とラルテグラビル400 mg の併用単回投与により、エルバスビルの血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$ に意味のある変動はなかった。
2) ラルテグラビル400 mg とエルバスビル50 mg の併用単回投与により、ラルテグラビルの $C_{12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に意味のある変動はなかった。
3) エルバスビルとラルテグラビルを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

パート3

1) エルバスビル50 mg とエファビレンツ600 mg の併用反復投与により、エルバスビルの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は約55%減少した。
2) エファビレンツ600 mg とエルバスビル50 mg の併用反復投与により、エファビレンツの血漿中 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に意味のある変動はなかった。
3) エルバスビルとエファビレンツを併用投与した際の忍容性は概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.51　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとアタザナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル又はダルナビル／リトナビルとの薬物相互作用試験（MK-8742-017試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.23: 8742P017]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.51.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象とした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を評価する試験／MK-8742-017

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年3月5日～2013年5月14日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：

第1期：エルバスビル50 mg を1日1回7日間投与した。

第2期：アタザナビル300 mg／リトナビル100 mg（ATV/r）を1日1回14日間投与した。

第3期：エルバスビル50 mg 1日1回＋ATV/r を1日1回7日間投与した。

パート2：

第1期：エルバスビル50 mg 1日1回を7日間投与した。

第2期：ロピナビル400 mg／リトナビル100 mg（LPV/r）を1日2回14日間投与した。

第3期：エルバスビル50 mg 1日1回＋LPV/r を1日2回7日間投与した。

パート3：

第1期：エルバスビル50 mg 1日1回を7日間投与した。

第2期：ダルナビル600 mg／リトナビル100 mg（DRV/r）を1日2回14日間投与した。

第3期：エルバスビル50 mg 1日1回＋DRV/r を1日2回7日間投与した。

目的

【主要目的】

パート1：アタザナビルの定常状態時の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max} 等）に及ぼ

Confidential

すエルバスビルの反復経口投与の影響、及びエルバスビルの定常状態時の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼすATV/rの反復経口投与の影響を評価する。

パート2：ロピナビルの定常状態時の薬物動態（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼすエルバスビルの反復経口投与の影響、及びエルバスビルの定常状態時の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼすLPV/rの反復経口投与の影響を評価する。

パート3：ダルナビルの定常状態時の薬物動態（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$及びT_{max}等）に及ぼすエルバスビルの反復経口投与の影響、及びエルバスビルの定常状態時の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）に及ぼすDRV/rの反復経口投与の影響を評価する。

【副次目的】

パート1：エルバスビルを単独反復投与、ATV/rを単独反復投与、エルバスビルとATV/rを併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：エルバスビルを単独反復投与、LPV/rを単独反復投与、エルバスビルとLPV/rを併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート3：エルバスビルを単独反復投与、DRV/rを単独反復投与、エルバスビルとDRV/rを併用反復投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

<u>仮説／推定</u>

【主要仮説】

パート1：

仮説1：ATV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、エルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（エルバスビル＋ATV/r併用／エルバスビル単独）は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

仮説2：エルバスビルとATV/rを併用反復投与した際のアタザナビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、ATV/rを単独反復投与した際のアタザナビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、アタザナビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（ATV/r＋エルバスビル併用／ATV/r単独）は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

パート2：

仮説1：LPV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している。すなわち、エルバスビルの$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の真の幾何平均比（エルバスビル＋LPV/r併用／エルバスビル単独）は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

仮説2：エルバスビルとLPV/rを併用反復投与した際のロピナビルの$AUC_{0\text{-}12\ hr}$は、LPV/rを単独反復投与した際のロピナビルの$AUC_{0\text{-}12\ hr}$と類似している。すなわち、ロピナビルの$AUC_{0\text{-}12\ hr}$の真の幾何平均比（LPV/r＋エルバスビル併用／LPV/r 単独）は、（0.70, 1.43）の範囲内に含まれる。

Confidential

パート3：

仮説1：DRV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している。すなわち、エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の真の幾何平均比（エルバスビル＋DRV/r 併用／エルバスビル単独）は、(0.50, 2.00) の範囲内に含まれる。

仮説2：エルバスビルと DRV/r を併用反復投与した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ は、DRV/r を単独反復投与した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ と類似している。すなわち、ダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の真の幾何平均比（DRV/r＋エルバスビル併用／DRV/r 単独）は、(0.70, 1.43) の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、エルバスビルと、ATV/r、LPV/r、DRV/r との薬物動態学的相互作用を双方で評価する3パート（各パート投与順序固定、3処置、3期）非盲検試験である。試験の各パートで、健康成人男女被験者10例（女性4例以上）を登録し、第1期でエルバスビル単独反復投与、第2期で HIV プロテアーゼ阻害剤（PI）単独反復投与、第3期では HIV-PI＋エルバスビルを併用反復投与した。第1期と第2期の間には休薬期間を設けたが、第2期と第3期の間には設けなかった（第2期の薬物動態検体の最終採取日を、第3期の初回投与日とした）。各期の最終朝投与後の薬物動態を評価し、エルバスビルと ATV/r（パート1）、エルバスビルと LPV/r（パート2）、及びエルバスビルと DRV/r（パート3）のそれぞれの相互作用を評価した。HIV-PI は必ずリトナビル（ブースター）と併用投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.51-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.51-1 治験薬の内容（MK-8742-017 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形	管理番号
エルバスビル	10 mg	[redacted]	カプセル剤	[redacted]
[redacted]（アタザナビル硫酸塩）†	300 mg	該当なし	カプセル剤	該当なし
[redacted]（リトナビル）‡	100 mg	該当なし	錠剤	該当なし
[redacted]（ロピナビル／リトナビル）§	200 mg / 50 mg	該当なし	錠剤	該当なし
[redacted]（ダルナビルエタノール付加物）‖	600 mg	該当なし	錠剤	該当なし

† [redacted]（アタザナビル硫酸塩）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。
‡ [redacted]（リトナビル）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
§ [redacted]（ロピナビル／リトナビル）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。
‖ [redacted]（ダルナビルエタノール付加物）（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。

診断／選択基準

BMI が19.0 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

試験の全パートの第1期及び第3期では、エルバスビル測定用の採血を、2～7日目の朝の投与前、及び7日目の投与後96時間にわたって行った。第2期ではエルバスビル測定用採血を1日目の投与前に行った。第1期及び第3期の7日目の投与後に、血漿中エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

第2期では各 HIV-PI（パート1のアタザナビル、パート2のロピナビル及びパート3のダルナビル）測定用の採血を4、7及び10～14日目の朝の投与前、及び14日目の朝の投与後24時間にわたって行った。第3期では、1～7日目の朝の投与前及び7日目の朝の投与後96時間（アタザナビル）及び24時間（ロピナビル及びダルナビル）にわたって採血した。第2期14日目及び第3期7日目でアタザナビル（パート1）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$ 及び T_{max} を算出し、$t_{1/2}$は第3期のみで算出した。第2期14日目及び第3期7日目でダルナビル（パート3）及びロピナビル（パート2）の $AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$ 及び T_{max} を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

処置を固定効果とする線形混合効果モデル（第1の処置はいずれかの治験薬の単独投与、第2の処置は治験薬ともう1つの治験薬との併用投与）を用い、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に及ぼすエルバスビル反復経口投与の影響、並びにエルバスビルの定常状態の薬物動態に及ぼす ATV/r（パート1）、LPV/r（パート2）、DRV/r（パート3）反復経口投与の影響を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS®PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

パート1

エルバスビル＋ATV/r 併用／エルバスビル単独：エルバスビルの薬物動態に及ぼすアタザナビルの影響を評価するために、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ データを自然対数変換し、上記モデルを用いて解析した。処置（エルバスビル＋ATV/r 併用及びエルバスビル単独）の差の最小二乗平均の両側90%信頼区間を自然対数尺度上で算出した。次に、信頼限界を逆変換して、幾何平均比（エルバスビル＋ATV/r 併用／エルバスビル単独）の90%信頼区間を得た。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の最小二乗幾何平均及び95%信頼区間も処置ごとに得た。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「ATV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。エルバスビルの C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、同じモデルにより幾何平均比の点推定値とその90%信頼区間を算出した。解析には第1期及び第3期のデータのみを含めた。

ATV/r＋エルバスビル併用／ATV/r 単独：同様の方法を用いてアタザナビルの薬物動態に及ぼすエルバスビルの影響を評価した。アタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、処置ごとの幾何平均（95%信頼区間）、並びに幾何平均比（エルバスビル＋ATV/r 併用／ATV/r 単独）及びその90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、「エルバスビルと ATV/r を併用反復投与した際のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ATV/r を単独反復投与した際のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。第2期及び第3期のデータのみを解析に含めた。

パート2

試験のパート2における主要仮説を、上述のパート1と同じ方法で評価した。

エルバスビル＋LPV/r 併用／エルバスビル単独：エルバスビルの薬物動態に及ぼすロピナビルの影響を評価するために、第1期及び第3期のデータのみを解析に含めた。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、処置ごとの幾何平均（95%信頼区間）並びに幾何平均比（エルバスビル＋LPV/r 併用／エルバスビル単独）及びその90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「LPV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの

Confidential

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$と類似している」という仮説が支持されるものとした。

エルバスビル＋LPV/r 併用／LPV/r 単独：ロピナビルの薬物動態に及ぼすエルバスビルの影響を評価するために、第2期及び第3期のデータのみを解析に含めた。ロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ を自然対数変換し、処置ごとの幾何平均（95%信頼区間）並びに幾何平均比（エルバスビル＋LPV/r 併用／LPV/r 単独）及びその90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、「LPV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ は、LPV/r を単独反復投与した際のロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。

<u>パート3</u>

試験のパート3における主要仮説を、上述のパート1と同じ方法を用いて評価した。

エルバスビル＋DRV/r 併用／エルバスビル単独：エルバスビルの薬物動態に及ぼすダルナビルの影響を評価するために、第1期及び第3期のデータのみを解析に含めた。エルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ を自然対数変換し、処置ごとの幾何平均（95%信頼区間）並びに幾何平均比（エルバスビル＋DRV/r 併用／エルバスビル単独）及びその90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「DRV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という仮説が支持されるものとした。

エルバスビル＋DRV/r／DRV/r 単独：ダルナビルの薬物動態に及ぼすエルバスビルの影響を評価するために、第2期と第3期のデータのみを解析に含めた。ダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ を自然対数変換し、処置ごとの幾何平均（95%信頼区間）並びに幾何平均比（エルバスビル＋DRV/r 併用／DRV/r 単独）及びその90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.70, 1.43）の範囲内にある場合、「DRV/r とエルバスビルを併用反復投与した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ は、DRV/r を単独反復投与した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ と同様である」という仮説が支持されるものとした。

定常状態：定常状態への到達時期を、エルバスビル、アタザナビル、ロピナビル及びダルナビルの処置ごとに、それぞれ評価した。エルバスビルについては全試験パートの第1期と第3期の2～7日目のトラフ濃度を、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）については第2期の4、7及び10～14日目並びに第3期の2～7日目のトラフ濃度を、定常状態の評価に用いた。定常状態への到達は、非線形固定効果モデルを用いて被験者ごとに評価した。

その他の解析：エルバスビル、アタザナビル、ロピナビル及びダルナビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{12\ hr}$、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$ 等）について、処置ごとに要約統計量も示した。

【安全性】

ATV/r（パート1）、LPV/r（パート2）、DRV/r（パート3）と併用及び非併用下でエルバスビルを投与した際のエルバスビルの安全性及び忍容性、及び ATV/r（パート1）、LPV/r（パート2）、DRV/r（パート3）を単独投与した際のこれら3単独投与の安全性及び忍容性を、有害事象等の安全性指

Confidential

標の臨床評価により評価した。有害事象発現例数を記述的に要約し、試験パートごとに処置別に一覧にした。臨床検査、ECG 及びバイタルサインの個々の変動は臨床的に有意とは考えられなかったため、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.51.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.51-2]に示す。

表 2.7.6.2.51-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-017 試験）

	パート1	パート2	パート3
組入数：合計	10	10	10
男性（年齢の範囲）	6（20～48歳）	6（21～45歳）	6（23～43歳）
女性（年齢の範囲）	4（20～44歳）	4（24～52歳）	4（32～49歳）
完了	7	9	7
中止：合計	3†	1‡	3§
有害事象（臨床症状）	1	0	2
有害事象（臨床検査値）	0	0	0
その他	2	1	1

† 被験者 AN 0003は試験の投与期を完了したが、最終投与から14日後の電話による事後検査で連絡が取れなかった。
被験者 AN 0005は、ATV/r を単独投与した後に発現した斑状丘疹状皮疹の有害事象のため、第2期13日目に試験を中止した。
被験者 AN 0008は、ATV/r を単独投与した後に総ビリルビン値が上昇し、治験実施計画書で規定された中止基準を満たしたため、第2期7日目に試験を中止した。
‡ 被験者 AN 0025は、軽度の消化器系有害事象を複数発現したため、第2期4日目に試験参加の同意を撤回した。
§ 被験者 AN 0044は試験の投与期を完了したが、最終投与から14日後の電話による事後検査で連絡が取れなかった。
被験者 AN 0046は、DRV/r を単独投与した後に発現した丘疹状皮疹の有害事象のため、第2期11日目に試験を中止した。
被験者 AN 0050は、DRV/r を単独投与した後に発現した斑状丘疹状皮疹の有害事象のため、第2期13日目に試験を中止した。

2.7.6.2.51.3　薬物動態の結果

パート1

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg を単独反復投与した際、及びエルバスビル50 mg を反復投与した際に ATV/r を反復投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.51-3]に示す。

エルバスビル50 mg 単独反復投与時に対するエルバスビル50 mg と ATV/r の併用反復投与時のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋ATV/r 併用／エルバスビル単独）（90%信頼区間）は4.76（4.07, 5.56）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれなかったため、「アタザナビルとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビ

Confidential

ルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という主要仮説は支持されなかった。

同様の増加が C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ でも認められた。C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ4.15（3.46, 4.97）及び6.45（5.51, 7.54）であった。

両処置とも T_{max} 中央値は投与後約4時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$は、アタザナビルとの併用投与では16.56時間、単独投与では18.48時間であった。

表 2.7.6.2.51-3 非日本人健康被験者に ATV/r 1 日 1 回を反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg 1 日 1 回を反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 1）（MK-8742-017 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エルバスビル＋ATV/r 併用			エルバスビル＋ATV/r 併用／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	10	1.42	(1.04, 1.96)	8	6.77	(5.18, 8.85)	4.76	(4.07, 5.56)	16.943
C_{max}‡ (nM)	10	97.5	(68.9, 138)	8	405	(317, 516)	4.15	(3.46, 4.97)	20.498
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	10	37.9	(27.3, 52.6)	8	245	(181, 330)	6.45	(5.51, 7.54)	16.555
T_{max}§ (hr)	10	4.09	(3.00, 6.04)	8	4.01	(3.01, 8.01)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	18.48	14.08	8	16.56	11.50	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回を7日間（1～7日目）経口反復投与（処置 A）
エルバスビル+ATV/r：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）+ATV/r（アタザナビル300 mg カプセル剤×1+リトナビル100 mg 錠剤×1）1日1回を7日間（1～7日目）反復投与（処置 C）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 注：被験者 AN 0005は有害事象（斑状丘疹状皮疹）のため第2期13日目に治験責任（分担）医師が試験を中止させ、被験者 AN 0008は総ビリルビン値が上昇し、治験実施計画書で規定された中止基準を満たしたため、第2期7日目に試験を中止した。

非日本人健康被験者に、ATV/r 単独を反復投与した際、又は ATV/r を反復投与した際にエルバスビル50 mg を反復投与にて併用した際のアタザナビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.51-4]に示す。

ATV/r 単独反復投与時に対する ATV/r とエルバスビル50 mg の併用反復投与時のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋ATV/r 併用／ATV/r 単独）（90%信頼区間）は、1.07（0.98, 1.17）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれたため、「アタザナビルとエルバスビルを併用反復投与した際のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、アタザナビルを単独反復投与した際のアタザナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という主要仮説は支持された。

同様の結果が C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ でも認められた。C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、

Confidential

それぞれ1.02（0.96, 1.08）及び1.15（1.02, 1.29）であった。

2つの処置の T_{max} 中央値は、投与後3時間及び3.5時間であった。

表 2.7.6.2.51-4 非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下で ATV/r 1日1回反復投与した際のアタザナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート1）（MK-8742-017 試験）

薬物動態パラメータ	ATV/r 単独			エルバスビル+ATV/r 併用			エルバスビル+ATV/r 併用／ATV/r 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95% CI	N¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	8	57800	(46000, 72500)	8	61700	(47500, 80000)	1.07	(0.98, 1.17)	9.381
C_{max}‡ (ng/mL)	8	5740	(4720, 6970)	8	5840	(4790, 7110)	1.02	(0.96, 1.08)	6.264
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	8	1230	(803, 1880)	8	1410	(899, 2220)	1.15	(1.02, 1.29)	12.455
T_{max}§ (hr)	8	3.00	(2.00, 5.00)	8	3.50	(2.00, 5.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	-	-	-	8	8.45	14.25	-	-	-

ATV/r 単独：ATV/r（アタザナビル300 mg カプセル剤×1+リトナビル100 mg 錠×1）1日1回を14日間（1～14日目）反復経口投与（処置 B）
エルバスビル+ATV/r 併用：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回+ATV/r（アタザナビル300 mg カプセル剤×1+リトナビル100 mg 錠×1）1日1回を7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 C）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 注：被験者 AN 0005は有害事象（斑状丘疹状皮疹）のため第2期13日目に治験責任（分担）医師が試験を中止させ、被験者 AN 0008は総ビリルビン値が上昇し、治験実施計画書で規定された中止基準を満たしたため、第2期7日目に試験を中止した。

パート2

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg 単独を反復投与した際、又はエルバスビル50 mg を反復投与した際に LPV/r を反復投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.51-5]に示す。

エルバスビル50 mg 単独反復投与時に対するエルバスビル50 mg と LPV/r の併用反復投与時のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋LPV/r 併用／エルバスビル単独）（90%信頼区間）は、3.71（3.05, 4.53）であった。$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれなかったため、「ロピナビルとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、エルバスビル単独を反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ と類似している」という主要仮説は支持されなかった。

C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ でも同様の結果が認められた。C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ2.87（2.29, 3.58）及び4.58（3.72, 5.64）であった。

T_{max} 中央値は、両処置とも投与後5時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$は、ロピナビルとの併用投与の場合は16.51時間、単独投与の場合は18.73時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.51-5 非日本人健康被験者に LPV/r 1 日 2 回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 2）（MK-8742-017 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エルバスビル+ LPV/r 併用			エルバスビル+ LPV/r 併用／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	10	1.43	(1.11, 1.83)	9	5.29	(3.86, 7.26)	3.71	(3.05, 4.53)	22.384
C_{max}‡ (nM)	10	109	(86.7, 137)	9	313	(225, 434)	2.87	(2.29, 3.58)	25.275
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	10	40.6	(30.1, 54.7)	9	186	(136, 254)	4.58	(3.72, 5.64)	23.718
T_{max}§ (hr)	10	5.00	(4.00, 8.00)	9	5.00	(4.00, 6.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	18.73	10.63	9	16.51	15.24	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回を7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 A）
エルバスビル+LPV/r 併用：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回+LPV/r（ロピナビル200 mg 錠×2／リトナビル 50 mg 錠×2）1日2回を7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 E）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 注：被験者 AN 0025は軽度の消化器系有害事象を複数発現したため、パート2の第2期4日目に試験を中止した。

非日本人健康被験者に、LPV/r 単独を反復投与した際、又は LPV/r を反復投与した際にエルバスビル50 mg を反復投与にて併用した際の、ロピナビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.51-6]に示す。

LPV/r 単独反復投与時に対する LPV/r とエルバスビル50 mg の併用反復投与時のロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋LPV/r 併用／LPV/r 単独）（90%信頼区間）は、1.02（0.92, 1.13）であった。$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれたため、「ロピナビルとエルバスビルを併用反復投与した際のロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ は、ロピナビルを単独反復投与した際のロピナビルの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ と類似している」という主要仮説は支持された。

同様の結果が C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ でも認められた。C_{max} 及び $C_{12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.02（0.92, 1.13）及び1.07（0.97, 1.18）であった。

T_{max} 中央値は、両処置とも投与後約4時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.51-6 非日本人健康被験者にエルバスビル50 mg 1日1回反復投与の併用又は非併用下で LPV/r 1日2回反復投与した際のロピナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート2）（MK-8742-017 試験）

薬物動態パラメータ	LPV/r 単独			エルバスビル+ LPV/r 併用			エルバスビル+ LPV/r 併用／LPV/r 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}12\,hr}$‡ (ng·hr/mL)	9	101000	(83300, 121000)	9	103000	(84000, 126000)	1.02	(0.93, 1.13)	11.398
C_{max}‡ (ng/mL)	9	11600	(9880, 13600)	9	11800	(10200, 13800)	1.02	(0.92, 1.13)	11.436
$C_{12\,hr}$‡ (ng/mL)	9	5780	(4210, 7930)	9	6170	(4490, 8480)	1.07	(0.97, 1.18)	10.891
T_{max}§ (hr)	9	4.00	(3.00, 6.00)	9	4.01	(3.00, 8.00)	-	-	-

LPV/r 単独：LPV/r（ロピナビル200 mg 錠×2／リトナビル50 mg 錠×2）1日2回14日間（1～14日目）反復経口投与（処置 D）
エルバスビル+LPV/r 併用：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回+LPV/r（ロピナビル200 mg 錠×2／リトナビル50 mg 錠×2）1日2回7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 E）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = $100\times sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 注：被験者 AN 0025は軽度の消化器系有害事象を複数発現したため、パート2の第2期4日目に試験を中止した。

パート3

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg 単独を反復投与した際、又はエルバスビル50 mg を反復投与した際に DRV/r を反復投与にて併用した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.51-7]に示す。

エルバスビル50 mg 単独反復投与時に対するエルバスビル50 mg と DRV/r の併用反復投与時のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比（エルバスビル＋DRV/r 併用／エルバスビル単独）（90%信頼区間）は、1.66（1.35, 2.05）であった。$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は（0.50, 2.00）に含まれなかったため、「ダルナビルとエルバスビルを併用反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ と類似している」という主要仮説は支持されなかった。

同様の結果が、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ でも認められた。C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.67（1.36, 2.05）及び1.82（1.39, 2.39）であった。

両処置の T_{max} 中央値は、投与後4時間及び4.5時間であった。エルバスビルの $t_{1/2}$は、ダルナビルとの併用投与の場合18.47時間であり、単独投与の場合18.61時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.51-7 非日本人健康被験者にDRV/r 1日2回反復投与の併用又は非併用下でエルバスビル 50 mg 1日1回反復投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート3）（MK-8742-017 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			エルバスビル+ DRV/r 併用			エルバスビル+ DRV/r 併用／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$‡ (μM·hr)	10	1.40	(0.972, 2.00)	8	2.32	(1.71, 3.15)	1.66	(1.35, 2.05)	22.403
C_{max}‡ (nM)	10	96.4	(65.5, 142)	8	161	(114, 228)	1.67	(1.36, 2.05)	22.098
$C_{24\,hr}$‡ (nM)	10	38.4	(24.9, 59.2)	8	70.0	(47.8, 102)	1.82	(1.39, 2.39)	28.866
T_{max}§ (hr)	10	4.50	(2.00, 6.00)	8	4.00	(2.01, 5.00)	-	-	-
$t_{1/2}$‖ (hr)	10	18.61	18.90	8	18.47	16.41	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 A）
エルバスビル+DRV/r 併用：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回+DRV/r（ダルナビル600 mg 錠×1＋リトナビル100 mg 錠×1）1日2回7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 G）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 幾何平均及び CV（%）
¶ 注：被験者 AN 0046は有害事象（丘疹性皮疹）のため第2期11日目に試験を中止し、被験者 AN 0050は有害事象（斑状丘疹状皮疹）のため第2期13日目に試験を中止した。

非日本人健康被験者に DRV/r 単独を反復投与した際、又は DRV/r を反復投与した際にエルバスビル50 mg を反復投与にて併用した際のダルナビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.51-8]に示す。

DRV/r 単独反復投与時に対する DRV/r とエルバスビル50 mg の併用反復投与時のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\,hr}$ の幾何平均比（DRV/r＋エルバスビル併用／DRV/r 単独）（90%信頼区間）は0.95（0.86,1.06）であった。$AUC_{0\text{-}12\,hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は（0.70, 1.43）の範囲内に含まれたため、「ダルナビルとエルバスビルを併用反復投与した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\,hr}$ は、エルバスビルを単独反復投与した際のダルナビルの $AUC_{0\text{-}12\,hr}$ と類似している」という主要仮説は支持された。

同様の結果が、C_{max} 及び $C_{12\,hr}$ でも認められた。C_{max} 及び $C_{12\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.95（0.85, 1.05）及び0.94（0.85, 1.05）であった。

両処置の T_{max} 中央値は投与後3時間及び3.5時間であった。

Confidential

表 2.7.6.2.51-8 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復投与の併用又は非併用下で DRV/r 1 日 2 回反復投与した際のダルナビルの血漿中薬物動態の統計的比較（パート 3）（MK-8742-017 試験）

薬物動態パラメータ	DRV/r 単独			エルバスビル+ DRV/r 併用			エルバスビル+ DRV/r 併用／DRV/r 単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N‖	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	8	54000	(48700, 60000)	8	51400	(42800, 61900)	0.95	(0.86, 1.06)	10.878
C_{max}‡ (ng/mL)	8	7190	(6550, 7900)	8	6800	(5720, 8090)	0.95	(0.85, 1.05)	10.789
$C_{12\ hr}$‡ (ng/mL)	8	2870	(2230, 3700)	8	2700	(2030, 3600)	0.94	(0.85, 1.05)	11.411
T_{max}§ (hr)	8	3.00	(2.00, 5.00)	8	3.50	(2.00, 5.00)	-	-	-

DRV/r 単独：DRV/r（ダルナビル600 mg 錠×1＋リトナビル100 mg 錠×1）1日2回14日間（1～14日目）反復経口投与（処置 F）
エルバスビル＋DRV/r 併用：エルバスビル50 mg（10 mg カプセル剤×5）1日1回＋DRV/r（ダルナビル600 mg 錠×1＋リトナビル100 mg 錠×1）1日2回7日間（1～7日目）反復経口投与（処置 G）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}はその共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換
§ 中央値（最小値、最大値）
‖ 注：被験者 AN 0046は有害事象（丘疹性皮疹）のため第2期11日目に試験を中止し、被験者 AN 0050は有害事象（斑状丘疹状皮疹）のため第2期13日目に試験を中止した。

2.7.6.2.51.4　安全性の結果

パート1

本試験で、非日本人健康被験者にエルバスビルを単独反復経口投与、ATV/r を単独反復経口投与、及びエルバスビルと ATV/r を併用反復投与した際の忍容性は概して良好であった。本パートでは、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されなかった。被験者1例（AN 0005）は、ATV/r 単独投与後に、軽度の副作用（斑状丘疹状皮疹）のために、第2期の13日目に治験責任（分担）医師が試験を中止させた。被験者4例に合計13件の臨床症状の有害事象が報告され、うち4件は治験責任（分担）医師により副作用と判定された（3件は ATV/r のみと関連あり、1件はエルバスビルのみと関連あり）。有害事象はいずれも軽度であった。最も頻度が高かった有害事象は頭痛及び鼻漏であった。その他の有害事象はいずれも1例ずつ報告された。被験者全員が第2期及び第3期に総ビルリン値の上昇を呈した。被験者 AN 0008は総ビルリン値の上昇が治験実施計画書に規定されている中止基準を満たしたため、第2期の7日目に試験を中止した。他には、臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

パート2

本試験で、非日本人健康被験者にエルバスビルを単独反復経口投与、LPV/r を単独反復経口投与、及びエルバスビルと LPV/r を併用反復投与した際の忍容性は概して良好であった。本パートでは、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。被験者1例（AN 0025）は、LPV/r 単独投与後に複数の消化器系の有害事象を発現し、第2期の4日目に試験参加の同意を撤回した。被験者9例に合計69件の臨床症状の有害事象が

Confidential

報告され、うち1件は投与前であり、48件は治験責任（分担）医師により副作用と判定された（47件は LPV/r のみと関連あり、1件はエルバスビルのみと関連あり）。有害事象はいずれも軽度であった。最も頻度が高かった有害事象は下痢、腹痛、消化不良、悪心、嘔吐であった。その他有害事象はいずれも1例ずつ報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

パート3

本試験で、非日本人健康被験者にエルバスビルを単独反復経口投与、DRV/r を単独反復経口投与、及びエルバスビルと DRV/r を併用反復投与した際の忍容性は概して良好であった。本パートでは、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されなかった。被験者2例は有害事象のため治験責任（分担）医師が試験を中止させた。被験者 AN 0046は DRV/r を単独投与した後に軽度の副作用（丘疹性皮疹）のため第2期11日目に試験を中止し、被験者 AN 0050は DRV/r を単独投与した後に軽度の副作用（斑状丘疹状皮疹）のため第2期13日目に試験を中止した。被験者7例に合計18件の臨床症状の有害事象が報告され、うち9件が治験責任（分担）医師により副作用と判定された（DRV/r のみと関連あり）。有害事象はいずれも軽度であった。最も頻度が高かった有害事象は頭痛であった。その他有害事象はいずれも1例ずつ報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.51.5　結論

パート1

1) エルバスビル50 mg 反復経口投与時に ATV/r を反復投与にて併用した際のエルバスビルの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、エルバスビル50 mg を単独反復投与した際の平均血漿中曝露量と比較して約5倍高かった。
2) エルバスビル50 mg 反復経口投与時に ATV/r を反復投与にて併用した際のアタザナビルの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、ATV/r を単独反復投与した際のアタザナビルの平均血漿中曝露量と類似していた。
3) 非日本人健康被験者に対するエルバスビル単独反復経口投与、ATV/r 単独反復経口投与、及びエルバスビル反復経口投与時の反復投与による ATV/r の併用は、忍容性が概して良好であった。

パート2

1) エルバスビル50 mg 反復経口投与時に LPV/r を反復投与にて併用した際のエルバスビルの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、エルバスビル50 mg を単独反復投与した際の平均血漿中曝露量と比較して約4倍高かった。
2) エルバスビル50 mg 反復経口投与時に LPV/r を反復投与にて併用した際のロピナビルの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$）は、LPV/r を単独反復投与した際のロピナビルの平均血漿中曝露量と類似していた。
3) 非日本人健康被験者に対するエルバスビル単独反復経口投与、LPV/r 単独反復経口投与、及びエルバスビル反復経口投与時の反復投与による LPV/r の併用は、忍容性が概して良好

Confidential

であった。

パート3

1) エルバスビル50 mg 反復経口投与時に DRV/r を反復投与にて併用した際のエルバスビルの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、エルバスビル50 mg を単独反復投与した際の平均血漿中曝露量と比較して約1.6倍高かった。
2) エルバスビル50 mg 反復経口投与時に DRV/r を反復投与にて併用した際のダルナビルの平均血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$）は、DRV/r を単独反復投与した際のダルナビルの平均血漿中曝露量と類似していた。
3) 非日本人健康被験者に対するエルバスビル単独反復経口投与、DRV/r 単独反復経口投与、及びエルバスビル反復経口投与時の反復投与による DRV/r の併用は、忍容性が概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.52　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用試験（MK-8742-021試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.24: 8742P021]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.52.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用を評価する試験／MK-8742-021

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年7月22日～2014年9月23日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期ではブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の固定用量配合剤を単回舌下投与、第2期ではエルバスビル50 mg を単回経口投与、第3期ではエルバスビル50 mg の単回経口投与に続けてブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の固定用量配合剤を単回舌下投与した。

目的

【主要目的】

1) エルバスビル単回経口投与時にブプレノルフィン／ナロキソンを単回舌下投与にて併用した際に、ブプレノルフィン／ナロキソンがエルバスビルの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。
2) エルバスビル単回経口投与時にブプレノルフィン／ナロキソンを単回舌下投与にて併用した際に、エルバスビルがブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

エルバスビル単独単回投与した際、並びにエルバスビル単回投与時にブプレノルフィン／ナロキソンを単回舌下投与にて併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

Confidential

エルバスビル単回経口投与時にブプレノルフィン／ナロキソンを単回舌下投与にて併用した際の、エルバスビルが遊離型ナロキソンの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$ 等）に及ぼす影響を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

1) エルバスビルをブプレノルフィン／ナロキソンと併用単回投与した際の血漿中エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、エルバスビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} と類似している。すなわち、エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の真の幾何平均比（エルバスビル＋ブプレノルフィン・ナロキソン／エルバスビル単独）は、(0.50, 3.00) の範囲内に含まれる。
2) ブプレノルフィン／ナロキソンをエルバスビルと併用単回投与した際の血漿中ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、ブプレノルフィン／ナロキソン単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} と類似している。すなわち、ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の真の幾何平均比（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・ナロキソン単独）は、(0.50, 2.00) の範囲内に含まれる。

【探索的仮説】

推定：エルバスビル単回経口投与時にブプレノルフィン／ナロキソンを単回舌下投与にて併用した際の遊離型ナロキソンの血漿薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定し、ブプレノルフィン／ナロキソン単回舌下投与時の血漿薬物動態と比較する。

試験デザイン

本試験は、エルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソンとの薬物相互作用を評価する非盲検、投与順序固定、3期試験である。非日本人健康被験者16例を組み入れた。予定被験者のオピオイド依存を確認するため、ブプレノルフィン／ナロキソン初回投与の約14時間前（第1期の−1日目）にナルトレキソン・チャレンジテスト（塩酸ナルトレキソン50 mg を水240 mL とともに単回投与）を実施した。ナルトレキソン投与後にオピオイド離脱を示す徴候が出ていないかを観察し、ナルトレキソン・チャレンジテストに臨床的に重大な反応を示した被験者は試験から除外し、第1期の1日目のブプレノルフィン／ナロキソン投与前に予備被験者と入れ替えることとした。

第1期ではブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の固定用量配合剤を単回舌下投与、第2期ではエルバスビル50 mg を単回経口投与、第3期ではエルバスビル50 mg の単回経口投与に続けてブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の固定用量配合剤を単回舌下投与した。エルバスビルとブプレノルフィン／ナロキソン舌下フィルムの投与は5分以内に行った。第1期のブプレノルフィン／ナロキソン投与と第2期のエルバスビル投与の間には15日間の休薬期間を設け、第2期と第3期のエルバスビル投与の間には13日間の休薬期間を設けた。

ブプレノルフィンによる重大な有害事象の発現を防止するため、ブプレノルフィン／ナロキソン投与期の−1日目［ブプレノルフィン／ナロキソン投与（第1期と第3期の1日目）の約14時間前］

Confidential

と、その後約12時間おき（q12h）［ブプレノルフィン／ナロキソン投与前（1日目の−2時間目）及び投与後（1日目の10時間目）］の合計3回、塩酸ナルトレキソン50 mg を被験者に投与した。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.52-1]に示す。

表 2.7.6.2.52-1 治験薬の内容（MK-8742-021 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤
[redacted]（ブプレノルフィン／ナロキソン塩酸塩）	8 mg / 2 mg	該当なし	舌下フィルム剤
Naltrexone Hydrochloride USP	50 mg	該当なし	錠剤
[redacted]（ブプレノルフィン／ナロキソン塩酸塩）舌下フィルム剤8 mg/2 mg（[redacted]の製品）及び Naltrexone hydrochloride USP 50 mg 錠（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が購入した。 [redacted]のロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。 Naltrexone Hydrochloride USP のロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。			

診断／選択基準

BMI が18 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【主要・探索的評価項目－薬物動態】

主要評価項目

血漿中エルバスビル濃度測定用検体を、第2期と第3期のエルバスビル投与前及び投与後96時間までの規定した時点で採取した。血漿中のブプレノルフィン及びノルブプレノルフィン濃度測定用検体を、第1期と第3期の投与前及び投与後144時間までの規定した時点で採取した。エルバスビル（第2期及び第3期）、ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィン（第1期及び第3期）の血漿中濃度から薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。ノルブプレノルフィンとブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$比（モル単位）も算出した。

探索的評価項目

血漿中の遊離型ナロキソン濃度測定用検体を、第1期と第3期の投与前と投与後144時間までの規定した時点で採取した。遊離型ナロキソンの血漿中濃度から薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

【副次評価項目－安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価

Confidential

（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【主要・探索的解析－薬物動態】

第1の主要仮説：エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソンとエルバスビル単独投与の比較：2期投与順序固定デザインに対応した、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて主要仮説を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEADED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

第2期及び第3期から得られたエルバスビルの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$ 値を自然対数変換し、上述の線形混合効果モデルを用いてそれぞれ解析した。処置ごとの最小二乗平均と95%信頼区間、並びに処置間の差の最小二乗平均［(エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン）－（エルバスビル単独)］と90%信頼区間を、自然対数変換した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の解析から算出した。得られた結果を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$ の最小二乗幾何平均と95%信頼区間、並びに最小二乗幾何平均比［(エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン）／（エルバスビル単独)］と90%信頼区間を得た。

エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 3.00）の範囲内にある場合、「エルバスビルをブプレノルフィン／ナロキソンと併用単回投与した際の血漿中エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、エルバスビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} と類似している」という第1の主要仮説は支持されるものとした。

第2の主要仮説及び探索的推定：エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソンとブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与の比較：第1期及び第3期から得られたブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン及び遊離型ナロキソンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$ 値、並びに第1期及び第3期から得られたノルブプレノルフィン／ブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 比（モル単位）を自然対数変換し、第1の主要仮説に適用したものと同様のモデルを用いてそれぞれ解析した。得られた結果を逆変換し、ブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン、遊離型ナロキソンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{24\,hr}$、及びノルブプレノルフィン／ブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 比の最小二乗幾何平均と95%信頼区間、並びに幾何平均比［(エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン）／（ブプレノルフィン＋ナロキソン単独)］と90%信頼区間を得た。

ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「ブプレノルフィン／ナロキソンをエルバスビルと併用単回投与した際の血漿中ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、ブプレノルフィン／ナロキソン単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} と類似している」という第2の主要仮説は支持されるものとした。

Confidential

【副次解析－安全性】

有害事象発現例数について、処置ごとに記述的に要約し一覧に示した。副作用についても処置ごとに記述的に要約した。個々の臨床検査、ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.52.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.52-2]に示す。

表 2.7.6.2.52-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-021 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	16 9（23～34歳） 7（23～44歳）
完了	13
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	3 3 0 0

2.7.6.2.52.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の単回舌下投与の併用及び非併用下でエルバスビル50 mg を単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\,hr}$）の統計的比較を[表 2.7.6.2.52-3]に示す。

エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（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）（90%信頼区間）は、それぞれ1.22（0.98, 1.52）及び1.13（0.87, 1.46）であった。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は（0.50, 3.00）の範囲内に含まれていたことから、「エルバスビルをブプレノルフィン／ナロキソンと併用単回投与した際の血漿中エルバスビルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、エルバスビル単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と類似している」という第1の主要仮説は支持された。AUC_{0-last} 及び $C_{24\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）についても、それぞれ1.22（0.98, 1.52）及び1.22（0.99, 1.51）であり両処置間で類似していた。エルバスビルは、ブプレノルフィン／ナロキソンと併用投与した際には、エルバスビル単独投与時と比べ約1時間早く最高濃度（T_{max} の中央値）に到達（投与後4.00時間に対して投与後3.01時間）したが、$t_{1/2}$の幾何平均はエルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用時（18.60時間）とエルバスビル単独投与時（18.46時間）でほぼ同様であった。総じて、エルバスビルは、エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用時とエルバスビル単独投与時において類似の薬物動態を示した。

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg の単回投与の併用及び非併用下でブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg を単回舌下投与した際のブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの

Confidential

血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の統計的比較をそれぞれ[表 2.7.6.2.52-4]、[表 2.7.6.2.52-5]に示す。

ブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（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）（90%信頼区間）はそれぞれ0.98（0.89, 1.08）及び0.94（0.82, 1.08）、ノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.97（0.86, 1.09）及び1.10（0.98, 1.23）であった。ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれていたことから、「ブプレノルフィン／ナロキソンをエルバスビルと併用単回投与した際の血漿中ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ブプレノルフィン／ナロキソン単独単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と類似している」という第2の主要仮説は支持された。

AUC_{0-last} 及び $C_{24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）についても、ブプレノルフィンでそれぞれ0.95（0.87, 1.03）及び0.98（0.88, 1.09）、ノルブプレノルフィンでそれぞれ0.98（0.88, 1.10）及び0.97（0.87, 1.09）であり両処置間で類似していた。$AUC_{0-\infty}$比（ノルブプレノルフィン／ブプレノルフィン）の幾何平均比（90%信頼区間）は1.01（0.88, 1.16）であった。ブプレノルフィンは、エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用投与時（1.49時間）とブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時（1.51時間）でほぼ同じ投与後時間に最高濃度（T_{max} の中央値）に到達し、$t_{1/2}$の幾何平均もエルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用投与時（39.59時間）とブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時（37.39時間）で類似していた。ノルブプレノルフィンは、エルバスビルと併用投与した際には、ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時と比べ約0.5時間（30分）早く最高濃度（T_{max} の中央値）に到達（投与後1.51時間に対して投与1.01時間）したが、$t_{1/2}$の幾何平均はエルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用時（33.92時間）とブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時（38.81時間）でほぼ同様であった。総じて、ブプレノルフィン及びノルブプレノルフィンは、エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用時とブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時において類似の薬物動態を示した。

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg の単回投与の併用及び非併用下でブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg を単回舌下投与した際の遊離型ナロキソンの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の統計的比較を[表 2.7.6.2.52-6]に示す。

遊離型ナロキソンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比（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）（90%信頼区間）は、それぞれ0.88（0.78, 1.00）、0.88（0.76, 1.02）及び0.85（0.66, 1.09）であった。遊離型ナロキソンは、エルバスビルと併用投与した際には、ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時と比べ約0.23時間遅く最高濃度（T_{max} の中央値）に到達（投与後0.75時間に対して投与後0.98時間）したが、遊離型ナロキソンの $t_{1/2}$の幾何平均は、エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用時（2.08時間）とブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時（1.93時間）でほぼ同様であった。総じて、遊離型ナロキソンは、エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン併用時とブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与時において類似の薬物動態を示した。

Confidential

表 2.7.6.2.52-3 非日本人健康被験者にエルバスビル 50 mg 単回経口投与をブプレノルフィン 8 mg／ナロキソン 2 mg 単独舌下投与と併用及び非併用下で投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021 試験）

薬物動態パラメータ	エルバスビル単独			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+ブプレノルフィン+ナロキソン／エルバスビル単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95% CI	N††	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μM·hr)	15	2.08	(1.54, 2.83)	13	2.55	(1.94, 3.35)	1.22	(0.98, 1.52)	32.054
AUC_{0-last}‡ (μM·hr)	15	2.02	(1.50, 2.73)	13	2.47	(1.89, 3.22)	1.22	(0.98, 1.52)	32.170
C_{max}‡ (μM)	15	0.103	(0.0760, 0.139)	13	0.116	(0.0908, 0.149)	1.13	(0.87, 1.46)	38.342
$C_{24\ hr}$‡ (nM)	15	32.5	(24.5, 43.1)	13	39.7	(30.2, 52.1)	1.22	(0.99, 1.51)	30.927
T_{max}‖ (hr)	15	4.00	(2.00, 6.00)	13	3.01	(2.00, 6.05)	-	-	-
$t_{1/2}$§ (hr)	15	18.46	17.34	13	18.60	18.92	-	-	-

エルバスビル単独：エルバスビル50 mg の単回経口投与
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50 mg 単回経口投与時にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg を単回舌下投与にて併用（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン+ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
†† 被験者2例は、投与後8時間以内の嘔吐発現により第3期（エルバスビル+ブプレノルフィン+ナロキソン）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン+ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。

Confidential

表 2.7.6.2.52-4 非日本人健康被験者にブプレノルフィン 8 mg／ナロキソン 2 mg 単回舌下投与をエルバスビル 50 mg 単回経口投与と併用及び非併用下で投与した際のブプレノルフィンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021 試験）

薬物動態パラメータ	ブプレノルフィン+ナロキソン単独			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+ブプレノルフィン+ナロキソン／ブプレノルフィン+ナロキソン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95% CI	N††	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡,‡‡ (ng·hr/mL)	14	38.4	(30.5, 48.4)	13	37.6	(31.4, 45.2)	0.98	(0.89, 1.08)	13.085
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	15	37.5	(30.9, 45.5)	13	35.6	(29.7, 42.8)	0.95	(0.87, 1.03)	11.895
C_{max}‡ (ng/mL)	15	3.79	(3.05, 4.72)	13	3.57	(2.85, 4.48)	0.94	(0.82, 1.08)	19.729
$C_{24\,hr}$‡ (ng/mL)	15	0.310	(0.248, 0.387)	13	0.303	(0.247, 0.372)	0.98	(0.88, 1.09)	15.947
T_{max}‖ (hr)	15	1.51	(0.75, 3.00)	13	1.49	(0.73, 2.99)	-	-	-
$t_{1/2}$§,‡‡ (hr)	14	37.39	32.53	13	39.59	36.24	-	-	-

ブプレノルフィン+ナロキソン単独：ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の単回舌下投与（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
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50 mg 単回経口投与時にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg を単回舌下投与にて併用（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比

† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン+ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
†† 被験者2例は、投与後8時間以内の嘔吐発現により第3期（エルバスビル+ブプレノルフィン+ナロキソン）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン+ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
‡‡ ブプレノルフィン+ナロキソン単独投与後の被験者1例でブプレノルフィンの終末消失相が特定できなかったため、この被験者の $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は算出できなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.52-5 非日本人健康被験者にブプレノルフィン 8 mg／ナロキソン 2 mg 単回舌下投与をエルバスビル 50 mg 単回経口投与と併用及び非併用下で投与した際のノルブプレノルフィンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021 試験）

薬物動態パラメータ	ブプレノルフィン+ナロキソン単独			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+ブプレノルフィン+ナロキソン／ブプレノルフィン+ナロキソン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95% CI	N††	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡,‡‡,‖‖ (ng·hr/mL)	14	49.4	(38.9, 62.6)	13	47.7	(37.1, 61.4)	0.97	(0.86, 1.09)	17.463
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	15	45.7	(37.0, 56.5)	13	45.0	(35.4, 57.1)	0.98	(0.88, 1.10)	15.716
C_{max}‡ (ng/mL)	15	0.992	(0.751, 1.31)	13	1.09	(0.823, 1.44)	1.10	(0.98, 1.23)	16.474
$C_{24\ hr}$‡ (ng/mL)	15	0.640	(0.511, 0.801)	13	0.622	(0.486, 0.796)	0.97	(0.87, 1.09)	15.590
$AUC_{0-\infty}$比‡,‡‡,§§	13	1.40	(1.13, 1.74)	13	1.41	(1.10, 1.82)	1.01	(0.88, 1.16)	18.686
T_{max}‖ (hr)	15	1.51	(0.50, 12.01)	13	1.01	(0.49, 11.98)	-	-	-
$t_{1/2}$§,‡‡,‖‖ (hr)	14	38.81	33.64	13	33.92	33.27	-	-	-

ブプレノルフィン＋ナロキソン単独：ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の単回舌下投与（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
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50 mg 単回経口投与時にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg を単回舌下投与にて併用（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比、$AUC_{0-\infty}$比：ノルブプレノルフィン／ブプレノルフィンの分子量で補正した $AUC_{0-\infty}$比

† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン＋ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
†† 被験者2例は、投与後8時間以内の嘔吐発現により第3期（エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン＋ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
‡‡ ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与後の被験者1例で $AUC_{0-\infty}$の外挿部分が $AUC_{0-\infty}$の25%を超えた。
‖‖ ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与後の被験者1例でノルブプレノルフィンの終末消失相が特定できなかったため、この被験者の $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は算出できなかった。
§§ ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与後、ノルブプレノルフィン及びブプレノルフィンの終末消失相を特定できなかった被験者がそれぞれ1例ずつ生じたため、これらの2例に対する $AUC_{0-\infty}$比は算出できなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.52-6 非日本人健康被験者にブプレノルフィン 8 mg／ナロキソン 2 mg 単回舌下投与をエルバスビル 50 mg 単回経口投与と併用及び非併用下で投与した際の遊離型ナロキソンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-021 試験）

薬物動態パラメータ	ブプレノルフィン+ナロキソン単独			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+ブプレノルフィン+ナロキソン／ブプレノルフィン+ナロキソン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N¶	GM	95% CI	N††	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡,‖‖ (ng·hr/mL)	14	0.470	(0.370, 0.598)	13	0.416	(0.316, 0.549)	0.88	(0.78, 1.00)	17.885
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	15	0.455	(0.363, 0.571)	13	0.400	(0.305, 0.525)	0.88	(0.76, 1.02)	20.936
C_{max}‡ (ng/mL)	15	0.165	(0.133, 0.203)	13	0.139	(0.103, 0.188)	0.85	(0.66, 1.09)	36.263
$C_{24\,hr}$‡‡ (ng/mL)	15	-	-	13	-	-	-	-	-
T_{max}‖ (hr)	15	0.75	(0.50, 1.51)	13	0.98	(0.49, 1.01)	-	-	-
$t_{1/2}$§,‖‖ (hr)	14	1.93	51.48	13	2.08	48.71	-	-	-

ブプレノルフィン＋ナロキソン単独：ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の単回舌下投与（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
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50 mg 単回経口投与時にブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg を単回舌下投与にて併用（塩酸ナルトレキソン50 mg をブプレノルフィン／ナロキソン投与前14時間から12時間おきに合計3回投与する受容体ブロック療法とともに行う）
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比

† Pseudo 被験者内%CV = $100\times sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB}は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン＋ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
†† 被験者2例は、投与後8時間以内の嘔吐発現により第3期（エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。被験者1例は、投与後3時間以内の嘔吐発現により第1期（ブプレノルフィン＋ナロキソン単独）1日目に治験責任（担当）医師の判断で試験中止した。
‡‡ ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与後の $C_{24\,hr}$は被験者15例中3例のみで測定可能であり、エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン投与後の $C_{24\,hr}$は被験者13例中1例のみで測定可能であったことから、$C_{24\,hr}$に関する結果は提示しない。
‖‖ ブプレノルフィン＋ナロキソン単独投与後の被験者1例で遊離型ナロキソンの終末消失相が特定できなかったため、この被験者の $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$は算出できなかった。

2.7.6.2.52.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にエルバスビルの単独単回投与、並びにブプレノルフィン／ナロキソン及びナルトレキソンによる受容体ブロック療法との併用単回投与を行った際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象、臨床検査値の有害事象、注目すべき事象及び妊娠は報告されなかった。副作用と判定された軽度の嘔吐により、3例が試験中止となった。被験者13例（81%）に合計78件の有害事象が報告され、そのうち73件が副作用と判定された（ナルトレキソンのみと関連あり：3件、エルバスビルのみと関連あり：4件、エルバスビル、ブプレノルフィン／ナロキソン及びナルトレキソンと関連あり：28件、ブプレノルフィン／ナロキソン及びナルトレキソンと関連あり：38件）。本試験において、頻度が高かった副作用は悪心（63%）、浮動性めまい（38%）、嘔吐（31%）、頭痛（25%）及び傾眠（25%）であった。いずれもブプレノルフィン／ナロキソン投与期間中に報告されており、これらの医薬品に既知の副作用である。有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、試験終了時までに回復した。また、ブプレノルフィン／

Confidential

ナロキソンが投与された両期間において、これらに既知の副作用である収縮期及び拡張期血圧の平均値の軽微な低下が投与後にみられた。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に有意な変動はみられなかった。

2.7.6.2.52.5　結論

1) エルバスビル50 mg とブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg の併用単回投与は、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かった。
2) ブプレノルフィン8 mg／ナロキソン2 mg とエルバスビル50 mg の併用単回投与は、ブプレノルフィン又はその主要代謝産物であるノルブプレノルフィンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
3) 血漿中遊離型ナロキソンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）（エルバスビル＋ブプレノルフィン＋ナロキソン／ブプレノルフィン＋ナロキソン単独）はそれぞれ0.88（0.78, 1.00）及び0.85（0.66, 1.09）であり、臨床的に意味のある変動ではなかった。
4) エルバスビル単独単回投与、並びにエルバスビルをブプレノルフィン／ナロキソン及びナルトレキソンによる受容体ブロック療法と併用投与した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.53　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとジゴキシンとの薬物相互作用試験（MK-8742-023試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.25: 8742P023]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.53.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルとジゴキシンとの薬物相互作用を評価する試験／MK-8742-023

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2014年10月23日～2014年12月9日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

第1期では、1日目にジゴキシン0.25 mg を絶食下で単回経口投与した。第2期では、エルバスビル50 mg を1日1回14日間反復経口投与し、10日目にジゴキシン0.25 mg の単回経口投与を絶食下で併用した。

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者を対象にエルバスビル反復投与時にジゴキシン0.25 mg を単回投与にて併用した際、エルバスビルがジゴキシンの薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

エルバスビル反復投与時にジゴキシンを単回投与にて併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説／推定

エルバスビルの反復投与による併用はジゴキシン単回投与時の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。すなわち、ジゴキシンの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（ジゴキシン＋エルバスビル／ジゴキシン単独）は、(0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

Confidential

試験デザイン

本試験は、エルバスビルの反復経口投与がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2期、投与順序固定試験である。非日本人健康被験者18例を組み入れた。第1期では、1日目にジゴキシン0.25 mg を絶食下で単回経口投与した。第2期では、エルバスビル50 mg を1日1回14日間反復経口投与し、10日目にジゴキシン0.25 mg の単回経口投与を絶食下で併用した。第1期のジゴキシン投与と第2期のエルバスビル初回投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.53-1]に示す。

表 2.7.6.2.53-1 治験薬の内容（MK-8742-023 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	50 mg	[redacted]	FCT
[redacted]（ジゴキシン）USP†	250 µg（0.25 mg）	該当せず	錠剤
† [redacted]（ジゴキシン）USP 0.25 mg 錠（[redacted]の製品）を治験責任（分担）医師が供給した。 ロット番号は[redacted]、使用期限は[redacted]年[redacted]月であった。			

診断／選択基準

BMI が19 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、19歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【主要評価項目－薬物動態】

血漿中ジゴキシン濃度測定用検体を、第1期の1日目のジゴキシン0.25 mg 単回投与前及び投与後120時間までの規定した時点、並びに第2期の10日目にエルバスビル50 mg の1日1回14日間反復投与にジゴキシン0.25 mg 単回投与を併用した後120時間までの規定した時点で採取した。各処置のジゴキシンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）を算出した。

【副次評価項目－安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【主要解析－薬物動態】

本試験の2期投与順序固定デザインに対応した、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用

Confidential

いて主要仮説を評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS® PROC MIXED の REPEATED statement により、処置間の不等分散を許容し、被験者内での各処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。ジゴキシンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max}）を自然対数変換して解析した。自然対数尺度上での $AUC_{0-\infty}$の差の最小二乗平均と90%信頼区間を算出した。対数尺度上の90%信頼区間を逆変換することで、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ジゴキシン＋エルバスビル／ジゴキシン単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.80, 1.25）の範囲内にある場合、「エルバスビルの反復投与による併用はジゴキシン単回投与時の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある影響を及ぼさない」という主要仮説が支持されるものとした。また、各群について薬物動態パラメータの幾何平均と95%信頼区間を推定した。自然対数変換した AUC_{0-last} 及び C_{max} を同様のモデルを用いて解析し、幾何平均比と90%信頼区間を推定した。AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均と95%信頼区間も算出した

【副次解析－安全性】

有害事象発現例数を処置ごとに記述的に要約し一覧に示した（ジゴキシン単独、エルバスビル単独、ジゴキシン＋エルバスビル）。また、副作用発現例数を処置ごとに記述的に要約した。個々の臨床検査、ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.53.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.53-2]に示す。

表 2.7.6.2.53-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-023 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	18 10（29～53歳） 8（21～45歳）
完了	18
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.53.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、エルバスビル50 mg の1日1回反復投与の併用及び非併用下でジゴキシン0.25 mg を単回投与した際のジゴキシンの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の統計的比較を[表 2.7.6.2.53-3]に示す。

Confidential

ジゴキシンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比（ジゴキシン+エルバスビル／ジゴキシン）（90%信頼区間）は、それぞれ1.11（1.02, 1.22）、1.14（1.04, 1.24）及び1.47（1.25, 1.73）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間は（0.80, 1.25）の範囲内に含まれていたことから、「エルバスビルの反復投与による併用はジゴキシン単回投与時の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある影響を及ぼさない」という主要仮説は支持された。ジゴキシンをエルバスビルと併用した際、ジゴキシン単独投与時と比べて最高濃度到達時間（T_{max} の中央値：約1時間）に変化を及ぼさなかった。$t_{1/2}$の幾何平均は、ジゴキシンとエルバスビルの併用投与時（41.96時間）とジゴキシン単独投与時（45.10時間）で類似していた。

表 2.7.6.2.53-3 非日本人健康被験者にジゴキシン 0.25 mg 単独投与をエルバスビル 50 mg 1 日 1 回反復経口投与と併用及び非併用下で投与した際のジゴキシンの血漿中薬物動態の統計的比較（MK-8742-023 試験）

薬物動態パラメータ	ジゴキシン単独			ジゴキシン＋エルバスビル			ジゴキシン＋エルバスビル／ジゴキシン単独		Pseudo 被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡,¶ (ng·hr/mL)	18	19.4	(16.5, 22.8)	18	21.6	(19.6, 23.8)	1.11	(1.02, 1.22)	16.105
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	18	16.5	(14.2, 19.2)	18	18.8	(16.9, 20.8)	1.14	(1.04, 1.24)	15.153
C_{max}‡ (ng/mL)	18	1.17	(0.968, 1.41)	18	1.72	(1.51, 1.95)	1.47	(1.25, 1.73)	27.857
T_{max}§ (hr)	18	1.00	(1.00, 2.00)	18	0.99	(0.49, 1.49)	-	-	-
$t_{1/2}$‖,# (hr)	18	45.10	21.70	18	41.96	18.73	-	-	-

ジゴキシン単独：第1期1日目（一晩絶食後）に、ジゴキシン0.25 mg（0.25 mg 錠×1）を単回経口投与
ジゴキシン＋エルバスビル：エルバスビル50 mg（50 mg 錠×1）を24時間おきに14日間反復投与し、第2期10日目（一晩絶食後）にジゴキシン0.25 mg の単回経口投与を併用
CV：変動係数、GM：幾何平均、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† Pseudo 被験者内%CV = 100×sqrt[($\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB}$)/2]。$\sigma_A^2$及び σ_B^2は、2処置の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‖ 中央値（最小値、最大値）
§ 幾何平均及び CV（%）
¶ 第1期の被験者1例で $AUC_{0-\infty}$の外挿部分が $AUC_{0-\infty}$の25%以上（26.4%）であったことから、$AUC_{0-\infty}$結果の解釈には注意を要する。
# ジゴキシン単独投与時の $t_{1/2}$は薬物動態測定期間（120時間）の半分を超えており、被験者10例では薬物動態測定期間の3分の1を超えていた。ジゴキシン＋エルバスビル併用投与時の $t_{1/2}$は、11例で薬物動態測定時間（120時間）の3分の1を超えていた。

2.7.6.2.53.4　安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にエルバスビル反復経口投与時にジゴキシンを単回経口投与にて併用した際の忍容性は良好であった。試験中に、死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されず、有害事象による中止例もなかった。試験中、ジゴキシン単独投与後に1件の臨床的に注目すべき事象（治験薬と関連なしと考えられる心電図上の軽度 PR 延長）がみられた。被験者4例（22%）に合計10件の有害事象が報告され、そのうち3例（17%）で報告された7件が副作用と判定された。有害事象はいずれも一過性で、重大な臨床上の懸念もなく試験終了時までに回復した。第2期のエ

Confidential

ルバスビル単独投与後の3例（17%）で有害事象が報告され、第1期のジゴキシン単独投与後の1例（6%）で副作用と判定された有害事象が報告された。エルバスビルとジゴキシン併用投与時には副作用は報告されていない。本試験で最も頻度が高かった副作用は鼻漏で、第2期のエルバスビル単独投与後の2例（11%）で報告された。その他の副作用はいずれも1例（6%）ずつ報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2.7.6.2.53.5　結論

1) エルバスビルの反復投与による併用はジゴキシン単回投与時の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
2) 非日本人健康被験者にエルバスビル反復経口投与とジゴキシン単回経口投与を併用した際の忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.54　非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの thorough QT/QTc 試験（MK-5172-049試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.1: 5172P049]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.54.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたグラゾプレビルの QTc 間隔への影響を評価する単回投与試験／MK-5172-049

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

2013年12月17日～2014年2月25日

開発の相

第 I 相

投与期間

グラゾプレビル1,600 mg、モキシフロキサシン400 mg（陽性対照）又はグラゾプレビルのプラセボを単回経口投与した。

目的

【主要目的】

高用量のグラゾプレビル単回投与が QTc 間隔（心拍数で補正した QT 間隔）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

陽性対照としてモキシフロキサシンを用い、本治験での QTc 間隔の分析感度を評価する。

【探索的目的】

PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、T 波の形態、U 波の有無及び外れ値の評価を含め、その他の ECG パラメータの変化を記録する。

仮説／推定

【主要仮説】

グラゾプレビル1,600 mg の単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない。すなわち、

Confidential

QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（グラゾプレビループラセボ）が10 msec 未満である。

【副次仮説】

モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔が延長する。すなわち、1つ以上の測定時点で QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）が5 msec を超える。

試験デザイン

本試験は、グラゾプレビルの QTc 間隔への影響を評価する単回投与、二重盲検（グラゾプレビルのみ）、無作為化、プラセボ及び実薬対照、3期、クロスオーバー試験である。非日本人健康被験者41例が組み入れられた。3つの投与期に、グラゾプレビル1,600 mg（処置 A）、モキシフロキサシン400 mg（処置 B、陽性対照）又はグラゾプレビルのプラセボのいずれかを単回経口投与した。各投与の間には少なくとも10日間の休薬期間を設けた。

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.54-1]に示す。

表 2.7.6.2.54-1 治験薬の内容（MK-5172-049 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
グラゾプレビル	100 mg	[redacted]	錠剤
グラゾプレビルのプラセボ	0 mg	[redacted]	錠剤
モキシフロキサシン	400 mg	該当せず	錠剤

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^2以上32.0 kg/m^2以下で、18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中グラゾプレビル濃度測定用検体を治験薬投与前及び治験薬投与後の規定した時点（0.5、1、1.5、2、3、4、5.5、6、8、12、16及び24時間後）で採取し、1日目のグラゾプレビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{24\ hr}$、$C_{2\ hr}$及び T_{max}）を算出した。

【薬力学】

主要評価項目は、投与後の各時点における Fridericia 法の補正式を用いた QT 間隔（QTcF 間隔）

Confidential

のベースラインからの変化量である。1日目（投与前約1時間）から2日目（投与後約24時間）までの約25時間にわたりホルター心電計を用いて ECG データを連続的に記録した。各処置に対する QT 間隔の延長を評価するため、本試験で規定した測定時点である1日目の投与前-0.333、-0.167及び0時間、並びに投与後0.5、1、1.5、2、3、4、5.5、6、8及び24時間時点を挟んだ5分間における10秒×5の ECG をホルター心電計のデータから抽出した。各投与期のベースライン値は、投与前の測定値（-0.333、-0.167時間及び0時間）の平均とした。同一時点で繰り返し測定を行った場合には解析前に平均値（算術平均）を算出した。ECG 測定のタイミングや記録方法は全被験者で統一した。質の高い ECG データを得るため、被験者は、測定の少なくとも10分前から測定中の5分間、騒音や他の環境刺激を最低限に抑えた状態で仰臥位のままできるだけ動かないよう静かに横たわるように義務付けられた。

RR 間隔について、試験集団から求められた補正式を用いた補正法（QTcP）の方が Fridericia 法による補正よりも適切であると判断されたことから、QTcP 間隔も算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

グラゾプレビルの薬物動態パラメータは、WinNonlin® Phoenix（ver. 6.3）のノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度－時間データから算出した。個々の薬物動態パラメータ値を記述統計量により要約した。

【薬力学】

3期クロスオーバーデザインに適した反復測定データに対する混合効果モデルを用いて、QTcF 間隔のベースラインからの変化量を解析した。モデルには、投与期、処置、時間、処置と時間の交互作用を固定効果として含め、double compound symmetry の共分散構造を仮定した。すなわち、被験者を変量効果として、投与期に関する被験者内の相関をモデル化し、被験者と投与期の交互作用を反復測定の単位として、残差について compound symmetry を仮定し、投与期内での時点に関する被験者内の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の算出には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。持越し効果について確認したが、α=0.10 で統計学的に有意でなかったため最終的なモデルでは考慮しなかった。その他の解析はいずれも α=0.05（片側）で検定した。

「グラゾプレビル1,600 mg の単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない」という主要仮説を検討するため、QTcF 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（グラゾプレビル－プラセボ）及び両側90%信頼区間（片側95%信頼区間の上限を用いて評価することに相当）を

Confidential

規定した各時点で算出した。信頼区間の算出には上記のモデルからの適切な誤差項及び t 分布を用いた。90%信頼区間の上限がいずれも10 msec 未満である場合に、「グラゾプレビル1,600 mg の単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない」という主要仮説が支持されるものとした。ただし、90%信頼区間の上限がひとつでも10 msec を超えれば、主要仮説を支持するための十分な根拠がないと判断することとした。QTcP 間隔のベースラインからの変化量に対しても同様の解析を実施した。

【薬力学】

副次仮説を検討するために、投与後1、2、3及び4時間の各時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシンとプラセボ間の平均値の差を5 msec と比較した検定の片側 P 値を、主要仮説と同様のモデルに基づき算出した。仮説検定においては Hochberg による step-up 法を用いて α=0.05に保った。得られた P 値が1つでも Hochberg 法で補正した α の閾値以下となれば、「モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔が延長する。」という副次仮説は支持されるものとした。QTcP 間隔のベースラインからの変化量についても同様の解析を実施した。

【安全性】

有害事象発現例数について、処置ごとに記述的に要約し一覧に示した。バイタルサイン、ECG 及び臨床検査値に臨床的に意味のある変動はみられなかったことから、要約統計量は示さなかった。

2.7.6.2.54.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.54-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.54-2 被験者の内訳及び背景（MK-5172-049 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	41† 21（21～55歳） 20（22～50歳）
完了	39
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	2 1‡ 0 1§

† 治験実施計画書では、被験者42例に投与し、少なくとも36例が試験を完了することを予定していた。投与開始時、42例の予定被験者中41例のみが投与要件に合致しており、1例に割り当てられた割付番号は使用されなかった。41例への投与により最低36例の試験完了数に十分到達できると考えられたため代替被験者への投与は実施しなかった。
‡ 被験者1例は第1期のグラゾプレビル1,600 mg 投与後の有害事象により治験責任（分担）医師の判断で試験を中止した。
§ 被験者1例は改訂版の同意説明文書への再署名のための来所に現れず、追跡不能となった。本被験者は他のすべての試験手順を完了している。

2.7.6.2.54.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル1,600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量を[表 2.7.6.2.54-3]に示す。

薬物動態／QTc 間隔のプロットを作成したが、相関性は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.54-3 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 1,600 mg を単回経口投与した際のグラゾプレビルの血漿中薬物動態の要約統計量（MK-5172-049 試験）

	グラゾプレビルの薬物動態パラメータ				
	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)	$C_{2\,hr}$ (μM)	$C_{24\,hr}$ (nM)
N†	40	40	40	41	40
AM	97.2	16.0	4.87	5.86	248
SD	71.5	8.98	1.96	4.74	375
ACV	73.5	56.1	40.32	80.9	150.8
GM	77.0	14.1	4.54	3.67	125
GCV	78.1	52.6	38.82	209.5	147.6
Med	76.6	13.8	4.08	4.57	101
Min	23.0	5.46	2.08	0.0116	25.7
Max	326	44.6	12.00	22.1	1610

1日目に、グラゾプレビル1,600 mg を単回投与（100 mg 錠×16）
AN：割付番号、AM：算術平均、SD：標準偏差
ACV：元の尺度上で100×(SD/AM)により算出した算術平均に基づく変動係数
Med：中央値、Min：最小値、Max：最大値
GM：幾何平均、GCV：自然対数尺度上で100×sqrt[exp(s^2) - 1]により算出した幾何平均に基づく変動係数。s^2は自然対数尺度上で得られた分散。
† 被験者 AN 0034は第1期で早期中止となった。

2.7.6.2.54.4 薬力学の結果

非日本人健康被験者に、グラゾプレビル1,600 mg、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回投与した際の QTcF 間隔のベースラインからの変化量及び変化量のプラセボとの差の統計的比較を[表 2.7.6.2.54-4]に示す。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの平均値の差（グラゾプレビループラセボ）は、投与後8時間で最大となった［-0.48 msec、90%信頼区間（-2.54, 1.58）］。90%信頼区間の上限は最大で1.58 msec であり、「グラゾプレビル1,600 mg の単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない」という主要仮説は支持された。

陽性対照として用いたモキシフロキサシンについては、投与後1、2、3及び4時間における QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）はいずれも10 msec を超えており（90%信頼区間の下限は10.75～12.47 msec の範囲）、事前に規定した5 msec を超えるかどうかの検定の P 値はすべて0.0001未満であった。この結果から、「モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔が延長する」という副次的仮説は支持された。

QTcP 間隔も解析したところ、QTcF 間隔と同様の結果が得られた。

Confidential

表 2.7.6.2.54-4 非日本人健康被験者にグラゾプレビル 1,600 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回投与した際の QTcF 間隔（msec）のベースラインからの変化量及び変化量のプラセボとの差の統計的比較（投与群及び測定時点別）（MK-5172-049 試験）

		QTcF (msec)			ベースラインからの変化量 (msec)		プラセボとの差 (msec)		
投与群	時点	N	平均値	95% CI	LS Mean	95% CI	LS Mean	90% CI	P 値†
プラセボ	投与前	40	410.27	(403.88, 416.66)	-	-	-	-	-
	0.5時間	40	409.06	(403.09, 415.03)	-1.22	(-3.14, 0.69)	-	-	-
	1時間	40	409.09	(402.94, 415.24)	-1.19	(-3.11, 0.72)	-	-	-
	1.5時間	40	410.20	(403.86, 416.54)	-0.08	(-2.00, 1.83)	-	-	-
	2時間	40	409.65	(403.61, 415.69)	-0.63	(-2.55, 1.28)	-	-	-
	3時間	40	410.49	(404.01, 416.96)	0.20	(-1.71, 2.12)	-	-	-
	4時間	40	409.72	(403.42, 416.02)	-0.56	(-2.48, 1.35)	-	-	-
	5.5時間	40	407.85	(402.52, 413.18)	-2.43	(-4.35, -0.52)	-	-	-
	6時間	40	405.68	(400.21, 411.15)	-4.60	(-6.52, -2.69)	-	-	-
	8時間	40	403.00	(397.63, 408.36)	-7.29	(-9.20, -5.37)	-	-	-
	24時間	40	405.48	(399.15, 411.81)	-4.80	(-6.72, -2.89)	-	-	-
グラゾプレビル 1,600 mg	投与前	41	410.67	(405.12, 416.22)	-	-	-	-	-
	0.5時間	41	408.01	(402.80, 413.22)	-2.67	(-4.57, -0.78)	-1.45	(-3.50, 0.60)	-
	1時間	41	407.44	(402.01, 412.86)	-3.24	(-5.14, -1.35)	-2.05	(-4.10, -0.00)	-
	1.5時間	41	406.80	(401.04, 412.55)	-3.89	(-5.78, -1.99)	-3.80	(-5.85, -1.75)	-
	2時間	41	406.42	(401.04, 411.80)	-4.26	(-6.16, -2.37)	-3.63	(-5.68, -1.58)	-
	3時間	41	404.76	(398.92, 410.59)	-5.93	(-7.82, -4.03)	-6.13	(-8.18, -4.08)	-
	4時間	40	404.91	(399.06, 410.75)	-5.89	(-7.80, -3.98)	-5.33	(-7.39, -3.27)	-
	5.5時間	40	404.48	(399.78, 409.17)	-6.32	(-8.23, -4.41)	-3.89	(-5.95, -1.83)	-
	6時間	40	404.85	(399.99, 409.71)	-5.95	(-7.86, -4.04)	-1.35	(-3.40, 0.71)	-
	8時間	40	403.03	(398.53, 407.53)	-7.77	(-9.68, -5.86)	-0.48	(-2.54, 1.58)	-
	24時間	39	405.53	(399.87, 411.19)	-5.38	(-7.31, -3.46)	-0.58	(-2.65, 1.49)	-
モキシフロキサシン	投与前	40	408.72	(403.09, 414.35)	-	-	-	-	-
	0.5時間	40	414.85	(409.79, 419.90)	6.11	(4.19, 8.03)	7.33	(5.27, 9.39)	-
	1時間	40	420.35	(414.81, 425.89)	11.62	(9.70, 13.53)	12.81	(10.75, 14.87)	<.0001
	1.5時間	40	421.48	(415.61, 427.34)	12.74	(10.82, 14.66)	12.82	(10.76, 14.88)	-
	2時間	40	422.33	(416.40, 428.26)	13.60	(11.68, 15.51)	14.23	(12.17, 16.29)	<.0001
	3時間	40	423.47	(417.17, 429.76)	14.73	(12.81, 16.65)	14.53	(12.47, 16.59)	<.0001
	4時間	40	421.80	(415.73, 427.87)	13.07	(11.15, 14.98)	13.63	(11.57, 15.69)	<.0001
	5.5時間	40	414.67	(409.49, 419.84)	5.93	(4.01, 7.85)	8.36	(6.30, 10.42)	-
	6時間	40	413.88	(409.11, 418.64)	5.14	(3.22, 7.06)	9.74	(7.68, 11.80)	-
	8時間	40	411.31	(406.17, 416.46)	2.58	(0.66, 4.50)	9.87	(7.81, 11.93)	-
	24時間	40	408.64	(402.68, 414.60)	-0.09	(-2.01, 1.82)	4.71	(2.65, 6.77)	-

LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間
† 帰無仮説（差＝5 msec）及び対立仮説（差 ＞5 msec）に対する片側 P 値

2.7.6.2.54.5 安全性の結果

本試験で、非日本人健康被験者にグラゾプレビル1,600 mg を単回経口投与した際の忍容性は概して良好であった。器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）をそれぞれ[表 2.7.6.2.54-5]、[表 2.7.6.2.54-6]に示す。本試験では死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されなかった。全体で、被験者22例（54%）

Confidential

に合計55件の軽度又は中等度の有害事象が報告され、頻度が高かった有害事象は頭痛11例（27%）、下痢8例（20%）、悪心7例（17%）であった。投与後に発現したその他の有害事象はいずれも2例（4.9%）以下の被験者に報告された。被験者1例で投与前に有害事象が1件報告された。27件が副作用と判定され（グラゾプレビル1,600 mg 投与時に18件、モキシフロキサシン投与時に3件、プラセボ投与時に6件）、頻度が高かった副作用は下痢8例（20%）、悪心6例（15%）、頭痛4例（9.8%）であった。その他の副作用はいずれも2例（4.9%）以下の被験者に報告された。被験者1例については、同意説明文書改訂版への再署名のための来所に現れず、試験途中での中止例及び追跡不能例とみなされたが、当該被験者はその他の試験関連手順はすべて終了していた。被験者1例は、第1期でグラゾプレビル1,600 mg を投与後に有害事象のために試験を中止した。当該被験者が当時発現した一連の有害事象（失神、失神事象の発現中に生じた前額部裂傷、前額部挫傷、舌創傷）のうち最初の失神について、治験の処置に関連する、恐らく採血後の血管迷走神経反応によるものであると治験責任医師は判断した。試験中に報告された有害事象は、上気道感染1件と尿路感染1件（いずれも副作用とは判定されず、転帰不明）を除き、すべて試験終了時までに回復した。これらの被験者は予定していたすべての来所及び手順を完了したが、試験終了後の詳細情報を得るための追跡調査では連絡が取れず、転帰は不明のままである。臨床検査やバイタルサインに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.54-5 臨床症状の有害事象発現例数（%）（器官別大分類）（MK-5172-049 試験）

有害事象	グラゾプレビル 1,600 mg (N=41)		モキシフロキサシン (N=40)		プラセボ (N=40)		全体 (N=41)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	13	(31.7)	10	(25.0)	8	(20.0)	22	(53.7)
胃腸障害	9	(22.0)	2	(5.0)	3	(7.5)	13	(31.7)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
上腹部痛	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
下痢	7	(17.1)	1	(2.5)	0	(0.0)	8	(19.5)
悪心	4	(9.8)	1	(2.5)	2	(5.0)	7	(17.1)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
神経系障害	3	(7.3)	7	(17.5)	4	(10.0)	13	(31.7)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)	2	(4.9)
頭痛	3	(7.3)	6	(15.0)	3	(7.5)	11	(26.8)
失神	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
感染症および寄生虫症	2	(4.9)	3	(7.5)	0	(0.0)	5	(12.2)
毛包炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(2.4)
上気道感染	1	(2.4)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(4.9)
尿路感染	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(2.4)
ウイルス感染	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
生殖系および乳房障害	2	(4.9)	1	(2.5)	1	(2.5)	4	(9.8)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
機能性子宮出血	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
月経過多	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)	2	(4.9)
不規則月経	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.4)	0	(0.0)	2	(5.0)	3	(7.3)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
筋肉痛	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(4.9)
挫傷	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
裂傷	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
舌損傷	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)
口腔咽頭痛	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
鼻漏	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。

Confidential

表 2.7.6.2.54-6 臨床症状の副作用発現例数（%）（器官別大分類）
（MK-5172-049 試験）

副作用	グラゾプレビル 1,600 mg		モキシフロキサシン		プラセボ		全体	
	(N=41)		(N=40)		(N=40)		(N=41)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	10	(24.4)	2	(5.0)	4	(10.0)	13	(31.7)
胃腸障害	9	(22.0)	2	(5.0)	2	(5.0)	12	(29.3)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
上腹部痛	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
下痢	7	(17.1)	1	(2.5)	0	(0.0)	8	(19.5)
悪心	4	(9.8)	1	(2.5)	1	(2.5)	6	(14.6)
神経系障害	3	(7.3)	1	(2.5)	3	(7.5)	6	(14.6)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.5)	2	(4.9)
頭痛	3	(7.3)	0	(0.0)	2	(5.0)	4	(9.8)
失神	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(4.9)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(2.4)
筋肉痛	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
鼻漏	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。								

2.7.6.2.54.6　結論

1) グラゾプレビル1,600 mg を単回投与した際、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった。
2) モキシフロキサシン投与はプラセボと比べて QTc 間隔を5 msec 超延長し、本試験での QTc 間隔の分析感度が適切であることが示された。
3) グラゾプレビル1,600 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.55　非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの thorough QT/QTc 試験（MK-8742-015試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.4.1.2: 8742P015]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.55.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたエルバスビルの QTc 間隔への影響を評価する単回投与試験／MK-8742-015

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]
（米国）

治験期間

2013年10月15日～2014年2月6日

開発の相

第 I 相

投与期間

パート1では、エルバスビル200、400及び800 mg 又はプラセボを単回経口投与した。

パート2では、エルバスビル700 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン400 mg を単回経口投与した。

目的

【主要目的】

パート1：

臨床用量のエルバスビルで推定される C_{max} の少なくとも5倍を超え、かつ安全で忍容性が良好なエルバスビル PMF 製剤の用量を特定する。

パート2：

高用量のエルバスビルが QTc 間隔へ及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1：

非日本人健康被験者に高用量のエルバスビルを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：

Confidential

陽性対照としてモキシフロキサシンを用い、本試験での QTc 間隔の分析感度を評価する。

【探索的目的】

1) PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、T 波の形態、U 波の有無及び外れ値評価を含め、その他の ECG パラメータの変化を記録する。
2) パート1及びパート2でエルバスビルを単回投与した際の薬物動態（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び T_{max} 等）を評価する。

仮説／推定

【主要仮説】

パート1（推定）：

エルバスビル PMF 製剤200 、400 及び800 mg を投与した際の C_{max} を推定する。

パート2：

高用量のエルバスビル単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない。すなわち、QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（エルバスビループラセボ）が10 msec 未満である。

【副次仮説】

パート2：

モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔が延長する。すなわち、1つ以上の測定時点で QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）が5 msec を超える。

試験デザイン

パート1：

本試験のパート1は、非日本人健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3期（第1～3期）、投与順序固定、用量漸増単回投与試験である。パート1は、パート2で用いる高用量のエルバスビルの投与量を決定するためにデザインされた。被験者8例にエルバスビル（6例）又はプラセボ（2例）を投与した。第1期と第2期の間には少なくとも7日間、第2期と第3期の間には14～21日間の休薬期間を設けた。

パート2：

本試験のパート2は、非日本人健康被験者を対象とした無作為化、3期、6投与順序、クロスオーバー試験である。被験者42例に、クロスオーバーデザインによりエルバスビル、プラセボ又はモキシフロキサシンを無作為に投与した。各投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。エルバスビルは、プラセボ対照、二重盲検下で投与し、陽性対照としてモキシフロキサシンは、非盲検下で投与した。

Confidential

用法・用量／製剤番号

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.55-1]に示す。

表 2.7.6.2.55-1 治験薬の内容（MK-8742-015 試験）

治験薬	力価	製剤番号	剤形
エルバスビル	50 mg	[redacted]	錠剤
モキシフロキサシン	400 mg	該当せず	錠剤
エルバスビルのプラセボ	該当せず	[redacted]	錠剤

診断／選択基準

BMI が18.5 kg/m^{2}以上32.0 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の非日本人健康男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

本試験のパート1及びパート2でエルバスビルを単回投与した際の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、T_{max} 及び $C_{24\ hr}$

【薬力学】

パート2では、QTc 間隔の測定値及び QTc 間隔のベースラインからの変化量、つまり、QTcF 間隔の測定値及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量を評価した。PR 間隔、RR 間隔、心拍数及び QRS 間隔又は時間を含むその他の注目すべき ECG パラメータを記録し、QTcF 間隔に適用したものと同様のモデルを用いて要約した。T 波の形態及び U 波の有無についても確認した。

【安全性】

安全性及び忍容性は、バイタルサイン、病歴、身体所見、ECG 及び臨床検査による安全性評価（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）など規定した時点での臨床評価により評価した。有害事象は治験期間を通じてモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1：薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$）の値を自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。対数変換後の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び $C_{24\ hr}$ の最小二乗平均とその90%信頼区間を、平均二乗誤差及び t 分布を用いてモデルから算出した。対数尺度上の算術平均と信頼限界を逆変換し、処置ごとの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{24\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均と90%信頼区間を算出した。

探索的解析として、パート1及びパート2におけるエルバスビルの薬物動態パラメータの個々の

Confidential

値と要約統計量を処置ごとに示した。

【薬力学】

パート2：3期クロスオーバーデザインに適した反復測定データに対する混合効果モデルを用いて、QTcF 間隔のベースラインからの変化量を解析した。モデルには、投与期、処置、時間、処置と時間の交互作用を固定効果として含め、heterogenous compound symmetry の共分散構造を仮定した。すなわち、被験者を変量効果として、投与期に関する被験者内の相関をモデル化し、被験者と投与期の交互作用を反復測定の単位として、残差について compound symmetry を仮定し、投与期内での時点に関する被験者内の相関をモデル化した。持越し効果について確認したが、α=0.10で統計学的に有意でなかったため、最終的なモデルには考慮しなかった。その他の解析はいずれも α=0.05で検定した。「高用量のエルバスビル単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない」という主要仮説を検討するため、QTcF 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（エルバスビループラセボ）と両側90%信頼区間（片側95%信頼区間の上限を用いて評価することに相当）を規定した各時点で算出した。これらの信頼区間の算出には上記のモデルからの適切な誤差項及び t 分布を用いた。90%信頼区間の上限がいずれも10 msec 未満である場合に、「高用量のエルバスビル単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない」という仮説が支持されるものとした。ただし、90%信頼区間の上限がひとつでも10 msec を超えれば、主要仮説を支持するための十分な根拠がないと判断することとした。

副次仮説を検討するために、投与後1、2、3及び4時間の各時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシンとプラセボ間の平均値の差を5 msec と比較した検定の P 値を、上記のモデルに基づき算出した。仮説検定においては Hochberg による step-up 法を用いて α=0.05に保った。得られた P 値を昇順に P(4) ≤ P(3) ≤ P(2) ≤ P(1)とランク付けし、P 値の最大値 P(1)が α=0.05以下であれば、そこで解析を終了し、副次仮説は支持されるものとした。P 値の最大値 P(1)が α=0.05を超える場合、次に大きな P 値である P(2)を α/2=0.025と比較した。P(2)が0.025以下であれば、そこで解析を終了し、副次仮説は支持されるものとした。各段階において P(i)値を α=0.05/i と比較する検定を、仮説が支持されるか、すべての P 値の評価が終了するまで繰り返すこととした。少なくとも1つの i で P(i)が α=0.05/i 以下となれば、「モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔が延長する」という仮説は支持されるものとした。各測定時点における処置間の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）の90%信頼区間も算出した。

カテゴリー解析：

QTcF 間隔の値が≤450、>450、>480及び>500 msec の範囲に入る頻度を、処置及び測定時点ごとに示した。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が<30、≥30及び≥60 msec の範囲に入る頻度についても、処置及び測定時点ごとに示した。

その他の解析：

Confidential

処置及び測定時点ごとの QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値と95%信頼区間を、上述の線形混合効果モデルに基づいて算出した。処置及び測定時点ごとの QTcF 間隔の平均値と95%信頼区間も算出した。その他の注目すべき ECG パラメータ（PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔等）は、QTcF 間隔に適用したものと同様のモデルを用いて要約した。T 波の形態及び U 波の有無についても要約した。

QT 補正法：
プラセボ及び投与前のデータを用いて、Fridericia 法による補正の妥当性を QTcF 間隔と RR 間隔に対する単回帰直線により視覚的に評価した。

【安全性】
試験を通して有害事象を収集した。本試験中、身体検査、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（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）及び ECG を規定の時点で評価した。

2.7.6.2.55.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.55-2]に示す。

表 2.7.6.2.55-2 被験者の内訳及び背景（MK-8742-015 試験）

	パート1	パート2
組入数：合計	11	42
男性（年齢の範囲）	2（42～48歳）	29（19～53歳）
女性（年齢の範囲）	9（19～40歳）	13（20～50歳）
完了	8	36
中止：合計	3	6
有害事象（臨床症状）	2†	0
有害事象（臨床検査値）	0	0
その他	1‡	6§

† 被験者2例は有害事象によって中止した。
‡ 被験者1例は追跡不能となった。
§ 被験者2例は治験実施計画書の逸脱によって試験を中止した。被験者1例は同意を撤回し、被験者3例は試験スケジュール及び手順を遵守できなかったことから中止した。

2.7.6.2.55.3　薬物動態の結果

パート1において、非日本人健康被験者にエルバスビル200、400及び800 mg を空腹時に単回経口投与した際のエルバスビルの血漿中薬物動態の統計的比較を[表 2.7.6.2.55-3]に示す。

エルバスビル200、400及び800 mg を単回経口投与した際の C_{max} の幾何平均（90%信頼区間）は、

Confidential

それぞれ265（210, 334）、423（336, 532）及び654（519, 824）nM であった。800 mg 投与時の C_{max} の幾何平均は、臨床用量である50 mg を投与した際の C_{max} の幾何平均（104 nM）の5倍を超えていた。全用量を通して T_{max} の中央値は約4.0時間（範囲：2.0～6.0時間）であった。

パート2で用いた700 mg 投与で得られた C_{max} の幾何平均（幾何変動係数%）は567 nM（38.5%）で、臨床用量での C_{max} の5倍を超えていた。T_{max} の中央値は4.1時間（範囲：3.0～8.0時間）であった。

表 2.7.6.2.55-3 非日本人健康被験者にエルバスビル 200、400 及び 800 mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態パラメータの統計的比較（パート 1、MK-8742-015 試験）

薬物動態パラメータ	投与群	N	GM	90%CI
C_{max} (nM)	エルバスビル200 mg	6	265	(210, 334)
	エルバスビル400 mg	6	423	(336, 532)
	エルバスビル800 mg	6	654	(519, 824)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (nM·hr)	エルバスビル200 mg	6	3120	(2530, 3850)
	エルバスビル400 mg	6	5300	(4300, 6530)
	エルバスビル800 mg	6	8130	(6600, 10000)
$C_{24\ hr}$ (nM)	エルバスビル200 mg	6	84.6	(67.6, 106)
	エルバスビル400 mg	6	149	(119, 187)
	エルバスビル800 mg	6	239	(191, 300)

GM：幾何平均、CI：信頼区間
処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いた。薬物動態パラメータの自然対数変換値を従属変数とした。最小二乗平均を逆変換し元の尺度で示した。

2.7.6.2.55.4　薬力学の結果

パート2において、非日本人健康被験者にエルバスビル700 mg、モキシフロキサシン400 mg 又はプラセボを単回投与した際の QTcF 間隔（msec）のベースラインからの変化量及び変化量のプラセボとの差の統計的比較を[表 2.7.6.2.55-4]に示す。

以下に示す結果はすべて QTcF 間隔から得られたものである。本試験では、Fridericia 法による心拍数の補正が適切であることが確認された。エルバスビル700 mg を単回投与した際の QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値をプラセボと比較した主要解析において、90%信頼区間の上限はいずれの測定時点でも10 msec を超えず、「高用量のエルバスビル単回投与による臨床的に有意な QTc 間隔の延長はない」という主要仮説は支持された。平均値の差（エルバスビループラセボ）の最大値（90%信頼区間）は、投与後1.5時間で得られた0.856（-1.06, 2.78）msec であった。P 値が示唆するように、ベースラインからの変化量のモキシフロキサシンとプラセボ間の平均値の差は、投与後1～4時間のいずれの時点でも5 msec を有意に上回り、「モキシフロキサシンの投与により QTc 間隔が延長する。すなわち、1つ以上の測定時点で QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）が5 msec を超える」という仮説は支持され、本試験の分析感度が適切であることが示された。変化量の平均値の差（モキシフロキ

Confidential

サシンープラセボ）の最大値は投与後3時間で得られ、平均値（90%信頼区間）は8.60（6.67, 10.5） msec であった。

QTcF 間隔の平均値が450 msec を超えた被験者はおらず、全被験者において、すべての処置及び測定時点で QTcF 間隔のベースラインからの変化量は30 msec 以下であった。プラセボ投与の1つ前の投与期にエルバスビルを投与された被験者14例で、プラセボ投与期間中に測定可能な血漿中エルバスビル濃度が確認された。このため、上記被験者のデータを除外した感度解析を実施し、薬物濃度の存在がプラセボとの主要及び副次比較に何らかの影響を及ぼすかどうかを確認した。その結果、すべてのデータで解析した場合と類似していた。さらに、QTcF 間隔のベースラインからの変化量の主要評価に用いたモデルに含まれた持越し効果の検定では、α=0.10で統計学的有意差は認められなかった。これは、プラセボを投与した被験者でのエルバスビルの薬物動態の持越し効果は薬力学的に有意ではないことを示す十分な根拠と考えられた。

Confidential

表 2.7.6.2.55-4 非日本人健康被験者にエルバスビル 700 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回投与した際の QTcF 間隔（msec）のベースラインからの変化量及び変化量のプラセボとの差の統計的比較（投与群及び測定時点別）（パート 2、MK-8742-015 試験）

		QTcF 間隔(msec)			ベースラインからの変化量(msec)		プラセボとの差(msec)	
投与群	時点	N	LS Mean	95% CI	LS Mean	95% CI	LS Mean の差	90% CI
プラセボ	0.5時間	38	403	(398, 408)	-2.22	(-3.97, -0.489)	-	-
	1時間	38	403	(397, 408)	-2.22	(-3.97, -0.489)	-	-
	1.5時間	38	402	(397, 407)	-2.78	(-4.52, -1.04)	-	-
	2時間	38	403	(398, 408)	-1.75	(-3.49, -0.0155)	-	-
	3時間	38	404	(399, 409)	-0.992	(-2.73, 0.748)	-	-
	4時間	38	405	(400, 410)	-0.150	(-1.89, 1.59)	-	-
	6時間	37	394	(389, 399)	-10.6	(-12.4, -8.90)	-	-
	8時間	38	397	(392, 402)	-7.38	(-9.12, -5.64)	-	-
	12時間	38	398	(393, 403)	-6.51	(-8.25, -4.77)	-	-
	16時間	38	404	(399, 409)	-0.387	(-2.12, 1.35)	-	-
	24時間	38	401	(396, 406)	-3.38	(-5.12, -1.64)	-	-
エルバスビル 700 mg	0.5時間	39	402	(397, 407)	-2.69	(-4.41, -0.976)	-0.465	(-2.38, 1.45)
	1時間	39	403	(398, 408)	-1.43	(-3.15, 0.280)	0.791	(-1.12, 2.71)
	1.5時間	39	403	(398, 408)	-1.92	(-3.64, -0.207)	0.856	(-1.06, 2.78)
	2時間	39	403	(398, 408)	-1.74	(-3.46, -0.0275)	0.00930	(-1.91, 1.93)
	3時間	39	404	(399, 409)	-1.00	(-2.72, 0.716)	-0.0103	(-1.93, 1.91)
	4時間	39	404	(399, 409)	-0.336	(-2.05, 1.38)	-0.185	(-2.10, 1.73)
	6時間	39	394	(389, 399)	-10.8	(-12.5, -9.13)	-0.183	(-2.11, 1.75)
	8時間	39	397	(392, 402)	-7.90	(-9.61, -6.18)	-0.513	(-2.43, 1.41)
	12時間	39	398	(393, 403)	-6.92	(-8.64, -5.20)	-0.407	(-2.32, 1.51)
	16時間	39	404	(399, 409)	-0.874	(-2.59, 0.844)	-0.487	(-2.40, 1.43)
	24時間	39	402	(397, 407)	-2.97	(-4.69, -1.25)	0.410	(-1.50, 2.33)
モキシフロキサシン 400 mg	0.5時間	38	406	(401, 411)	-0.0220	(-1.76, 1.72)	2.21	(0.273, 4.14)
	1時間	38	413	(407, 418)	6.35	(4.60, 8.09)	8.58	(6.64, 10.5)
	1.5時間	38	411	(406, 416)	4.74	(3.00, 6.48)	7.52	(5.59, 9.46)
	2時間	38	413	(408, 418)	6.82	(5.08, 8.56)	8.58	(6.64, 10.5)
	3時間	38	414	(409, 419)	7.61	(5.87, 9.35)	8.60	(6.67, 10.5)
	4時間	38	414	(409, 419)	7.85	(6.10, 9.59)	8.00	(6.06, 9.93)
	6時間	38	403	(398, 408)	-3.33	(-5.08, -1.59)	7.33	(5.38, 9.27)
	8時間	38	405	(400, 410)	-1.31	(-3.05, 0.431)	6.08	(4.14, 8.01)
	12時間	38	404	(399, 409)	-2.39	(-4.13, -0.648)	4.13	(2.19, 6.06)
	16時間	38	409	(404, 414)	2.87	(1.13, 4.61)	3.26	(1.33, 5.19)
	24時間	37	406	(401, 411)	-0.0287	(-1.78, 1.73)	3.36	(1.41, 5.30)

LS Mean：最小二乗平均、CI：信頼区間

2.7.6.2.55.5　安全性の結果

パート1の被験者11例中9例に治験薬の投与が行われ、8例が治験実施計画書とおりに試験を終了した。器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）をそれぞれ[表 2.7.6.2.55-5]、[表 2.7.6.2.55-7]に示す。パート1の試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象、臨床検査値の有害事象及び妊娠は報告されなかった。被験者2例は軽度の非重篤な有害

Confidential

事象が発現したため、治験薬の投与を開始する前に試験を中止した。1例は追跡調査不能となり試験を中止した。エルバスビル200、400及び800 mg を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。有害事象による中止例が2例報告されたが、これらの有害事象は治験薬の投与前に発現した。

エルバスビル800 mg 投与後の被験者5例（83.3%）に合計12件、エルバスビル400 mg 投与後の1例（16.7%）に2件、エルバスビル200 mg 投与後の1例（16.7%）に1件の有害事象が報告されたが、いずれも軽度であった。400 mg 投与後（悪心及び頭痛）及び800 mg 投与後（腹部不快感、下痢、悪心、嘔吐、頭痛及びそう痒症）に報告された有害事象はいずれも副作用と判定された。プラセボを投与された被験者に有害事象は報告されなかった。頻度が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害で、エルバスビル800 mg 投与後の4例（66.7%）及び400 mg 投与後の1例（16.7%）に報告された。悪心は、胃腸障害の中で最も多く報告された有害事象で、胃腸障害を発現した全被験者にみられた。頻度が高かった有害事象（2例以上の被験者で報告）は、悪心4例、頭痛4例及び嘔吐2例であった。すべての有害事象は一過性であった。

パート2の被験者42例は全例が治験薬の投与を受け、36例が治験実施計画書とおりに試験を終了した。器官別大分類ごとの臨床症状の有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）をそれぞれ[表 2.7.6.2.55-6]、[表 2.7.6.2.55-8]に示す。パート2の試験中に、死亡、重篤な有害事象、注目すべき事象、臨床検査値の有害事象又は妊娠は報告されなかった。中止例は6例で、1例は被験者の同意撤回により中止し、2例は治験実施計画書の逸脱、3例は試験スケジュールや手順の遵守が不可能であったことから試験を中止した。モキシフロキサシン400 mg 及びエルバスビル700 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。安全性の懸念による中止例もなく、すべての有害事象は一過性であった。

エルバスビル700 mg 投与後の8例（20.5%）に合計10件、プラセボ投与後の6例（14.6%）に8件、モキシフロキサシン400 mg 投与後の3例（7.9%）に4件の有害事象が報告された。ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係はなしと考えられ、副作用と判定されたのは悪心2件、嘔吐1件、浮動性めまい1件、頭痛3件であった。ほとんどの有害事象が軽度で、プラセボ投与後の4件、モキシフロキサシン400 mg 投与後の1件は中等度と判断された。重度の有害事象は報告されなかった。最も頻度が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害で、エルバスビル700 mg 投与後の2例（5.1%）、モキシフロキサシン400 mg 投与後の1例（2.6%）、プラセボ投与後の1例（2.4%）に報告された。頻度が高かった有害事象（2例以上の被験者で報告）は、頭痛3例、月経困難症2例、悪心2例及び嘔吐2例であった。

臨床検査やバイタルサインに治験薬投与との関連が示唆される臨床的に意味のある変動はみられなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.55-5 臨床症状の有害事象発現例数（%）（器官別大分類）（パート 1、MK-8742-015 試験）

有害事象	プラセボ (N=6)		エルバスビル 200 mg (N=6)		エルバスビル 400 mg (N=6)		エルバスビル 800 mg (N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)	5	(83.3)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	4	(66.7)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	4	(66.7)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(50.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。								

表 2.7.6.2.55-6 臨床症状の有害事象発現例数（%）（器官別大分類）（パート 2、MK-8742-015 試験）

有害事象	エルバスビル 700 mg (N=39)		モキシフロキサシン (N=38)		プラセボ (N=41)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	8	(20.5)	3	(7.9)	6	(14.6)
胃腸障害	2	(5.1)	1	(2.6)	1	(2.4)
腹痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)
嘔吐	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.6)	2	(5.3)	0	(0.0)
適用部位そう痒感	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)
注射部位血腫	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.4)
体部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
上気道感染	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
神経系障害	1	(2.6)	0	(0.0)	3	(7.3)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.9)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
生殖系および乳房障害	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)
月経困難症	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.4)
接触性皮膚炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。						

Confidential

表 2.7.6.2.55-7 臨床症状の副作用発現例数（%）（器官別大分類）
（パート 1、MK-8742-015 試験）

副作用	プラセボ		エルバスビル 200 mg		エルバスビル 400 mg		エルバスビル 800 mg	
	(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	5	(83.3)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	4	(66.7)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	4	(66.7)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(50.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	3	(50.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。								

表 2.7.6.2.55-8 臨床症状の副作用発現例数（%）（器官別大分類）
（パート 2、MK-8742-015 試験）

副作用	エルバスビル700 mg		モキシフロキサシン		プラセボ	
	(N=39)		(N=38)		(N=41)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	2	(5.1)	1	(2.6)	2	(4.9)
胃腸障害	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)
悪心	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)
嘔吐	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.9)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(4.9)
同一被験者が2件以上の副作用を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。						

2.7.6.2.55.6　結論

1) エルバスビル PMF 製剤700 mg を単回投与した際の C_{max} は、エルバスビル50 mg（臨床用量）の FFP 製剤を投与した際に得られた C_{max} の5倍以上であった。
2) エルバスビル700 mg を単回投与した際、臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった。QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（エルバスビループラセボ）は、いずれの測定時点でも10 msec 未満であった。
3) モキシフロキサシン400 mg を単回投与した際、QTc 間隔の延長が認められた。QTc 間隔のベースラインからの変化量の真の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）は投与後4時間にわたって5 msec を超えており、本試験の分析感度が適切であることが示された。
4) 本試験中、モキシフロキサシン400 mg 並びにエルバスビル200、400、700及び800 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　日本人のC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-058試験）［評価資料］

本試験は2つのパート（パート1及び2）から成り、パート2の経過観察期は継続中である。

本項では、パート1は最終データ（経過観察期24週時点）を示す。パート2の有効性は、実薬群及び肝硬変群は経過観察期12週まで、プラセボ先行群は経過観察期4週までの中間データを示す。また、パート2の安全性は、すべての投与群の経過観察期4週までのデータを示す。

治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 5172P058]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人C型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビル併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価するための第Ⅱ相ランダム化試験及び日本人C型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビル及びエルバスビル併用投与の安全性、忍容性及び有効性を評価するための第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照試験／MK-5172-058

実施医療機関（括弧内は施設数）

パート1：本邦における多施設共同試験（19施設）

パート2：本邦における多施設共同試験（50施設）

公表文献

なし

治験期間

2014年8月4日（最初の患者の最初の来院日）～2016年5月16日（最終患者の最終来院日）

開発の相

パート1：第Ⅱ相

パート2：第Ⅲ相

投与期間

パート1：

非肝硬変患者に、グラゾプレビル（50 mg又は100 mg）とエルバスビル（50 mg）を12週間併用投与した。

パート2：

実薬群では、非肝硬変患者にパート1で選択した用量（100 mg）のグラゾプレビルとエルバ

Confidential

スビル（50 mg）を12週間併用投与した。
プラセボ先行群では、非肝硬変患者にプラセボを12週間投与し、4週間の経過観察期の後、さらにパート1で選択した用量（100 mg）のグラゾプレビルとエルバスビル（50 mg）を12週間併用投与した。
肝硬変群では、パート1で選択した用量（100 mg）のグラゾプレビルとエルバスビル（50 mg）をC型代償性肝硬変患者に12週間併用投与した。

目的

【主要目的】

非肝硬変で、genotype（GT）1かつ高ウイルス量［5.0 Log IU/mL（10^5 IU/mL）以上］のC型慢性肝炎患者を対象として、以下の主要目的を設定する。

パート1：

1) グラゾプレビル50 mg又は100 mgとエルバスビル50 mgを12週間併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

パート2：

1) パート1で選択した用量のグラゾプレビルとエルバスビル50 mgを12週間併用投与した際の投与終了後12週時点のC型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained Viral Response 12：SVR_{12}）率を指標として有効性を評価する。本試験でのHCV RNA持続陰性化とは、HCV RNAを検出せず（Target not detected：TND）と定義する。

仮説：グラゾプレビルとエルバスビルを未治療患者に併用投与した際のSVR_{12}率が75%を超える（実薬群を対象に検証する）。

2) パート1で選択した用量のグラゾプレビルとエルバスビル50 mgを12週間併用投与した際の安全性と忍容性を評価する。

【副次目的】

非肝硬変で、GT1かつ高ウイルス量［5.0 Log IU/mL（10^5 IU/mL）以上］のC型慢性肝炎患者を対象として、以下の副次目的を設定する。

パート1及び2：

1) TNDで定義されたHCV RNA持続陰性化率を指標として、グラゾプレビル50 mg又は100 mgとエルバスビル50 mgを12週間併用投与した際の有効性を、以下の時点で集計して評価する。
   - 治療期2週時点（Very early rapid viral response：Very early RVR）
   - 治療期4週時点（Rapid viral response：RVR）

Confidential

- 投与終了時点（TND at End of treatment：TND at EOT）
- 投与終了後4週時点（SVR_4）
- 投与終了後12週時点［SVR_{12}（パート1のみ）］
- 投与終了後24週時点（SVR_{24}）

2) HCV RNA が TND 又は検出かつ15 IU/mL（定量下限）未満［Target Detected but unquantifiable：TD（u）］に達した患者の割合を指標として、グラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

パート1及び2：

1) グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態を評価する。
2) グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。

パート2：

1) 肝硬変患者にグラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

パート1：

パート1は、C 型慢性肝炎患者を対象に、2用量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ランダム化、多施設共同、二重盲検試験である。すべての患者が経過観察期4週に達した時点で盲検を解除した。

本パートでは、非肝硬変の C 型慢性肝炎 GT1患者計60例を対象とした。60例の患者は年齢で層別し、1：1の比で以下の2群に割り付けた。

- 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50 mg とプラセボ（盲検下）、及びエルバスビル50 mg（非盲検下）を1日1回12週間経口で併用投与
- 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（盲検下）及びエルバスビル50 mg（非盲検下）を1日1回12週間経口で併用投与

60例のうち、少なくとも20例をインテンシブ（集中的検体採取）薬物動態サンプリングコホート（インテンシブ PK コホート）とし、残りの約40例をスパース（治療期の規定来院時の投与前のみ採取）薬物動態サンプリングコホート（スパース PK コホート）とした。インテンシブ PK コホートの20例は各群に10例ずつ組み入れた。

パート1では、組み入れたすべての患者が経過観察期4週の来院に達した後に、パート1のデータ

Confidential

ベースを固定し、盲検解除を行った。パート2の用量は、パート1に組み入れられたすべての患者の経過観察期4週までの安全性及び有効性（SVR_4率）の結果に基づいて選択し、外部の独立安全性評価委員会の意見を参考に治験依頼者が決定した。

パート2：

パート2は、C 型慢性肝炎患者を対象に、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エルバスビル50 mg を併用投与した際の安全性及び有効性を評価するプラセボ対照、ランダム化、多施設共同、二重盲検試験である。

本パートでは約270例を以下の3つの投与群に組み入れた。このうち、240例は非肝硬変の C 型慢性肝炎 GT1患者、30例は C 型代償性肝硬変 GT1患者とした。

非肝硬変の C 型慢性肝炎 GT1患者240例は、年齢と前治療反応性で層別し3 : 1の比で実薬群（割付け後に実薬を投与される群）又はプラセボ先行群（割付け後にプラセボを1日1回12週間投与され、その後に実薬を投与される群）に割り付けた。この240例にパート1で選択した用量のグラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与した。

C 型代償性肝硬変 GT1患者の30例にも、パート1で選択した用量のグラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル50 mg を、非盲検下で1日1回12週間併用投与した。

- 実薬群（非肝硬変の C 型慢性肝炎患者）：グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間経口で併用投与（盲検下）
- プラセボ先行群（非肝硬変の C 型慢性肝炎患者）：プラセボを1日1回12週間経口で投与後（盲検下）、4週間の経過観察期の後、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間経口で併用投与（非盲検下）
- 肝硬変群（C 型代償性肝硬変患者）：グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間経口で併用投与（非盲検下）

また、非肝硬変の C 型慢性肝炎患者240例（実薬群 + プラセボ先行群）には以下の例数の患者を含めることを予定した。ただし、未治療例以外の対象患者（再燃例、無効例及び不耐容例）については、C 型慢性肝炎治療環境の著しい変化による実際の患者分布を考慮し、目標症例数に満たないサブポピュレーションが生じても、組入れ時の実際の患者分布（患者背景）を反映していると考えられれば、そのまま試験を進めることとした。

1) 未治療[†]：少なくとも140例
2) インターフェロン（Interferon : IFN）を含む治療（IFN のみ、ペグインターフェロンのみ、IFN とリバビリンの併用、ペグインターフェロンとリバビリン併用のいずれか）に不耐容[‡]：少なくとも20例
3) IFN を含む治療に再燃[§]：少なくとも20例
4) IFN を含む治療に無効[‖]：少なくとも20例

Confidential

† 抗 HCV 治療［IFN を含む治療又は直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals : DAA）を含む治療］の経験がない患者
‡ IFN を含む治療に対して有害事象により不耐容であった患者
§ IFN を含む治療で、HCV RNA 量が一旦 TND となった後、再び検出された患者
‖ IFN を含む治療中に HCV RNA 量が一度も TND とならなかった患者

Confidential

試験デザインを[図 2.7.6.3.1-1]及び[図 2.7.6.3.1-2]に示す。

FU: Follow-up（経過観察）
RVR: Rapid viral response（治療開始後4週で血清中HCV RNA 陰性化）
EoT: End of treatment（治療終了時で血清中HCV RNA 陰性化）
SVR_{12}: Sustained viral response 12（治療終了時12週で血清中HCV RNA 陰性化）
インテンシブPKコホート：各群10例以上
スパースPKコホート：インテンシブPKコホートに入らなかったすべての患者

MK-5172 50 mg 群：グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群
MK-5172 100 mg 群：グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群
MK-5172：グラゾプレビル
MK-8742：エルバスビル

図 2.7.6.3.1-1　　試験デザイン（MK-5172-058 試験パート 1）

MK-5172：パート1で選択した用量（50 mg or 100 mg）1日1回
MK-8742：50 mg 1日1回

インテンシブPK採取：肝硬変群の5例以上
スパースPK採取：インテンシブPK採取をしないすべての患者

図 2.7.6.3.1-2　　試験デザイン（MK-5172-058 試験パート 2）

Confidential

用法・用量／ロット番号

治験薬の内容を、パートごとに[表 2.7.6.3.1-1]及び[表 2.7.6.3.1-2]に示す。

表 2.7.6.3.1-1 治験薬の内容、パート 1（MK-5172-058 試験）

治験薬	ロット番号
OCT MK-5172 ([redacted]) 50 mg ([redacted])	[redacted]
OCT MK-5172 50 mg Placebo (Modified Capsule)	[redacted]
FCT MK-8742 ([redacted]) 50 mg (HPMC SDD [redacted], Oval, [redacted])	[redacted]

OCT（経口錠）、FCT（フィルムコーティング錠）
データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 9-3

表 2.7.6.3.1-2 治験薬の内容、パート 2（MK-5172-058 試験）

治験薬	ロット番号
FCT MK-8742 ([redacted]) 50mg (HPMC SDD [redacted], Oval, [redacted])	[redacted]
FCT MK-8742 50 mg Placebo (Oval, [redacted])	[redacted]
OCT MK-5172 ([redacted]) 50 mg ([redacted])	[redacted]
OCT MK-5172 50 mg Placebo (Modified Capsule)	[redacted]

OCT（経口錠）、FCT（フィルムコーティング錠）
データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 9-4

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に20歳以上80歳以下の患者
2) スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^5 IU/mL 以上の患者
3) 以下のいずれかの項目を満たす GT1の C 型慢性肝炎の日本人患者（遺伝子型が未確定又は混合型ではない）：
   - 少なくともスクリーニングの6ヵ月前の時点に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出されている患者
   - スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染と一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者
4) 以下に示す肝疾患ステージの評価を受けた患者

   非肝硬変患者（パート1のグラゾプレビル50 mg 群とグラゾプレビル100 mg 群、及びパート2の実薬群とプラセボ先行群）：

   以下のいずれかにより肝硬変でないと診断された患者
   - 治験薬投与開始前24ヵ月以内に実施された肝生検において肝硬変が認められない（F0～F3：肝線維化のステージ0～3）

Confidential

- 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」の計算結果が負（<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

  † 同日に採取した検体の測定結果を用いて計算する。
  注：判別式による適格性判断後に肝生検を実施した場合は治験薬投与開始前に結果を確認し、F4の場合は非肝硬変患者としての組入れはできない。

- 治験薬投与開始前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 以下である。

  注：肝生検と「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する。なお、フィブロスキャンを有する施設では可能な限り、フィブロスキャンによる測定を実施する。

肝硬変患者（パート2の肝硬変群）：
以下のいずれかにより肝硬変と診断された患者

- 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。
- 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

  ‡ 同日に採取した検体の測定結果を用いて計算する。
  注：判別式による適格性判断後に肝生検を実施した場合は治験薬投与開始前に結果を確認し、F0～F3の場合は肝硬変患者としての組入れはできない。

- 治験薬投与開始前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。

  注：肝生検と「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する。なお、フィブロスキャンを有する施設では可能な限り、フィブロスキャンによる測定を実施する。

5) 以下のいずれかに該当する患者：
- 未治療：抗 HCV 治療［IFN を含む治療、IFN を含み 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な患者†を含む）
- 不耐容：IFN を含む治療に不耐容であった患者
- 再燃　：IFN を含む治療に忍容であったが、以下に定義される治療非奏効の患者

  再燃　　：直近の IFN を含む治療で、投与終了時の HCV RNA 量は TND であったが、経過観察期に再び検出

  ブレークスルー：直近の IFN を含む治療で HCV RNA 量が一旦 TND になった後、治

Confidential

療期中に再び検出

- 無効　：IFN を含む治療に忍容であったが、以下に定義される治療非奏効の患者

部分反応例：直近の IFN を含む治療で、HCV RNA 量が一度も TND 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

無反応例　：直近の IFN を含む治療で、HCV RNA 量が一度も TND 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

† IFN を含む治療に不適格とは、抗 HCV 治療が未経験であり、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。

- 自己免疫疾患（例として示すが、これらに限定されない）：皮膚筋炎、免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病、炎症性大腸炎、間質性肺疾患、間質性腎炎、多発（性）筋炎、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス等
- コントロール不良な甲状腺機能異常：甲状腺機能亢進症［TSH が基準値上限（ULN）の2倍以上10倍以下］、又は甲状腺機能低下症［TSH が0.1 μIU/mL を超え、基準値下限（LLN）未満である］
- 重篤な精神疾患で入院又は一定期間の身体障害を伴うもの、もしくは、精神病、統合失調症、双極性障害、中等度のうつ病、統合失調性感情障害、自殺念慮又は自殺企図の既往がある。
- 発作性障害（けいれん等）
- 網膜疾患
- コントロール不良な糖尿病（HbA1c が6.1%を超え10%以下）

6) 妊娠する可能性のない患者（男性又は女性）。または妊娠する可能性のある女性患者のうち、治療期及び治験薬最終投与後14日間は性交渉を持たない又は適切な避妊法を用いることに同意した患者。

- 妊娠する可能性のない女性患者は、以下のいずれかである：（1）閉経後（45歳以上の女性で少なくとも12ヵ月間生理がないと定義する）、（2）スクリーニングの少なくとも6週間前に子宮摘出又は両側卵巣摘出術、両側卵管切除術、若しくは、両側卵管結紮・閉鎖を行った、又は（3）先天性又は後天性の妊娠ができない状態を有する。
- 適切な避妊法とは、子宮内避妊器具、パートナーの精管切除術のいずれか、または以下に記載する避妊法のうち2種類を併用する場合である。
  - a) 殺精子剤付きペッサリー（「子宮頸管キャップ･殺精子剤」との併用は不可）
  - b) 子宮頸管キャップ･殺精子剤
  - c) 男性用コンドーム又は女性用コンドーム（併用不可）
  - d) ホルモン避妊薬［例：経口避妊薬（エストロゲン／プロゲステロン剤又はプロゲステロン単剤）、経皮貼布避妊薬、膣内リング、注射用避妊薬］

Confidential

評価基準

【有効性】

1)　主要評価項目（パート2）

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の TND で定義された HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合

2)　副次評価項目（パート1及び2）

下記の各時点における TND で定義された HCV RNA 陰性化率、又は TND 又は TD（u）に達した患者の割合

(1)　治療期2週時点
(2)　治療期4週時点
(3)　投与終了時点
(4)　投与終了後4週時点
(5)　投与終了後12週時点（主要目的のパート2の SVR_{12}率を除く）
(6)　投与終了後24週時点

3)　探索的評価項目

(1)　グラゾプレビル及びエルバスビル治療後（実薬群及びプラセボ先行群の併合）の治療期2週時点、治療期4週時点、投与終了時点、投与終了後4週時点、投与終了後12週時点及び投与終了後24週時点における TND で定義した HCV RNA 陰性化率、並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合。なお、本評価項目の結果は、本項には含まれない（パート2）。
(2)　HCV RNA 量の平均 log_{10}変化量（パート1及び2）

【薬物動態】（パート1及び2）

グラゾプレビルとエルバスビルの AUC、C_{max}、C_{trough} 及び T_{max}

【安全性】

パート1

1)　有害事象の分類

(1)　有害事象
(2)　副作用
(3)　重篤な有害事象
(4)　重篤な副作用
(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

Confidential

2) アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase：ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase：AST）がベースラインで基準範囲内であった患者、又は 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験薬投与開始後の早期に基準範囲内となった患者で、投与開始4週の後に以下の事象を発現した患者の割合
   (1) 基準値上限の2倍を超える ALT 又は AST 増加
   (2) 基準値上限の5倍を超える ALT 又は AST 増加

パート2
1) 有害事象の分類
   (1) 有害事象
   (2) 副作用
   (3) 重篤な有害事象
   (4) 重篤な副作用
   (5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

2) 注目すべき事象（Events of Clinical Interest：ECI）として報告された臨床検査値の増加
   (1) トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ増加

<u>統計計画及び解析</u>

パート1の統計計画及び解析

【有効性】

治療期2週時点、治療期4週時点、投与終了時点、投与終了後4週時点、投与終了後12週時点、投与終了後24週時点での TND で定義された HCV RNA 陰性化率を推定するために、投与群ごとの割合とその95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した。また、各時点での TND 又は TD（u）に達した患者の割合を算出した。

パート1の投与終了後4週時点での TND で定義された HCV RNA 陰性化率（SVR_4率）を用いて、パート2の用量を選択した。

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：FAS）とした。FAS は、ランダム割付けされ、治験薬を1回以上投与され、何らかの投与後の有効性評価のあるすべての患者から成る。

また、ベースラインと各時点の HCV RNA 量の対数尺度上の差を求めることにより、各群のベースラインからの HCV RNA 平均変化量（$\log_{10}$）を算出した。

Confidential

【薬物動態解析】

グラゾプレビル及びエルバスビルの AUC、C_{max}、C_{trough} 及び T_{max} を評価した。グラゾプレビル及びエルバスビルの投与を受け、薬物動態解析データが得られた患者を統計解析に含めた。

【薬剤耐性変異の解析】

治療非奏効基準に合致した後の中止時来院時（リバウンド、ブレークスルーの場合）、又は治療非奏効の判断のための来院時（再燃の場合）に検体を採取した。治療非奏効の基準に合致した患者については、HCV RNA 量が10^3 IU/mL を超えて検出可能な患者の RAVs を評価した。

【安全性】

治療期及び経過観察期4週までのデータに基づき安全性を評価し、投与終了後24週時までの安全性データは探索的に要約した。

臨床症状及び臨床検査項目の有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象について投与群ごとに要約した。

ALT 又は AST がベースラインで基準範囲内であった患者、又は 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験薬投与開始後の早期に基準範囲内となった患者で、投与開始4週の後に ALT 又は AST が基準値上限の5倍を超えた患者を遅発性 ALT/AST 増加と定義し、その割合を投与群ごとに要約した。ALT 又は AST が基準値上限の2倍を超えた患者の割合についても同様に要約した。

All Subject as Treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。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を ASaT と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

パート2の統計計画及び解析

【有効性】

本試験の主要仮説は、実薬群の未治療患者での SVR_{12}率が75%を超えることとし、実薬群の未治療患者のみを主要な仮説の検証に用いた。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。主要な有効性解析対象集団は、FAS とした。FAS は、ランダム割付けされ、治験薬を1回以上投与され、何らかの投与後の有効性評価のあるすべての患者とした。有効性の主要及び副次評価項目について、治験実施計画書に適合した対象集団（Per-Protocol：PP 集団）を用いた補足的な解析を行った。PP 集団では、有効性の主要及び副次評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した。PP 集団は FAS の部分集団である。解析対象集団の FAS では、欠測値に対して Missing＝Failure（M=F）法[†]を用いた。補足的解析な解析集団の PP 集団では、Data As Observed（DAO）法[‡]を用いた解析を行った。

[†]　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

Confidential

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。
‡　治療期間中のある来院の HCV RNA 評価が欠測の患者は、その時点の解析から除外する。

副次評価項目は、各時点の非肝硬変患者の TND で定義された HCV RNA 陰性化率（Very early RVR、RVR、TND at EOT、SVR_4及び SVR_{24}）を評価することであり、それらを推定するために、投与群ごとに割合とその95%信頼区間をClopper-Pearson法を用いて算出した。また、各時点の TND 又は TD（u）に達した患者の割合を算出した。主要な有効性解析対象集団は、FAS とした。

治験総括報告書作成時点では、実薬投与群の大部分の患者は経過観察期24時点の来院を完了しておらず、プラセボ先行群の大部分の患者は実薬投与期のデータがなかった。したがって、本項にはこの副次項目のうち、経過観察期24週時点及びプラセボ先行群実薬投与期の結果は含まれない。

探索的評価項目として、グラゾプレビルとエルバスビルによる治療後（実薬群及びプラセボ先行群の実薬投与期の併合データ）の HCV RNA 陰性化率及び HCV RNA が TND 又は TD（u）に達した患者の割合も算出した。本項にはこの結果は含まれない。

また、パート1と同様の解析手法により、各群のベースラインからの HCV RNA 平均変化量（log_{10}）を算出した。

また、肝硬変患者にグラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の有効性を評価した。肝硬変患者の解析方法は非肝硬変患者と同様に、各時点の TND で定義された HCV RNA 陰性化率と TND 又は TD（u）に達した患者の割合を評価した。本項には、経過観察期24週時点及びプラセボ先行群実薬投与期の結果は含まれない。

【薬物動態解析】

パート1と同様とした。

【薬剤耐性変異の解析】

パート1と同様とした。

【安全性】

パート2では、治療期及び経過観察期4週までのデータに基づき安全性を評価した。

二重盲検期（経過観察期4週まで）の安全性の解析では、実薬群及びプラセボ先行群の非肝硬変患者に対して段階的な方法（tiered approach）を用いた。段階（tier）によって実施する解析が異なる。特に関心のある安全性評価項目を「Tier 1」の安全性評価項目とし、実薬群とプラセボ先行群（プラセボ投与期）の間で発現率を比較するため、統計的検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。その他の安全性評価項目は「Tier 2」又は「Tier 3」とした。Tier 2の評価項目については、点推定値とその95%信頼区間を用いて評価し、Tier 3の評価項目については、各投与群の点推定値のみを算出した。

Confidential

本治験では、ECI として報告された臨床検査値の増加†を Tier 1の事象とした。さらに、臨床症状及び臨床検査値の有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の患者の割合を Tier 2の評価項目とした。投与終了後4週時点までの、実薬群とプラセボ先行群の発現率の群間差に関する P 値（Tier 1のみ）及び95%信頼区間（Tier 1及び Tier 2）を、Miettinen and Nurminen による方法を用いて算出した。

ASaT を対象として安全性解析を実施した。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と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

† ECI として報告される以下の臨床検査値増加

1) ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
2) ALT 又は AST がベースラインの3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
3) ALP が基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

Confidential

2.7.6.3.1.2　患者の内訳及び患者背景

パート1

パート1の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.1-3]に示す。

パート1では非肝硬変患者63例がランダム化され、割り付けられた。このうち、62例が治験薬投与を受け、全例が投与を完了した。グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群に割り付けられた1例は、有害事象により治験薬投与前に試験を中止したため、すべての解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.3.1-3 患者の内訳、パート 1、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		GZR 100 mg + RBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例					6	
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患者の内訳						
完了例	31	(100.0)	31	(96.9)	62	(98.4)
Unknown†	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.6)

GZR=グラゾプレビル、EBR=エルバスビル
最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「各治験薬の投与に関する患者の内訳」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] Table 10-1

パート1の患者背景を[表 2.7.6.3.1-4]に示す。

パート1で割り付けられた非肝硬変患者63例の性別の内訳は、女性57.1%（36/63例）及び男性42.9%（27/63例）、年齢の中央値は61.0歳、65歳以上の患者の割合は38.1%（24/63例）であった。全患者が GT1b であった。前治療反応性別では、未治療は全体で52.4%（33/63例）、グラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群（59.4%、19/32例）がグラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群（45.2%、14/31例）よりやや多かった。その他の前治療反応性別（全体）は、IFN を含む前治療不耐容が9.5%（6/63例）、再燃が20.6%（13/63例）、ブレークスルーが3.2%（2/63例）、部分反応が7.9%（5/63例）及び無反応が6.3%（4/63例）であった。

両群の患者背景は前治療反応性別の不耐容を除き、概して類似していた。

Confidential

表 2.7.6.3.1-4 患者背景、パート 1、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		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	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)
平均値	61.1		58.0		59.5	
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 to 78		30 to 76		30 to 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 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)

Confidential

表 2.7.6.3.1-4 患者背景、パート 1、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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 to 7.0		4.8 to 7.1		4.8 to 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 to 178.0		149.4 to 177.6		146.8 to 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	
中央値	55.8		60.0		58.7	
範囲（最小値 - 最大値）	46.6 to 94.6		42.0 to 83.5		42.0 to 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 to 37.3		17.1 to 31.6		17.1 to 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 to 16.3		11.7 to 17.3		11.4 to 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 to 4800.0		800.0 to 4520.0		800.0 to 4800.0	

Confidential

表 2.7.6.3.1-4 患者背景、パート 1、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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 to 37.3		12.1 to 36.6		8.6 to 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 to 131.0		15.0 to 64.0		9.0 to 131.0	
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 to 96.0		16.0 to 65.0		16.0 to 96.0	
ベースライン時アルカリホスファターゼ（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 to 641.0		113.0 to 415.0		113.0 to 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 to 1.8		0.2 to 0.9		0.2 to 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 to 160.3		57.7 to 165.7		57.7 to 165.7	

Confidential

表 2.7.6.3.1-4 患者背景、パート 1、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時 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 to 1.2		1.0 to 2.7		1.0 to 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)
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、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、INR=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] Table 10-7

<u>パート2</u>

パート2の患者の内訳について、非肝硬変患者を[表 2.7.6.3.1-5]に、肝硬変患者を [表 2.7.6.3.1-6]に示す。

非肝硬変患者301例のうち、227例が実薬群に、74例がプラセボ先行群にランダムに割り付けられ、このうち296例が治験薬投与を完了し、5例（実薬群：3例、プラセボ先行群：2例）が治験薬投与を中止した。治験薬投与の完了率は、全体98.3%（296/301例）、実薬群98.7%（224/227例）及びプラセボ先行群97.3%（72/74例）であった。実薬群の治験薬投与中止の3例は、いずれも有害事象のため中止した。また、実薬群の1例は投与終了後4週時点以降（投与終了77日目）の死亡（因果関係なし）により、試験を中止した。なお、当該事象（死亡）は、投与終了後4週時点以降に発現したため、本項の安全性の解析結果には含まれていない。さらに、プラセボ先行群の1例は治験薬投与期間中に発現した肝細胞癌（因果関係なし）により、投与開始14日目に治験薬の投与を中止し、44日目に試験を中止した。

Confidential

肝硬変群には35例が割り付けられ、すべての患者が治験薬の投与を完了した。また、1例が投与終了後97日目に重篤な有害事象（肝細胞癌）のため試験を中止した。

表 2.7.6.3.1-5 患者の内訳、パート 2、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）

	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	(%)
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)

GZR=グラゾプレビル、EBR=エルバスビル
最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「各治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
†報告時に情報なし

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 10-2

表 2.7.6.3.1-6 患者の内訳、パート 2、肝硬変患者（MK-5172-058 試験）

	肝硬変群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	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)

GZR=グラゾプレビル、EBR=エルバスビル
最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「各治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
†報告時に情報なし

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 10-3

Confidential

パート2の患者背景を非肝硬変患者と肝硬変患者別にそれぞれ[表 2.7.6.3.1-7]と[表 2.7.6.3.1-8]に示す。

非肝硬変患者301例の性別の内訳は、女性64.1%（193/301例）及び男性35.9%（108/301例）で、女性の割合が高く、実薬群よりもプラセボ先行群で特に高かった。患者の年齢の中央値は63.0歳で、65歳以上の患者の割合は45.8%（138/301例）であった。HCV GT は、大部分の患者（98.3%、296/301例）が GT1b であり、GT1a は5例であった。全体の前治療反応性別では、未治療が65.8%（198/301例）、IFN を含む前治療不耐容が4.7%（14/301例）、再燃が15.0%（45/301例）、ブレークスルーが2.7%（8/301例）、部分反応が4.3%（13/301例）及び無反応が7.6%（23/301例）であった。実薬群の前治療反応別では、未治療が65.6%（149/227例）、IFN を含む前治療不耐容が4.8%（11/227例）、再燃が14.5%（33/227例）、ブレークスルーが3.1%（7/227例）、部分反応が4.4%（10/227例）及び無反応が7.5%（17/227例）であった。また、プラセボ先行群の前治療反応別では、未治療が66.2%（49/74例）、IFN を含む前治療不耐容が4.1%（3/74例）、再燃が16.2%（12/74例）、ブレークスルーが1.4%（1/74例）、部分反応が4.1%（3/74例）及び無反応が8.1%（6/74例）であった。

実薬群とプラセボ先行群の患者背景は類似していた。

肝硬変患者35例の性別の内訳は、女性48.6%（17/35例）及び男性51.4%（18/35例）で男女の割合は同程度であった。年齢の中央値は65.0歳、65歳以上の患者の割合は54.3%（19/35例）であった。HCV GT は、GT1a は1例のみであり、他の患者はすべて GT1b であった。治験実施計画書どおり、肝硬変群には代償性肝硬変患者のみが組み入れられた。前治療反応性別では、未治療が57.1%（20/35例）、IFN を含む前治療不耐容が8.6%（3/35例）、再燃が11.4%（4/35例）、ブレークスルーが5.7%（2/35例）、部分反応が5.7%（2/35例）及び無反応が11.4%（4/35例）であった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-7 患者背景、パート 2、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）

	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 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)
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 to 80		34 to 80		21 to 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 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)
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 to 7.2		4.8 to 7.3		4.7 to 7.3	

Confidential

表 2.7.6.3.1-7 患者背景、パート 2、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（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 to 186.5		142.9 to 182.0		138.4 to 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 to 88.5		39.5 to 95.7		36.5 to 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 to 32.5		17.2 to 37.4		15.5 to 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 to 18.0		9.9 to 17.9		9.9 to 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 to 6960.0		810.0 to 7810.0		810.0 to 7810.0	
ベースライン時血小板数（10^4/microL）						
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 to 35.9		6.8 to 39.1		5.4 to 39.1	

Confidential

表 2.7.6.3.1-7 患者背景、パート 2、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（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 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 to 306.0		13.0 to 185.0		12.0 to 306.0	
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 to 217.0		17.0 to 241.0		10.0 to 241.0	
ベースライン時アルカリホスファターゼ（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 to 819.0		104.0 to 678.0		85.0 to 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 to 1.8		0.3 to 1.3		0.2 to 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 to 192.4		50.4 to 151.5		43.5 to 192.4	

Confidential

表 2.7.6.3.1-7 患者背景、パート 2、非肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（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 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 to 1.6		0.9 to 1.2		0.9 to 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)
分部反応	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)
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、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、INR=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] Table 10-8

Confidential

表 2.7.6.3.1-8 患者背景、パート 2、肝硬変患者（MK-5172-058 試験）

	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 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)
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 to 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 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)
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 to 7.1	

Confidential

表 2.7.6.3.1-8 患者背景、パート 2、肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（続き）

	Cirrhotic arm: 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 to 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 to 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 to 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 to 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 to 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 to 18.4

Confidential

表 2.7.6.3.1-8 患者背景、パート 2、肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n (%)
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 to 141.0
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 to 126.0
ベースライン時アルカリホスファターゼ（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 to 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 to 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 to 180.9
ベースライン時 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 to 1.3

Confidential

表 2.7.6.3.1-8 患者背景、パート 2、肝硬変患者（MK-5172-058 試験）（続き）

	Cirrhotic arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
前治療の反応カテゴリー		
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、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、INR=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] Table 10-9

2.7.6.3.1.3　有効性の結果

2.7.6.3.1.3.1　パート1の有効性

有効性評価項目

058試験のパート1の副次評価項目である、TND で定義された HCV RNA 陰性化率と TND 又は TD（u）に達した患者の割合を時点ごとに[表 2.7.6.3.1-9]に示す。

治療期2週時点及び治療期4週時点では、グラゾプレビル50 mg ＋ エルバスビル50 mg 群よりグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群の方が、TND で定義された HCV RNA 陰性化率は高かった。すなわち、治療期2週時点及び治療期4週時点の HCV RNA 陰性化率は、グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群でそれぞれ22.6%（7/31例）及び77.4%（24/31例）、グラゾプレビル100 mg ＋ エルバスビル50 mg 群でそれぞれ33.5%（11/31例）及び83.9%（26/31例）であった。投与終了時点では、両群共に TND で定義された HCV RNA 陰性化率は、100%であった。

投与終了後4週時点の、TND で定義された HCV RNA の持続陰性化率 SVR_4率は、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 群で共に100%（31/31例）であり、高い有効性が確認された。また、SVR_{12}率もグラゾプレビル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患者であった。また、SVR_{24}率はグラゾプレビル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 群で共に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週時点に TND が確認されたが、その後投与終了後24週時点で、1例のみ TD

Confidential

（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 量を測定した結果、TND が確認された。

TND で定義された HCV RNA 陰性化率と同様に、TND 又は TD（u）に達した患者の割合からも高い有効性が確認された。

表 2.7.6.3.1-9 時点ごとの HCV RNA 陰性化率並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合、パート 1、非肝硬変患者（FAS）（MK-5172-058 試験）

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 (%)=対応する HCV RNA 量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、[EOT]：すべての治験薬投与終了時点。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 の測定値とする。
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

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 11-3

Confidential

薬剤耐性変異の解析

RAVs の解析は、058試験のパート1と2の併合解析として実施した。結果はパート2に示す。

2.7.6.3.1.3.2　パート2の有効性

主要評価項目（SVR_{12}率）

パート2でランダム化して割り付けられた非肝硬変患者の全例301例（実薬群：227例、プラセボ先行群：74例）が FAS に含まれた。PP 集団には、295例（実薬群：223例、プラセボ先行群：72例）が含まれた。なお、有効性の主要仮説の対象患者である実薬群の未治療患者は、FAS で149例及び PP 集団で144例であった。

実薬群未治療患者の SVR_{12}率の結果（FAS）を[表 2.7.6.3.1-10]に示す。

実薬群未治療患者での SVR_{12}率（95%信頼区間）は、96.6%（92.3, 98.9）であった。95%信頼区間の下限値は、基準値75%より大きいことから、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg の併用投与の有効性が検証された。

表 2.7.6.3.1-10　SVR_{12}率（TND）、パート 2、実薬群、未治療、非肝硬変患者 (FAS)（MK-5172-058 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
実薬群：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 (%)=解析対象集団で来院時に 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］
欠測値の取り扱い：Missing=Failure

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 11-1

副次評価項目

非肝硬変患者の TND で定義された HCV RNA 陰性化率と TND 又は TD（u）に達した患者の割合を時点ごとに[表 2.7.6.3.1-11]に示す。

実薬群227例の TND で定義された HCV RNA 陰性化率は、治療期2週時点（Very early RVR 率）で25.1%（57/227例）、治療期4週時点（RVR 率）で70.5%（160/227例）となり、投与終了時点（EOT 時点）では98.7%（224/227例）となった。また、SVR_{12}率は96.5%（219/227例）であり、高い有効性が示された。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たため、投与終了後12週時の HCV RNA 値が欠測となった患者、2例は投与終了後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治療非奏効（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。

また、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

Confidential

性化率は、Very early RVR が60.8%、RVR は96.0%であった。投与終了後の TND 又は TD（u）に達した患者の割合は、TND で定義された HCV RNA 陰性化率と一致していた。

なお、プラセボ先行群では、投与終了後4週時点までにウイルス学的反応性を示した患者はいなかった。

表 2.7.6.3.1-11　時点ごとの HCV RNA 陰性化率、
並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合
パート 2、非肝硬変患者、実薬群（FAS）（MK-5172-058 試験）

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 (%)=対応する HCV RNA 量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、[EOT]：すべての治験薬投与終了時点。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 の測定値とする。
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

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 11-4

Confidential

探索的評価項目

1)　代償性肝硬変患者

肝硬変群の FAS に含まれる代償性肝硬変患者は35例であった。

肝硬変群の、TND で定義された HCV RNA 陰性化率と TND 又は TD（u）に達した患者の割合を時点ごとに[表 2.7.6.3.1-12]に示す。

TND で定義された SVR_{12}率は、肝硬変群でも97.1%（34/35例）と高く、非肝硬変患者を対象とした実薬群の結果（96.5%、219/227例）と同程度であった。また、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。また、時点ごとの TND で定義された HCV RNA 陰性化率も非肝硬変患者と同様であり、HCV RNA 量は速やかに減少し、治療期2週時点（Very early RVR）では11.4%、治療期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。投与終了後の時点ごとの TND 又は TD（u）に達した患者の割合は、TND で定義された HCV RNA 陰性化率と一致していた。

Confidential

表 2.7.6.3.1-12　　時点ごとの HCV RNA 陰性化率、
並びに TND 又は TD（u）に達した患者の割合
パート 2、肝硬変群患者（FAS）（MK-5172-058 試験）

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 (%)=対応する HCV RNA 量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、[EOT]：すべての治験薬投与終了時点。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 の測定値とする。
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

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 11-10

Confidential

薬剤耐性変異の解析

耐性変異の解析は、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：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共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 2.7.6.3.1-3]に示す。RAP から除外された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 2.7.6.3.1-3 耐性解析集団（RAP）に含まれる患者の詳細

ベースライン時の NS3領域の耐性変異測定の結果、32.1%（103/321例）の患者で、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は5倍未満であ

Confidential

ったことがわかっている。ベースライン時に、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例において、SVR_{12}を達成した患者はそれぞれ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。

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）の患者で変異が認められた。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（Y93H 及び Y93C）であり、13.7%（44/321例：Y93H が22例、Y93Y/H が20例及び Y93Y/C が2例）で検出された。これ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。ベースライン時に、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例において、SVR_{12}を達成した患者はそれぞれ93.1%（54/58例）、98.9%（260/263例）であった。ベースライン時点で頻度が最も高かった Y93位の変異が検出された患者44例のうち、SVR_{12}を達成した患者は93.2%（41/44例）であった。

RAP の321例中7例の日本人 GT1患者が治療非奏効となった。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。治療非奏効時点及びその後の経過観察期間の耐性変異について、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。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 の変異も確認された。なお、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 が認められた患者3例と L31M が認められた患者1例では、治療後も当該変異が検出された。治療後に検出された耐性変異の持続性については、パート1で非奏効となった1例のみで確認されており､治療非奏効時点で検出された NS5A 領域の耐性変異が投与終了後24週時点でも検出された。

2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果

2.7.6.3.1.4.1　パート１の薬物動態

定常状態でのグラゾプレビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群でそれぞれ1.30 μM hr、0.16 μM 及び23.43 nM、グラゾプレビル100 mg +エルバスビル50 mg 群で3.28 μM hr、 0.62 μM 及び27.78 nM であり、グラゾプレビル100 mg 投与時の方がグラゾプレビル50 mg 投与時よりも高い曝露量を示すことが確認された。

また、定常状態でのエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で2.61 μM hr、0.20 μM 及び65.70 nM、グラゾプレビル100 mg +エルバスビル50 mg 群で2.48 μM hr、0.20 μM 及び60.89 nM であり、エルバスビルの曝露量は両群で類似していた。

薬物動態パラメータの詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 5172P058]を参照

Confidential

2.7.6.3.1.4.2　パート2の薬物動態

グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群において、肝硬変患者のグラゾプレビルの曝露量は概して非肝硬変患者よりも高く、幾何平均比（90%信頼区間）（肝硬変／非肝硬変）は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ で2.16（1.32, 3.55）、C_{max} で1.91（1.15, 3.15）及び C_{trough} で2.85（1.62, 5.02）であった。一方、エルバスビルについては肝硬変患者と非肝硬変患者で曝露量は同程度であり、幾何平均比（90%信頼区間）（肝硬変／非肝硬変）は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ で0.95（0.64, 1.42）、C_{max} で0.86（0.58, 1.28）及び C_{trough} で1.09（0.67, 1.78）であった。

2.7.6.3.1.5　安全性の結果

2.7.6.3.1.5.1　パート1（治療期及び経過観察期4週まで）の安全性

2.7.6.3.1.5.1.1　有害事象の要約

パート1の安全性の評価では、62例（グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群：31例、グラゾプレビル100 mg＋エルバスビル50 mg 群：31例）を ASaT に含めた。

治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-13]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）及びグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で74.2%（23/31例）であった。また、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）及びグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で29.0%（9/31例）であった。

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で1例及びグラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で1例に認められ、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しと判断された。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一覧を[付録 2.7.6.3.1-1]に、重篤な有害事象の詳細を、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 5172P058]の14.3章に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-13　有害事象の要約（ASaT）パート 1、非肝硬変患者
治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	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)

† 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] Table 12-12

2.7.6.3.1.5.1.2　有害事象及び副作用の表示

治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）及び副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表 2.7.6.3.1-14]及び[表 2.7.6.3.1-15]に示す。

グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で発現率が高かった有害事象（発現率が5%以上）は、鼻咽頭炎（22.6%、7/31例）、頭痛（12.9%、4/31例）、発熱（9.7%、3/31例）、眼乾燥（6.5%、2/31例）、上腹部痛（6.5%、2/31例）及び下痢（6.5%、2/31例）であった。グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で発現率が高かった有害事象（発現率が5%以上）は、鼻咽頭炎（32.3%、10/31例）、頭痛（9.7%、3/31例）及び偶発的過量投与（6.5%、2/31例）であった。有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

発現率が高かった副作用（発現率が5%以上）は、いずれの投与群でも頭痛であり、そ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%（4/31例）、グラゾプレビル100 mg + エルバスビル50 mg 群で9.7%（3/31例）であった。副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

治療期及び経過観察期4週までに、重篤な有害事象が2例（3件：急性冠動脈症候群、大腸ポリープ及び血便排泄）で認められた。急性冠動脈症候群の事象は、グラゾプレビル50 mg + エルバスビル50 mg 群で認められた。患者は、投与開始34日目に胸痛を感じ、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、同日に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。本事象（急性冠動脈症候群）の程度は中等度で、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。また、大腸ポリープ及び血便排泄の事象は、グラゾプレビル100 mg + エル

Confidential

バスビル50 mg 群の1例で認められた。軽度の大腸ポリープ及び中等度の血便排泄が経過観察期に認められ、いずれも経過観察期中に回復し、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。

基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT/AST 増加はなかった。

これらの結果より、非肝硬変、GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者において、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 群の忍容性は共に良好であり、安全性プロファイルに大きな差はなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-14　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1
治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		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)
血液およびリンパ系障害	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
好中球減少症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
好中球増加症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
心臓障害	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
急性冠動脈症候群	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
眼障害	3	(9.7)	1	(3.2)	4	(6.5)
眼瞼炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
結膜出血	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
腹部不快感	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
腹部膨満	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
腹痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
上腹部痛	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
大腸炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
便秘	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
歯嚢胞	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
下痢	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
おくび	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
歯肉出血	1	(3.2)	0	(0.0)	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)
悪心	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
歯周病	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
口内炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
嘔吐	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)

Confidential

表 2.7.6.3.1-14　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
疲労	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
倦怠感	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢性浮腫	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
鼻咽頭炎	7	(22.6)	10	(32.3)	17	(27.4)
歯周炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
上気道感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
靭帯捻挫	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
ワクチン接種合併症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
臨床検査	4	(12.9)	4	(12.9)	8	(12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
尿中血陽性	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
リパーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
膵酵素増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
白血球数減少	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
白血球数増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
代謝および栄養障害	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
高トリグリセリド血症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
低血糖症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)

Confidential

表 2.7.6.3.1-14　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1
治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	0	(0.0)	3	(4.8)
関節痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
関節炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋肉痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
感覚鈍麻	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
片頭痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
傾眠	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
生殖系および乳房障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
月経困難症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
アレルギー性気管支炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
咳嗽	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
発声障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
喀血	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔咽頭痛	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
鼻漏	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
発疹	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血管障害	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
高血圧	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)

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別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] Table 14-107

Confidential

表 2.7.6.3.1-15　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		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)
血液およびリンパ系障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
好中球減少症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸障害	3	(9.7)	3	(9.7)	6	(9.7)
上腹部痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
便秘	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
下痢	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
悪心	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
口内炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
疲労	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
発熱	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
臨床検査	2	(6.5)	4	(12.9)	6	(9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
リパーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
膵酵素増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
白血球数減少	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
代謝および栄養障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
高トリグリセリド血症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)

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別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] Table 14-113

Confidential

2.7.6.3.1.5.2　パート1（治療期及び経過観察期24週まで）の安全性

2.7.6.3.1.5.2.1　有害事象の要約

治療期及び投与終了後24週時までの安全性データを探索的に要約した。

治療期及び経過観察期24週までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-16]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74.2%（23/31例）及びグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で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）及びグラゾプレビル100 mg＋ エルバスビル50 mg 群で29.0%（9/31例）であった。

死亡は認められず、その他の重篤な有害事象として、経過観察期4週から24週の間に、グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群で結腸腺癌が認められた。

治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

治療期及び経過観察期24週までに発現した有害事象は、治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象とおおむね同様であった。

表 2.7.6.3.1-16　有害事象の要約（ASaT）パート 1、非肝硬変患者
治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		31		62	
有害事象あり	23	(74.2)	23	(74.2)	46	(74.2)
有害事象なし	8	(25.8)	8	(25.8)	16	(25.8)
副作用†	10	(32.3)	9	(29.0)	19	(30.6)
重篤な有害事象	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
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)

† 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] Table 14-105

2.7.6.3.1.5.2.2　有害事象及び副作用の表示

治療期及び経過観察期24週までに発現した有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）及び副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）を[付録 2.7.6.3.1-2]及び[付録 2.7.6.3.1-3]に示す。

治療期及び経過観察期24週までに発現した有害事象のうち、経過観察期4週から24週で新たに発現した有害事象は、狭心症、回転性めまい、齲歯、痔出血、痔核、膀胱炎、感染性腸炎、帯状疱

Confidential

疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好酸球数増加、好中球数増加、便潜血陽性、椎間板突出、筋骨格痛、四肢痛、結腸腺癌及び皮膚亀裂で、いずれも1例であり、程度は軽度又は中等度であった。

経過観察期4週から24週までに発現した重篤な有害事象は、グラゾプレビル50 mg＋ エルバスビル50 mg 群の1例に認められた結腸腺癌であった。当該事象（結腸腺癌）は、治験薬投与終了後約4ヵ月に発現し、程度は中等度で12時間後に外科的処置により回復し、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。また、基準値上限の2倍を超える遅発性性 ALT/AST 増加及び5倍を超える遅発性 ALT/AST 増加はなかった。

2.7.6.3.1.5.3　パート2の安全性

2.7.6.3.1.5.3.1　非肝硬変患者

治験薬を1回以上投与されたすべての患者301例（実薬群227例及びプラセボ先行群74例）を、ASaT に含めた。

2.7.6.3.1.5.3.1.1　有害事象の要約

非肝硬変患者の治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-17]に示す。

有害事象の発現率は、実薬群で64.8%（147/227例）、プラセボ先行群で67.6%（50/74例）であった。また、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。

治療期及び経過観察期4週までに、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、実薬群で4.8%（11/227例）、プラセボ先行群で1.4%（1/74例）に認められた。重篤な副作用は実薬群の2例に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、実薬群の3例及びプラセボ先行群の1例に認められた。

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一覧及び治験薬投与の中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.1-4]及び[付録 2.7.6.3.1-5]に示す。また、重篤な有害事象の詳細を、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: 5172P058]の14.3章に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.1-17　有害事象の要約（ASaT）パート 2、非肝硬変患者
治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	実薬群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		プラセボ先行群 : GZR 100 mg + EBR 50 mg 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)

† 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] Table 12-16

2.7.6.3.1.5.3.1.2　有害事象及び副作用の表示

非肝硬変患者の治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）及び副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表 2.7.6.3.1-18]及び[表 2.7.6.3.1-19]に示す。

非肝硬変患者で発現率が高かった有害事象（いずれかの群で発現率が5%以上）は、鼻咽頭炎、ALT 増加及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加で、このうちプラセボ先行群よりも実薬群で発現率が高かった有害事象は、ALT 増加（実薬群：5.7%、13/227例及びプラセボ先行群：1.4%、1/74例）のみであった。非肝硬変患者に発現した ALT 増加のほとんどは軽度で、投与中止した1例を除き、すべて処置なく消失した。発現率が高かった副作用（いずれかの群で発現率が5%以上）は、ALT 増加（実薬群：5.3%、12/227例及びプラセボ先行群：1.4%、1/74例）であった。実薬群の1例の患者に認められた重度の ALT 増加を除き、他の副作用の程度はすべて軽度又は中等度であった。

死亡は、治療期及び経過観察期4週までには認められなかったものの、経過観察期4週以降に実薬群で1例報告された。患者（77歳女性）は、予定されていた経過観察期12週の来院日に受診せず、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。治験責任医師等により、本事象（発見時死亡）と治験薬との因果関係はなしと判断された。

その他の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。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及び医療機器位置異常、鼡径ヘルニア、出血性びらん性胃炎、坐骨神経痛、脳梗塞、関節炎、肛門直腸の良性新生物、大腸ポリープ、ALT 増加、AST 増加、並びに腎細胞癌（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。重篤な有害事象の程度

Confidential

は重度が多かったが、脳梗塞及び坐骨神経痛を除くすべての事象が回復した。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事象は、実薬群の脳梗塞（AN104208）、並びに ALT 増加及び AST 増加（AN105122）の2例であった。脳梗塞は投与12日目に発現し、程度は中等度で転帰は未回復であった。ALT 増加及び AST 増加は、共に投与50日目に発現し、程度は重度で治療期中に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、実薬群3例（心サルコイドーシス、脳梗塞、ALT 増加及び AST 増加）及びプラセボ先行群1例（肝細胞癌）に認められた。いずれの有害事象も重篤な有害事象として報告された。

ECI として報告された臨床検査値増加（Tier 1）の発現率は、実薬群で3.5%（8/227例）で、プラセボ先行群では発現はなかった。ただし、投与群間で発現率に有意差はなかった［群間差（95%信頼区間）：3.5%（-1.5%, 6.8%）、P 値：0.102］。基準値上限の2倍を超えるが5倍以下の遅発性 ALT/AST が、実薬群で4.1%（9/222例）、プラセボ先行群で1.6%（1/61例）に認められた。基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT/AST は、実薬群で1.8%（4/222例）に認められたが、プラセボ先行群では認められなかった。実薬群で認められた基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT/AST 増加の発現時期は、治療期8週時点（1例：AN105122）、治療期10週時点（1例：AN104852）及び治療期12週時点（2例：AN105134及び AN105581）であり、以下に簡潔に要約する。患者（AN104852）では、軽度の倦怠感、直接及び間接ビリルビンのわずかな増加が報告されたが、処置なく、治験薬投与を中止することなく、経過観察期4週時点までに ALT 及び AST は正常範囲に回復した。患者（AN105122）では、遅発性 ALT/AST 増加のため、投与開始51日目に治験薬投与を中止したが、経過観察期4週時点までに ALT 及び AST は正常範囲に回復した。患者（AN105134）では、無症候性で、処置なく、治験薬投与を中止することなく、経過観察期4週時点までに ALT 及び AST は正常範囲に回復した。プロトロンビン時間比は、遅発性 ALT/AST 増加に伴いわずかに増加した。患者（AN105581）では、無症候性で、処置なく、治験薬投与を中止することなく、経過観察期4週時点までに ALT 及び AST は正常範囲に回復した。プロトロンビン時間比は、治験薬投与開始後のほとんどの時点で、わずかに増加した。

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	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)
血液およびリンパ系障害	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)
貧血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
好中球減少症	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
心臓障害	7	(3.1)	1	(1.4)	8	(2.7)
不整脈	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
心房細動	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
心サルコイドーシス	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
動悸	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
上室性期外収縮	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳管機能障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
加齢黄斑変性	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼精疲労	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
白内障	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
結膜出血	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
眼乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼の炎症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
緑内障	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
虹彩炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
瞼板腺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
胃腸障害	37	(16.3)	21	(28.4)	58	(19.3)
腹部不快感	6	(2.6)	1	(1.4)	7	(2.3)
腹痛	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
上腹部痛	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
口唇炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
便秘	8	(3.5)	3	(4.1)	11	(3.7)

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
胃腸障害	37	(16.3)	21	(28.4)	58	(19.3)
齲歯	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
下痢	11	(4.8)	2	(2.7)	13	(4.3)
口内乾燥	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
消化不良	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
軟便	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
歯肉出血	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
歯肉痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
舌炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
出血性びらん性胃炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼡径ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
大腸ポリープ	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
口唇乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
口唇腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪心	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
口の錯感覚	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
口内炎	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
歯痛	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.7)
嘔吐	3	(1.3)	3	(4.1)	6	(2.0)
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)
胸部不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸痛	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(0.7)
悪寒	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)
疲労	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
異常感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
倦怠感	7	(3.1)	3	(4.1)	10	(3.3)
末梢性浮腫	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
発熱	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
肝胆道系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
胆石症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
感染症および寄生虫症	52	(22.9)	18	(24.3)	70	(23.3)
気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
膀胱炎	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
胃腸炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
陰部ヘルペス	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯肉炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染性大腸炎	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
鼻咽頭炎	34	(15.0)	12	(16.2)	46	(15.3)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
外耳炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽頭炎	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
肺炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道感染	5	(2.2)	2	(2.7)	7	(2.3)
尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	12	(5.3)	3	(4.1)	15	(5.0)
偶発的過量投与	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)
節足動物咬傷	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
節足動物刺傷	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
挫傷	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
靭帯捻挫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
膝蓋骨骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
腱断裂	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	25	(11.0)	10	(13.5)	35	(11.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(5.7)	1	(1.4)	14	(4.7)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(4.8)	2	(2.7)	13	(4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
血中ビリルビン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
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)
血中クレアチニン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
臨床検査	25	(11.0)	10	(13.5)	35	(11.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
血中カリウム減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中カリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中尿素増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中尿酸増加	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
尿中血陽性	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
リパーゼ増加	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
血小板数減少	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
プロトロンビン時間延長	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
白血球数増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
食欲減退	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
高脂血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
低カルシウム血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	21	(9.3)	7	(9.5)	28	(9.3)
関節痛	7	(3.1)	0	(0.0)	7	(2.3)
関節炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
背部痛	3	(1.3)	3	(4.1)	6	(2.0)
筋痙縮	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
筋骨格硬直	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋肉痛	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
頚部痛	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
四肢痛	3	(1.3)	1	(1.4)	4	(1.3)
足底筋膜炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
滑液嚢腫	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)

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
神経系障害	22	(9.7)	4	(5.4)	26	(8.6)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
浮動性めまい	5	(2.2)	2	(2.7)	7	(2.3)
体位性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
味覚異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
てんかん	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭痛	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
肋間神経痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
片頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
坐骨神経痛	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
傾眠	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	4	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.3)
不眠症	4	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.3)
腎および尿路障害	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
排尿困難	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
蛋白尿	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
性器出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(6.2)	3	(4.1)	17	(5.6)
喘息	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
咳嗽	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
鼻出血	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
口腔咽頭不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	4	(1.8)	2	(2.7)	6	(2.0)
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻漏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道の炎症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	19	(8.4)	6	(8.1)	25	(8.3)
ざ瘡	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
脱毛症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
皮膚および皮下組織障害	19	(8.4)	6	(8.1)	25	(8.3)
皮膚乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
湿疹	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮下出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
爪の障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
膿疱性乾癬	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
発疹	9	(4.0)	1	(1.4)	10	(3.3)
皮膚剥脱	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
尋常性白斑	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	6	(2.6)	1	(1.4)	7	(2.3)
血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
高血圧	5	(2.2)	1	(1.4)	6	(2.0)

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別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] Table 14-109

Confidential

表 2.7.6.3.1-19　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	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)
血液およびリンパ系障害	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
貧血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
好中球減少症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
心臓障害	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
心房細動	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
眼障害	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
眼精疲労	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
胃腸障害	11	(4.8)	5	(6.8)	16	(5.3)
腹部不快感	4	(1.8)	1	(1.4)	5	(1.7)
便秘	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
下痢	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯肉出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
舌炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
口唇乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪心	1	(0.4)	2	(2.7)	3	(1.0)
嘔吐	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	7	(3.1)	3	(4.1)	10	(3.3)
疲労	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
倦怠感	4	(1.8)	3	(4.1)	7	(2.3)
末梢性浮腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
鼻咽頭炎	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)

Confidential

表 2.7.6.3.1-19　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
臨床検査	17	(7.5)	4	(5.4)	21	(7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	(5.3)	1	(1.4)	13	(4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(4.0)	2	(2.7)	11	(3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
血中クレアチニン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中カリウム増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中尿酸増加	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
ヘモグロビン減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
リパーゼ増加	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
血小板数減少	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
プロトロンビン時間延長	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
高脂血症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
低カルシウム血症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
筋痙縮	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
四肢痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
滑液嚢腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	10	(4.4)	1	(1.4)	11	(3.7)
脳梗塞	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
浮動性めまい	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
味覚異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
頭痛	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(1.0)
片頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
傾眠	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
不眠症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)

Confidential

表 2.7.6.3.1-19　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、非肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.9)	1	(1.4)	3	(1.0)
口腔咽頭不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	1	(0.4)	1	(1.4)	2	(0.7)
鼻漏	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	8	(3.5)	1	(1.4)	9	(3.0)
脱毛症	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
皮膚乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
湿疹	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.7)
爪の障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	5	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.7)
尋常性白斑	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

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別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] Table 14-124

Confidential

2.7.6.3.1.5.3.2　肝硬変患者

治験薬が1回以上投与された35例を、ASaT に含めた。

2.7.6.3.1.5.3.2.1　有害事象の要約

肝硬変患者で治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-20]に示す。

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。

死亡、その他の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は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-20　有害事象の要約（ASaT）パート 2、肝硬変患者
治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	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)

† 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] Table 14-106

2.7.6.3.1.5.3.2.2　有害事象及び副作用の表示

肝硬変患者で治療期及び経過観察期4週までに発現した有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）及び副作用の発現率を、[表 2.7.6.3.1-21]及び[表 2.7.6.3.1-22]に示す。

発現率が高かった有害事象（いずれかの群で発現率が5%以上）は、鼻咽頭炎（14.3%、5/35例）、ALT 増加又は AST 増加（14.3%、5/35例）、下痢（8.6%、3/35例）、便秘（8.6%、3/35例）及び発疹（8.6%、3/35例）であった。ALT 増加又は AST 増加のすべては軽度で、処置なく消失した。発現率が高かった副作用（いずれかの群で発現率が5%以上）は、ALT 増加及び AST 増加（各14.3%、5/35例）、下痢（8.6%、3/35例）、便秘及び倦怠感（各5.7%、2/35例）であった。いずれの副作用も程度は軽度であった。

死亡、その他の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は、認められなかった。

基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT/AST 増加が5.9%（2/34例）に認められ、その発現時期は、治療期10週時点（1例：AN110307）及び治療期12週時点（1例：AN110317）であった。以下に簡

Confidential

潔に要約する。患者（AN110307）では、無症候性で、処置なく、治験薬投与を中止することなく、経過観察期4週時点までに ALT 及び AST は正常範囲に回復した。直接ビリルビン及びプロトロンビン時間比は、遅発性 ALT/AST 増加に伴いわずかに増加した。患者（AN110317）では、遅発性 ALT/AST 増加に伴い、食欲減退及び疲労が報告されたが、処置（グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液）により、経過観察期4週時点までに ALT 及び AST は正常範囲に回復した。遅発性 ALT/AST 増加の発現時、直接ビリルビン、プロトロンビン時間比及び好酸球分画が基準値上限よりわずかに増加した。

ECI として報告された臨床検査値の増加は、基準値上限の5倍を超える遅発性 ALT/AST 増加2例を含め、8.6%（3/35例）であった。

これらの結果より、GT1の日本人 C 型慢性肝炎患者において、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与の忍容性は、肝硬変の有無を問わず概して良好であった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-21　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	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)
耳不快感	1	(2.9)
耳鳴	1	(2.9)
回転性めまい	1	(2.9)
眼障害	1	(2.9)
結膜出血	1	(2.9)
胃腸障害	10	(28.6)
腹部不快感	1	(2.9)
口唇炎	1	(2.9)
便秘	3	(8.6)
下痢	3	(8.6)
腸炎	1	(2.9)
悪心	1	(2.9)
口内炎	1	(2.9)
嘔吐	1	(2.9)
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)
発熱	1	(2.9)
免疫系障害	1	(2.9)
節足動物刺傷アレルギー	1	(2.9)
感染症および寄生虫症	9	(25.7)
膀胱炎	1	(2.9)
鼻咽頭炎	5	(14.3)
口腔ヘルペス	1	(2.9)
咽頭炎	1	(2.9)
副鼻腔炎	1	(2.9)
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.7)
裂傷	1	(2.9)
靭帯捻挫	1	(2.9)

Confidential

表 2.7.6.3.1-21　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	肝硬変群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.7)
歯牙破折	1	(2.9)
臨床検査	8	(22.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(14.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.9)
血中ブドウ糖増加	1	(2.9)
血圧上昇	1	(2.9)
尿中血陽性	1	(2.9)
尿中蛋白陽性	1	(2.9)
代謝および栄養障害	1	(2.9)
食欲減退	1	(2.9)
筋骨格系および結合組織障害	3	(8.6)
背部痛	1	(2.9)
筋骨格系胸痛	1	(2.9)
筋骨格痛	1	(2.9)
筋骨格硬直	1	(2.9)
頚部痛	1	(2.9)
四肢痛	1	(2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.9)
肝臓血管腫	1	(2.9)
神経系障害	3	(8.6)
浮動性めまい	1	(2.9)
頭痛	2	(5.7)
精神障害	1	(2.9)
不眠症	1	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(8.6)
咳嗽	1	(2.9)
鼻出血	1	(2.9)
口腔咽頭不快感	1	(2.9)
皮膚および皮下組織障害	6	(17.1)
脱毛症	1	(2.9)
アレルギー性皮膚炎	1	(2.9)

Confidential

表 2.7.6.3.1-21　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	肝硬変群：GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(17.1)
湿疹	1	(2.9)
皮下出血	1	(2.9)
発疹	3	(8.6)
血管障害	1	(2.9)
高血圧	1	(2.9)

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別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] Table 14-110

Confidential

表 2.7.6.3.1-22　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%以上）
パート 2、肝硬変患者、治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

	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)
血液およびリンパ系障害	1	(2.9)
貧血	1	(2.9)
胃腸障害	6	(17.1)
口唇炎	1	(2.9)
便秘	2	(5.7)
下痢	3	(8.6)
悪心	1	(2.9)
口内炎	1	(2.9)
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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(14.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(14.3)
血圧上昇	1	(2.9)
代謝および栄養障害	1	(2.9)
食欲減退	1	(2.9)
神経系障害	1	(2.9)
頭痛	1	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.7)
咳嗽	1	(2.9)
口腔咽頭不快感	1	(2.9)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)
脱毛症	1	(2.9)

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別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] Table 14-129

Confidential

2.7.6.3.1.6　結論

パート1の結論

非肝硬変で、GT1かつ高ウイルス量［5.0 Log IU/mL（10^5 IU/mL）以上］の日本人 C 型慢性肝炎患者において、

1) グラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、治験薬投与終了後24週まで、概して安全であり、忍容性は良好であった。
2) グラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、例数は限られるが、治療期及び治験薬投与終了後24週まで、基準値上限の5倍を超える ALT 増加又は AST 増加を認めなかった。
3) グラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、治験薬投与終了後24週まで、GT1b の C 型慢性肝炎患者に対して高い有効性を示した。
4) 薬物動態解析の結果を含めたパート1のデータから、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 を選択した。

パート2の結論

非肝硬変で、GT1かつ高ウイルス量［5.0 Log IU/mL（10^5 IU/mL）以上］の日本人 C 型慢性肝炎患者において、

1) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、GT1の未治療患者に対し高い有効性（SVR_{12}率）を示した。未治療患者での SVR_{12}率（95%信頼区間）は、96.6%（92.3%, 98.9%）であり、95%信頼区間の下限値は、基準値75%より大きかった。
2) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、治験薬投与終了後4週まで、概して安全であり、忍容性は良好であった。

GT1かつ高ウイルス量［5.0 Log IU/mL（10^5 IU/mL）以上］の日本人 C 型代償性肝硬変患者において、

3) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、治験薬投与終了後12週まで、高い有効性を示した。
4) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、治験薬投与終了後4週まで、概して安全であり、忍容性は良好であった。

耐性変異の結論

1) ベースライン時点の NS3領域の耐性変異の有無は SVR_{12}率に影響を及ぼさなかった。また、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。なお、治療非奏効となった患者では、治療後、NS3領域の変異は検出されなかったものの、NS5A 領域の変異が検出された。

Confidential

2.7.6.3.1.7　付録

付録 2.7.6.3.1-1　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート 1、非肝硬変患者）
治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）

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	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken: None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased＝増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 12-28

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		31		62	
有害事象あり	23	(74.2)	23	(74.2)	46	(74.2)
有害事象なし	8	(25.8)	8	(25.8)	16	(25.8)
血液およびリンパ系障害	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
好中球減少症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
好中球増加症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
心臓障害	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
急性冠動脈症候群	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
狭心症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
耳および迷路障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
回転性めまい	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼障害	4	(12.9)	1	(3.2)	5	(8.1)
眼瞼炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
結膜出血	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
眼乾燥	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
胃腸障害	12	(38.7)	9	(29.0)	21	(33.9)
腹部不快感	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
腹部膨満	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
腹痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
上腹部痛	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
大腸炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
便秘	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
齲歯	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
歯嚢胞	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
下痢	2	(6.5)	1	(3.2)	3	(4.8)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
おくび	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
歯肉出血	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血便排泄	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
痔出血	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
痔核	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	12	(38.7)	9	(29.0)	21	(33.9)
悪心	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
歯周病	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
口内炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
嘔吐	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
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)
疲労	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
倦怠感	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢性浮腫	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
発熱	3	(9.7)	1	(3.2)	4	(6.5)
感染症および寄生虫症	9	(29.0)	14	(45.2)	23	(37.1)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
感染性腸炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
鼻咽頭炎	8	(25.8)	11	(35.5)	19	(30.6)
歯周炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
上気道感染	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	4	(12.9)	2	(6.5)	6	(9.7)
偶発的過量投与	1	(3.2)	2	(6.5)	3	(4.8)
靭帯捻挫	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
ワクチン接種合併症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
臨床検査	5	(16.1)	6	(19.4)	11	(17.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
尿中血陽性	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
好酸球数増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
リパーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	5	(16.1)	6	(19.4)	11	(17.7)
好中球数増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
便潜血陽性	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
膵酵素増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
白血球数減少	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
白血球数増加	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
代謝および栄養障害	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.2)
高トリグリセリド血症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
低血糖症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
関節痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
関節炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
椎間板突出	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋肉痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
四肢痛	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
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	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
結腸腺癌	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	8	(25.8)	3	(9.7)	11	(17.7)
頭痛	5	(16.1)	3	(9.7)	8	(12.9)
感覚鈍麻	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
片頭痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
傾眠	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
生殖系および乳房障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
月経困難症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
アレルギー性気管支炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
咳嗽	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　有害事象の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）（続き）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(16.1)	1	(3.2)	6	(9.7)
発声障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
喀血	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔咽頭痛	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
鼻漏	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.2)	2	(6.5)	3	(4.8)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
発疹	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚亀裂	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
血管障害	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
高血圧	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)

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別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] Table 14-108

Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　副作用の発現率（ASaT）（いずれかの投与群で発現率 0%超）パート 1 治療期及び経過観察期 24 週（MK-5172-058 試験）

	GZR 50 mg + EBR 50 mg		GZR 100 mg + EBR 50 mg		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)
血液およびリンパ系障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
好中球減少症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸障害	3	(9.7)	3	(9.7)	6	(9.7)
上腹部痛	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
便秘	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
下痢	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
悪心	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
口内炎	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)
疲労	1	(3.2)	1	(3.2)	2	(3.2)
発熱	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
臨床検査	2	(6.5)	4	(12.9)	6	(9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
リパーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
低比重リポ蛋白増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
膵酵素増加	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(1.6)
白血球数減少	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
代謝および栄養障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
高トリグリセリド血症	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)
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)

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別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] Table 14-119

Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート 2、非肝硬変患者）

治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

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=0007, Subject ID=105123, Gender=F, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15													
105123	Treatment	6	Cardiac sarcoidosis	3.57 Weeks	Severe	Y	N	N	Discontinued	Discontinued	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
	Follow-Up	45	Device dislocation	1.14 Weeks	Mild	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	30 days since last dose	
Trial Number=5172-058, Site Number=0008, Subject ID=105156, Gender=M, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105156	Treatment	74	Inguinal hernia	1.18 Months	Moderate	Y	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0011, Subject ID=104231, Gender=F, Race=Asian, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
104231	Follow-Up	93	Haemorrhagic erosive gastritis	6 Days	Severe	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	9 days since last dose	
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	75	Sciatica	Continuing	Severe	Y	N	N	None	None	Not Resolved	MK-5172	100.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート 2、非肝硬変患者）

治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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=0013, Subject ID=104149, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
104149	Treatment	75	Sciatica	Continuing	Severe	Y	N	N	None	None	Not Resolved	MK-8742	50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0018, Subject ID=104208, Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14													
104208	Treatment	12	Cerebral infarction	Continuing	Moderate	Y	Y	Y	Discontinued	Discontinued	Not Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0019, Subject ID=105144, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105144	Treatment	32	Arthritis	4.53 Months	Moderate	Y	N	N	None	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0028, Subject ID=105140, Gender=F, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105140	Follow-Up	99	Benign anorectal neoplasm	2.5 Months	Mild	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	15 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート 2、非肝硬変患者）

治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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=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	100.00 milligram
												MK-8742	50.00 milligram
		50	Aspartate aminotransferase increased	1.18 Months	Severe	Y	Y	Y	Discontinued	Discontinued	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
												MK-8742	50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=105326, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105326	Treatment	77	Large intestine polyp	1.74 Months	Mild	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
												MK-8742	50.00 milligram
	Follow-Up	85	Renal cell carcinoma	3.48 Months	Severe	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	1 day since last dose	
Trial Number=5172-058, Site Number=0045, Subject ID=105098, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105098	Treatment	75	Cataract	1.29 Weeks	Mild	Y	N	N	None	None	Resolved	MK-5172	100.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.1-4　重篤な有害事象の一覧（ASaT）（パート 2、非肝硬変患者）

治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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=0045, Subject ID=105098, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84													
105098	Treatment	75	Cataract	1.29 Weeks	Mild	Y	N	N	None	None	Resolved	MK-8742	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	101	Cataract	1.64 Months	Moderate	Y	N	N	N/A	N/A	Resolved	17 days since last dose	
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks													
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=105809, Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14													
105809	Treatment	14	Hepatocellular carcinoma	4.67 Months	Severe	Y	N	N	Discontinued	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken: None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 12-30

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（パート 2、非肝硬変患者）

治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related		Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
							GZR	EBR				
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks												
Trial Number=5172-058, Site Number=0007, Subject ID=105123, Gender=F, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=15												
105123	Treatment	6	Cardiac sarcoidosis	3.57 Weeks	Severe	Y	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
											MK-8742	50.00 milligram
Trial Number=5172-058, Site Number=0018, Subject ID=104208, Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14												
104208	Treatment	12	Cerebral infarction	Continuing	Moderate	Y	Y	Y	Discontinued	Not Resolved	MK-5172	100.00 milligram
											MK-8742	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	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
											MK-8742	50.00 milligram
		50	Aspartate aminotransferase increased	1.18 Months	Severe	Y	Y	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
											MK-8742	50.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.1-5　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（パート 2、非肝硬変患者）

治療期及び経過観察期 4 週（MK-5172-058 試験）（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				
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks												
Trial Number=5172-058, Site Number=0035, Subject ID=105809, Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=14												
105809	Treatment	14	Hepatocellular carcinoma	4.67 Months	Severe	Y	N	N	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken: None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving＝ 軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.1.1: 5172P058] Table 12-32

Confidential

2.7.6.3.2　非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験（MK-5172-003試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: 5172P003]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の未治療 genotype (GT) 1の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルの各用量とペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリンを併用投与した際の安全性、忍容性及び有効性について評価するランダム化、実薬対照、用量設定試験／MK-5172-003

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（52）、カナダ（4）、フランス（4）、ドイツ（4）、アルゼンチン（2）、イスラエル（2）、イタリア（2）における多施設共同試験（計70施設）

公表文献

Hezode C, Serfaty L, Jacobsen I, et al. Safety and Efficacy of MK-5172 with Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin (PR) in HCV Genotype (G) 1 Treatment-naïve Cirrhotic Patients are Comparable to Non-cirrhotic Patients. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2014 Apr 9-13; London, UK; 2014.

Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. Gastroenterology. 2014 Aug;147(2):366-76.e6.

Howe AYM, Black S, Curry S, et al. Virologic Resistance Analysis From a Phase 2 Study of MK-5172 Combined With Pegylated Interferon/Ribavirin in Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Clin Infect Dis. 2014 Sep 28. pii: ciu696.

Caro L, Du L, Huang S, et al. Relationship between transaminase levels and plasma pharmacokinetics following administration of MK-5172 with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to HCV genotype G1 treatment-naive patients. J Hepatol 2013;58:S328. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013 Apr 24-28; Amsterdam, the Netherlands.

治験期間

2011年6月29日（最初の患者の最初の来院日）～2015年3月10日（最終患者の最終来院日）

Confidential

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

グラゾプレビル、ペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリン群（Arms 1-4）：

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 アルファ-2b 及びリバビリン（PR）を12週間併用投与した。レスポンスガイドセラピー（RGT）の基準に合致した場合は、12週間併用投与後に、PR のみを更に12週間又は36週間継続投与した。

ボセプレビル及び PR 群（Arm 5）：

PR の4週間投与後、ボセプレビル（800 mg）及び PR を24又は32週間併用投与した。さらに、RGT の基準に合致した場合は、PR のみを12週間継続投与した。

グラゾプレビル及び PR 群（Arm 6 非盲検、肝硬変）：

グラゾプレビル（100 mg）及び PR を12週間併用投与した。さらに、RGT の基準に合致した場合は、PR のみを12週間又は36週間継続投与した。

目的

【主要目的】

投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の未治療の非肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を対象として以下を評価する。

1) 治療期12週時点で HCV RNA 検出せず（Target not detected：TND）を達成した患者の割合（complete Early Viral Response、cEVR 率）を指標として、グラゾプレビル（100 mg、200 mg、400 mg 又は800 mg）と PR を併用投与した各群の有効性を評価する。
2) グラゾプレビルと PR を併用投与した各群の安全性及び忍容性をボセプレビル対照群と比較する。

【副次目的】

投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の未治療の非肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を対象として以下を評価する。

1) TND に達するまでの期間を指標として、グラゾプレビルと PR を併用投与した各群の有効性を評価する。
2) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、グラゾプレビルと PR を併用投与した各群の有効性を評価する。
   (1) 治療期4週時点の HCV RNA 陰性化（TND）（Rapid Viral Response：RVR）
   (2) 投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（TND）（SVR_{12}）
   (3) 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（TND）（SVR_{24}）
   (4) 72週時点の HCV RNA 陰性化（TND）

Confidential

【探索的目的】

投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の未治療の肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を対象として以下を評価する。

1) グラゾプレビル100 mg と PR を併用投与した際の抗ウイルス効果を以下の指標で評価する：RVR 率、cEVR 率、SVR_4率、SVR_{12}率、SVR_{24}率及び2週時点及び72週時点の TND を達成した患者の割合
2) 累積した安全性データの評価を指標として、PR と併用投与したグラゾプレビル100 mg の安全性及び忍容性を評価する。

投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の未治療の非肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を対象として以下を評価する。

3) グラゾプレビルの4群の有効性を、以下の指標を用いてボセプレビル対照群と比較する：プロテアーゼ阻害剤及び PR を4週間併用投与した後に TND を達成した患者の割合（RVR 率）、プロテアーゼ阻害剤及び PR を12週間併用投与した後に TND を達成した患者の割合（cEVR 率）、SVR_{12}率、SVR_{24}率及び TND に達するまでの期間
4) グラゾプレビル群の安全性及び忍容性を評価する。

投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の未治療の非肝硬変及び肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を対象として以下を評価する。

5) 治験薬投与前の耐性変異の有無と治療非奏効例における耐性解析集団の発現について評価する。
6) 患者の遺伝子マーカーを比較することにより、宿主の潜在的な遺伝的要因（ウイルス学的反応性の予測因子となる IL28B 遺伝子の遺伝的変異及び溶血性貧血の予測因子となる inosine triphosphatase 遺伝子の遺伝的変異）を評価する。
7) 治療奏効例と非奏効例の経時的なバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現及び代謝物の生成）の値を比較することにより、グラゾプレビル及び PR に対するウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカーを評価する。
8) グラゾプレビル及び PR の薬物動態を評価する。

試験デザイン

本試験は、18歳以上の未治療で治験薬投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上である非肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を対象とした、ランダム化、二重盲検、ボセプレビル対照、用量設定試験である。試験開始後に、代償性肝硬変 GT1の C 型慢性肝炎患者を非盲検群として追加した。

未治療の非肝硬変患者332例を1 : 1 : 1 : 1 : 1の比で、5群［グラゾプレビル4群（100 mg、200 mg、400 mg 及び800 mg）、又はボセプレビル対照群1群］にランダムに割り付けた。本試験は、2つの逐次コホートから構成され、第1コホート［原文 CSR では Vanguard cohort と記述されている。本項では理解しやすくするために第1コホートと記述した］（N=136）と続く第2コホート（N=196）で実施した†。グラゾプレビル群では、グラゾプレビル（100 mg、200 mg、400 mg 又は800 mg

Confidential

を1日1回)、ボセプレビルのプラセボ及びPRを12週間投与した。RGTの基準に合致した場合、すなわち治療期4週時点にHCV RNA量が陰性化した（TNDを達成した）患者はPRのみを更に12週間継続投与した。また、治療期4週時点に陰性化しなかった（TND を達成しなかった）患者はPRを更に36週間継続投与した。対照群では、非肝硬変患者にPRを4週間投与した後（PR導入期）、ボセプレビル（800 mgを1日3回）、グラゾプレビルのプラセボ及びPRを24週間投与した。ただし、PRを4週間投与した後、RGTの基準に合致した場合、ボセプレビル（800 mgを1日3回）、グラゾプレビルのプラセボ及びPRを32週間投与した後、PRのみを更に12週間継続投与した。

第1コホートを用いた中間解析で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の用量依存的な上昇が特に400 mg及び800 mg群で認められたことから、第2コホートのグラゾプレビル400 mg又は800 mg群の全患者79例では、グラゾプレビルを100 mgに減量した。グラゾプレビル100 mg群と200 mg群の盲検は維持し、治験実施計画書に従って投与を継続した。

追加した肝硬変患者群（Open label Cirrhotic arm）では、非盲検下でグラゾプレビル（100 mg を1日1回）及びPRを12週間投与した。RGTの基準に合致した場合、PRのみを更に12又は36週間投与した。投与終了後24又は48週間の経過観察を実施した。また、肝硬変患者が再燃の基準に合致した場合は、非奏効時から48週間経過観察した。

註† 第1コホート（バンガードコホート）の割付例数が136例（目標例数は約125例）に達した時点で、割付けを一旦中断した。1回目の中間解析は、第1コホートの患者が投与4週に達した時点で、それ以前に試験を中止した患者を含めて実施された。データモニタリング委員会より治験実施計画書の変更に関する勧告はなく、第2コホートの患者の割付けが開始された。2回目の中間解析は、第1コホートの患者を対象とし、その患者が投与16週に達した時点で、それ以前に試験を中止した患者を含めて実施された。2回目の中間解析では、用量に依存するトランスアミナーゼ増加が確認されたため、治験依頼者はデータモニタリング委員会の同意を得て、第2コホートの400 mg及び800 mg群（79例）のグラゾプレビルの投与量を100 mgへ減量することを決定した。

試験デザインを[図 2.7.6.3.2-1]に示す。

Confidential

図 2.7.6.3.2-1 試験デザイン（MK-5172-003 試験）

Confidential

用法・用量／ロット番号

グラゾプレビル（100 mg、200 mg、400 mg 又は800 mg）又はグラゾプレビルのプラセボは1日1回経口投与した。リバビリンは体重に応じ（600 mg～1400 mg/日）、200 mg カプセルを1日2回経口投与した。ペグインターフェロン アルファ-2b は1.5 μg/kg を週に1回皮下注射した。ボセプレビル800 mg 又はボセプレビルのプラセボを1日3回経口投与した。

グラゾプレビル100 mg 及び PR 群（Arm 1：非肝硬変患者）：
PR とグラゾプレビル100 mg 及びプラセボを12週間投与した。さらに、RGT に基づき、PR のみを12又は36週間継続投与することとした（実際の投与例数は66例であった）。

グラゾプレビル200 mg 及び PR 群（Arm 2：非肝硬変患者）：
PR とグラゾプレビル200 mg 及びプラセボを12週間投与した。さらに、RGT に基づき、PR のみを12又は36週間継続投与することとした（実際の投与例数は68例であった）。

グラゾプレビル400 mg 及び PR 群（Arm 3：非肝硬変患者）：
PR とグラゾプレビル400 mg 及びプラセボを12週間投与した。さらに、RGT に基づき、PR のみを12又は36週間継続投与することとした（実際の投与例数は67例であった）。43例はグラゾプレビル100 mg に減量した。

グラゾプレビル800 mg 及び PR 群（Arm 4：非肝硬変患者）：
PR とグラゾプレビル800 mg 及びプラセボを12週間投与した。さらに、RGT に基づき、PR のみを12又は36週間継続投与することとした（実際の投与例数は65例であった）。36例はグラゾプレビル100 mg に減量した。

ボセプレビル800 mg 及び PR 群（Arm 5：非肝硬変患者）：
PR を4週間投与後、PR とボセプレビル800 mg 及びプラセボを24又は32週間投与した。さらに、RGT に基づき、PR のみを12週間継続投与することとした（実際の投与例数は66例であった）。

グラゾプレビル100 mg 及び PR 群（Arm 6：肝硬変患者）：
PR 及びグラゾプレビル100 mg を12週間投与した。さらに、RGT に基づき、PR のみを12又は36週間継続投与することとした（実際の投与例数は36例であった）。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.2-1　　治験薬の内容（MK-5172-003 試験）

治験薬	ロット番号
OCT MK-5172 ([redacted]) 100 mg	[redacted]
OCT MK-5172 100 mg Placebo	[redacted],
DFC Ribavirin (REBETOL) 200 mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEG-INTRON) 50 µg / 0.5 ml, vial (ex-Egypt)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b ("PEG-INTRON") 50 µg / 0.5 ml, 0.5 mL Vial (ex-Egypt)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEG-INTRON) 150 µg / 0.5 ml vial (ex-Egypt)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b ("PEG-INTRON") 150 µg / 0.5 ml vial (ex-Egypt)	[redacted],
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 ml, 0.5 ml Vial (ex-US)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 ml vial (ex-US)	[redacted],
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 mL (ex-EU) (No Swabs)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 80 µg / 0.5 mL (ex-EU) (No Swabs)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 120 µg / 0.5 mL (ex-EU) (No Swabs)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 mL (ex-EU) (No Swabs)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 50 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005296-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 80 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005298-1-1) with Swabs	[redacted]

Confidential

表 2.7.6.3.2-1　　治験薬の内容（MK-5172-003 試験）（続き）

治験薬	ロット番号
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 120 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005297-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 150 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005299-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 80 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 120 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted],
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted],
DFC Boceprevir 200 mg, 84 Count Bottle, Unlabeled (SCH 503034, KX005009 10 1 1)	[redacted]
DFC Boceprevir 200 mg Placebo, 84 Count Bottle, Unlabeled (SCH 003445, KX3272 1 1 5)	[redacted]

OCT（経口錠）、DFC（硬カプセル）、HSSS（剤形：注射用水、容器の種類：シリンジ）、HLSV（剤形：凍結乾燥注射剤、容器の種類：バイアル）　ex-EU（欧州の市販薬）　、ex-US（米国の市販薬）、ex-Egypt（エジプトの市販薬）
データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 9-2

<u>診断／選択基準</u>

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) 体重が40 kg 以上125 kg 以下の患者
3) GT1の C 型慢性肝炎患者。その他又は混合型の GT は組入れ不可
4) スクリーニング時の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の患者
5) 腹水貯留、出血性食道静脈瘤、肝性脳症及びその他の肝疾患の徴候や症状が認められない（既往歴又は身体所見のない）患者
6) 未治療の非肝硬変患者コホートでは、スクリーニングの3年以内又はスクリーニングと治験薬投与開日の間に実施された肝生検及び組織像で C 型慢性肝炎が確認された患者。未治療の肝硬変患者コホートでは、肝生検（実施時期は問わない）で肝硬変が確認された患者
7) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始前の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間（あるいは、地域の規制で、それ以上の場合はその規制に準じる）は以下の適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男

Confidential

性用コンドーム、精管切除術及び完全禁欲である。禁欲は患者にとって望ましい通常の生活習慣に従って行う。[周期的禁欲法（例：特定の日に限定した禁欲、排卵期限定の禁欲、徴候体温法、排卵期以降の性交）や膣外射精は有効な避妊法として容認されない。] ホルモン避妊薬（避妊用のピル、経皮パッチ又は注射剤）はグラゾプレビルとの併用投与による影響が明らかではないため、本試験では避妊方法として使用不可とした。

本試験では、妊娠の可能性がない女性は以下のいずれかに該当する者と定義する。

(1) 自然閉経（その他の医学的原因がなく、12ヵ月間月経がない状態と定義）に達している。
(2) 子宮摘出を伴う又は伴わない両側卵巣摘出術から6週間経過している。
(3) 卵管結紮術を実施している。

本試験では、生殖能のない男性患者は避妊方法を用いなくても組入れ可能とする。生殖能のない男性患者は、精管切除術が成功した者と定義し、精管切除術が成功した者とは、以下に該当する場合と定義する。

(1) 顕微鏡下で無精子と確認されている。
(2) 2年以上前に精管切除術を実施し、術後に性活動を行っても妊娠に至っていない。

<u>評価基準</u>

【有効性】

1) 主要評価項目

cEVR 率：グラゾプレビル群の、治療期12週時点で TND を達成した非肝硬変患者の割合

2) 副次評価項目

(1) 非肝硬変患者のグラゾプレビル群の TND に達するまでの期間
(2) RVR 率、SVR_{12}率、SVR_{24}率及び72週時点に TND を達成した非肝硬変患者の割合：治療期4週時点、投与終了後12週時点、投与終了後24週時点の、HCV RNA 量が TND を達成した患者の割合及び72週時点に TND を達成した患者の割合

3) 探索的評価項目

肝硬変患者の RVR 率、cEVR 率、SVR_4率、SVR_{12}率及び SVR_{24}率並びに2週時点及び72週時点に TND を達成した患者の割合

【薬物動態の評価項目】

C_{max}、C_{trough}：投与後2時間及び投与直前の血漿中濃度

【安全性】

1) 貧血、好中球減少症及び発疹の有害事象のうち重篤な有害事象
2) 胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）

Confidential

3)　注目すべき事象（ECI）：
　(1)　トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ又はビリルビン増加の有害事象
4)　有害事象の分類：
　(1)　有害事象
　(2)　副作用
　(3)　重篤な有害事象
　(4)　重篤な副作用
　(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

統計計画及び解析

【有効性】

本治験の有効性の主要目的は、ランダム割付した未治療の非肝硬変患者に対する各グラゾプレビル群の cEVR 率を、両側95%信頼区間を用いて推定することとした。HCV RNA 量（血漿中）は、定量下限が25 IU/mL、検出下限が9.3 IU/mL の Roche COBAS®TaqMan® HCV Test v2.0 (High Pure System)を用いて測定した。割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から成る Full Analysis Set（FAS）を有効性の主要解析対象集団とした。治療期12週時点の解析では、欠測値に対して Missing=Failure（m=F）法†を用いた。また、Per Protocol（PP）集団を対象として、欠測値に対して Observed Failure（OF）法‡を用いた補足的な解析を実施した。

†治療期中のある時点の HCV RNA 値が欠測した患者は、その時点を無効として扱った。ただし、治験薬投与終了後4週時点又は12週時点の HCV RNA 量が欠測した場合は、欠測時点の直前及び直後の測定値を考慮し補完した。
‡効果不十分のために中止した患者又は経過観察期の HCV RNA 量が定量下限以上となった患者は、それ以降は治療非奏効例として扱い、それ以外の理由で HCV RNA 値が欠測した場合は、その時点のデータを解析から除外した。

重要な副次目的は、グラゾプレビル群の HCV RNA 量が TND に達するまでの期間を、要約統計量を用いて評価することであり、SVR_{24}達成との関連性についても評価した。解析対象集団は FAS を用いた。HCV RNA 量が陰性化せず中止した患者は、中止時点で打ち切り例とみなした。

有効性の副次評価項目は、治療期4週時点の HCV RNA 陰性化（RVR）、投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{12}）、投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）及び72週時点の HCV RNA 陰性化を達成した患者の割合であった。解析対象集団は FAS を用い、欠測値に対して Missing=Failure（m=F）法 を用いて解析した。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点と比較して非奏効時点又は経過観察期で新たに認められたアミノ酸変異を検討し、グラゾプレビルに対する耐性変異（Resistance associated variants : RAVs）を同定した。また、細胞内の酵素活性を指標とした耐性試験及び各種ジェノタイプの HCV レプリコンを用いた適応

Confidential

性（フィットネス）試験により、グラゾプレビルに対する RAVs を評価した。

すべての患者について、ベースライン時点の RAVs を評価した。また、10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致した又は治験薬の投与を中止したすべての患者の RAVs を評価した。

【薬物動態解析】

薬物動態解析はプロトコールに従って実施された。

【安全性】

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を投与群別に推定した。

- 貧血、好中球減少症及び発疹の有害事象のうち重篤な有害事象
- 胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）
- 注目すべき事象（ECI）として報告されたトランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ又はビリルビン増加の有害事象

ECI として報告されたトランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ又はビリルビン増加の有害事象は以下の事象である。

未治療の非肝硬変患者の ECI

- ALT 又は AST が基準値上限の5倍以上、かつ直前の検査値から50%増加
- ALT 又は AST が400 IU/mL 超
- 総ビリルビンが基準値上限の3倍超

未治療の肝硬変患者の ECI

- ALT 又は AST が500 IU/mL 超
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超、かつ100 IU/mL 超
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍超

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

All Subjects as Treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。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を ASaT と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

2.7.6.3.2.2　患者の内訳及び患者背景

本試験に割り付けられた患者の内訳を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。

グラゾプレビル各用量の盲検性を維持するため、すべての非肝硬変患者には、グラゾプレビル 100 mg 錠又はプラセボ錠のどちらかを含んだ8ボトルから1錠ずつ取り、1日1回8錠が投与された。

Confidential

また、プロテアーゼ阻害剤（グラゾプレビル又はボセプレビル）の盲検性を維持するため、すべての非肝硬変患者には、さらに、ボセプレビル200 mg カプセル又はプラセボカプセルを含んだ1ボトルから4カプセルを取り、1日3回4カプセルが投与された。なお、PR は非盲検で投与された。グラゾプレビル／プラセボの患者には、グラゾプレビル100 mg、200 mg、400 mg 又は800 mg の各用量の8錠及びボセプレビルのプラセボ4カプセルが投与された。グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳を[表 2.7.6.3.2-3]に示す。また、ボセプレビル／プラセボの患者には、グラゾプレビルのプラセボ8錠及びボセプレビル200 mg の4カプセルが投与された。ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳を[表 2.7.6.3.2-4]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.2-2　　試験に割り付けられた患者の内訳（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例										
割付症例	36		66		68		24		29	
試験に割り付けられた患者の内訳										
完了例	28	(77.8)	57	(86.4)	59	(86.8)	22	(91.7)	23	(79.3)
中止例	4	(11.1)	9	(13.6)	8	(11.8)	2	(8.3)	6	(20.7)
追跡不能	2	(5.6)	6	(9.1)	4	(5.9)	0	(0.0)	4	(13.8)
同意撤回	2	(5.6)	3	(4.5)	4	(5.9)	2	(8.3)	2	(6.9)
記録なし†	4	(11.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.2-2　　試験に割り付けられた患者の内訳（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例							178	
割付症例	43		36		66		368	
試験に割り付けられた患者の内訳								
完了例	36	(83.7)	30	(83.3)	51	(77.3)	306	(83.2)
中止例	7	(16.3)	6	(16.7)	15	(22.7)	57	(15.5)
追跡不能	4	(9.3)	3	(8.3)	6	(9.1)	29	(7.9)
同意撤回	3	(7.0)	3	(8.3)	9	(13.6)	28	(7.6)
記録なし†	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.4)

患者は、最新の記録に基づき「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回のみカウントした。
†記録なしの患者12423、12431、12434は経過観察期24週時点以降も試験を継続している。これは、治療非奏効の基準に該当した患者には経過観察期を延長する治験デザインだからである。記録なしの他の患者10990及び12432は試験を完了した。

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 10-1

Confidential

表 2.7.6.3.2-3　　グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
割付症例	36		66		68		24		29	
グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳										
完了例	34	(94.4)	59	(89.4)	63	(92.6)	21	(87.5)	25	(86.2)
中止例	2	(5.6)	7	(10.6)	5	(7.4)	3	(12.5)	4	(13.8)
有害事象	0	(0.0)	2	(3.0)	2	(2.9)	1	(4.2)	1	(3.4)
効果不十分	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
追跡不能	1	(2.8)	3	(4.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(6.9)
治験薬の服薬不遵守	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
治験責任医師の判断	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
技術的な問題	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	1	(4.2)	1	(3.4)

Confidential

表 2.7.6.3.2-3　　グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
割付症例	43		36		66		368	
グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳								
完了例	39	(90.7)	31	(86.1)	54	(81.8)	326	(88.6)
中止例	4	(9.3)	5	(13.9)	12	(18.2)	42	(11.4)
有害事象	2	(4.7)	1	(2.8)	4	(6.1)	13	(3.5)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	3	(0.8)
追跡不能	0	(0.0)	1	(2.8)	1	(1.5)	9	(2.4)
治験薬の服薬不遵守	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)
治験責任医師の判断	1	(2.3)	2	(5.6)	1	(1.5)	4	(1.1)
技術的な問題	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.3)
同意撤回	0	(0.0)	1	(2.8)	4	(6.1)	9	(2.4)
患者は、最新の記録に基づき「グラゾプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。								

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 10-2

Confidential

表 2.7.6.3.2-4　　ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
割付症例	36		66		68		24		29	
ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳										
完了例	0	(0.0)	58	(87.9)	60	(88.2)	18	(75.0)	21	(72.4)
治験薬非投与例	35	(97.2)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(4.2)	1	(3.4)
中止例	1	(2.8)	8	(12.1)	7	(10.3)	5	(20.8)	7	(24.1)
有害事象	0	(0.0)	3	(4.5)	2	(2.9)	2	(8.3)	3	(10.3)
効果不十分	1	(2.8)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
追跡不能	0	(0.0)	3	(4.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(6.9)
治験薬の服薬不遵守	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(4.2)	1	(3.4)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験責任医師の判断	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
技術的な問題	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.4)	1	(4.2)	1	(3.4)

Confidential

表 2.7.6.3.2-4　　ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
割付症例	43		36		66		368	
ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳								
完了例	2	(4.7)	1	(2.8)	39	(59.1)	199	(54.1)
治験薬非投与例	4	(9.3)	5	(13.9)	2	(3.0)	49	(13.3)
中止例	37	(86.0)	30	(83.3)	25	(37.9)	120	(32.6)
有害事象	1	(2.3)	1	(2.8)	9	(13.6)	21	(5.7)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(9.1)	9	(2.4)
追跡不能	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	7	(1.9)
治験薬の服薬不遵守	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	5	(1.4)
その他	35	(81.4)	27	(75.0)	0	(0.0)	62	(16.8)
治験責任医師の判断	0	(0.0)	2	(5.6)	2	(3.0)	4	(1.1)
技術的な問題	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	3	(0.8)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.1)	9	(2.4)
患者は、最新の記録に基づき「ボセプレビル／プラセボの投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。								

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 10-3

Confidential

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.2-5]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　患者背景（FAS）（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	36		66		68		24		29	
性別										
男性	22	(61.1)	41	(62.1)	36	(52.9)	12	(50.0)	14	(48.3)
女性	14	(38.9)	25	(37.9)	32	(47.1)	12	(50.0)	15	(51.7)
年齢(歳)										
18 to 35	1	(2.8)	10	(15.2)	10	(14.7)	7	(29.2)	4	(13.8)
36 to 50	7	(19.4)	29	(43.9)	25	(36.8)	9	(37.5)	6	(20.7)
51 to 64	26	(72.2)	26	(39.4)	31	(45.6)	8	(33.3)	15	(51.7)
64超	2	(5.6)	1	(1.5)	2	(2.9)	0	(0.0)	4	(13.8)
平均値	54.4		46.4		48.3		44.6		50.4	
標準偏差	6.9		11.3		10.6		12.5		13.4	
中央値	56.0		48.5		50.0		47.5		54.0	
範囲（最小値 to 最大値）	34 to 65		18 to 65		18 to 71		23 to 62		21 to 72	
人種										
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
アジア人	1	(2.8)	1	(1.5)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
黒人又はアフリカ系米国人	6	(16.7)	6	(9.1)	9	(13.2)	4	(16.7)	4	(13.8)
混血	2	(5.6)	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島住民	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白人	27	(75.0)	58	(87.9)	54	(79.4)	20	(83.3)	25	(86.2)

Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　患者背景（FAS）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	43		36		66		368	
性別								
男性	28	(65.1)	23	(63.9)	37	(56.1)	213	(57.9)
女性	15	(34.9)	13	(36.1)	29	(43.9)	155	(42.1)
年齢(歳)								
18 to 35	9	(20.9)	5	(13.9)	11	(16.7)	57	(15.5)
36 to 50	11	(25.6)	9	(25.0)	19	(28.8)	115	(31.3)
51 to 64	21	(48.8)	20	(55.6)	34	(51.5)	181	(49.2)
64超	2	(4.7)	2	(5.6)	2	(3.0)	15	(4.1)
平均値	48.3		50.3		48.3		48.7	
標準偏差	11.4		11.2		11.2		11.2	
中央値	51.0		54.0		51.5		51.0	
範囲（最小値 to 最大値）	20 to 68		21 to 67		20 to 65		18 to 72	
人種								
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1	(2.3)	1	(2.8)	0	(0.0)	4	(1.1)
アジア人	0	(0.0)	3	(8.3)	0	(0.0)	7	(1.9)
黒人又はアフリカ系米国人	4	(9.3)	5	(13.9)	12	(18.2)	50	(13.6)
混血	0	(0.0)	2	(5.6)	1	(1.5)	7	(1.9)
ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島住民	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.3)
白人	38	(88.4)	25	(69.4)	52	(78.8)	299	(81.3)

Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　患者背景（FAS）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
民族										
ヒスパニック系／ラテン系	8	(22.2)	5	(7.6)	5	(7.4)	0	(0.0)	2	(6.9)
非ヒスパニック／ラテン系	27	(75.0)	61	(92.4)	63	(92.6)	24	(100.0)	27	(93.1)
不明	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
IL28B Genotype										
CC	9	(25.0)	17	(25.8)	19	(27.9)	4	(16.7)	9	(31.0)
非 CC	27	(75.0)	49	(74.2)	49	(72.1)	20	(83.3)	20	(69.0)
スクリーニング時 HCV RNA										
<=800,000 IU/mL	7	(19.4)	17	(25.8)	18	(26.5)	6	(25.0)	5	(17.2)
>800,000 IU/mL	29	(80.6)	49	(74.2)	50	(73.5)	18	(75.0)	24	(82.8)
ベースライン時 HCV RNA（IU/mL）										
患者数	36		66		68		24		29	
平均値	5117870.3		6151371.5		6124614.2		12557468.3		6707694.6	
標準偏差	4692352.7		8187869.1		7466275.1		37474587.2		8818632.0	
HCV Genotype										
1a	32	(88.9)	43	(65.2)	41	(60.3)	10	(41.7)	15	(51.7)
1b	4	(11.1)	23	(34.8)	27	(39.7)	13	(54.2)	14	(48.3)
1-other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)
Metavir 肝線維化スコア										
0	0	(0.0)	6	(9.1)	4	(5.9)	1	(4.2)	1	(3.4)

Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　患者背景（FAS）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
民族								
ヒスパニック系／ラテン系	2	(4.7)	4	(11.1)	7	(10.6)	33	(9.0)
非ヒスパニック／ラテン系	40	(93.0)	32	(88.9)	59	(89.4)	333	(90.5)
不明	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
IL28B Genotype								
CC	13	(30.2)	9	(25.0)	19	(28.8)	99	(26.9)
非 CC	30	(69.8)	27	(75.0)	47	(71.2)	269	(73.1)
スクリーニング時 HCV RNA								
<=800,000 IU/mL	11	(25.6)	9	(25.0)	17	(25.8)	90	(24.5)
>800,000 IU/mL	32	(74.4)	27	(75.0)	49	(74.2)	278	(75.5)
ベースライン時 HCV RNA（IU/mL）								
患者数	43		36		66		368	
平均値	6439972.0		4455238.7		5593006.5		6274608.2	
標準偏差	6214924.7		5101533.1		7947898.9		11803842.2	
HCV Genotype								
1a	27	(62.8)	22	(61.1)	43	(65.2)	233	(63.3)
1b	15	(34.9)	14	(38.9)	23	(34.8)	133	(36.1)
1-other	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Metavir 肝線維化スコア								
0	3	(7.0)	2	(5.6)	2	(3.0)	19	(5.2)

Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　患者背景（FAS）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metavir 肝線維化スコア										
1	0	(0.0)	45	(68.2)	52	(76.5)	21	(87.5)	19	(65.5)
2	5	(13.9)	10	(15.2)	9	(13.2)	1	(4.2)	6	(20.7)
3	4	(11.1)	2	(3.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(6.9)
4	27	(75.0)	3	(4.5)	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(3.4)

Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　患者背景（FAS）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metavir 肝線維化スコア								
1	28	(65.1)	23	(63.9)	50	(75.8)	238	(64.7)
2	9	(20.9)	10	(27.8)	10	(15.2)	60	(16.3)
3	1	(2.3)	1	(2.8)	4	(6.1)	15	(4.1)
4	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	32	(8.7)
不明	2	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.1)

HCV Genotype の分類「1-other」には、「TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV」群の genotype 1d の患者1例及び「TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV」群の genotype 1h の患者1例が含まれる。

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 10-7

Confidential

2.7.6.3.2.3　有効性の結果

主要評価項目（cEVR 率）

治療期12週時点で TND を達成した患者の割合（cEVR 率）（FAS）及び対照群の治療期16週時点で TND を達成した患者の割合を[表 2.7.6.3.2-6]に示す。cEVR 率は、非肝硬変のグラゾプレビル100 mg 及び PR 群で80.3%、グラゾプレビル（200 mg、400 mg 又は800 mg）及び PR 群（400及び800 mg 群で100 mg に減量した患者を含む）では75.9～87.5%であった。いずれのグラゾプレビル及び PR 群の有効性も、対照群のボセプレビル及び PR 群（69.7%）よりも数値的に高かった。グラゾプレビル100 mg 群での肝硬変患者の cEVR 率（94.4%）は、非肝硬変患者（80.3%）よりも数値的に高かった。補足的な PP 解析の結果は FAS の結果と類似していた。

グラゾプレビル群の治療非奏効例は12例であった［非肝硬変のグラゾプレビル100 mg 群5例（ブレイクスルー4例、効果不十分／リバウンド1例）、肝硬変のグラゾプレビル100 mg 群6例（再燃5例、ブレイクスルー1例）、グラゾプレビル200 mg 群1例（GT3a 再感染による）］。ボセプレビル対照群の治療非奏効例は13例であった。

Confidential

表 2.7.6.3.2-6　　グラゾプレビル群の治療期 12 週時点で TND を達成した患者の割合（cEVR 率）及び対照群における治療期 16 週時点で TND を達成した患者の割合（FAS）（MK-5172-003 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV	36	34 (94.4)	(81.3, 99.3)
TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV	66	53 (80.3)	(68.7, 89.1)
TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV	68	58 (85.3)	(74.6, 92.7)
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	24	21 (87.5)	(67.6, 97.3)
TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	29	22 (75.9)	(56.5, 89.7)
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IF + RBV	43	37 (86.0)	(72.1, 94.7)
TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IF + RBV	36	31 (86.1)	(70.5, 95.3)
TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	66	46 (69.7)	(57.1, 80.4)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N =解析対象集団の被験者数
n (%) =解析対象集団で MK-5172の治療期12週時点又は対照薬の治療期16週時点に HCV RNA が検出せず（TND）の被験者数とその割合 [(n/N)×100として算出]

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 11-1

Confidential

副次評価項目

グラゾプレビルのいずれの群でも速やかに TND を達成した。グラゾプレビル群全体で TND に達するまでの期間の中央値は15日～29日であり、明らかな用量相関性は認められなかった。TND に達するまでの期間は、ボセプレビル対照群よりもグラゾプレビル群の方が短かった。グラゾプレビル100 mg を投与された肝硬変患者と非肝硬変患者では、TND に達するまでの期間は同程度であった。

非肝硬変患者でグラゾプレビル及び PR を4週間併用投与した時点で TND を達成した患者の割合（RVR 率）は約87.6%（233/266例）であり、ウイルス反応性は速やかであったが、グラゾプレビルの用量増加に対して一貫した傾向を示さなかった。ボセプレビル対照群の8週時点（ボセプレビル4週間投与時点）で TND を達成した患者の割合は、59.1%（39/66例）と低かった。また、肝硬変患者（非盲検）でのグラゾプレビル100 mg 群の RVR 率（72.2%）は、非肝硬変患者（二重盲検）の RVR 率（90.9%）より低かった。

治験薬投与終了後12週時点で TND であった患者（FAS）の割合（SVR_{12}）は、非肝硬変のグラゾプレビル100 mg 群では89.4%、グラゾプレビル200 mg、400 mg 又は800 mg 群（400 mg 及び800 mg 群で100 mg に減量した患者を含む）では79.3～93.0%であった[表 2.7.6.3.2-7]。いずれのグラゾプレビル群の有効性も、ボセプレビル対照群（60.6%）よりも数値的に高かった。グラゾプレビル100 mg 群での肝硬変患者の有効性（72.2%）は、非肝硬変患者（89.4%）よりも数値的に低かった。補足的な PP 解析の結果は FAS の結果と類似していた。

グラゾプレビル100 mg 群の非肝硬変患者における SVR_{12}率及び SVR_{24}率は89.4%及び86.4%であったのに対し、ボセプレビル対照群の SVR_{12}率及び SVR_{24}率はそれぞれ60.6%及び57.6%であった。グラゾプレビル100 mg 群の SVR_{12}率及び SVR_{24}率は、非肝硬変患者よりも肝硬変患者の方が少し低かった。

Confidential

表 2.7.6.3.2-7　　投与終了後 12 週時点における持続的ウイルス陰性化（HCV RNA 検出せず［TND］）（SVR_{12}）を達成した患者の割合（FAS）（MK-5172-003 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV	36	26 (72.2)	(54.8, 85.8)
TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV	66	59 (89.4)	(79.4, 95.6)
TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV	68	62 (91.2)	(81.8, 96.7)
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	24	21 (87.5)	(67.6, 97.3)
TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV	29	23 (79.3)	(60.3, 92.0)
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IF + RBV	43	40 (93.0)	(80.9, 98.5)
TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IF + RBV	36	33 (91.7)	(77.5, 98.2)
TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	66	40 (60.6)	(47.8, 72.4)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N＝ 解析対象集団の被験者数
n (%) =解析対象集団で投与終了後12週時点に HCV RNA が検出せず（TND）の被験者数とその割合 [(n/N)×100として算出]

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 11-7

Confidential

薬剤耐性変異の解析

ベースライン時点の RAVs を同定し、有効性に与える影響を評価した。また、ベースライン時点で272例中38例（38%）にプロテアーゼ阻害剤に対する耐性関連遺伝子の変異が認められたが、いずれの変異も in vitro でグラゾプレビルに対する感受性を低下させることはなく、ベースライン時点の RAVs の有無と治療非奏効の関連性は認められなかった。

グラゾプレビル治療非奏効例のうちアミノ酸配列が得られたのは10例であった。そのうち3例（30%）で、非奏効時に RAVs が検出され、最も多く認められた変異は S122G、R155K 及び D168A であった。In vitro でのグラゾプレビルに対する感受性は、D168A の変異により81倍低下した。ポピュレーションシークエンシングに基づき持続的ウイルス陰性化（SVR）が認められない3例中3例（100%）では、治療により発現した RAVs が経過観察期24週時点には消失していた。

2.7.6.3.2.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.1.2: 5172P003]16.1.11.4章、16.1.11.5章及び16.1.11.7章に示す。

2.7.6.3.2.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.2-8]及び[表 2.7.6.3.2-9]に示す。重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率0%超）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.2-1]及び[付録 2.7.6.3.2-2]に示す。

GT1の未治療、非肝硬変 C 型慢性肝炎患者（66例）及び GT1の未治療、肝硬変 C 型慢性肝炎患者（36例）に、グラゾプレビル100 mg 及び PR を12週間併用投与した時の忍容性は、概して良好であった。

本試験で認められた最も重要な安全性所見は、第1コホートで、グラゾプレビル400 mg 群の4例及び800 mg 群の6例で治療期4週時点以降に ALT 又は AST が基準値上限の5倍（Grade 3）以上に増加し、その後治験期中に基準値に回復したことであった。第2コホートでは、グラゾプレビル400 mg 及び800 mg 群の計79例で、遅延性 ALT/AST 増加の発現により100 mg に減量した。グラゾプレビル800 mg 群の1例のみで、トランスアミナーゼ、ビリルビン及び国際標準比（International normalization ratio : INR）が同時に増加し、肝機能障害が疑われた。この患者で認められたすべての異常値は、治験薬の休薬及びその後の減量によって治療期中に回復した。

グラゾプレビル群で発現率が高かった有害事象（発現率が20%超）は疲労、頭痛、悪心、発熱、悪寒、インフルエンザ様疾患、脱毛症、食欲減退、貧血及び発疹であり、ほとんどの事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された。貧血、好中球減少症、発疹又は嘔吐の発現率が、グラゾプレビルの用量に依存して増加する傾向は認められなかったが、下痢と悪心の発現率はグラゾプレビル800 mg 群で最も高かった。グラゾプレビル群に比べボセプレビル対照群での発現率が高かった有害事象は、貧血、好中球減少症、味覚異常及び不眠症であった。

本試験において、死亡はなかった。

Confidential

その他の重篤な有害事象は、治療期にグラゾプレビル群の21例［肝硬変の100 mg 群2例、非肝硬変の100 mg 群5例、非肝硬変の200 mg 群5例、非肝硬変の400 mg 群2例、非肝硬変の800 mg 群1例、非肝硬変の（400 mg から減量した）100 mg 群4例、非肝硬変の（800 mg から減量した）100 mg2例］及びボセプレビル対照群の2例で認められた。治療期によくみられた重篤な有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であり、重症度は重度が多かったが、多くの事象は経過観察期中に回復した。治療期の重篤な有害事象のうち、治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断されたものは、グラゾプレビル群の8例、ボセプレビル対照群の2例であった。グラゾプレビルのみに因果関係ありと判断された重篤な有害事象は ALT 増加及び AST 増加であり、肝機能障害が疑われた上述のグラゾプレビル800 mg 群の患者1例で認められた。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は17例で認められたが、いずれの患者も、試験を中止することはなく、ほとんどの事象は経過観察期中に回復した。

臨床検査値（血液生化学検査及び血液学検査）はほとんどの場合、正常範囲内であった。トランスアミナーゼ増加を除き、その他の臨床検査値異常の発現率は各投与群で同程度であった。

トランスアミナーゼ増加の発現頻度と程度は用量依存性を示した。特に、治療期2週時点及び4週時点には ALT 値及び AST 値が正常範囲内であったものの、治療期後期（治療期4週時点以降）に ALT 値及び AST 値が基準値上限の5倍超に増加する事象（「遅発性 ALT/AST 増加」）の発現率は、グラゾプレビル100 mg、200 mg、400 mg 及び800 mg 群でそれぞれ0%、1.5%、6.3%及び9.5%であった。当初グラゾプレビル800 mg 群に割り付けられ、100 mg に減量した2例では同時に総ビリルビンも増加したが、その他の遅発性 ALT/AST 増加例では、関連した肝機能検査値（総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、INR、アルブミン）の変動は認められなかった。

グラゾプレビル群の20例（6.6%）及びボセプレビル対照群の10例（15.2%）では、治療期に Grade 3 のヘモグロビン減少が認められた。ボセプレビル対照群及びすべてのグラゾプレビル群では、軽度又は中等度（Grade 1又は2）のビリルビン増加が高頻度にみられた。グラゾプレビル400 mg 及び800 mg 群で、用量依存的な一過性の総ビリルビン増加（Grade 3以下）が認められた。Grade 3/4 の好中球減少症の発現率は、グラゾプレビル群とボセプレビル対照群で同程度であり、ほとんどの患者で、治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された。

グラゾプレビル100 mg 群の貧血の発現率は、肝硬変患者（36.1%、13/36例）の方が非肝硬変患者（16.7%、11/66例）よりも高かったが、それ以外の安全性プロファイルは、肝硬変患者と非肝硬変患者で類似していた。

安全性データから、グラゾプレビル100 mg 群のトランスアミナーゼ増加の発現率は、他のグラゾプレビル用量群と比べて低かった。また、安全性の全体の結果から、グラゾプレビル100 mg の肝機能障害のリスクが低いことが示された。

Confidential

表 2.7.6.3.2-8　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	36		66		68		24	
有害事象あり	34	(94.4)	65	(98.5)	66	(97.1)	23	(95.8)
有害事象なし	2	(5.6)	1	(1.5)	2	(2.9)	1	(4.2)
副作用†	34	(94.4)	64	(97.0)	66	(97.1)	23	(95.8)
重篤な有害事象	2	(5.6)	5	(7.6)	5	(7.4)	2	(8.3)
重篤な副作用	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(8.3)
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	(5.6)	3	(4.5)	4	(5.9)	2	(8.3)
投与中止に至った副作用	2	(5.6)	2	(3.0)	4	(5.9)	2	(8.3)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(4.2)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)

Confidential

表 2.7.6.3.2-8　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		43		36		66	
有害事象あり	28	(96.6)	42	(97.7)	35	(97.2)	64	(97.0)
有害事象なし	1	(3.4)	1	(2.3)	1	(2.8)	2	(3.0)
副作用†	28	(96.6)	42	(97.7)	35	(97.2)	62	(93.9)
重篤な有害事象	1	(3.4)	4	(9.3)	2	(5.6)	2	(3.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	2	(4.7)	1	(2.8)	2	(3.0)
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	(10.3)	4	(9.3)	2	(5.6)	9	(13.6)
投与中止に至った副作用	3	(10.3)	4	(9.3)	2	(5.6)	8	(12.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(3.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(3.0)

†治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された有害事象
‡治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 12-5

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	36		66		68		24	
有害事象あり	34	(94.4)	65	(98.5)	66	(97.1)	23	(95.8)
有害事象なし	2	(5.6)	1	(1.5)	2	(2.9)	1	(4.2)
血液およびリンパ系障害	19	(52.8)	17	(25.8)	23	(33.8)	4	(16.7)
貧血	13	(36.1)	11	(16.7)	18	(26.5)	2	(8.3)
好中球減少症	7	(19.4)	6	(9.1)	7	(10.3)	2	(8.3)
心臓障害	1	(2.8)	3	(4.5)	1	(1.5)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(2.8)	1	(1.5)	4	(5.9)	3	(12.5)
眼障害	8	(22.2)	7	(10.6)	10	(14.7)	4	(16.7)
胃腸障害	20	(55.6)	39	(59.1)	38	(55.9)	12	(50.0)
腹痛	4	(11.1)	3	(4.5)	7	(10.3)	0	(0.0)
上腹部痛	2	(5.6)	7	(10.6)	5	(7.4)	1	(4.2)
下痢	6	(16.7)	11	(16.7)	11	(16.2)	5	(20.8)
消化不良	2	(5.6)	2	(3.0)	6	(8.8)	3	(12.5)
悪心	9	(25.0)	25	(37.9)	25	(36.8)	6	(25.0)
嘔吐	5	(13.9)	8	(12.1)	8	(11.8)	6	(25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(86.1)	58	(87.9)	60	(88.2)	21	(87.5)
無力症	8	(22.2)	14	(21.2)	9	(13.2)	5	(20.8)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		43		36		66	
有害事象あり	28	(96.6)	42	(97.7)	35	(97.2)	64	(97.0)
有害事象なし	1	(3.4)	1	(2.3)	1	(2.8)	2	(3.0)
血液およびリンパ系障害	6	(20.7)	6	(14.0)	7	(19.4)	26	(39.4)
貧血	6	(20.7)	5	(11.6)	7	(19.4)	18	(27.3)
好中球減少症	1	(3.4)	2	(4.7)	0	(0.0)	11	(16.7)
心臓障害	1	(3.4)	5	(11.6)	0	(0.0)	5	(7.6)
耳および迷路障害	1	(3.4)	3	(7.0)	3	(8.3)	4	(6.1)
眼障害	5	(17.2)	5	(11.6)	7	(19.4)	12	(18.2)
胃腸障害	23	(79.3)	18	(41.9)	24	(66.7)	45	(68.2)
腹痛	2	(6.9)	1	(2.3)	1	(2.8)	4	(6.1)
上腹部痛	2	(6.9)	0	(0.0)	5	(13.9)	4	(6.1)
下痢	10	(34.5)	5	(11.6)	12	(33.3)	16	(24.2)
消化不良	2	(6.9)	2	(4.7)	4	(11.1)	3	(4.5)
悪心	16	(55.2)	15	(34.9)	19	(52.8)	31	(47.0)
嘔吐	5	(17.2)	4	(9.3)	6	(16.7)	16	(24.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(82.8)	35	(81.4)	30	(83.3)	61	(92.4)
無力症	3	(10.3)	8	(18.6)	8	(22.2)	12	(18.2)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(86.1)	58	(87.9)	60	(88.2)	21	(87.5)
胸痛	4	(11.1)	2	(3.0)	2	(2.9)	1	(4.2)
悪寒	10	(27.8)	20	(30.3)	19	(27.9)	6	(25.0)
疲労	18	(50.0)	27	(40.9)	31	(45.6)	11	(45.8)
インフルエンザ様疾患	9	(25.0)	14	(21.2)	20	(29.4)	7	(29.2)
注射部位紅斑	2	(5.6)	12	(18.2)	10	(14.7)	1	(4.2)
疼痛	8	(22.2)	12	(18.2)	12	(17.6)	3	(12.5)
発熱	9	(25.0)	20	(30.3)	23	(33.8)	12	(50.0)
肝胆道系障害	2	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.9)	1	(4.2)
感染症および寄生虫症	6	(16.7)	16	(24.2)	23	(33.8)	5	(20.8)
傷害、中毒および処置合併症	4	(11.1)	9	(13.6)	10	(14.7)	3	(12.5)
偶発的過量投与	1	(2.8)	4	(6.1)	8	(11.8)	3	(12.5)
臨床検査	9	(25.0)	7	(10.6)	13	(19.1)	5	(20.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.8)	1	(1.5)	3	(4.4)	1	(4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
体重減少	1	(2.8)	1	(1.5)	2	(2.9)	1	(4.2)
代謝および栄養障害	4	(11.1)	17	(25.8)	13	(19.1)	5	(20.8)
食欲減退	4	(11.1)	16	(24.2)	11	(16.2)	4	(16.7)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(82.8)	35	(81.4)	30	(83.3)	61	(92.4)
胸痛	0	(0.0)	2	(4.7)	2	(5.6)	2	(3.0)
悪寒	10	(34.5)	12	(27.9)	11	(30.6)	15	(22.7)
疲労	16	(55.2)	17	(39.5)	15	(41.7)	26	(39.4)
インフルエンザ様疾患	5	(17.2)	15	(34.9)	7	(19.4)	23	(34.8)
注射部位紅斑	8	(27.6)	2	(4.7)	3	(8.3)	8	(12.1)
疼痛	11	(37.9)	8	(18.6)	4	(11.1)	12	(18.2)
発熱	8	(27.6)	12	(27.9)	6	(16.7)	20	(30.3)
肝胆道系障害	3	(10.3)	0	(0.0)	2	(5.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	6	(20.7)	17	(39.5)	10	(27.8)	23	(34.8)
傷害、中毒および処置合併症	6	(20.7)	5	(11.6)	3	(8.3)	8	(12.1)
偶発的過量投与	6	(20.7)	3	(7.0)	1	(2.8)	2	(3.0)
臨床検査	8	(27.6)	8	(18.6)	8	(22.2)	16	(24.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(13.8)	4	(9.3)	2	(5.6)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(10.3)	2	(4.7)	2	(5.6)	0	(0.0)
体重減少	3	(10.3)	0	(0.0)	5	(13.9)	3	(4.5)
代謝および栄養障害	11	(37.9)	10	(23.3)	14	(38.9)	20	(30.3)
食欲減退	9	(31.0)	10	(23.3)	13	(36.1)	15	(22.7)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	17	(47.2)	28	(42.4)	25	(36.8)	12	(50.0)
関節痛	6	(16.7)	11	(16.7)	9	(13.2)	7	(29.2)
背部痛	6	(16.7)	4	(6.1)	4	(5.9)	0	(0.0)
筋痙縮	4	(11.1)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(4.2)
筋肉痛	6	(16.7)	10	(15.2)	9	(13.2)	6	(25.0)
神経系障害	14	(38.9)	32	(48.5)	42	(61.8)	11	(45.8)
注意力障害	0	(0.0)	4	(6.1)	8	(11.8)	1	(4.2)
浮動性めまい	7	(19.4)	6	(9.1)	9	(13.2)	2	(8.3)
味覚異常	1	(2.8)	5	(7.6)	7	(10.3)	3	(12.5)
頭痛	12	(33.3)	28	(42.4)	31	(45.6)	8	(33.3)
精神障害	21	(58.3)	30	(45.5)	28	(41.2)	7	(29.2)
不安	4	(11.1)	5	(7.6)	10	(14.7)	0	(0.0)
無感情	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	4	(11.1)	7	(10.6)	10	(14.7)	1	(4.2)
不眠症	8	(22.2)	14	(21.2)	10	(14.7)	3	(12.5)
易刺激性	10	(27.8)	15	(22.7)	9	(13.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	4	(11.1)	2	(3.0)	4	(5.9)	4	(16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(41.7)	18	(27.3)	27	(39.7)	4	(16.7)
咳嗽	7	(19.4)	5	(7.6)	9	(13.2)	1	(4.2)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	10	(34.5)	15	(34.9)	13	(36.1)	23	(34.8)
関節痛	4	(13.8)	3	(7.0)	6	(16.7)	12	(18.2)
背部痛	2	(6.9)	1	(2.3)	4	(11.1)	3	(4.5)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.8)	2	(3.0)
筋肉痛	4	(13.8)	7	(16.3)	4	(11.1)	13	(19.7)
神経系障害	14	(48.3)	18	(41.9)	20	(55.6)	49	(74.2)
注意力障害	0	(0.0)	2	(4.7)	1	(2.8)	1	(1.5)
浮動性めまい	6	(20.7)	5	(11.6)	5	(13.9)	9	(13.6)
味覚異常	3	(10.3)	1	(2.3)	4	(11.1)	19	(28.8)
頭痛	12	(41.4)	12	(27.9)	17	(47.2)	34	(51.5)
精神障害	15	(51.7)	21	(48.8)	16	(44.4)	36	(54.5)
不安	0	(0.0)	3	(7.0)	2	(5.6)	3	(4.5)
無感情	3	(10.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	5	(17.2)	6	(14.0)	8	(22.2)	7	(10.6)
不眠症	6	(20.7)	7	(16.3)	8	(22.2)	21	(31.8)
易刺激性	2	(6.9)	7	(16.3)	5	(13.9)	12	(18.2)
腎および尿路障害	3	(10.3)	2	(4.7)	1	(2.8)	6	(9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(41.4)	17	(39.5)	12	(33.3)	22	(33.3)
咳嗽	4	(13.8)	9	(20.9)	6	(16.7)	7	(10.6)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(41.7)	18	(27.3)	27	(39.7)	4	(16.7)
呼吸困難	9	(25.0)	6	(9.1)	9	(13.2)	1	(4.2)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	3	(4.5)	6	(8.8)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	4	(6.1)	6	(8.8)	2	(8.3)
皮膚および皮下組織障害	20	(55.6)	37	(56.1)	40	(58.8)	11	(45.8)
脱毛症	8	(22.2)	17	(25.8)	18	(26.5)	7	(29.2)
皮膚乾燥	4	(11.1)	6	(9.1)	9	(13.2)	1	(4.2)
多汗症	0	(0.0)	7	(10.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	6	(16.7)	12	(18.2)	14	(20.6)	6	(25.0)
発疹	8	(22.2)	15	(22.7)	13	(19.1)	3	(12.5)
血管障害	2	(5.6)	4	(6.1)	3	(4.4)	1	(4.2)

Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(41.4)	17	(39.5)	12	(33.3)	22	(33.3)
呼吸困難	3	(10.3)	2	(4.7)	4	(11.1)	7	(10.6)
労作性呼吸困難	6	(20.7)	6	(14.0)	1	(2.8)	2	(3.0)
口腔咽頭痛	4	(13.8)	1	(2.3)	3	(8.3)	6	(9.1)
皮膚および皮下組織障害	18	(62.1)	26	(60.5)	23	(63.9)	38	(57.6)
脱毛症	9	(31.0)	7	(16.3)	10	(27.8)	7	(10.6)
皮膚乾燥	2	(6.9)	6	(14.0)	5	(13.9)	8	(12.1)
多汗症	2	(6.9)	2	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	7	(24.1)	4	(9.3)	10	(27.8)	10	(15.2)
発疹	6	(20.7)	7	(16.3)	9	(25.0)	18	(27.3)
血管障害	3	(10.3)	6	(14.0)	1	(2.8)	2	(3.0)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 12-7

Confidential

2.7.6.3.2.6　　結論

1) グラゾプレビル 100～800 mg 及び PR の 12 週間併用投与後 12～36 週間の PR 継続投与は、非肝硬変及び肝硬変、未治療、GT1 の C 型慢性肝炎患者に対して高い有効性を示した。
2) グラゾプレビル及び PR の併用投与の忍容性は概して良好であり、対照群のボセプレビル群と比較して安全性プロファイルは良好であった。
3) 100 mg を超えるグラゾプレビルを投与された患者で、治療期後期に基準値上限を上回る可逆性の ALT 又は AST 増加が認められた。この事象の発現率及び程度は用量に依存しており、薬物動態にも依存する。データ全体に基づき、グラゾプレビル100 mg 1日1回以下の用量では、トランスアミナーゼ増加のリスクは低いことが示された。グラゾプレビル100 mg 1日1回の安全性プロファイルは肝硬変患者と非肝硬変患者で同程度であった。

Confidential

2.7.6.3.2.7　付録

付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	36		66		68		24	
有害事象あり	2	(5.6)	5	(7.6)	5	(7.4)	2	(8.3)
有害事象なし	34	(94.4)	61	(92.4)	63	(92.6)	22	(91.7)
血液およびリンパ系障害	1	(2.8)	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)
貧血	1	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
正色素性正球性貧血	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(2.8)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(2.8)	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	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		43		36		66	
有害事象あり	1	(3.4)	4	(9.3)	2	(5.6)	2	(3.0)
有害事象なし	28	(96.6)	39	(90.7)	34	(94.4)	64	(97.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
正色素性正球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	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	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.8)	0	(0.0)
無力症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
乳房膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
神経系障害	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面不全麻痺	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)
気胸	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
声帯ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳房膿瘍	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面不全麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
声帯ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.5)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 0%超）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
分節ヒアリン血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　重篤な有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 0%超）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

	TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV		TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(1.5)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
分節ヒアリン血管炎	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(3.4)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
間欠性跛行	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢血管障害	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Tabe 12-9

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
TN Cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0002, Subject ID=12433, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7										
12433	Treatment 1	7	Phobia	2 Days	Mild	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	100.00 milligram 400.00 milligram
TN Non-cirr: MK-5172 100 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0057, Subject ID=11555, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=47										
11555	Treatment 1	45	Pancreatitis	1.29 Weeks	Severe	Y	N	Resolved	MK-5172 peginterferon alfa-2b ribavirin	100.00 milligram 80.00 microgram 800.00 milligram
Trial Number=5172-003, Site Number=0086, Subject ID=11963, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=78										
11963	Treatment 1	68	Dyspnoea	1.18 Months	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	100.00 milligram 1000.00 milligram
TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV										

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
TN Non-cirr: MK-5172 200 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0013, Subject ID=10975, Gender=F, Race=White, Age=32 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=72										
10975	Treatment 1	68	Anxiety	Unknown	Moderate	N	N	Unknown	ribavirin	400.00 milligram
		68	Confusional state	Unknown	Severe	N	Y	Unknown	ribavirin	400.00 milligram
		68	Depression	Unknown	Moderate	N	Y	Unknown	ribavirin	400.00 milligram
Trial Number=5172-003, Site Number=0067, Subject ID=11952, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=32										
11952	Treatment 1	18	Anxiety	1.29 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	MK-5172	200.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram
		25	Substance abuse	2.17 Months	Moderate	N	N	Resolved	MK-5172	200.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0023, Subject ID=10991, Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=171										
10991	Treatment 1	65	Dehydration	4 Days	Severe	Y	Y	Sequelae	MK-5172	400.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0023, Subject ID=10991, Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=171										
10991	Treatment 1	65	Dehydration	4 Days	Severe	Y	Y	Sequelae	ribavirin	400.00 milligram
TN Non-cirr: MK-5172 800 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0044, Subject ID=10516, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=36										
10516	Treatment 1	33	Fear	2.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	800.00 milligram 1200.00 milligram
		33	Nightmare	1.29 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	800.00 milligram 1200.00 milligram
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0012, Subject ID=11561, Gender=F, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=70										
11561	Treatment 1	57	Alanine aminotransferase increased	1.64 Months	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	400.00 milligram 800.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
TN Non-cirr: MK-5172 400 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0012, Subject ID=11561, Gender=F, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=70										
11561	Treatment 1	57	Aspartate aminotransferase increased	1.64 Months	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	400.00 milligram 800.00 milligram
Trial Number=5172-003, Site Number=0048, Subject ID=11601, Gender=M, Race=White, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=30										
11601	Treatment 1	17	Irritability	2.29 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	400.00 milligram 1200.00 milligram
TN Non-cirr: MK-5172 800 mg Down-Dosed to 100 mg qd + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0068, Subject ID=11558, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=28										
11558	Treatment 1	3	Nausea	1.05 Months	Mild	N	Y	Resolved	MK-5172 ribavirin	800.00 milligram 1200.00 milligram
	Follow-Up	29	Dizziness	2.71 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	1 day since last dose	
TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0013, Subject ID=10999, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=75										

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0013, Subject ID=10999, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=75										
10999	Treatment 1	69	Depression	Unknown	Moderate	N	Y	Unknown	ribavirin	1000.00 milligram
Trial Number=5172-003, Site Number=0046, Subject ID=11600, Gender=F, Race=Multi-Racial, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=88										
11600	Treatment 1	50	Rash	3.71 Weeks	Moderate	Y	Y	Resolved	boceprevir peginterferon alfa-2b ribavirin	2400.00 milligram 150.00 microgram 1200.00 milligram
Trial Number=5172-003, Site Number=0047, Subject ID=10979, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=41										
10979	Treatment 1	39	Irritability	2.43 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	boceprevir ribavirin	2400.00 milligram 1200.00 milligram
Trial Number=5172-003, Site Number=0076, Subject ID=10528, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=60										
10528	Treatment 1	60	Retinopathy	5.98 Months	Moderate	N	Y	Resolved	boceprevir	800.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-003 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
TN Non-cirr: Boceprevir 800 mg tid + Peg-IFN + RBV										
Trial Number=5172-003, Site Number=0076, Subject ID=10528, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=60										
10528	Treatment 1	60	Retinopathy	5.98 Months	Moderate	N	Y	Resolved	ribavirin	600.00 milligram

Outcome：Resolved＝ 回復、Resolving＝ 軽快中、Sequelae＝ 回復（後遺症を伴う）、Not resolved＝ 未回復、Unknown＝ 不明
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル／プラセボ、ボセプレビル／プラセボ、peg-IFN 又はリバビリンに起因することを意味する。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.2: 5172P003] Table 12-11

Confidential

2.7.6.3.3　非日本人の慢性腎臓病を有するC型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-052試験）［評価資料］

本項では、本試験の実薬群及びインテンシブ PK 群の経過観察期12週時点までのデータを示す。

治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: 5172P052]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の慢性腎臓病（Chronic kidney disease：CKD）を有するC型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ/Ⅲ相試験／MK-5172-052

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（48）、アルゼンチン（1）、オーストラリア（2）、カナダ（5）、エストニア（2）、フランス（4）、イスラエル（5）、韓国（2）、リトアニア（3）、オランダ（2）、スペイン（3）、スウェーデン（2）における多施設共同試験（計79施設）

公表文献

なし

治験期間

実施中：2014年3月31日～2015年3月6日（データカットオフ日）

開発の相

第Ⅱ/Ⅲ相

投与期間

実薬群及びインテンシブ PK 群は、グラゾプレビルとエルバスビルを12週間併用投与した。

プラセボ先行群は、プラセボを12週間投与した後、4週間経過観察し、その後グラゾプレビルとエルバスビルを12週間併用投与した。

目的

【主要目的】

ステージ4又は5の CKD を有し、C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）量が10^4 IU/mL 以上の genotype（GT）1の C 型慢性肝炎患者（CKD HCV GT1患者）を対象として：

1) 実薬群及びインテンシブ PK 群での投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、グラゾブレビルとエルバスビルを併用投与した

Confidential

際の有効性を評価する。

2) グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の実薬群での安全性及び忍容性を、プラセボ先行群のプラセボ投与時と比較して評価する。

【副次目的】

1) 以下の各評価項目を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の有効性を評価する。
   - 実薬群及びインテンシブ PK 群での、投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）率
   - 実薬群、インテンシブ PK 群及びプラセボ投与群での、実薬投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_4）率
   - プラセボ先行群での、実薬投与終了後12週時点の SVR_{12}率
   - すべての投与群の患者を併合した集団での、実薬投与終了後12週時点の SVR_{12}率
2) すべての投与群を対象として、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
3) グラゾブレビルとエルバスビルを併用投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。

注：治験総括報告書作成時、実薬群及びインテンシブ PK 群の患者は、経過観察期12週時点の来院に至っていたが、経過観察期24週時点には到達していなかった。よって、SVR_{24}の結果は、本項には含まれない。プラセボ先行群の大半の患者は治療を完了し経過観察期4週時点の来院に至っていたが、全例ではなかった。したがって、プラセボ先行群の SVR_4及び SVR_{12}、並びに実薬群、インテンシブ PK 群及びプラセボ先行群を併合した集団での、SVR_{12}及び安全性の要約は、本項には含まれない。

【探索的目的】

1) グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態を評価する。
2) グラゾプレビルとエルバスビルの血漿中濃度と有効性及び安全性との関係を、薬物動態／薬力学（PK/PD）の面から評価する。
3) 治療奏効例又は非奏効例のバイオマーカーの値を経時的に比較することにより、グラゾプレビルとエルバスビルの忍容性、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際のウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカー（例：蛋白質及び代謝物の産生）を評価する。
4) 実薬及びプラセボの投与期間中及び投与期間後の、健康に関連した生活の質［健康関連 Quality of life（QOL）］に関する患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes：PRO）のベースラインからの変化を記述し、比較する。
5) 各投与群のウイルス学的反応性の予測因子となるヒト IL28B 遺伝子の遺伝的多型を評価する。
6) HCV 治療が CKD 患者のクリオグロブリン血症に与える影響を判断する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、ステージ4又は5の CKD を有する、代償性肝硬変又は非肝硬変の GT1の C 型慢性肝炎患者を対象としたランダム化、並行群間、多施設共同、プラセボ対照試験であり、実施中である。約220例を組み入れ、そのうち20%以上は非血液透析患者であることとした。

また、HCV 未治療の患者、インターフェロン（IFN）不耐容の患者、IFN を含む前治療で再燃、無反応又は部分反応の患者を組み入れることとした。

患者は1：1の比で、実薬群（グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与）又はプラセボ先行群（プラセボ投与後にグラゾプレビルとエルバスビルを併用投与）にランダム割付けすることとした。

実薬群では、患者にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与し、投与終了後に24週間の経過観察期を設定した。

プラセボ先行群では、グラゾプレビルのプラセボとエルバスビルのプラセボを12週間併用投与した後に4週間の経過観察期を設定した。その後、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、投与終了後に24週間の経過観察期を設定した。

実薬群及びプラセボ先行群それぞれに105例ずつ組み入れることとした。患者は、ベースライン時点の糖尿病の有無及び血液透析の有無で層別した。治験責任医師等及び患者は、割付けから16週目までは、割付けされた投与群（実薬群又はプラセボ先行群）について盲検下に置かれた。

さらに、本試験では、小規模のインテンシブ PK 群を設定し、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週間併用投与し、投与終了後に24週間の経過観察期を設定した。インテンシブ PK 群には10例を組み入れることとした（血液透析を受けている患者：5例及び血液透析を受けていない患者：5例）。

本項には、実薬群及びインテンシブ PK 群に対する有効性の主要評価項目（SVR_{12}）の結果を、有効性の副次評価項目の解析結果とともに記載した。安全性と耐性変異の解析は、実薬群及びインテンシブ PK 群において経過観察期12週時点で収集されたすべてのデータに基づいて行った。また、安全性データには、プラセボ先行群のプラセボ投与期のデータも含めた。

データカットオフ日（2015年3月6日）時点でのすべてのデータを含め、2015年3月11日にデータベースが固定された。

Confidential

試験デザインを[図 2.7.6.3.3-1]に示す。

図 2.7.6.3.3-1 試験デザイン（MK-5172-052 試験）

<u>用法・用量／ロット番号</u>

実薬群（Arm 1）：

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を盲検下で1日1回12週間、併用で経口投与した。

プラセボ先行群（Arm 2）：

グラゾプレビルのプラセボとエルバスビルのプラセボを盲検下で1日1回12週間、併用で経口投与した後、盲検下で4週間経過観察し、その後非盲検下で MK-5172A を1日1回12週間、経口投与した。

インテンシブ PK 群：

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を非盲検下で1日1回12週間、併用で経口投与した。

Confidential

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.3-1]に示す。

表 2.7.6.3.3-1　　治験薬の内容（MK-5172-052 試験）

治験薬	ロット番号
FCT MK-5172A 100 mg/50 mg ([redacted])	[redacted]
FCT MK-8742 ([redacted]) 50 mg (HPMC SDD [redacted], Oval)	[redacted]
FCT MK-8742 50 mg Placebo (Oval)	[redacted]
OCT MK-5172 ([redacted]) 100 mg (PMF)	[redacted]
OCT MK-5172 100 mg Placebo	[redacted]

FCT（フィルムコーティング錠）、OCT（経口錠）
データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 9-3

<u>診断／選択基準</u>

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) GT1の慢性（6ヵ月以上）HCV 感染患者（GT が未確定又は混合型でない）
   - 抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は HCV GT が検出される。
   - 末梢血液中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上
3) 肝硬変患者又は非肝硬変患者のいずれも組入れは可能であるが、以下のいずれかの肝疾患ステージ評価を受けていなければならない。
   - 治験薬投与開始時から過去24ヵ月以内に実施された肝生検（肝硬変患者の場合は、肝生検の実施時期に対する時間的制約はない）
   - 治験薬投与開始時から過去12ヵ月以内に実施したフィブロスキャン
   - スクリーニング期間中に実施した FibroSure®（Fibrotest®）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）の両方（APRI 計算は中央検査室が実施）

   上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合は、肝生検が必須である。なお、肝生検結果がフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。
4) C 型慢性肝炎の治療状況が以下のいずれかに該当する。
   - 未治療：C 型慢性肝炎治療の経験が全くない。
   - インターフェロン又はペグインターフェロンの単独、又はそのいずれかとリバビリンとの併用による前治療で、無反応、部分反応又は再燃の患者
   - PR 不耐容：インターフェロン又はペグインターフェロンの単独、又はそのいずれかとリバビリンとの併用による前治療に不耐容であった患者
5) 以下で定義される CKD を有する。
   - 糸球体ろ過量が29 mL/min/1.73 m^2以下である。
   - 血液透析を受けていない又は少なくとも3ヵ月以上血液透析を受けている（腎臓移植待機中の患者、腎臓移植が不成功で免疫抑制治療を受けていない患者を含む）

Confidential

6) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーを妊娠させる可能性のある男性患者は、治験薬投与開始時の少なくとも2週間前から投与終了後14日間、あるいは各国規制当局が定めた場合はそれよりも長期間で、完全禁欲、又は適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、ホルモン避妊薬（例：避妊用のピル、経皮パッチ、注射剤）、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤入り男性用コンドーム又は精管切除である。

注：一時的禁欲（一定の期間のみ禁欲、排卵期のみ禁欲、体温測定法の使用、排卵後の性交及び体外射精など）は、適切な避妊方法ではない。

<u>評価基準</u>

【有効性】

1) 主要評価項目

実薬群及びインテンシブ PK 群の SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が15 IU/mL 未満｛検出かつ定量下限未満［(Target detected but unquantifiable：TD（u)］又は検出せず（Target not detected：TND)｝と定義する。

2) 副次評価項目

- 実薬群及びインテンシブ PK 群の SVR_4率及び SVR_{24}率
- プラセボ先行群の実薬投与終了後の SVR_4率、SVR_{12}率及び SVR_{24}率
- すべての投与群を併合した集団の SVR_4率、SVR_{12}率及び SVR_{24}率
- グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異の発現
- 投与終了時点に、HCV RNA 量が TND、TD（u）及び検出かつ定量下限以上［Target detected, quantifiable：TD（q)］を達成した患者の割合

3) 探索的評価項目

(1) グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の、忍容性及びウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカーの量（例：蛋白質及び代謝産物）

(2) SF-36v2®の8つの健康項目のスコア［身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康］、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア等の、健康関連 QOL のベースライン時点からの変化量（PRO に関する項目）

(3) クリオグロブリン血症患者での血清クリオグロブリン量、リューマチ因子、補体 C4 のベースライン時点からの変化

Confidential

【薬物動態の評価項目】
グラゾプレビルとエルバスビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{2\ hr}$ 及び C_{trough}

【安全性】
Tier 1：治療期中に、注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）として報告される臨床検査値の増加［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、AST、又はアルカリホスファターゼ］に関わる有害事象を発現した患者の割合

Tier 2：
1) 治療期中に以下を発現した患者の割合
   - 有害事象
   - 副作用
   - 重篤な有害事象
   - 腎臓に関連する重篤な有害事象
   - 重篤な副作用
   - 治験薬の投与中止に至った有害事象
   - 腎臓に関連する特定の事象（ベースライン時点に血液透析を受けていた患者の血液透析頻度の増加、ベースライン時点に血液透析を受けていなかった患者の血液透析の開始、又は CKD ステージの進行及びベースライン時点からの2+の蛋白尿増加）
2) ベースライン時点に血液透析を受けていなかったステージ4又は5の CKD 患者での、実薬群の投与終了時点及びプラセボ先行群のプラセボ投与終了時点の血清クレアチニン、血中尿素窒素及び推算糸球体ろ過量のベースライン時点からの変化

注：プラセボ先行群での実薬投与期間中の安全性の結果は、本項には含まれない。

<u>統計計画及び解析</u>
【有効性】
本試験の有効性の主要目的は、実薬群及びインテンシブ PK 群でのグラゾプレビルとエルバスビル併用投与の有効性を、SVR_{12}率（両側95%信頼区間で推定）によって評価することである。
仮説：実薬群及びインテンシブ PK 群で、CKD HCV GT1患者の SVR_{12}率は45%を超える
主要解析対象集団は、Modified full analysis set（mFAS）とした。mFAS は、実薬群及びインテンシブ PK 群に割り付けられ、グラゾプレビルとエルバスビルを1回以上投与されたすべての患者から成る Full analysis set（FAS）から、以下の理由で HCV RNA 量に欠測値がある患者を除外した部分集団である。
- 治験薬との因果関係がない理由、又は肝疾患以外の理由で死亡した。
- 治療への反応、肝疾患の進行、又は治験薬とは関連のない理由で試験を中止した。

実薬群及びインテンシブ PK 群の FAS 及び Per protocol（PP）集団を用いて、SVR_{12}率の補足的

Confidential

な解析を実施した。

PP 集団は、mFAS から、有効性の主要評価項目及び有効性の副次評価項目の結果に大きな影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱があった患者を除いた部分集団である。

【薬剤耐性変異の解析】

全患者のベースライン時点、治療非奏効の基準に合致した患者の非奏効時点とその後の経過観察期間に検体を採取し、非構造蛋白質（Nonstructural protein：NS）3/4A 領域及び NS5A 領域全体のポピュレーションシークエンスを用いて、既知の RAVs が患者の治療への反応に及ぼす影響及び治療非奏効であった患者での RAVs の発現を解析した。

耐性変異の解析に用いる耐性解析集団（Resistance analysis population：RAP）は、以下の両方を満たす患者から成る。

1)　ベースライン時点の遺伝子配列データがある患者
2)　SVR_{12}を達成した又は治療非奏効の基準に合致した患者

ベースライン時点の遺伝子配列データがない患者、治療非奏効以外の理由で治験を中止した患者は、RAP に含めない。また、治療非奏効の基準に合致した患者では、10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出した全患者の RAVs を評価した。

【PRO 解析】

投与群ごと及び記録時点ごとに要約統計量を算出し、SF-36v2®の記録の完了率（各時点で SF-36v2®の記録を完了した患者の割合）、治療期12週時点、経過観察期12週時点（現時点では実薬群のみ）の、SF-36v2®の8つの健康項目のスコア及びサマリースコアのベースライン時点からの変化量を評価した。

治療期12週時点と経過観察期12週時点の SF-36v2®スコアのベースライン時点からの変化量を、95%信頼区間を用いて推定した。また、投与群間での SF-36v2®スコア変化の差を、95%信頼区間を用いて推定した。欠測値は補完せず、解析は実測データのみに基づいた。

PRO 解析には FAS を用いた。FAS は、ランダム割付けされ、少なくとも1回の治験薬の投与を受け、ベースライン時点又はそれ以降の SF-36v2®の記録を行ったすべての患者から構成された。SF-36v2®の記録は、ベースライン時点（治験薬投与開始時）、治療期12週時点、治療期28週時点（プラセボ先行群のみ）、経過観察期12週時点及び早期中止来院時点で実施した。今回の解析は、各投与群でのベースライン時点、治療期12週時点、及び実薬群での経過観察期12週時点及び早期中止来院時点のみで実施した。

【薬物動態解析】

インテンシブ PK 群の患者の、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$C_{2\ hr}$及び C_{trough} の要約統計量を算出した。

薬物動態解析は安全性解析対象集団（All subjects as treated：ASaT）を対象として実施した。

Confidential

【安全性】

実薬群及びインテンシブ PK 群の実薬投与期の患者とプラセボ先行群のプラセボ投与期の患者を比較し、安全性を評価した。

以下の有害事象が発現した患者の割合を、95%信頼区間とともに示した。

- ECI として報告された臨床検査値の増加（ALT、AST、又はアルカリホスファターゼ）

ECI として報告される臨床検査治の増加とは、投与開始から投与後14日目までの以下の事象である。

- ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

以下の有害事象が発現した患者の割合も要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

ASaT を対象として安全性解析を実施した。最初の投与期（実薬群及びインテンシブ PK 群では実薬投与期、プラセボ先行群ではプラセボ投与期）及び経過観察期の最初の14日間に発現した有害事象は、投与中の事象とみなした。

2.7.6.3.3.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.3-2]に示す。

本試験では、237例（インテンシブ PK 群：11例、実薬群：112例及びプラセボ先行群：114例）が割り付けられた。

最初の12週間の治験薬投与を完了した患者の割合は、各投与群で類似していた（インテンシブ PK 群：100%、実薬群：95.5%、プラセボ先行群：94.7%）。なお、実薬群で投与を中止した患者は有害事象によるものではなかった。また、プラセボ先行群では、5例の患者が有害事象のためにプラセボ投与期中に投与を中止した。

Confidential

表 2.7.6.3.3-2　　患者の内訳（MK-5172-052 試験）

	Intensive PK arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n (%)	Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks n (%)	Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例				91
割付症例	11	112	114	237
患者の内訳				
完了例†	9 (81.8)	40 (35.7)	2 (1.8)	51 (21.5)
経過観察期12週間完了例及び継続例	2 (18.2)	65 (58.0)	12 (10.5)	79 (33.3)
経過観察期12週間未完了例	0 (0.0)	0 (0.0)	89 (78.1)	89 (37.6)
中止例	0 (0.0)	7 (6.3)	11 (9.6)	18 (7.6)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.5)	4 (1.7)
死亡	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (2.1)
追跡不能	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
治験薬の服薬不遵守	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
治験責任医師等の判断	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
スクリーニング失敗	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
同意撤回	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)
最初の投与期‡での治験薬投与に関する患者の内訳				
開始時	11	111	113	235
完了例	11 (100.0)	106 (95.5)	107 (94.7)	224 (95.3)
中止例	0 (0.0)	5 (4.5)	6 (5.3)	11 (4.7)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.4)	5 (2.1)
死亡	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎移植	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
追跡不能	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
治験薬の服薬不遵守	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
同意撤回	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)

†完了は、経過観察期24週時点の来院の完了を意味する
‡最初の投与期は、実薬群とインテンシブ PK 群では実薬投与期、プラセボ先行群ではプラセボ投与期を意味する。

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 10-1

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.3-3]に示す。

多くの患者が C 型慢性肝炎未治療（80.4%）であり、血液透析を受けていた（76.2%）。さらに、患者の87.7%は高血圧の既往があり、34.0%は糖尿病を有していた。

Confidential

表 2.7.6.3.3-3　　患者背景（FAS）（MK-5172-052 試験）

	Intensive PK arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		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	(%)	n	(%)
患者数	11		111		113		235	
性別								
男性	11	(100.0)	81	(73.0)	80	(70.8)	172	(73.2)
女性	0	(0.0)	30	(27.0)	33	(29.2)	63	(26.8)
年齢（歳）								
患者数	11		111		113		235	
平均値	58.2		56.5		55.2		56.0	
標準偏差	6.8		9.1		10.1		9.5	
中央値	60.0		58.0		56.0		57.0	
範囲	41 to 66		31 to 76		28 to 80		28 to 80	
人種								
白人	6	(54.5)	55	(49.5)	48	(42.5)	109	(46.4)
アフリカ系米国人	5	(45.5)	50	(45.0)	53	(46.9)	108	(46.0)
アジア人	0	(0.0)	5	(4.5)	9	(8.0)	14	(6.0)
その他	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.7)	4	(1.7)
民族								
ヒスパニック系／ラテン系	2	(18.2)	11	(9.9)	14	(12.4)	27	(11.5)
非ヒスパニック／ラテン系	9	(81.8)	98	(88.3)	99	(87.6)	206	(87.7)
その他	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
IL28B Genotype								
CC	2	(18.2)	30	(27.0)	30	(26.5)	62	(26.4)
非 CC	9	(81.8)	79	(71.2)	83	(73.5)	171	(72.8)
欠測	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.9)
HCV Genotype								
1a	10	(90.9)	53	(47.7)	59	(52.2)	122	(51.9)
1b	1	(9.1)	58	(52.3)	53	(46.9)	112	(47.7)
1-other	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.4)
ベースライン時 HCV RNA（IU/mL）								
患者数	11		111		113		235	
平均値	2234094.3		2463177.8		2320924.5		2384052.1	
標準偏差	2409004.0		3649343.6		3465796.9		3501946.6	
中央値	1717950.0		1039952.0		1046279.0		1073644.0	
範囲	40120 to 7914804		11018 to 24963333		10335 to 21238373		10335 to 24963333	

Confidential

表 2.7.6.3.3-3　　患者背景（FAS）（MK-5172-052 試験）（続き）

	Intensive PK arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		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	(%)	n	(%)
肝線維化ステージ								
Metavir F0 to F2	11	(100.0)	76	(68.5)	76	(67.3)	163	(69.4)
Metavir F3	0	(0.0)	13	(11.7)	15	(13.3)	28	(11.9)
Metavir F4	0	(0.0)	7	(6.3)	7	(6.2)	14	(6.0)
肝硬変所見なし（フィブロテストスコア）	0	(0.0)	15	(13.5)	15	(13.3)	30	(12.8)
HCV 前治療の状況								
未治療	10	(90.9)	91	(82.0)	88	(77.9)	189	(80.4)
既治療†	1	(9.1)	20	(18.0)	25	(22.1)	46	(19.6)
糖尿病								
あり	6	(54.5)	38	(34.2)	36	(31.9)	80	(34.0)
なし	5	(45.5)	73	(65.8)	77	(68.1)	155	(66.0)
血液透析								
あり	6	(54.5)	86	(77.5)	87	(77.0)	179	(76.2)
なし	5	(45.5)	25	(22.5)	26	(23.0)	56	(23.8)
高血圧								
あり	11	(100.0)	97	(87.4)	98	(86.7)	206	(87.7)
なし	0	(0.0)	14	(12.6)	15	(13.3)	29	(12.3)
CKD ステージ								
Stage 4	4	(36.4)	18	(16.2)	22	(19.5)	44	(18.7)
Stage 5	7	(63.6)	93	(83.8)	91	(80.5)	191	(81.3)

†前治療で再燃、部分反応、無反応、不耐容を含む。

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 10-3

2.7.6.3.3.3　　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

未治療又は既治療の、肝硬変又は非肝硬変の CKD HCV GT1患者での、グラゾプレビルとエルバスビルを1日1回12週間併用投与した後の SVR_{12}率（95%信頼区間）は、99.1%（95.3，100.0）であった[表 2.7.6.3.3-4]。

経過観察期12週時点に、1例が治療非奏効（再燃）となった。糖尿病、血液透析、GT1a 及び GT1b の各部分集団における SVR_{12}率は同程度であった[表 2.7.6.3.3-5]。

Confidential

表 2.7.6.3.3-4　　SVR_{12}率（mFAS）（MK-5172-052 試験）

Treatment Arm	N	n (%)	95% Confidence Interval†	p-Value‡
Immediate + Intensive PK arms: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	116	115 (99.1)	(95.3, 100.0)	<.001

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出。
‡2項比率の片側正確検定に基づき算出。片側 P 値<0.025は真の SVR_{12}率が45%超であることを支持する。
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-1

表 2.7.6.3.3-5　　SVR_{12}率の主な部分集団解析（mFAS）（MK-5172-052 試験）

	Immediate + Intensive PK arms: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		
	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Genotype			
1a	61	61 (100.0)	(94.1, 100.0)
1b	55	54 (98.2)	(90.3, 100.0)
HCV 前治療の状況			
未治療	96	96 (100.0)	(96.2, 100.0)
既治療‡	20	19 (95.0)	(75.1, 99.9)
ベースライン時点での血液透析			
あり	87	86 (98.9)	(93.8, 100.0)
なし	29	29 (100.0)	(88.1, 100.0)
ベースライン時点での糖尿病			
あり	41	40 (97.6)	(87.1, 99.9)
なし	75	75 (100.0)	(95.2, 100.0)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出。
‡前治療で再燃、部分反応、無反応、不耐容を含む。
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-5

副次評価項目

未治療又は既治療の、肝硬変又は非肝硬変の CKD HCV GT1患者での、グラゾプレビルとエルバスビルを1日1回12週間併用投与した後の SVR_4率は100%であった（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-6）。

実薬群及びインテンシブ PK 群における SVR_4以外の有効性の副次評価項目の結果は、本項には含まれない。

薬剤耐性変異の解析

グラゾプレビルとエルバスビルへの耐性を引き起こす、既知の NS3領域又は NS5A 領域の RAVs をベースライン時点で有する患者の割合は低かった（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-8、Table 11-12）。

治療非奏効（再燃）の1例は、ベースライン時点に NS5A 領域の L31M の RAVs を有しており、

Confidential

治療非奏効時点に NS3領域の V107I、NS5A 領域の L31M 及び Y93H の RAVs が検出された（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 14-24）。

治療非奏効は1例のみであり、RAVs が有効性に与える影響は明らかではない。

PRO 解析

実薬群でのグラゾプレビルとエルバスビルの併用投与は、健康関連 QOL に対して、わずかではあるが、概して好ましい影響を与えた。対照的に、プラセボ先行群でのプラセボ投与は、健康関連 QOL に対して、わずかではあるが、好ましくない影響を与えた。

投与期間中の健康関連 QOL スコアのベースライン時点からの変化に、グラゾプレビルとエルバスビル（実薬群）とプラセボ（プラセボ先行群）との間で差異は認められなかった（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-25）。

本試験での治療非奏効患者数が少なかったため、SVR の達成が健康関連 QOL に及ぼす影響は評価しなかった。

2.7.6.3.3.4　薬物動態の結果

グラゾプレビルとエルビスバスの薬物動態パラメータは、血液透析患者及び非血液透析患者で類似していた。血液透析患者と非血液透析患者の、グラゾプレビルとエルバスビルの曝露量に関する薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$、$C_{2\,hr}$、C_{max}、C_{trough}）の幾何平均比の90%信頼区間は1.0を含み、両患者集団の間に統計的な有意差は認められなかった（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-16）。

さらに、治療期4週時点の夕方投与と治療期12週時点の朝投与での $C_{2\,hr}$ の値に統計的な有意差が認められなかったことから、グラゾプレビルとエルバスビルの曝露量に臨床上意味のある日内変動がないこと、及びステージ4又は5の CKD を有する HCV 感染患者で、投与時間帯はグラゾプレビル又はエルバスビルの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 11-17、Table 11-18）。

2.7.6.3.3.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.3-6]及び[表 2.7.6.3.3-7]に示す。死亡に至った有害事象の一覧、重篤な副作用の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.3-1]、[付録 2.7.6.3.3-2]及び[付録 2.7.6.3.3-3]に示す。

グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与は、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は、実薬群では頭痛と悪心で、プラセボ先行群では頭痛、悪心、浮動性めまい、疲労、下痢及び不眠症であった。有害事象（75.7% vs 84.1%）、副作用（34.2% vs 34.5%）、重篤な有害事象（14.4% vs 16.8%）の発現頻度は、実薬群とプラセボ先行群のプラセボ投与期で類似していた。糖尿病患者では、重篤な有害事象の発現頻度が試験全体に比べて高かった（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 14-38）。

最初の投与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）が死亡したが、すべて

Confidential

治験薬との因果関係は治験責任医師等により否定された[付録 2.7.6.3.3-1]。

実薬群では、最初の投与期及び経過観察期の最初の14日間に重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかったが、経過観察期の最初の14日間以降に1例で重篤な副作用（うっ血性心不全）が認められた。うっ血性心不全の程度は重度であったが、発現から約4.5ヵ月後に回復した。

プラセボ先行群では、最初の投与期及び経過観察期の最初の14日間に重篤な副作用が1例（リパーゼ増加）及び投与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）で認められた。リパーゼ増加の程度は重度であったが、投与中止後に回復した[付録 2.7.6.3.3-2]及び[付録 2.7.6.3.3-3]。

本試験では9例に ECI である肝機能に関連する臨床検査値の増加が発現した。その内訳は、実薬群で3例（ALT 又は AST 増加：1例、アルカリホスファターゼ増加：2例）、プラセボ先行群で6例（ALT 又は AST 増加：1例、アルカリホスファターゼ増加：5例）であった（[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 12-21）。

2例の ALT 又は AST 増加は、投与開始後4週以内に発現した（実薬群1例及びプラセボ先行群1例）。実薬群の患者は治療継続中に回復し、プラセボ先行群の患者は投与を中止した後に回復した。

7例のアルカリホスファターゼ増加は、ベースライン時点で観察されており（実薬群2例及びプラセボ先行群5例）、治療期及び経過観察期を通して継続的に変動した。

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いなかった。

ECI を発現したすべての患者は臨床的には無症状であり、その他の臨床検査値異常は認められなかった。

したがって、肝機能検査値の異常は発現頻度が低く、可逆的であり、また、肝機能検査値の異常にその他の臨床検査値異常又は臨床症状が伴う可能性は低いと考えられた。

本試験の結果より、慢性腎臓病を有する、代償性肝硬変又は非肝硬変の GT1の C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビルとエルバスビルを12週間併用投与した際の安全性プロファイルは、許容範囲であることが示唆された。

Confidential

表 2.7.6.3.3-6　有害事象の要約

最初の投与期[†]及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-052 試験）

	Intensive PK arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Immediate + Intensive PK arms: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	11		111		113		122	
有害事象あり	9	(81.8)	84	(75.7)	95	(84.1)	93	(76.2)
有害事象なし	2	(18.2)	27	(24.3)	18	(15.9)	29	(23.8)
副作用[‡]	4	(36.4)	38	(34.2)	39	(34.5)	42	(34.4)
重篤な有害事象	0	(0.0)	16	(14.4)	19	(16.8)	16	(13.1)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.7)	1	(0.8)
投与中止[§] 至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.4)	0	(0.0)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.7)	0	(0.0)
投与中止に至った重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

[†]最初の投与期は、実薬群とインテンシブ PK 群では実薬投与期、プラセボ先行群ではプラセボ投与期を意味する。
[‡]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
[§]治験薬の投与中止

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 12-4

Confidential

表 2.7.6.3.3-7　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
最初の投与期†及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-052 試験）

	Intensive PK arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Immediate + Intensive PK arms: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	11		111		113		122	
有害事象あり	9	(81.8)	84	(75.7)	95	(84.1)	93	(76.2)
有害事象なし	2	(18.2)	27	(24.3)	18	(15.9)	29	(23.8)
胃腸障害	4	(36.4)	38	(34.2)	47	(41.6)	42	(34.4)
下痢	1	(9.1)	6	(5.4)	15	(13.3)	7	(5.7)
悪心	1	(9.1)	17	(15.3)	18	(15.9)	18	(14.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(18.2)	29	(26.1)	34	(30.1)	31	(25.4)
疲労	2	(18.2)	11	(9.9)	17	(15.0)	13	(10.7)
感染症および寄生虫症	1	(9.1)	16	(14.4)	23	(20.4)	17	(13.9)
傷害、中毒および処置合併症	1	(9.1)	9	(8.1)	15	(13.3)	10	(8.2)
臨床検査	2	(18.2)	13	(11.7)	15	(13.3)	15	(12.3)
代謝および栄養障害	1	(9.1)	14	(12.6)	12	(10.6)	15	(12.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(9.1)	17	(15.3)	23	(20.4)	18	(14.8)
神経系障害	5	(45.5)	26	(23.4)	34	(30.1)	31	(25.4)
浮動性めまい	2	(18.2)	6	(5.4)	18	(15.9)	8	(6.6)
頭痛	4	(36.4)	19	(17.1)	19	(16.8)	23	(18.9)
精神障害	4	(36.4)	12	(10.8)	20	(17.7)	16	(13.1)
不眠症	3	(27.3)	7	(6.3)	12	(10.6)	10	(8.2)

Confidential

表 2.7.6.3.3-7 有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
最初の投与期†及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-052 試験）（続き）

	Intensive PK arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks		Immediate + Intensive PK arms: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	16	(14.4)	18	(15.9)	16	(13.1)
皮膚および皮下組織障害	4	(36.4)	17	(15.3)	21	(18.6)	21	(17.2)
血管障害	1	(9.1)	16	(14.4)	12	(10.6)	17	(13.9)

†最初の投与期は、実薬群とインテンシブ PK 群では実薬投与期、プラセボ先行群ではプラセボ投与期を意味する。
同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 12-6

2.7.6.3.3.6　結論

1) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、以下の患者を含む CKD HCV GT1（GT1a 又は GT1b）患者の治療に高い有効性を示した。
   (1) 血液透析に依存する末期の腎臓病を有する患者
   (2) 血液透析を必要としないステージ4又はステージ5の CKD 患者
2) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与後に SVR_{12}を達成しなかった CKD HCV GT1（GT1a 又は GT1b）患者は、ごく少数であった。
3) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与の忍容性は、CKD HCV GT1（GT1a 又は GT1b）患者で、概して良好であった。また、グラゾプレビルとエルバスビルを12週間併用投与した際の安全性プロファイルは、プラセボを12週間投与した際の安全性プロファイルと概して類似していた。
4) 血液透析を受けていない CKD 患者と血液透析を受けている CKD 患者との間で、グラゾプレビル又はエルバスビルの曝露に関する臨床上意味のある差は認められなかった。

Confidential

2.7.6.3.3.7　付録

付録 2.7.6.3.3-1　死亡に至った有害事象の一覧

最初の投与期†及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-052 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-052, Site Number=0571, Subject ID=607050, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=83										
607050	Follow-Up	84	Cardiac arrest	2 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	1 day since last dose	
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks										
Trial Number=5172-052, Site Number=0482, Subject ID=607037, Gender=M, Race=Asian, Age=48 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
607037	Follow-Up	99	Death	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	14 days since last dose	
Trial Number=5172-052, Site Number=0493, Subject ID=607726, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=56										
607726	Follow-Up	190	Shock haemorrhagic	2 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	4 months 12 days since last dose	
Trial Number=5172-052, Site Number=0587, Subject ID=607712, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=56										
607712	Treatment	44	Aortic aneurysm	3.29 Weeks	Severe	N	None	Fatal	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　死亡に至った有害事象の一覧

最初の投与期†及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-052 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks										
Trial Number=5172-052, Site Number=0591, Subject ID=607452, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
607452	Follow-Up	90	Pneumonia	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	5 days since last dose	

†最初の投与期は、実薬群とインテンシブ PK 群では実薬投与期、プラセボ先行群ではプラセボ投与期を意味する。
Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明
プラセボ先行群の経過観察全期間は、Subject ID 607726を除き4週間であった。Subject ID 607726は、初期投与中止となり、4ヵ月と21日間経過観察した。実薬群及び インテンシブ PK 群の経過観察の全期間は、カットオフ日（2015年3月6日）までである。

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 12-11

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　重篤な副作用の一覧

最初の投与期†及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-052 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks											
Trial Number=5172-052, Site Number=0603, Subject ID=607677, Gender=M, Race=Asian, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84											
607677	Follow-Up	131	Cardiac failure congestive	4.47 Months	Severe	Y	Y	N/A	Sequelae	1 month 16 days since last dose	
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks											
Trial Number=5172-052, Site Number=0624, Subject ID=608129, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=42											
608129	Treatment	42	Lipase increased	Continuing	Severe	Y	Y	Discontinued	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram

†最初の投与期は、実薬群とインテンシブ PK 群では実薬投与期、プラセボ先行群ではプラセボ投与期を意味する。
Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明
プラセボ先行群の経過観察全期間は、Subject ID 607726を除き4週間であった。Subject ID 607726は、初期投与中止となり、4ヵ月と21日間経過観察した。実薬群及び インテンシブ PK 群の経過観察の全期間は、カットオフ日（2015年3月6日）までである。

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 12-10

Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-052 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks										
Trial Number=5172-052, Site Number=0464, Subject ID=607730, Gender=F, Race=White, Age=80 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11										
607730	Treatment	8	Alanine aminotransferase increased	1.18 Months	Mild	Y	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		8	Aspartate aminotransferase increased	1.18 Months	Mild	Y	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Trial Number=5172-052, Site Number=0493, Subject ID=607726, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=56										
607726	Treatment	48	Acute myocardial infarction	2.29 Weeks	Severe	N	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
Trial Number=5172-052, Site Number=0576, Subject ID=607744, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1										
607744	Follow-Up	2	Abdominal pain	8 Hours	Severe	Y	Discontinued	Resolved	1 day since last dose	
Trial Number=5172-052, Site Number=0587, Subject ID=607712, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=56										
607712	Treatment	44	Atrial fibrillation	3.29 Weeks	Severe	N	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
		44	Myocardial infarction	3.29 Weeks	Severe	N	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-052 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Deferred treatment arm: GZR Placebo + EBR Placebo for 12 Weeks										
Trial Number=5172-052, Site Number=0624, Subject ID=608129, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=42										
608129	Treatment	42	Lipase increased	Continuing	Severe	Y	Discontinued	Resolving	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明
プラセボ先行群の経過観察全期間は、Subject ID 607726を除き4週間であった。Subject ID 607726は、初期投与中止となり、4ヵ月と21日間経過観察した。実薬群及び インテンシブ PK 群の経過観察の全期間は、カットオフ日（2015年3月6日）までである。

データソース：[資料5.3.5.1.3: 5172P052] Table 12-12

Confidential

2.7.6.3.4　非日本人の未治療 genotype（GT）1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（MK-5172-060試験）［参考資料］

本項では、主要な有効性評価（実薬群の投与終了後12週間）及び安全性評価（組入れから経過観察期の最初の14日間）の結果について要約する。

治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の未治療 genotype（GT）1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）を投与した際の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相ランダム化試験／MK-5172-060

•

実施医療機関（括弧内は施設数）

オーストラリア（4）、チェコ共和国（4）、フランス（5）、ドイツ（5）、イスラエル（5）、プエルトリコ（3）、韓国（3）、スウェーデン（4）、台湾（3）、米国（24）における他施設共同試験（計60施設）

公表文献

なし

治験期間

実施中 : 2014年6月11日（最初の患者の最初の来院日）～2015年2月26日（データカットオフ日）。

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

実薬群（Arm 1）では、MK-5172A を12週間投与した。プラセボ先行群（Arm 2）では、プラセボを12週間投与し、その後4週間経過観察し、続いて MK-5172A を12週間投与した。

目的

【主要目的】

1) 実薬群における投与終了後12週時点の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained Viral Response 12 : SVR_{12}）率を指標として、MK-5172A を12週間投与した際の有効性を評価する。

Confidential

仮説：MK-5172A を12週間投与した際の実薬群における SVR_{12}率が73%を超える。

2) MK-5172A を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 実薬群における投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（Sustained Viral Response 24：SVR_{24}）率を指標とし、MK-5172A を投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

1) 実薬群の治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了後4週時点に、HCV RNA を検出せず（Target not detected：TND）に達した患者の割合及び HCV RNA 量が定量下限未満｛検出かつ定量下限未満［TD（u）］又は TND｝に達した患者の割合を指標として、MK-5172A を12週間投与した際の有効性を評価する。
2) プラセボを対照として、MK-5172A の投与前、投与中及び投与後の健康に関連した生活の質（健康関連 Quality of life：QOL）、疲労、仕事の生産性及び活動障害に関する患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes：PRO）を記述し、比較する。
3) MK-5172A を投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。
4) グラゾプレビル及びエルバスビルの薬物動態を評価する。
5) 遺伝的多型と治療に対する患者の反応の関連を調査する。

試験デザイン

本試験は、未治療の genotype（GT）1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象とした多施設共同、ランダム化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検試験である。約400例を組み入れ、そのうち20%は代償性肝硬変の患者とした。患者を2つの治療群（実薬群又はプラセボ先行群）に3：1の比でランダムに割り付けることとした。実薬群の患者には MK-5172A を1日1回12週間投与し、投与終了後に24週間の経過観察を実施した。プラセボ先行群の患者にはプラセボを1日1回12週間投与し、投与終了後に4週間の経過観察を実施した。その後、非盲検下で MK-5172A を12週間投与し、投与終了後に24週間の経過観察を実施した。治験依頼者（別途編成された社内非盲検チームを除く）、治験責任医師等及び患者は、ランダム割付けから16週時点（経過観察期4週時点）まで、盲検下に置かれた。

本項では、主要目的である SVR_{12}率を評価し、実薬群の患者における投与終了後12週時点までの MK-5172A の有効性を要約した。副次評価項目である実薬群の SVR_{24}率及びプラセボ先行群の SVR_{12}率及 SVR_{24}率の結果は含まれない。

また、本項では、実薬群及びプラセボ先行群の患者について組入れから経過観察期の最初の14日間までの安全性及び忍容性の結果を要約した。プラセボ先行群の実薬（MK-5172A）投与を受けた期間の安全性の結果は、本項には含まれない。

Confidential

試験デザインを[図 2.7.6.3.4-1]に示す。

図 2.7.6.3.4-1 試験デザイン（MK-5172-060 試験）

用法・用量／ロット番号

実薬群（Arm 1）：

MK-5172A を1日1回12週間経口投与した（実際の投与例数は316例であった）。

プラセボ先行群（Arm 2）：

MK-5172A に対するプラセボを1日1回12週間経口投与し、その後4週間経過観察し、続いて非盲検下で MK-5172A を1日1回12週間経口投与した（実際の投与例数は105例であった）。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.4-1]に示す。

表 2.7.6.3.4-1　　治験薬の内容（MK-5172-060 試験）

治験薬	ロット番号
FCT MK-5172A 100 mg/50 mg ([redacted])	[redacted]
FCT MK-5172A Placebo 100 mg / 50 mg (MK-5172 / MK-8742, [redacted])	[redacted]

FCT（フィルムコーティング錠）
データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table 9-3

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1)　同意取得時に18歳以上の患者

2)　スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の患者

Confidential

3)　以下のいずれかを満たす、GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者（GT が未確定又は混合型でない）

- スクリーニングの少なくとも6ヵ月前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は上記のいずれかの HCV GT が検出され、スクリーニング時に HCV RNA 及び HCV GT が確認されている患者
- スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染と一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者

4)　以下に示す肝疾患ステージの評価を受けた患者

肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始日以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。
- 治験薬投与開始日前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超え、肝硬変を示す。
- スクリーニング中に行われた FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）が2を超える。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限×100÷（血小板数÷100）（APRI 計算は中央検査室が実施）

非肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始日前の24ヵ月以内の肝生検で肝硬変を認めない。
- 治験薬投与開始日前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa 以下である。
- スクリーニング中に行われた FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下で、APRI が1以下

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。この場合、肝生検結果がフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。

5)　HCV 治療状況が以下のいずれかに該当する者

- 未治療：すべての抗 HCV に対して未治療

注意：　インターフェロンの投与が不適格な未治療患者を含む。

6)　以下に同意する者

- 妊娠する可能性のない女性患者は、以下のいずれかである：(1) 閉経後（45歳以上の女性で少なくとも12ヵ月間生理がないと定義する）、(2) スクリーニングの少なくとも6週間前に子宮摘出又は両側卵巣摘出術、両側卵管摘除、若しくは、両側卵管結紮・閉鎖を行った、又は（3）先天性又は後天性の妊娠ができない状態を有する。
- 妊娠する可能性のある女性患者は、治験薬の投与期間中及び投与終了後14日間は以下のいずれかの方法により避妊することに同意しなければならない：(1) 異性間の行為

Confidential

の禁欲又は（2）異性間の行為中に適切な避妊方法を用いる。適切な避妊方法とは、以下の方法を指す。

1種類の方法による避妊（以下から1種類の方法を用いること）：

- 子宮内避妊器具
- 精管切除術
- 皮下埋め込み型避妊具

2種類の方法を組み合わせた避妊（以下から2種類の方法を用いること）：

- 殺精子剤付きペッサリー（殺精子剤付き子宮頸管キャップとの併用不可）
- 殺精子剤付き子宮頸管キャップ（未経産女性のみ）
- 避妊用スポンジ（未経産女性のみ）
- 男性用コンドーム又は女性用コンドーム（併用不可）
- ホルモン避妊薬：避妊用の経口ピル（エストロゲン・プロゲスチン避妊剤又はプロゲスチン避妊剤）、経皮パッチ、膣内避妊リング又は皮下注射剤

評価基準

【有効性】

1)　主要評価項目

実薬群の患者の SVR_{12}率：投与終了後12週時点で HCV RNA 持続陰性化を達成した実薬群の患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が定量下限未満［TD（u）又は TND］と定義する。

2)　副次評価項目

実薬群の患者の SVR_{24}率：投与終了後24週時点で HCV RNA 持続陰性化を達成した実薬群の患者の割合。

3)　探索的評価項目

(1)　実薬群における、治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了後4週時点に HCV RNA 量が TND に達した患者の割合及び定量下限未満に達した患者の割合

(2)　健康関連 QOL スコア（PRO）及びそのベースライン値からの変化量

- SF-36v2®の健康8項目のスコア［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康］、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア
- EQ-5D-5L／EQ-VAS スコア
- FACIT-疲労尺度スケールのスコア
- 肝疾患特異的 QOL 尺度（Chronic liver disease questionnaire : CLDQ）-HCV の合計スコア及び CLDQ-HCV の項目（活動又は活力、感情機能、心配及び全身症状）ごとのスコア
- 仕事の生産性及び活動障害スコア

Confidential

(3) SVR を達成できなかった患者集団におけるグラゾプレビル又はエルバスビルに対する RAVs の発現
(4) 遺伝的多型（IL28遺伝子多型）と治療に対する患者の反応の関連

【薬物動態の評価項目】

C_{2hr}、C_{trough}：グラゾプレビル及びエルバスビルの投与後2時間時点の血漿中濃度（C_{2hr}）及び投与直前の血漿中薬物濃度（C_{trough}）を評価した。

【安全性】

1) 注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）：
   (1) ECI として報告された臨床検査値の増加［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、AST 又はアルカリホスファターゼ］
2) 有害事象の分類：
   (1) 有害事象
   (2) 副作用
   (3) 重篤な有害事象
   (4) 重篤な副作用
   (5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

そのほかの検査項目：

バイタルサイン、身体的検査、12誘導心電図及び標準的臨床検査の安全性項目

統計計画及び解析

有効性、薬物動態／薬力学及び安全性に対するすべての解析は、治験実施計画書に従って実施した。本治験総括報告書では、投与終了後12週時点までの実薬群における患者の有効性データを要約した（副次評価項目の投与終了後24週時点は、本項には含まれない）。

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、実薬群の SVR_{12}率を、両側95%信頼区間を用いて推定することとした。主要仮説として、MK-5172A を12週間投与した際の実薬群における SVR_{12}率が73% を超えることを設定した。73%の基準は、C 型慢性患者を対象としたシメプレビル、ペグインターフェロン及リバビリンを併用した第Ⅲ相臨床試験（[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01]16.1.12.29章及び16.1.12.30章を参照）の SVR 率を基に、本試験の肝硬変患者の割合及びインターフェロンフリー療法で期待できる安全性プロファイルを考慮し設定した。HCV RNA 量は、定量下限が15 IU/mL、検出下限が15 IU/mL の Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test, v2.0を用いて測定した。ランダム割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から成る実薬群の最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）を有効性の主要解析集団とした。欠測値の取り扱いは、Missing=Failure（M=F）法を用い、継続的な欠測の場合は、その中止理由によらず非奏効と扱っ

Confidential

た。一時的な欠測の場合は、その直前及び直後の測定結果のカテゴリー［Target detected, quantifiable：TD（q）、TD（u）又は TND］で、HCV RNA 量が、より多い方で補完した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per protocol：PP 集団）を用いて、有効性の主要評価項目（SVR_{12}）の補足的な解析を実施した。PP 集団は、有効性評価項目の結果に実質的な影響を与える可能性がある治験実施計画書からの重大な逸脱があった患者を除いた、FAS の部分集団である。

本試験の副次目的は、実薬群の SVR_{24}率を評価することとした。本治験の総括報告書作成時点では、多くの患者が経過観察期24週時点の来院を完了していなかったため、同評価項目の結果は含まれていない。有効性の副次評価項目の解析対象集団は、FAS とした。また、PP 集団を用いて、補足的な解析を実施した。

【薬物動態解析】

C_{2hr}及び C_{trough} の要約統計量を算出した。

薬物動態解析は安全性解析対象集団（All Subjects as Treated：ASaT ）を対象として治験実施計画書に従って実施した。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点と比較して、治療非奏効時点又は経過観察期で新たに認められたアミノ酸変異を検討し、グラゾプレビル及びエルバスビルに対する RAVs を同定した。

ベースライン時点にすべての患者の RAVs を評価した。また、10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致したすべての患者の RAVs を評価した。

【安全性】

安全性の結果の解析は、段階的な方法（Tiered approach）を用いた。段階（Tier）によって実施する解析方法が異なる。治験実施計画書で事前に規定した Tier1の安全性評価項目は、治験薬投与中の ECI として報告された臨床検査値の増加に関する有害事象であった。

ECI は、投与開始から投与終了後14日目までの以下の事象と定義した。

- ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

Tier1の有害事象では、有害事象の発現率の群間差の P 値及び95%CI を Miettinen and Nurminen 法で算出し、プラセボ先行群のプラセボ投与期間と実薬群の実薬投与期間で比較した。

Tier2の安全性評価項目は、有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの群で発現が4例以上である次の事象であった：個々の有害事象、器官別大分類（SOC）及び事前に規定した範囲を超える変動（Pre defined limit of change：PDLC）。

Confidential

Tier3の安全性評価項目は、両群共に発現が4例未満の、個々の有害事象、SOC 及び PDLCs、ベースライン時点からの変化量（臨床検査及びバイタルサイン）であった。

安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

ランダム割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から成る ASaT を対象として安全性解析を実施した。

【PRO 解析】

PRO の記録の完了率（治験期間中に PRO の記録を完了した患者の割合）、各時点［治療期4週時点、治療期12週時点、治療期16週時点（プラセボ先行群）、経過観察期4週時点（実薬群）及び経過観察期12週時点（実薬群）］での PRO スコアのベースライン時点からの変化量を評価するため、要約統計量を算出した。

PRO 解析には、FAS を用いた。FAS は、ランダム割付けされ、少なくとも1回の治験薬の投与を受け、ベースライン又はベースライン後の PRO の記録を行ったすべての患者から構成された。PRO 解析の FAS は、質問票ごとに定義した。PRO は、実薬群及びプラセボ先行群において、ベースライン（治験薬投与開始日）時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び早期中止時点の来院時に実施された。さらに、実薬群の PRO は、経過観察期4週時点及び経過観察期12週時点に実施され、プラセボ先行群では4週間の観察期の最終時点（治療期16週時点）に実施した。

2.7.6.3.4.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.4-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.4-2　　患者の内訳（MK-5172-060 試験）

	Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks n (%)	Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR Placebo for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例			48
割付症例	316	105	421
試験に割り付けられた患者の内訳			
完了例†	3 (0.9)	1 (1.0)	4 (1.0)
経過観察期12週時点を完了し、経過観察中	310 (98.1)	0 (0.0)	310 (73.6)
経過観察期12週に未達	0 (0.0)	102 (97.1)	102 (24.2)
中止例‡	3 (0.9)	2 (1.9)	5 (1.2)
死亡	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)
追跡不能	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
同意撤回	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (0.5)
初回治療期（治療期12週）の治験薬の投与に関する患者の内訳			
開始例	316	105	421
完了例§	311 (98.4)	104 (99.0)	415 (98.6)
中止例‖	5 (1.6)	1 (1.0)	6 (1.4)
有害事象	3 (0.9)	1 (1.0)	4 (1.0)
死亡	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「初回治療期の治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
†24週間の経過観察期まで完了した患者
§12週間の治験薬の投与を完了した患者
‖治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table10-1

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.4-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.4-3　　患者背景（FAS）（MK-5172-060 試験）

	Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	316		105		421	
性別						
男性	171	(54.1)	56	(53.3)	227	(53.9)
女性	145	(45.9)	49	(46.7)	194	(46.1)
年齢（歳）						
患者数	316		105		421	
平均値	52.2		53.8		52.6	
標準偏差	11.1		11.2		11.2	
中央値	54		55		54	
範囲	20 to 78		22 to 76		20 to 78	
人種						
白人	191	(60.4)	73	(69.5)	264	(62.7)
黒人／アフリカ系米国人	59	(18.7)	18	(17.1)	77	(18.3)
アジア人	54	(17.1)	13	(12.4)	67	(15.9)
その他	12	(3.8)	1	(1.0)	13	(3.1)
民族						
ヒスパニック系／ラテン系	26	(8.2)	8	(7.6)	34	(8.1)
非ヒスパニック／ラテン系	285	(90.2)	93	(88.6)	378	(89.8)
その他	5	(1.6)	4	(3.8)	9	(2.1)
IL28B Genotype						
CC	106	(33.5)	37	(35.2)	143	(34.0)
非 CC	208	(65.8)	67	(63.8)	275	(65.3)
欠測	2	(0.6)	1	(1.0)	3	(0.7)
ベースライン時 HCV RNA (IU/mL)						
患者数	316		105		421	
平均値	2432590.4		2810422.8		2526824.2	
標準偏差	2998012.4		3486615.1		3126983.2	
中央値	1474023		1212904		1454202	
範囲	57 to 19601985		27452 to 16653398		57 to 19601985	
HCV Genotype						
1a	157	(49.7)	54	(51.4)	211	(50.1)
1b	131	(41.5)	40	(38.1)	171	(40.6)
4	18	(5.7)	8	(7.6)	26	(6.2)
6	10	(3.2)	3	(2.9)	13	(3.1)
肝線維化ステージ						
Metavir F0 to F2	210	(66.5)	69	(65.7)	279	(66.3)
Metavir F3	36	(11.4)	14	(13.3)	50	(11.9)
Metavir F4	70	(22.2)	22	(21.0)	92	(21.9)

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table10-3

2.7.6.3.4.3　　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

MK-5172A の12週間投与は、肝硬変患者又は非肝硬変の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して高い有効性を示した[表 2.7.6.3.4-4]。

Confidential

表 2.7.6.3.4-4　　SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-060 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†	p-Value‡
Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks	316	299 (94.6)	(91.5, 96.8)	<.001

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出。
‡二項比率の片側正確検定に基づき算出。片側 p 値<0.025は真の SVR_{12}率が73%超であることを支持する。
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で SVR12を達成した患者数とその割合を[(n/N)×100として算出]。

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table11-1

主要解析集団（FAS）の実薬群の SVR_{12}率は、SVR_{12}率の目標値（73%）を超え、94.6%［299/316例、95%CI (91.5, 96.8)］であった。GT 別の部分集団の SVR_{12}率は、GT1a 感染患者が91.7%［144/157例、95%CI（86.3, 95.5)］、GT1b 感染患者が98.5%［129/131例、95%CI（94.6, 99.8)］、GT4感染患者が100%［18/18例、95%CI（81.5, 100)］及び GT6感染患者が80%［8/10例、95%CI（44.4, 97.5)］であった。肝硬変の有無別の SVR_{12}率は、非肝硬変患者が93.9%［231/246例、95%CI (90.1, 96.5)］、肝硬変患者が97.1%［68/70例、95%CI（90.1, 99.7)］で同程度であった。また、年齢、性別、人種、民族又は IL28B 遺伝子型の部分集団解析でも顕著な影響は特定されなかった。しかし、ベースライン時点の高ウイルス量（8×10^5 IU/mL 超）は有効性に影響があることが示唆され、ウイルス量と NS5A 領域の RAVs との相互作用による可能性と示唆された。

治療非奏効が計13例（4.1%）［ブレークスルー1例（GT1a 感染患者、治療期8週時点）及び再燃12例（GT1a 感染患者9例、GT1b 感染患者1例及び GT6感染患者2例）］で認められた。さらに4例（1.3%）（GT1a 感染患者3例及び GT1b 感染患者1例）が、治験薬と因果関係がない死亡（2例）、副作用（1例）及び治験中止（1例）のため、SVR_{12}を達成しなかった。これらの治療非奏効以外の理由で SVR に至らなかった患者4例を除くと、SVR_{12}率は、GT1a 感染患者で93.5%（144/154例）及び GT1b 患者で99.2%（129/130例）であった。

副次評価項目（SVR_{24}率）

投与終了後24週時点に達した患者は少ないため、本項では SVR_{24}率は含まれていない。

Confidential

薬剤耐性変異の解析

非構造蛋白質3（NS3）領域の RAVs は、ベースライン時点で GT1a 感染患者の57.0%（86/151例）及び GT1b 感染患者の19.4%（25/129例）に検出された。RAVs が検出された GT1a 感染患者の SVR_{12}率は96.5%（83/86例）、RAVs が検出されなかった GT1a 感染患者の SVR_{12}率は89.2%（58/65例）であった。GT1b 感染患者では、RAVs が検出された GT1b 患者の SVR_{12}率は96.0%（24/25例）、RAVs が検出されなかった GT1b 患者の SVR_{12}率は100%（104/104例）であった。3例にグラゾプレビルに対して5倍超の感受性低下を引き起こす NS3領域の RAVs がみられたが、いずれも GT1b 感染患者であり、SVR_{12}を達成した。

GT1a 感染患者の12.3%（19/154例）に、ベースライン時点で非構造蛋白質5A（NS5A）領域の RAVs が検出された。NS5A 領域の RAVs が検出された患者の SVR_{12}率は57.9%（11/19例）、RAVs が検出されなかった患者の SVR_{12}率は98.5%（133/135例）であった。ベースライン時点でエルバスビルに対して5倍以下の感受性低下を引き起こす RAVs が検出された GT1a 患者の SVR_{12}率が90%（9/10例）であったのに対し、ベースライン時点で5倍を超える感受性低下を引き起こす RAVs が検出された GT1a 患者では22.2%（2/9例）であった。ベースライン時点において、GT1b 感染患者で NS5A 領域の RAVs が検出された患者は13.8%（18/130例）であり、それらの患者の SVR_{12}率が94.4%（17/18例）であったのに対して、NS5A 領域の RAVs が検出されなかった患者の SVR_{12}率は100%（112/112例）であった。ベースライン時点でエルバスビルに対して5倍以下の感受性低下を引き起こす RAVs が検出された GT1b 患者の SVR_{12}率は100%（1/1例）であった。これに対して5倍を超える感受性低下を引き起こす RAVs が検出された GT1b 患者では、94.1%（16/17例）であった。ベースライン時点で NS3及び NS5A 領域の RAVs の両方が検出された GT1感染患者は5.7%（16/280例）であり、SVR_{12}率は75%（12/16例）であった。治療非奏効と NS5A 領域の RAVs の関連性は、ベースライン時点のウイルス量が8×10^5 IU/mL 超の患者でのみ認められた。

治療非奏効時では、GT1a に感染しているほとんどの患者で RAVs が検出された［NS3領域が6/10例、NS5A 領域が10/10例、両方（NS3及び NS5A）の領域が6/10例］。NS3領域では Q80K 及び D168A が多く、NS5A 領域では M28V/A/G、Q30H/L/R、L31M 及び Y93H が多かった。GT1b 感染患者1例で、NS3領域に T54S 及び V170を、NS5A 領域に L31F 及び Y93H を、治療非奏効時に検出した。

遺伝子配列データがある GT4感染患者では、ベースライン時点で NS3領域の RAVs、NS5A 領域の RAVs、並びに NS3及び NS5A 領域の RAVs の両方が検出された患者は、それぞれ38.9%（7/18例）、50%（9/18例）及び11.1%（2/18例）であった。全例が SVR_{12}を達成した。

遺伝子配列データがある GT6感染患者では、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出された患者は100%（9/9例）及び NS5A 領域の RAVs が検出された患者は33.3%（3/9例）であった。ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出された患者の SVR_{12}率は77.8%（7/9例）であった。GT6の治療非奏効であった2例では、非奏効時、NS3領域 RAVs は2例共に検出され、NS5A 領域の RAVs は1例で検出された。

Confidential

探索的評価項目（PRO 解析）

MK-5172A の投与は、治療期又は経過観察期中の C 型慢性肝炎患者に、全般的及び疾患特異的な健康関連 QOL、疲労、職務遂行能力の低下（プレゼンティーイズム）及び活動障害に関して、好ましい影響を与えた。プラセボ群では、全般的健康関連 QOL のスコアにおいて平均値の減少が認められたが、疾患特異的な健康関連 QOL のスコアでは平均値の改善が認められた。実薬群及びプラセボ群の両群の組入れ患者において、欠勤（C 型慢性肝炎により損なわれた就労時間の割合）は、治験期間中に増加した。これらの所見は、健康関連 QOL、疲労及び職務及び日常活動の遂行能力低下における改善とは一致していなかった。欠勤報告の増加は、患者の臨床試験への参加に起因する可能性がある。各種 PRO を通して、治療期及び経過観察期の PRO スコアにおけるベースライン時点からの変化量の平均値には、MK-5172A とプラセボとの間で顕著な差異は認められなかった。PRO の SVR 達成への影響については、治療非奏効例が少なかったため評価しなかった。

2.7.6.3.4.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01]16.1.11.1章に示す。

2.7.6.3.4.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率5%以上）を[表 2.7.6.3.4-5]及び[表 2.7.6.3.4-6]に示す。重篤な有害事象の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.4-1]及び[付録 2.7.6.3.4-3]に示す。

本試験のプラセボ先行群のプラセボ投与期を、プラセボ対照群として安全性を評価した。肝硬変の有無並びに実薬群及びプラセボ群で類似した安全性プロファイルを示し、忍容性は概して良好であった。治療期及び経過観察期の最初の14日間の有害事象の発現率は、実薬群で67.4%（213例）及びプラセボ群で68.6%（72例）であった。副作用の発現率は実薬群で36.1%（114例）及びプラセボ群で39.0%（41例）であった。重篤な有害事象の発現率は、実薬群で2.8%（9例）及びプラセボ群で2.9%（3例）であった（いずれも治験薬との因果関係はなしと治験責任医師等により判断された）。

実薬群で2例の死亡が認められた[付録 2.7.6.3.4-2]。このうち1例の死亡は GT1a の非肝硬変患者で、治療期2～4週時点の間に絞扼性裂孔ヘルニアが原因で死亡したが、治験薬との因果関係はなしと判断された。もう1例の死亡は GT1a 肝硬変患者で、治療期12週時点後、経過観察期4週時点前に自宅で死亡しているのを発見された。剖検記録に冠動脈疾患とあることから、心室性不整脈による死亡と推定され、治験薬との因果関係はなしと判断された。治療期及び全経過観察期に発現した重篤な有害事象は、実薬群で12例、プラセボ群で3例であった。実薬群（12例）の重篤な有害事象の発現時期は、治療期6例、経過観察期6例であり、程度は重度が多かったが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

実薬群で発現率が高かった有害事象は頭痛（16.5%）、疲労（15.5%）及び悪心（8.9%）で、その発現率はプラセボ群［頭痛（18.1%）、疲労（17.1%）及び悪心（7.6%）］と類似していた。治験

Confidential

薬の投与中止に至った有害事象は、実薬群で0.9%（3例）（2例は、以下に詳述した基準値上限の5倍を超えるトランスアミナーゼ増加、1例は投与4日目に発現した動悸／不安）、プラセボ群で0.9%（1例）（投与2日目に発現したそう痒性皮疹）であった。実薬群2例のトランスアミナーゼ増加の程度は共に重度で、経過観察期中に回復した。治験薬との因果関係については、1例が因果関係がある、別の1例が因果関係なしと判断された。実薬群1例の動悸／不安の程度は共に中等度で経過観察期中に回復した。治験薬との因果関係は共にありと判断された。プラセボ群1例のそう痒性皮疹の程度は中等度で、経過観察期中に回復し、治験薬との因果関係があると判断された。

本試験では実薬群の5例（1.6%）に治験薬投与中に、ECI であるトランスアミナーゼ増加が認められた。ECI はプラセボ群には認められなかった。実薬群の5例のうち4例（1.3%）では、ALT 又は AST のどちらかが基準値上限5倍超の増加を示した。そのうち3例では ALT 及び AST の両方が基準値上限5倍超の増加を示し、1例は ALT の増加のみであった。この4例のうち2例は、上記に記載したように、治験実施計画書の中止基準により治験薬の投与を中止し、中止後にトランスアミナーゼの増加は回復した。1例は治験薬の投与を継続し、投与中にトランスアミナーゼ増加は回復した。1例は、治療期最終時点（治療期12週時点）にトランスアミナーゼ増加を認め、同事象は観察期間中に消失した。いずれの事象もビリルビン増加又は肝機能の損傷を示唆するそのほかのエビデンスを伴わなかった。すべての事象が無症候性、可逆的であり、重大な臨床症状に繋がるものではなかった。

本試験の結果より、未治療の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して肝硬変の有無にかかわらず、MK-5172A の1日1回、固定用量レジメン12週間投与の安全性プロファイルは、許容可能であることが示唆された。

Confidential

表 2.7.6.3.4-5　有害事象の要約
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-060 試験）

	Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	316		105		421	
有害事象あり	213	(67.4)	72	(68.6)	285	(67.7)
有害事象なし	103	(32.6)	33	(31.4)	136	(32.3)
副作用†	114	(36.1)	41	(39.0)	155	(36.8)
重篤な有害事象	9	(2.8)	3	(2.9)	12	(2.9)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.5)
投与中止‡ に至った有害事象	3	(0.9)	1	(1.0)	4	(1.0)
投与中止に至った副作用	2	(0.6)	1	(1.0)	3	(0.7)
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)

†治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された有害事象
‡治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table12-4

Confidential

表 2.7.6.3.4-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 5%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-060 試験）

器官別大分類 基本語	Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks		Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR Placebo for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	316		105		421	
有害事象あり	213	(67.4)	72	(68.6)	285	(67.7)
有害事象なし	103	(32.6)	33	(31.4)	136	(32.3)
胃腸障害	82	(25.9)	28	(26.7)	110	(26.1)
下痢	14	(4.4)	7	(6.7)	21	(5.0)
悪心	28	(8.9)	8	(7.6)	36	(8.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	69	(21.8)	23	(21.9)	92	(21.9)
疲労	49	(15.5)	18	(17.1)	67	(15.9)
感染症および寄生虫症	58	(18.4)	19	(18.1)	77	(18.3)
鼻咽頭炎	14	(4.4)	6	(5.7)	20	(4.8)
傷害、中毒および処置合併症	13	(4.1)	7	(6.7)	20	(4.8)
臨床検査	18	(5.7)	5	(4.8)	23	(5.5)
代謝および栄養障害	21	(6.6)	6	(5.7)	27	(6.4)
筋骨格系および結合組織障害	48	(15.2)	22	(21.0)	70	(16.6)
関節痛	20	(6.3)	6	(5.7)	26	(6.2)
神経系障害	65	(20.6)	31	(29.5)	96	(22.8)
浮動性めまい	9	(2.8)	7	(6.7)	16	(3.8)
頭痛	52	(16.5)	19	(18.1)	71	(16.9)
精神障害	41	(13.0)	17	(16.2)	58	(13.8)
不眠症	4	(1.3)	6	(5.7)	10	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	(8.2)	8	(7.6)	34	(8.1)
皮膚および皮下組織障害	37	(11.7)	18	(17.1)	55	(13.1)
そう痒症	7	(2.2)	8	(7.6)	15	(3.6)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table12-5

2.7.6.3.4.6　　結論

グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）の12週間投与の結果を以下にまとめた。

1) MK-5172A の12週間投与は、未治療の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して肝硬変の有無にかかわらず、高い有効性を示した。
   - 限られた症例数であるが、12週間投与は、肝硬変及び非肝硬変の患者において、未治療の GT6の C 型慢性肝炎患者の治療に有効であった。
   - 投与期間中の治療非奏効はほとんど認められず、非奏効の大半は投与終了後の再燃によるものだった。再燃は、グラゾプレビル又はエルバスビルのどちらかあるいは両方の薬剤に対する耐性変異の発現と関係性が認められた。
2) ベースライン時点の NS3領域の RAVs の発現は、未治療の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して肝硬変の有無にかかわらず、MK-5172A の有効性に影響しなかった。

Confidential

3) ベースライン時点の検体を用いた in vitro の検査から、5倍を超える感受性低下を引き起こす NS5A 領域の RAVs の発現は、非肝硬変の未治療の GT1a 感染患者において、MK-5172A の有効性を低下させた。
4) MK-5172A 投与は、未治療の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して、肝硬変の有無にかかわらず概して良好な忍容性を示した。
   - MK-5172A 投与は、プラセボ群と類似した安全性プロファイルを示し、概して良好な忍容性を示した。
   - MK-5172A 投与の安全性プロファイルは、未治療の肝硬変患者と非肝硬変患者で類似していた。

Confidential

2.7.6.3.4.7　付録

付録 2.7.6.3.4-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks											
Trial Number=5172-060, Site Number=0101, Subject ID=435637, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85											
435637	Follow-Up	98	Ventricular arrhythmia	24 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal	13 days since last dose	
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	Y	N	None	Not Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
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	Y	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	Y	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	Y	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0390, Subject ID=435142, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=17											
435142	Follow-Up	18	Hiatus hernia strangulated	14.5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal	1 day since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks											
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	Y	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	Y	N	Interrupted	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
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	Y	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	Y	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	Y	N	N/A	Resolved	3 months 1 day since last dose	
		190	Hypotension	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	3 months 13 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060 試験）(続き)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks											
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	194	Pancreatitis acute	Continuing	Severe	Y	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	Y	N	N/A	Not Resolved	4 months 1 day since last dose	
Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR 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	Y	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	Y	N	None	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram
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											

Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR 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	Y	N	N/A	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Action Taken：None =用量変更なし、Reduced =減量、Interrupted =休薬、Discontinued =中止、Increased =増量、N/A =該当なし
Outcome：Resolved =回復、Resolving =軽快、Sequelae =回復（後遺症を伴う）、Not resolved =未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
†1例（435081）はクロニジンの偶発的過量投与。
プラセボ先行群の経過観察期間は4週間であり、実薬群の経過観察期間はカットオフ日（2015年2月26日）までである。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table12-8

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　死亡に至った有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-060 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks											
Trial Number=5172-060, Site Number=0101, Subject ID=435637, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85											
435637	Follow-Up	98	Ventricular arrhythmia	24 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal	13 days since last dose	
Trial Number=5172-060, Site Number=0390, Subject ID=435142, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=17											
435142	Follow-Up	18	Hiatus hernia strangulated	14.5 Hours	Severe	Y	N	N/A	Fatal	1 day since last dose	

Action Taken：None =用量変更なし、Reduced =減量、Interrupted =休薬、Discontinued =中止、Increased =増量、N/A =該当なし
Outcome：Resolved =回復、Resolving =軽快、Sequelae =回復（後遺症を伴う）、Not resolved =未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
プラセボ先行群の経過観察期間は4週間であり、実薬群の経過観察期間はカットオフ日（2015年2月26日）までである。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table12-9

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-060 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Immediate treatment arm: GZR/EBR for 12 Weeks											
Trial Number=5172-060, Site Number=0332, Subject ID=436615, Gender=F, Race=Asian, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=70											
436615	Treatment	61	Alanine aminotransferase increased	3.71 Weeks	Severe	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
		61	Aspartate aminotransferase increased	3 Weeks	Moderate	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0409, Subject ID=436026, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=78											
436026	Treatment	71	Alanine aminotransferase increased	1.41 Months	Severe	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
		71	Aspartate aminotransferase increased	1.41 Months	Severe	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-060, Site Number=0416, Subject ID=435074, Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=4											
435074	Treatment	1	Anxiety	2.92 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
		1	Palpitations	2.92 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR Placebo for 12 Weeks											
Trial Number=5172-060, Site Number=0152, Subject ID=435622, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-060 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
Deferred treatment arm: GZR Placebo/EBR Placebo for 12 Weeks											
Trial Number=5172-060, Site Number=0152, Subject ID=435622, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=10											
435622	Treatment	2	Rash pruritic	1.08 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified)	0.00 milligram

Action Taken：None =なし、Reduced =減量、Interrupted =休薬、Discontinued =中止、Increased =増量、N/A =該当なし
Outcome：Resolved =回復、Resolving =軽快、Sequelae =回復（後遺症を伴う）、Not resolved =未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
プラセボ先行群の経過観察期間は4週間であり、実薬群の経過観察期間はカットオフ日（2015年2月26日）までである。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.1.4: 5172P060V01] Table12-10

Confidential

2.7.6.3.5　非日本人の未治療又は既治療、非肝硬変又は肝硬変のC型慢性肝炎患者を対象とした第II相試験（MK-5172-035試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01]及び[資料5.3.5.2.2: 5172P035V02]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.5.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人のC型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル(MK-5172)とエルバスビル(MK-8742)をリバビリンと併用又は非併用投与した際の有効性及び安全性を評価する第II相ランダム化試験／MK-5172-035

実施医療機関（括弧内は施設数）

オーストラリア（5）、カナダ（6）、デンマーク（5）、フランス（12）、ハンガリー（5）、イスラエル（5）、ニュージーランド（1）、プエルトリコ（1）、スペイン（4）、スエーデン（4）、トルコ（3）、米国（25）における多施設共同試験（76施設）

公表文献

Lawitz E, Gane E, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2014 Nov 11. [Epub ahead of print]

Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2014 Nov 11. [Epub ahead of print]

Lawitz E, Vierling J, Murillo A, et al. Efficacy and Safety of the combination regimen MK-5172, MK-8742, and Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Oral Presentation #76 [abstract]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2013 Nov 1-5; Washington, DC; 2013.

Lawitz E, Vierling J, Murillo A, et al. High Efficacy and Safety of the All-Oral Combination Regimen, MK-5172 / MK-8742 ± RBV for 12 Weeks in HCV Genotype 1 Infected Patients: The C-WORTHY Study.

Confidential

24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL); 2014 Mar 12-15. Brisbane, AU.

Sulkowski M, Mallolas J, Bourliere M, et al. On-Treatment Viral Response of MK-5172/MK-8742 ± RBV for 12 Weeks in HCV/HIV Co-Infected Patients. Conference On Retroviruses And Opportunistic Infections (CROI). 2014 Mar 3-6. Boston, MA; 2014.

Lawitz E, Herzode C, Gane E, et al. Efficacy and safety of treating hard to cure GT1 infected patients with once daily MK-5172/MK-8742 with and without RBV for 12 or 18 weeks: C-WORTHY. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2014 Apr 9-13; London, UK; 2014.

Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and Safety of the All-Oral Regimen, MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 Weeks in GT1 HCV /HIV Co-infected Patients: The C-WORTHY Study. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2014 Apr 9-13; London, UK; 2014.

Hezode C, Serfaty L, Vierling JM, et al. Treatment naive, non-cirrhotic GT1 HCV infected patients treated for 8 or 12 weeks with the all oral regimen MK-5172/MK-8742 with and without Ribavirin: C-WORTHY. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2014 Apr 9-13; London, UK; 2014.

Lawitz E, Gane EJ, Pearlman B, et al. Efficacy and safety of MK-5172 and MK-8742 ± ribavirin in hepatitis C genotype 1 infected patients with cirrhosis or previous null response: Final results of the C-WORTHY Study (Parts A and B) [#196]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Nov 7–11, 2014.

Sulkowski MS, Hezode C, Gerstoft J, et al. Efficacy and safety of MK-5172 + MK-8742 ± ribavirin in HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected treatment-naïve, non-cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: The C-WORTHY study (Final results, Parts A and B) [#236]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Nov 7–11, 2014.

Arduino JM, Zhang B, Nwankwo C, et al. Health-related quality of life is not negatively impacted by therapy of grazoprevir (MK-5172)/elbasvir (MK-8742) during treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in contrast to pegylated-interferon or ribavirin-containing therapy [poster]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); Nov 7–11, 2014.

Confidential

Vierling J, Kugelmas M, Lawitz E, et al. Efficacy of an eight-week regimen of Grazoprevir plus Elbasvir with and without Ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 1B infection. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2015 Apr 22-26; Vienna, Austria; 2015.

Gane E, Nahass R, Luketic V, et al.　Efficacy of 12 or 18 weeks of Grazoprevir plus Elbasvir with Ribavirin in treatment-naïve, noncirrhotic HCV genotype 3-infected patients.　50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2015 Apr 22-26; Vienna, Austria; 2015.

治験期間

2013年2月14日（パートAの最初の患者の最初の来院日）～2015年5月6日（パートDの最終患者の最終来院日）

開発の相

パートA：前期第Ⅱ相

パートB、C及びD：第Ⅱ相

投与期間

パートA：

グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（20 mg）をリバビリンと併用で12週間投与した。また、グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと併用又は非併用で12週間投与した。

パートB：

グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと併用又は非併用で8週間、12週間又は18週間投与した。

パートC：

グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと併用又は非併用で8週間投与した。

パートD：

グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと併用で12週間又は18週間投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点のC型慢性肝炎ウイルス リボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。

Confidential

2) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の、各投与群の安全性及び忍容性を評価する。なお、パート B については、それぞれの患者集団で、各投与群（Arm）の有効性、安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 「HCV RNA 検出せず（Target not detected : TND）」に達するまでの投与期間を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
2) 治療期が8週間及び12週間の投与群については、2週時点、4週時点及び投与終了時点、治療期が18週間の投与群については、2週時点、4週時点、12週時点及び投与終了時点で TND を達成した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。

   なお、治療期間が12週間の投与群では、12週時点と投与終了時点が同じとなる場合がある。
3) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用で投与した際の各投与群の有効性を評価する。
   (1) 投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_4）
   (2) 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）

4) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の耐性変異（Resistance-associated variants：RAVs）の発現を評価する。パート B では、各患者集団の RAVs を個別に評価した。さらに、HCV/HIV 重複感染患者については、下記5)、6）の目的も評価した。
5) 治療期間に Human immunodeficiency virus （HIV）-1治療失敗となった患者［HIV 抗レトロウイルス療法（Antiretroviral therapy：ART）を遵守した患者で、少なくとも2週間の間隔をあけて実施した連続2回の検査で HIV-1 RNA が200コピー/mL 以上であることが確認された患者］の割合を評価する（パート B の HCV/HIV 重複感染患者のみ）。
6) CD4陽性 T 細胞数に対する、グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与の影響を評価する（パート B の HCV/HIV 重複感染患者のみ）

【探索的目的】

1) グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの薬物動態を評価する。
2) グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの薬物動態／薬力学の関連性を評価する。
3) 各投与群のウイルス学的反応性の指標としてのヒト IL28B 遺伝子の遺伝子多型を評価する。
4) 治療奏効例又は非奏効例の経時的なバイオマーカー［蛋白質（炎症マーカー：TNF、IL-6 等）、細胞壊死マーカー：HMGB1、K18等）、RNA の発現（パート A のみ）］及び代謝物の

Confidential

産生）の値を比較することにより、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の忍容性とウイルス持続陰性化の予測因子となりうるバイオマーカーを評価する。

5) グラゾプレビルとエルバスビルの投与中又は投与終了後の健康に関連した生活の質（健康関連 QOL）のベースラインからの変化を記述する（パート B、C 及び D）。
6) HCV/HIV 重複感染患者を対象に、CD4陽性 T 細胞数と SVR_{12}との関連性を記述する（パート B の HCV/HIV 重複感染患者のみ）

なお、パート B では、該当する投与群（Arm）の患者集団のみ探索的目的を評価した。

試験デザイン

本試験は、多施設共同、ランダム化、並行群間試験で、4つのパート（A、B、C 及び D）から構成された。18歳以上の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上である C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル（20 mg 又は50 mg）の1日1回投与に、リバビリンを併用又は非併用投与した際の有効性及び安全性を評価した。本治験総括報告書には、パート A、B、C 及び D の経過観察期24週時点までのデータを含めた。

【パート A】

パート A は、実薬対照群を設けず、二重盲検下でエルバスビルの用量反応性を評価した。未治療の genotype(GT) 1非肝硬変患者60例のうち、GT1b 患者を1：1：1で下記の3群に割り付け、GT1a 患者（全患者の50%以上）は、下記の最初の2群に1：1の比で割り付けることとした。

・ グラゾプレビル100 mg とエルバスビル20 mg をリバビリンと12週間併用投与（Arm A1）
・ グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与（Arm A2）
・ グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与（Arm A3）

パート A の患者は、治療期4週時点で無効（futility）の場合（治療期4週時点で HCV RNA 量が 25 IU/mL 以上で2週間以内に再確認された場合）、治験薬投与を中止することとした。

【パート B】

パート B は、実薬対照群を設けず、様々な患者集団を対象として、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg（1日1回投与）を8週間、12週間又は18週間、リバビリンと併用又は非併用投与する非盲検試験であった。代償性肝硬変又は非肝硬変患者、HCV 単独感染又は HCV/HIV 重複感染患者、未治療又は前治療のペグインターフェロン／リバビリン（PR）に無反応であった患者（合計390例）を、13の群（Arm）のいずれかにランダムに割り付けることとした。治験責任医師及び患者は、投与群によって治療期8週時点又は12週時点（Arm B12及び Arm B13群を除く）まで割付内容について知らされなかったが、治験依頼者は、用量、治療期間を知らされた。

【パート C】

パート C は、実薬対照群を設けず、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg（1日1回投与）

Confidential

を8週間、リバビリンと併用又は非併用投与する非盲検試験であった。約60例の未治療、GT1b、非肝硬変患者を2群のいずれかにランダムに割り付けることとした。

【パート D】

パート D は、実薬対照群を設けず、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg（1日1回投与）を12週間又は18週間、リバビリンと併用投与する非盲検試験である。約40例の未治療、GT3、非肝硬変患者を2群のいずれかにランダムに割り付けることとした。

すべてのパートで投与終了後24週間の経過観察期を設定した。

パート A､B､C 及び D の試験デザインをそれぞれ[図 2.7.6.3.5-1]､[図 2.7.6.3.5-2]､[図 2.7.6.3.5-3]及び[図 2.7.6.3.5-4]に示す。

図 2.7.6.3.5-1　　試験デザイン（パート A、MK-5172-035 試験）

Confidential

図 2.7.6.3.5-2　　試験デザイン（パート B、MK-5172-035 試験）

Confidential

図 2.7.6.3.5-3　　試験デザイン（パート C、MK-5172-035 試験）

図 2.7.6.3.5-4　　試験デザイン（パート D、MK-5172-035 試験）

用法・用量／ロット番号

パート A～D 内に、下記の A1～D2の投与群（Arm）を設定した。

【パート A】

Arm A1　未治療、GT1a 及び GT1b、非肝硬変患者：

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル20 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は25例であった）。

Confidential

Arm A2　未治療、GT1a 及び GT1b、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は27例であった）。

Arm A3　未治療、GT1b、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した（実際の投与例数は13例であった）。

【パート B】

Arm B1　未治療、GT1a、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと8週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。

Arm B2　未治療、GT1a 及び GT1 non(a)、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は33例であった）。

Arm B3　未治療、GT1a、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した（実際の投与例数は31例であった）。

Arm B4　未治療、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は31例であった）。

Arm B5　未治療、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した（実際の投与例数は29例であった）。

Arm B6　未治療、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと18週間併用投与した（実際の投与例数は32例であった）。

Arm B7　未治療、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を18週間併用投与した（実際の投与例数は31例であった）。

Arm B8　前治療無反応、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変及び非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は32例であった）。

Arm B9：前治療無反応、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変及び非肝硬変患者
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した（実際の投与例数は33例であった）。

Arm B10：前治療無反応、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変及び非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと18週間併用投与した（実際の

Confidential

投与例数は33例であった）。

Arm B11　前治療無反応、GT1a 及び GT1 non(a)、肝硬変及び非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を18週間併用投与した（実際の投与例数は32例であった）。

Arm B12　未治療、HCV/HIV 重複感染、GT1a 及び GT1 non(a)、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は29例であった）。

Arm B13　未治療、HCV/HIV 重複感染、GT1a 及び GT1 non(a)、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。

【パート C】

Arm C1　未治療、GT1b、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと8週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。

Arm C2　未治療、GT1b、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を8週間併用投与した（実際の投与例数は31例であった）。

【パート D】

Arm D1　未治療、GT3、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は20例であった）。

Arm D2　未治療、GT3、非肝硬変患者：
グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと18週間併用投与した（実際の投与例数は21例であった）。

治験薬の内容を[表 2.7.6.3.5-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.5-1　　治験薬の内容（MK-5172-035 試験）

治験薬	ロット番号
OCT MK-5172 ([redacted]) 100 mg [redacted] MK-8742 ([redacted]) 10 mg	[redacted] [redacted],
FCT MK-8742 ([redacted]) 50 mg (HPMCAS-L SDD [redacted]) FCT MK-8742 ([redacted]) 50 mg (HPMC SDD [redacted])	[redacted] [redacted],
FCT MK-5172A 100 mg / 50 mg (HPMCAS 8742 SDD [redacted])	[redacted],
DFC Ribavirin (REBETOL) 200 mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted],
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 50 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005296-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 80 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005298-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 120 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005297-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 150 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005299-1-1) with Swabs	[redacted],
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted],
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 80 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 120 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b ("PEG-INTRON") 50 µg / 0.5 ml, 0.5 ml vial (ex-Egypt)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b ("PEG-INTRON") 150 µg / 0.5 ml vial (ex-Egypt)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 ml, 0.5 ml vial (ex-US)	[redacted],
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 ml vial (ex-US)	[redacted],
DFC Standard Image Placebo (HPMC, Size 3, 150 mg Fill Weight) DFC Standard Image Placebo (HPMC, Size 3, 150 mg Fill Weight)	[redacted] [redacted]

用量調整が必要な場合、ペグインターフェロンアルファ-2b を使用可能としたが、実際は患者に処方されなかった。OCT（経口錠）、DFC（硬カプセル）、HSSS（剤型：注射用水、容器の種類：シリンジ）、HLSV（剤型：凍結乾燥注射剤、容器の種類：バイアル）　ex-EU（欧州の市販薬）、ex-US（米国の市販薬）、ex-Egypt（エジプトの市販薬）

データソース：[資料5.3.5.2.2: 5172P035V02] Synopsis

Confidential

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

【パート A】

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) 体重が50 kg 以上125 kg 以下の患者
3) GT1a 又は1b の C 型慢性肝炎患者（スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上、血清学検査で HCV 検出）であり、腹水、出血性食道静脈瘤、肝性脳症及びその他の進行性肝疾患の徴候や症状、又は肝硬変が認められない（既往歴又は身体所見のない）患者
4) 肝生検で進行性肝線維化、肝硬変及び肝細胞癌でないことが確認された患者：なお、スクリーニング前の2年以内に実施された肝生検の結果が Metavir 分類（又はそれに相当する分類）で F0～F2又は肝生検の実施時期が2年以上前の場合、再度肝生検を実施し、その結果、進行性肝線維化、肝硬変及び肝細胞癌でないことが確認された患者は組入れ可能とした。
   投与前に肝生検を実施せず、肝疾患の非侵襲的画像診断（例：フィブロスキャン®又は FibroSure®）を実施した国では、この結果を用いて適格性を判定してもよい。フィブロスキャン®スコアが9.5 kPa 以下、又は FibroSure®が0.58以下の患者は組入れ可能とした。このようなスクリーニング前の非侵襲的画像診断は、スクリーニング前の1年以内に実施し、規定のカットオフ値に合致していれば適用可とした。過去の非侵襲的画像診断の実施時期がスクリーニング前1年以内でない場合、治験薬投与前にいずれかの非侵襲的画像診断結果を入手する必要がある。肝生検と非侵襲的画像診断のいずれも実施している場合、進行性肝線維化又は肝硬変が確認された検査に基づいて適格性を判定する。つまり、肝生検で進行性肝線維化又は肝硬変が確認された患者は、非侵襲的画像診断の結果にかかわらず除外する。進行性肝線維化又は肝硬変が肝生検では確認されないが、非侵襲的画像診断では確認される場合も、当該患者を除外する。
5) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始前の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間（あるいは、地域の規制で、それ以上の場合はその規制に準じる）は以下の適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具（IUD）、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及び完全禁欲である。禁欲は患者にとって望ましい通常の生活習慣に従って行う。［周期的禁欲法（例：特定の日に限定した禁欲、排卵期限定の禁欲、徴候体温法、排卵期以降の性交）や腟外射精は有効な避妊法として容認されない。］

本試験では、妊娠の可能性がない女性は以下のいずれかに該当する者と定義する。

(1) 自然閉経（その他の医学的原因がなく、12ヵ月間月経がない状態と定義）に達している。
(2) 子宮摘出を伴う又は伴わない両側卵巣摘出術から6週間経過している。
(3) 両側卵管結紮術を実施している。

Confidential

本試験では、生殖能のない男性患者は避妊方法を用いなくても組入れ可能とする。生殖能のない男性患者は、精管切除術が成功した者と定義し、精管切除術が成功した者とは、以下に該当する場合と定義する。

(1) 顕微鏡下で無精子と確認されている。

(2) 2年以上前に精管切除術を実施し、術後に性活動を行っても妊娠に至っていない。

【パート B、パート C 及びパート D】

1) 同意取得時に18歳以上の患者

2) 体重が50 kg 以上125 kg 以下の患者

3) 以下の C 型慢性肝炎患者

- GT1患者（パート B）
- GT1b 患者（パート C）
- GT3患者（パート D）

かつ、

- スクリーニングの少なくとも6ヵ月前から血清学検査で抗HCV抗体又はHCVが検出され、末梢血中の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上である。
- 腹水、出血性食道静脈瘤、肝性脳症及びその他の進行性肝疾患の徴候や症状が認められない（既往歴又は身体所見のない）。

4) 下記の肝疾患と診断された患者

肝硬変患者（パート B のみ）：以下のいずれかにより肝硬変と診断された患者

- 治験薬投与開始時前に実施された肝生検で肝硬変（F4）が確認された。
- 治験薬投与開始時前12ヵ月以内に実施したフィブロスキャンスコアが12.5 kPa を超え、肝硬変が確認された。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index : APRI）が>2。APRI 計算式 : AST÷AST の正常値上限×100÷血小板数（10^3/μL）（APRI 計算式は中央検査室が実施）

非肝硬変患者（パート B、パート C 及びパート D）：以下のいずれかにより肝硬変でないと診断された患者

- 治験薬投与開始時前24ヵ月以内に実施された肝生検で肝硬変が除外された。
- 治験薬投与開始時前12ヵ月以内に実施したフィブロスキャンスコアが12.5 kPa 以下。
- スクリーニング中に実施した FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下で、AST と血小板の比（APRI）が1以下。

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。この場合、肝生

Confidential

検結果がフィブロスキャン又はFibroSure®の結果よりも優先される。

5)　過去のペグインターフェロン治療状況が以下のいずれかに該当する患者

- 未治療の患者（すべての抗HCV薬による治療を受けたことがない患者）
- ペグインターフェロン／リバビリン（PR）治療に対する無反応例：パートBの患者は更に以下のように定義できる。
  - PR治療に対する無反応例：ペグインターフェロン／リバビリン療法の治療期12週時のHCV RNA量の減少が100 IU/mL未満又はベースラインから治療期4週時点のHCV RNA量の減少が10 IU/mL［無効（futility）の基準に合致］で、ペグインターフェロン／リバビリンレジメンの治療期12週前に投与を中止

6)　HIV重複感染患者は、下記の基準も満たさなければならない（パートBのみ）。

- 試験組入れ（治験薬投与開始時）前に、認可されたHIV迅速検査又はHIV酵素免疫測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）又は化学発光免疫測定法検査（Chemiluminescence immunoassay：CLIA）キットによってHIV-1感染が確認され、認可されたウェスタンブロット法又は最初に実施したHIV迅速検査又はE/CIA以外の方法による2回目の抗体検査、あるいはHIV-1 p24抗原又は血漿中HIV-1 RNAウイルス量によって裏付けられる。
- 治験薬投与開始の8週間以上前から、テノホビル又はアバカビルのいずれかと、エムトリシタビン又はラミブジンのいずれかから成る2剤のNRTIバックボーンとラルテグラビル用いたHIV ARTによる治療を受けている。ARTを受けている患者は、治験薬投与開始日以降少なくとも12週間は同じ治療を継続することとする。
- スクリーニング時のCD4陽性T細胞数が300 cells/mm^{3}未満である。
- スクリーニング時の血漿中HIV-1 RNAが検出不能で、過去に米国の臨床検査室改善法（CLIA法）に基づいた認定又は同等の認定を受けた臨床検査室において、FDAが認可したHIV-1 RNA定量検査により血漿中HIV-1 RNAが検出不能であった（検出下限未満）ことがあり、かつ、試験組入れ前の少なくとも24週間はHIV-1治療失敗（HIV ART治療を遵守した患者で、少なくとも2週間の間隔を空けて2回の検査でHIV-1 RNA量が200コピー/mL以上であることが確認されている）の既往歴がない。
- いままでに複数のHIV治療レジメンで治療失敗となったことがない。

7)　妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始日の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間（あるいは地域の規制で、それ以上の場合はその規制に準じる）は以下の適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、IUD、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及び完全禁欲である。禁欲は患者にとって望ましい通常の生活習慣に従って行う。［周期的禁欲法（例：特定の日に限定した禁欲、排卵期限定の禁欲、徴候体温法、排

Confidential

卵期以降の性交）や腟外射精は有効な避妊法として容認されない。］

本試験では、妊娠の可能性がない女性は以下のいずれかに該当する者と定義する。

(1) 自然閉経（その他の医学的原因がなく、12ヵ月間月経がない状態と定義）に達している。
(2) 子宮摘出を伴う又は伴わない両側卵巣摘出術から6週間経過している。
(3) 両側卵管結紮術を実施している。

本試験では、生殖能のない男性患者は避妊方法を用いなくても組入れ可能とする。生殖能のない男性患者は、精管切除術が成功した者と定義し、精管切除術が成功した者とは、以下に該当する場合と定義する。

(1) 顕微鏡下で無精子症と確認されている。
(2) 2年以上前に精管切除術を実施し、術後に性活動を行っても妊娠に至っていない。

評価基準

【有効性】

1) 主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が25 IU/mL 未満｛検出かつ定量下限未満［TD（u）］又は検出せず（TND）｝と定義する。

2) 副次評価項目

(1) TND に達するまでの期間
(2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND を達成した患者の割合及び HCV RNA が25 IU/mL 未満に達した患者［TD（u）又は TND］の割合。注意：治療期12週時点と投与終了時点が同時期である場合がある。
(3) SVR_4、SVR_{24}率：SVR_4及び SVR_{24}（投与終了後4週時点又は24週時点に TD（u）又は TND）を達成した患者の割合
(4) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与時の RAVs の発現

3) 探索的評価項目

(1) グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの薬物動態
(2) グラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンの薬物動態／薬力学の関連性
(3) ウイルス学的反応性の予測因子となるヒト IL28B 遺伝子の遺伝子多型
(4) 治験薬に対する忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現、及び代謝物の産生）
(5) 健康関連 QOL［SF-36v2の8質問項目のスコア、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア］のベースラインからの変化

Confidential

【薬物動態の評価項目】

$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$ 及び C_{trough}：投与後2、4時間及び投与直前のグラゾプレビルとエルバスビルの血漿中濃度（$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$ 及び C_{trough}）並びに投与後2時間及び投与直前のリバビリンの血漿中濃度（$C_{2\,hr}$ 及び C_{trough}）

【安全性】

すべてのパート

注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）

1) 胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）
2) 投与期間中に ECI として報告された臨床検査値の増加［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び HIV RNA 量（パート B の Arm12、13のみ）］

下記の分類の有害事象

1) 有害事象
2) 副作用
3) 重篤な有害事象
4) 重篤な副作用
5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

パート B の HCV/HIV 重複感染患者のみ

1) 治験実施計画書に規定された治療期間中、4週時点、8週時点、12週時点及び投与終了時点に、HIV-1治療失敗（ART による治療を遵守してきた患者を対象に、少なくとも2週間の間隔を開けて実施した連続2回の検査で、HIV-1 RNA 量が200コピー/mL 以上であった場合）がみられた HIV/HCV 重複感染患者の割合
2) HIV/HCV 重複感染患者を対象に、CD4陽性 T 細胞数の4週時点、8週時点、12週時点及び投与終了時点のベースラインからの変化量

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

本治験の有効性の主要目的は、各投与群の SVR_{12}率を両側95%信頼区間を用いて推定することとした。HCV RNA 量は、定量下限が25 IU/mL、検出下限が15.1 IU/mL（血漿中）の Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0（High Pure System）を用いて測定した。経過観察期12週時点で、欠測値に対して Observed Failure 法†を用いて Per Protocol（PP）集団の解析を実施した。ランダム割付けされ、治験薬を1回以上投与された全例から成る Full Analysis Set（FAS）を対象として補足解析を実施した。欠測値は、Missing=Failure 法‡を用い、その中止理由によらず非奏効と扱った。

Confidential

副次目的は、各投与群のHCV RNA量がTNDに達するまでの期間を要約統計量を用いて評価し、SVR_{12}達成との関連性についても評価した。HCV RNAが陰性化せず中止した患者は、中止時点で打ち切り例とみなした。

† 効果不十分のために中止した患者又は経過観察期のHCV RNA量が定量下限以上となった患者は、それ以降は治療非奏効例として扱い、それ以外の理由でHCV RNA値が欠測した場合は、その時点のデータを解析から除外した。

‡ 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。

【薬物動態解析】

薬物動態解析は、[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01]16.1.11.12、16.1.11.13及び16.1.11.14章に従って実施された。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点のRAVsを同定し、有効性（SVR_{12}率及びSVR_{24}率）に与える影響を評価した。また、ベースライン時点と比較して、治療非奏効時点又は経過観察期で新たに認められたアミノ酸変異を検討し、耐性変異を同定した。ベースライン時点のNS3/4A領域及びNS5A領域のRAVsを、非奏効時点及び経過観察期で評価した。RAVs の評価には、ポピュレーションシークエンシングを用いた。

RAVsは、ベースライン時にすべての患者を対象に評価した。また、10^3 IU/mLを超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致したすべての患者のRAVsを評価した。

【健康関連QOL】

グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与期間中及び投与後の健康関連 QOL に与える影響を探索的目的として評価した。グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与する群とグラゾプレビルとエルバスビルを併用投与する群（リバビリン非併用）のArm を組み合わせた2群で評価した。質問項目及びサマリースコアのベースラインから投与期間中及び経過観察期の測定時点までの平均変化率及び95%信頼区間を評価した。

患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes：PRO）解析の対象集団は、FAS とした。FASには、ランダム化されたすべての患者のうち治験薬の投与を少なくとも1回受け、ベースライン又はベースライン後の健康関連QOLの評価がある患者を含めた。SF-36v2は、パートB、C及びDでは、ベースライン（第1日）、治療期4週時点、投与終了後（8週時点、12週時点又は18週時点）、経過観察期12週時点及び24週時点に実施した。PRO解析は、GT1及びGT3 HCV患者で実施した。

【安全性】

Confidential

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を投与群別に推定した。

- ECI として報告された胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）及び臨床検査値の増加（ALT、AST 及び ALP）

ECI として報告した臨床検査値の増加は以下の事象であった。

- ALT 又は AST が500 IU/L 超。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L 超。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALP が基準値上限の3倍超。ただし、治療非奏効ではない場合
- HIV RNA が200コピー/mL 超（パート B の B12～B13のみ）

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

All Subjects as Treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。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を ASaT と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

2.7.6.3.5.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳（GT1 HCV 患者及び GT3 HCV 患者）を、[表 2.7.6.3.5-2]及び[表 2.7.6.3.5-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.5-2　　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035 試験）

	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks n (%)	B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)
スクリーニング脱落症例							
割付症例	25	27	13	30	33	31	31
試験に割り付けられた患者の内訳							
完了例[†]	22 (88.0)	26 (96.3)	13 (100.0)	28 (93.3)	31 (93.9)	31 (100.0)	30 (96.8)
中止例[‡]	3 (12.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.2)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
治験責任医師等の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与に関する患者の内訳							
開始例	25	27	13	30	33	31	31
完了例[§]	24 (96.0)	25 (92.6)	13 (100.0)	30 (100.0)	31 (93.9)	31 (100.0)	30 (96.8)
中止例[‖]	1 (4.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.2)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	1 (4.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.5-2　　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035 試験）（続き）

	B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks n (%)	B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks n (%)	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks n (%)	B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks n (%)
スクリーニング脱落症例							
割付症例	29	32	31	32	33	33	32
試験に割り付けられた患者の内訳							
完了例†	29 (100.0)	32 (100.0)	29 (93.5)	30 (93.8)	33 (100.0)	32 (97.0)	32 (100.0)
中止例‡	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験責任医師等の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
治験薬の投与に関する患者の内訳							
開始例	29	32	31	32	33	33	32
完了例§	29 (100.0)	30 (93.8)	30 (96.8)	30 (93.8)	33 (100.0)	33 (100.0)	31 (96.9)
中止例‖	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.2)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
有害事象	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬不遵守	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.5-2　　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035 試験）（続き）

	B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks n (%)	C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例					190
割付症例	29	30	30	31	532
試験に割り付けられた患者の内訳					
完了例†	29 (100.0)	27 (90.0)	29 (96.7)	31 (100.0)	514 (96.6)
中止例‡	0 (0.0)	3 (10.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	18 (3.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	11 (2.1)
治験責任医師等の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
同意撤回	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)
治験薬の投与に関する患者の内訳					
開始例	29	30	30	31	532
完了例§	29 (100.0)	27 (90.0)	30 (100.0)	31 (100.0)	517 (97.2)
中止例‖	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (2.8)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
効果不十分	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.9)
追跡不能	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

C Confidential

表 2.7.6.3.5-2　　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035 試験）（続き）

	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks n (%)	B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳							
割付症例	25	27	13	30	33	31	31
完了例†	25 (100.0)	26 (96.3)	13 (100.0)	29 (96.7)	31 (93.9)	31 (100.0)	31 (100.0)
中止例‡	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.5-2　　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035 試験）（続き）

	B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks n (%)	B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks n (%)	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks n (%)	B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks n (%)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点まで内訳							
割付症例	29	32	31	32	33	33	32
完了例†	29 (100.0)	32 (100.0)	31 (100.0)	31 (96.9)	33 (100.0)	33 (100.0)	32 (100.0)
中止例‡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.5-2　　患者の内訳（GT1 HCV 患者、MK-5172-035 試験）（続き）

	B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks n (%)	C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks n (%)	C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks n (%)	Total n (%)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳					
割付症例	29	30	30	31	532
完了例[†]	29 (100.0)	28 (93.3)	29 (96.7)	31 (100.0)	524 (98.5)
中止例[‡]	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	8 (1.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	4 (0.8)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
同意撤回	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

B4 群の患者1例は、追跡不能として報告されたが、最終来院である経過観察期24週時点に来院し試験を完了した。
[†]24週間の経過観察期まで完了した患者
[‡]経過観察期24週時点までに治験を中止した患者
[§]治験薬の投与を完了した患者
[‖]治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 10-1

Confidential

表 2.7.6.3.5-3　　患者の内訳（GT3 HCV 患者、パート D）（MK-5172-035 試験）

	D1: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例			5
割付症例	20	21	41
試験に割り付けられた患者の内訳			
完了例[†]	16 (80.0)	15 (71.4)	31 (75.6)
中止例[‡]	4 (20.0)	6 (28.6)	10 (24.4)
追跡不能	2 (10.0)	3 (14.3)	5 (12.2)
同意撤回	2 (10.0)	3 (14.3)	5 (12.2)
治験薬の投与に関する患者の内訳			
割付症例	20	21	41
完了例[§]	10 (50.0)	13 (61.9)	23 (56.1)
中止例[‖]	10 (50.0)	8 (38.1)	18 (43.9)
有害事象	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.4)
効果不十分	10 (50.0)	5 (23.8)	15 (36.6)
追跡不能	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.4)
治験薬不遵守	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.4)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳			
開始例	20	21	41
完了例	16 (80.0)	18 (85.7)	34 (82.9)
中止例	4 (20.0)	3 (14.3)	7 (17.1)
追跡不能	2 (10.0)	2 (9.5)	4 (9.8)
同意撤回	2 (10.0)	1 (4.8)	3 (7.3)

[†]24週間の経過観察期までの治験を完了した患者
[‡]経過観察期24週時点までに治験を中止した患者
[§]治験薬の投与を完了した患者
[‖]治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.2: 5172P035V02] Synopsis

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.5-4]、[表 2.7.6.3.5-5]、[表 2.7.6.3.5-6]、[表 2.7.6.3.5-7]及び[表 2.7.6.3.5-8]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.5-4　　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）

	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks		A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	25		27		13		33		31	
性別										
男性	12	(48.0)	10	(37.0)	7	(53.8)	18	(54.5)	16	(51.6)
女性	13	(52.0)	17	(63.0)	6	(46.2)	15	(45.5)	15	(48.4)
年齢（歳）										
患者数	25		27		13		33		31	
平均値	48.7		43.9		43.3		49.7		53.6	
標準偏差	12.5		12.6		13.5		11.5		8.4	
範囲	26 to 70		20 to 62		24 to 73		22 to 67		32 to 72	
人種										
アジア人	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
黒人／アフリカ系米国人	1	(4.0)	3	(11.1)	3	(23.1)	0	(0.0)	2	(6.5)
混血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)
白人	24	(96.0)	24	(88.9)	9	(69.2)	33	(100.0)	27	(87.1)
民族										
ヒスパニック系／ラテン系	3	(12.0)	4	(14.8)	3	(23.1)	1	(3.0)	2	(6.5)
非ヒスパニック／ラテン系	22	(88.0)	23	(85.2)	10	(76.9)	31	(93.9)	29	(93.5)
報告なし	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
IL28B Genotype										

Confidential

表 2.7.6.3.5-4　　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）（続き）

	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		30		31		220	
性別								
男性	18	(60.0)	16	(53.3)	13	(41.9)	110	(50.0)
女性	12	(40.0)	14	(46.7)	18	(58.1)	110	(50.0)
年齢（歳）								
患者数	30		30		31		220	
平均値	48.4		50.6		55.3		49.8	
標準偏差	11.9		10.9		10.3		11.7	
範囲	25 to 63		29 to 67		28 to 71		20 to 73	
人種								
アジア人	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
黒人／アフリカ系米国人	2	(6.7)	5	(16.7)	6	(19.4)	22	(10.0)
混血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
白人	27	(90.0)	25	(83.3)	25	(80.6)	194	(88.2)
民族								
ヒスパニック系／ラテン系	2	(6.7)	5	(16.7)	1	(3.2)	21	(9.5)
非ヒスパニック／ラテン系	27	(90.0)	25	(83.3)	30	(96.8)	197	(89.5)
報告なし	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
IL28B Genotype								

Confidential

表 2.7.6.3.5-4　　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）（続き）

	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks		A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IL28B Genotype										
CC	6	(24.0)	8	(29.6)	2	(15.4)	6	(18.2)	6	(19.4)
非 CC	19	(76.0)	19	(70.4)	11	(84.6)	27	(81.8)	25	(80.6)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
HCV Genotype										
1a	19	(76.0)	19	(70.4)	0	(0.0)	14	(42.4)	30	(96.8)
1b	6	(24.0)	8	(29.6)	13	(100.0)	17	(51.5)	1	(3.2)
1-Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.1)	0	(0.0)
ベースライン HCV RNA (IU/mL)										
患者数	25		27		13		33		31	
平均値	5707778.0		3827438.3		2822589.3		4353438.5		6133895.8	
標準偏差	8559996.9		5418024.9		3230971.8		4308137.9		6809438.3	
範囲	11827 to 30838842		1450 to 18071162		221883 to 9287878		41960 to 16722738		255206 to 20012715	
肝線維化ステージ										
Metavir F0 to F2	25	(100.0)	27	(100.0)	13	(100.0)	29	(87.9)	26	(83.9)
Metavir F3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(12.1)	5	(16.1)

Confidential

表 2.7.6.3.5-4　　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）（続き）

	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IL28B Genotype								
CC	9	(30.0)	11	(36.7)	3	(9.7)	51	(23.2)
非 CC	20	(66.7)	19	(63.3)	28	(90.3)	168	(76.4)
不明	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
HCV Genotype								
1a	30	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	112	(50.9)
1b	0	(0.0)	30	(100.0)	31	(100.0)	106	(48.2)
1-Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.9)
ベースライン HCV RNA (IU/mL)								
患者数	30		30		31		220	
平均値	5582981.5		4954362.2		8220775.2		5397761.5	
標準偏差	6287366.9		8570870.5		7822932.6		6826847.9	
範囲	15400 to 23234343		24291 to 45636595		86177 to 37924859		1450 to 45636595	
肝線維化ステージ								
Metavir F0 to F2	27	(90.0)	27	(90.0)	29	(93.5)	203	(92.3)
Metavir F3	3	(10.0)	3	(10.0)	2	(6.5)	17	(7.7)
未治療の1b 非肝硬変 HCV 単独感染患者1例は、GT1a の B3群に割り付けられた。								

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 10-4

Confidential

表 2.7.6.3.5-5　患者背景（未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）

	B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		30		59	
性別						
男性	23	(79.3)	24	(80.0)	47	(79.7)
女性	6	(20.7)	6	(20.0)	12	(20.3)
年齢（歳）						
患者数	29		30		59	
平均値	46.2		43.5		44.8	
標準偏差	8.4		10.4		9.5	
範囲	27 to 63		22 to 62		22 to 63	
人種						
アジア人	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(1.7)
黒人／アフリカ系米国人	5	(17.2)	4	(13.3)	9	(15.3)
混血	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(1.7)
白人	24	(82.8)	24	(80.0)	48	(81.4)
民族						
ヒスパニック系／ラテン系	2	(6.9)	2	(6.7)	4	(6.8)
非ヒスパニック／ラテン系	25	(86.2)	28	(93.3)	53	(89.8)
報告なし	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(3.4)
IL28B Genotype						
CC	11	(37.9)	8	(26.7)	19	(32.2)
非 CC	18	(62.1)	22	(73.3)	40	(67.8)
HCV Genotype						
1a	24	(82.8)	22	(73.3)	46	(78.0)
1b	5	(17.2)	8	(26.7)	13	(22.0)
ベースライン HCV RNA (IU/mL)						
患者数	29		30		59	
平均値	6535341.1		9190029.6		7885182.7	
標準偏差	7443010.7		16840242.6		13051155.1	
範囲	17128 to 25388598		1418 to 88884472		1418 to 88884472	
肝線維化ステージ						
Metavir F0 to F2	27	(93.1)	27	(90.0)	54	(91.5)
Metavir F3	2	(6.9)	3	(10.0)	5	(8.5)

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 10-5

Confidential

表 2.7.6.3.5-6　　患者背景（未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）

	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		29		32		31		123	
性別										
男性	19	(61.3)	19	(65.5)	15	(46.9)	21	(67.7)	74	(60.2)
女性	12	(38.7)	10	(34.5)	17	(53.1)	10	(32.3)	49	(39.8)
年齢（歳）										
患者数	31		29		32		31		123	
平均値	57.0		59.0		58.8		58.9		58.4	
標準偏差	7.0		7.8		8.2		8.0		7.7	
範囲	44 to 73		43 to 82		41 to 79		42 to 75		41 to 82	
人種										
アジア人	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.8)
黒人／アフリカ系米国人	1	(3.2)	1	(3.4)	4	(12.5)	3	(9.7)	9	(7.3)
混血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
白人	30	(96.8)	28	(96.6)	27	(84.4)	27	(87.1)	112	(91.1)
民族										
ヒスパニック系／ラテン系	3	(9.7)	1	(3.4)	4	(12.5)	3	(9.7)	11	(8.9)
非ヒスパニック／ラテン系	28	(90.3)	27	(93.1)	28	(87.5)	27	(87.1)	110	(89.4)
報告なし	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.2)	2	(1.6)
IL28B Genotype										
CC	11	(35.5)	10	(34.5)	6	(18.8)	11	(35.5)	38	(30.9)

C Confidential

表 2.7.6.3.5-6　　患者背景（未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）（続き）

	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IL28B Genotype										
非 CC	20	(64.5)	19	(65.5)	26	(81.3)	20	(64.5)	85	(69.1)
HCV Genotype										
1a	20	(64.5)	20	(69.0)	24	(75.0)	23	(74.2)	87	(70.7)
1b	10	(32.3)	7	(24.1)	8	(25.0)	8	(25.8)	33	(26.8)
1-Other	1	(3.2)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)
ベースライン HCV RNA (IU/mL)										
患者数	31		29		32		31		123	
平均値	6498987.3		4955851.9		4727393.1		6855846.7		5764196.2	
標準偏差	6632411.5		5130016.5		5719905.7		7669107.5		6364776.1	
範囲	37868 to 31882460		83357 to 25902361		146716 to 28259503		130776 to 39920119		37868 to 39920119	
肝線維化ステージ										
Metavir F3	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(0.8)
Metavir F4	31	(100.0)	29	(100.0)	32	(100.0)	30	(96.8)	122	(99.2)

未治療、非肝硬変、HCV 単独感染患者1例は、肝硬変患者として投与期間18週間の投与群に割り付けられた。

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 10-6

Confidential

表 2.7.6.3.5-7　　患者背景（前治療無反応、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）

	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	32		33		33		32		130	
性別										
男性	20	(62.5)	20	(60.6)	16	(48.5)	18	(56.3)	74	(56.9)
女性	12	(37.5)	13	(39.4)	17	(51.5)	14	(43.8)	56	(43.1)
年齢（歳）										
患者数	32		33		33		32		130	
平均値	52.2		54.4		56.2		54.3		54.3	
標準偏差	8.8		9.1		10.9		12.3		10.3	
範囲	35 to 67		29 to 72		24 to 76		18 to 77		18 to 77	
人種										
アジア人	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(3.0)	1	(3.1)	3	(2.3)
黒人／アフリカ系米国人	1	(3.1)	1	(3.0)	2	(6.1)	2	(6.3)	6	(4.6)
白人	30	(93.8)	32	(97.0)	30	(90.9)	29	(90.6)	121	(93.1)
民族										
ヒスパニック系／ラテン系	0	(0.0)	2	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)
非ヒスパニック／ラテン系	31	(96.9)	30	(90.9)	31	(93.9)	32	(100.0)	124	(95.4)
報告なし	1	(3.1)	1	(3.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.3)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
IL28B Genotype										
CC	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	2	(1.5)

Confidential

表 2.7.6.3.5-7　　患者背景（前治療無反応、GT1 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）（続き）

	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
IL28B Genotype										
非 CC	32	(100.0)	32	(97.0)	33	(100.0)	31	(96.9)	128	(98.5)
HCV Genotype										
1a	18	(56.3)	22	(66.7)	19	(57.6)	17	(53.1)	76	(58.5)
1b	14	(43.8)	11	(33.3)	14	(42.4)	15	(46.9)	54	(41.5)
ベースライン HCV RNA (IU/mL)										
患者数	32		33		33		32		130	
平均値	7597337.2		6991627.8		9246518.1		8902402.6		8183465.3	
標準偏差	7285489.8		6176901.4		7399189.1		7491402.2		7081886.9	
範囲	46626 to 33840137		839570 to 23691126		332450 to 30824001		674627 to 26144614		46626 to 33840137	
肝線維化ステージ										
Metavir F0 to F2	18	(56.3)	16	(48.5)	13	(39.4)	16	(50.0)	63	(48.5)
Metavir F3	2	(6.3)	3	(9.1)	8	(24.2)	5	(15.6)	18	(13.8)
Metavir F4	12	(37.5)	14	(42.4)	12	(36.4)	11	(34.4)	49	(37.7)

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 10-7

Confidential

表 2.7.6.3.5-8　　患者背景（未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者）（FAS）（MK-5172-035 試験）

	D1: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	20		21		41	
性別						
男性	8	(40.0)	8	(38.1)	16	(39.0)
女性	12	(60.0)	13	(61.9)	25	(61.0)
年齢（歳）						
患者数	20		21		41	
平均値	49.0		42.4		45.6	
標準偏差	11.5		10.8		11.5	
範囲	22 to 61		22 to 59		22 to 61	
人種						
アジア人	1	(5.0)	1	(4.8)	2	(4.9)
混血	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
白人	18	(90.0)	20	(95.2)	38	(92.7)
民族						
非ヒスパニック／ラテン系	19	(95.0)	21	(100.0)	40	(97.6)
報告なし	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
IL28B Genotype						
CC	8	(40.0)	8	(38.1)	16	(39.0)
非 CC	12	(60.0)	13	(61.9)	25	(61.0)
HCV Genotype						
3	20	(100.0)	21	(100.0)	41	(100.0)
ベースライン HCV RNA (IU/mL)						
患者数	20		21		41	
平均値	6812000.6		4756276.5		5759068.7	
標準偏差	9538044.6		6923084.5		8261937.3	
範囲	450 to 28216564		2270 to 22200000		450 to 28216564	
肝線維化ステージ						
Metavir F0 to F2	19	(95.0)	20	(95.2)	39	(95.1)
Metavir F3	1	(5.0)	1	(4.8)	2	(4.9)

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 10-8

Confidential

2.7.6.3.5.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

肝硬変又は非肝硬変、未治療の HCV 患者、未治療の HCV/HIV 重複感染患者、肝硬変又は非肝硬変の PR による前治療が無反応の患者など、様々な GT1 HCV 患者集団を対象としたグラゾプレビルとエルバスビルの12～18週間併用投与後の SVR_{12}率は、PP 集団で90～100%、FAS で87～100%であった。PR による前治療が無反応の患者を除き、投与期間の12週間から18週間への延長又はリバビリンの併用は、高い SVR_{12}率を得るためには必要でないことが示唆された。PR による前治療が無反応の患者では、投与期間延長又はリバビリン併用が有効性に及ぼす影響を更に検討する必要がある。グラゾプレビルとエルバスビルの8週間併用投与後の SVR_{12}率は、未治療、GT1a、非肝硬変患者（Arm B1）では、83%（PP 集団）であったが、未治療、GT1b、非肝硬変患者（Arm C1、Arm C2）では、RBV の併用の有無にかかわらず共に93%（PP 集団）であった。未治療、非肝硬変患者（Arm A3）で、RBV 非併用、12週間投与後の SVR_{12}率は100%（PP 集団）であった[表 2.7.6.3.5-9]。

パート A では、未治療、GT1a、非肝硬変患者に、盲検下でエルバスビル（20 mg 又は50 mg1日1回投与）とグラゾプレビル（100 mg1日1回投与）をリバビリンと12週間併用したが、明確な用量反応性はみられなかった。エルバスビル20 mg 群及びエルバスビル50 mg 群の SVR_{12}率は、それぞれ100%及び95%超（PP 集団）であり、有効性及び安全性は同程度であった。

未治療、GT3、非肝硬変患者に対して、グラゾプレビル100 mg（1日1回投与）とエルバスビル50 mg（1日1回投与）をリバビリンと12週間併用及び18週間併用投与した際の有効性は低かった（12週間：47%、18週間：61%）[表 2.7.6.3.5-10]。治療非奏効はすべて、投与期間中の治療非奏効（ブレークスルー又はリバウンド）であり、投与終了後の再燃はなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.5-9　　SVR_{12}率（GT1 HCV 患者、PP 集団）（MK-5172-035 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks	22	22 (100.0)	(84.6, 100.0)
A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks	24	23 (95.8)	(78.9, 99.9)
A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	12	12 (100.0)	(73.5, 100.0)
B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks	29	24 (82.8)	(64.2, 94.2)
B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks	29	29 (100.0)	(88.1, 100.0)
B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	31	30 (96.8)	(83.3, 99.9)
B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks	30	27 (90.0)	(73.5, 97.9)
B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	29	28 (96.6)	(82.2, 99.9)
B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks	31	31 (100.0)	(88.8, 100.0)
B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks	31	29 (93.5)	(78.6, 99.2)
B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks	30	30 (100.0)	(88.4, 100.0)
B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	33	30 (90.9)	(75.7, 98.1)
B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks	33	33 (100.0)	(89.4, 100.0)
B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks	32	31 (96.9)	(83.8, 99.9)
B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks	29	28 (96.6)	(82.2, 99.9)
B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	28	26 (92.9)	(76.5, 99.1)
C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks	29	27 (93.1)	(77.2, 99.2)
C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks	31	29 (93.5)	(78.6, 99.2)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n(%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合［(n/N)×100として算出］
未治療の GT1b 非肝硬変 HCV 単独感染患者1例は、GT1a の B3群に割り付けられた。
未治療の非肝硬変 HCV 単独感染患者1例は、肝硬変患者として投与期間18週間の投与群に割り付けられた。
TN NC：未治療、非肝硬変、TN C：未治療、肝硬変、NR：Null responder、TN HIV NC：未治療、非肝硬変、HCV/HIV 重複感染

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 11-2

Confidential

表 2.7.6.3.5-10　SVR_{12}率（GT3 HCV 患者、PP 集団）（MK-5172-035 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
D1: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks	19	9 (47.4)	(24.4, 71.1)
D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks	18	11 (61.1)	(35.7, 82.7)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合 [(n/N)×100として算出]
TN NC：未治療、非肝硬変、TN C：未治療、肝硬変、NR：Null responder、TN HIV NC：未治療、非肝硬変、HCV/HIV 重複感染

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 11-4

副次評価項目

すべての投与群で HCV RNA は、速やかに TND に達した。すべての投与群において TND に達するまでの時間（中央値）は、16.0～30.5日であり、リバビリン併用の有無との明らかな関連性はみられなかった。未治療、肝硬変患者、前治療無反応の患者は、未治療、非肝硬変患者と比較して、HCV RNA が TND に達するまでの時間は、わずかに長かった。HCV/HIV 重複感染の有無により、TND に達するまでの時間に明らかな差は認められなかった。

例数は少なかったが、8日以内に HCV RNA が TND に達した患者は、すべて SVR_{12}も達成した。しかし、8週間の投与を受けた GT1a 患者だけは、8日以内に HCV RNA が TND に達した患者と達しなかった患者で、SVR_{12}率に数値的に大きな差を認めた。部分集団解析の結果、GT1a 患者では、15日以内に HCV RNA が TND に達した患者の方が、達しなかった患者よりも、SVR_{12}率が高いことが示唆された。

GT1：リバビリン併用及び非併用投与で HCV-RNA は速やかに TND に達した。治療期4週時点で TND を達成した割合は、未治療患者で76.4%（298/390例）及び前治療 PR 無反応患者で68.5%（87/127例）であった［HCV/HIV 重複感染患者で77.2%（44/57例）及び HCV 単独感染患者で74.1%（341/460例）のデータを含む］。治療期12週時点で TND を達成した割合は、未治療患者で97.6%（289/296例）及び前治療 PR 無反応患者で97.6%（124/127例）であった［HCV/HIV 重複感染患者で93.0%（53/57例）及び HCV 単独感染患者で98.4%（360/366例）を含む］。同様にリバビリン併用及び非併用投与で HCV RNA 量は速やかに25 IU/mL 未満に達した。治療期4週までに、HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した割合は、いずれの投与群も90%以上であった。治療期4週時点で HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した割合は、未治療患者で98.2%（383/390例）及び前治療 PR 無反応患者で96.9%（123/127例）であった［HCV/HIV 重複感染患者で100.0%（57例）及び HCV 単独感染患者で97.6%（449/460例）のデータを含む］。治療期12週時点で HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した割合は、未治療患者で98.6%（292/296例）及び前治療 PR 無反応患者で99.2%（126/127例）であった［HCV/HIV 重複感染患者で96.5%（55/57例）及び HCV 単独感染患者で99.2%（363/366例）のデータを含む］。

SVR_4率は、全体では93.1～100.0%であった。SVR_{24}率は、全体で94.9%（479/505例）であった。

Confidential

9例の患者が経過観察期の4週から12週で再燃した。また2例が経過観察期の12週から24週で再燃した。

GT3：治療期2、4及び12週時点で TND を達成した患者の割合は、12週間投与群（Arm D1）では40%、50%及び47.4%であり、18週間投与群（Arm D2）では70%、77.8%及び65.0%であった。また、治療期2、4及び12週時点で、HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合は、12週間投与群（Arm D1）では70.0%、65.0%及び47.4%であり、18週間投与群（Arm D2）では85.0%、83.3%及び75.0%であった。治療期12週時点では、治療非奏効の患者のため、TND を達成した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合が低下した。SVR_4率は、12週間投与群（Arm D1）では50.0%、18週間投与群（Arm D2）では61.1%であった。SVR_{24}率は、12週間投与群（Arm D1）では47.4%、18週間投与群（Arm D2）では58.8%であった。24週間の経過観察時に患者1例が追跡不能により試験を中止したため、SVR_{24}率が SVR_{12}率に比べ低くなった。

<u>薬剤耐性変異の解析</u>

GT1：試験全体の非奏効率は、5%未満であり、グラゾプレビルの EC_{50}が5倍を超える NS3領域の RAVs は、GT1患者ではほとんどみられなかった（3例、0.6%）。ベースライン時の NS3領域の RAVs の存在と SVR_{24}率の低下には関連性がみられなかった。エルバスビルの EC_{50}が5倍を超える NS5A 領域の RAVs は、GT1患者のベースライン時で10%にみられた。ベースライン時、NS5A 領域の RAVs の存在は、GT1a 患者では有効性の低下をもたらしたが、GT1b 患者では有効性の低下はなかった。非奏効時（ほとんどが再燃）、12週間又は18週間投与のほとんどの患者で、NS3/4A 及び NS5A 領域に RAVs が検出された。12週間又は18週間投与の非奏効時に最も多く検出された RAVs は、NS3領域では A156G/T/V、NS5A 領域では Q30H/R/Y であった。8週間投与の GT1b 患者で非奏効時には、ほとんどの場合、野生型ウイルスが検出された。

GT3：ベースライン時の NS3/4A 及び NS5A 領域の RAVs は、それぞれ92%及び18%の患者にみられ、RAVs を有する患者の SVR_{12}率はいずれも55%と低かった。

非奏効時、NS3/4A 及び NS5A 領域の RAVs が認められた患者は、それぞれ81%（13/16例）、88%（14/16例）であった。両方の領域に RAVs が認められた患者は68.8%（11/16例）であった。非奏効時にもっとも多くみられた NS3領域の RAVs は Q80R 及び A156G であり、非奏効例のそれぞれ19%（3/16例）及び38%（6/16例）であった。RAVs のレプリコンデータから、Q80R は、グラゾプレビルの感受性を約5倍低下させることが確認された。非奏効時にもっとも多くみられた NS5A 領域の RAVs は Y93H であり、非奏効例の75%で、12週間及び18週間投与で同程度みられた。SVR_{24}を達成しなかった患者の87.5%（14/16例）にベースライン時又は治療後に Y93H が認められた。RAVs のレプリコンデータから、当該変異はエルバスビルの感受性を485倍低下させることが確認された。14例中12例で経過観察12週に検出された NS3及び NS5A 領域の RAVs が経過観察24週でも検出された。1例の患者で NS3領域の RAV（A156G）が経過観察12週から24週の間で消失した。他の1例の患者では、経過観察12週では検出されなかった NS5A の RAV（M28I）が、経過観察24週で検出された。これらの RAVs の表現型は変化しなかった。

Confidential

2.7.6.3.5.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01]16.1.11.12、16.1.11.13及び16.1.11.14章に示す。

2.7.6.3.5.5　健康関連 QOL の結果

GT1：グラゾプレビルとエルバスビルの併用投与が、患者の治療期の健康関連 QOL に与えた影響は小さかった。また、グラゾプレビルとエルバスビルにリバビリンを併用投与すると、治療期の健康関連 QOL は悪化した。治療期の健康関連 QOL のこの差は 、経過観察期には解消され、健康関連 QOL は、ベースライン値近くまで戻った。リバビリン併用、非併用共に、SVR_{12}及び SVR_{24}を達成した患者では、経過観察期に全体的健康感、活力又は社会生活機能の質問項目で改善がみられた。

GT3：GT1と同様に、グラゾプレビルとエルバスビルにリバビリンを併用投与すると、治療期の健康関連 QOL は悪化した。次の健康関連 QOL の項目のスコアが減少した。

- 投与終了時：精神的側面のサマリースコア（-4.81）、日常的役割機能（身体）（-14.20）、活力（-11.93）、社会生活機能（-9.66）、日常役割機能（精神）（-9.47）、心の健康（-6.82）
- 経過観察期12週時：日常的役割機能（身体）、日常役割機能（精神）
- 経過観察期24週時：日常役割機能（精神）

2.7.6.3.5.6　安全性の結果

有害事象の要約として、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-11]、未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者を[表 2.7.6.3.5-12]、未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-13]、前治療無反応、GT1 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-14]及び未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-15]に示す。

また、有害事象の発現率として、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-16]、未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者を[表 2.7.6.3.5-17]、未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者を [表 2.7.6.3.5-18]、前治療無反応、GT1 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-19]及び未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者を[表 2.7.6.3.5-20]に示す。

グラゾプレビルとエルバスビルのリバビリンとの併用又は非併用投与は、概して忍容性が良好であった。GT1患者で発現率が高かった有害事象（発現率が全患者で10%以上）は、疲労、頭痛及び悪心であった。GT3患者で発現率が高かった有害事象（発現率が全患者で10%以上）は、頭痛、上気道感染、悪心、不眠症、無力症、発疹、疲労及び偶発的過量投与であった。

GT1患者で発現率が5%を超えた副作用は、疲労、頭痛、悪心、無力症、不眠症、そう痒症、筋肉痛及び発疹であった。リバビリン併用患者でリバビリン非併用患者よりも高かった副作用は、疲労、悪心、貧血、不眠症、咳嗽、呼吸困難、そう痒症及び発疹であった。GT3患者で発現率が5%を超えた副作用は、頭痛、悪心、疲労、不眠症、無力症、消化不良、発疹、湿疹及びそう痒症で、GT1患者と同様であった。

Confidential

リバビリン非併用患者と比較して、リバビリン併用患者で、有害事象、副作用、胃腸障害の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率が高かった。有害事象及び副作用の発現率は、投与期間を12週間から18週間に延長するのに伴い増加した。肝硬変患者では、投与期間を12週間から18週間に延長することに伴い貧血（リバビリン併用患者）、無力症、頭痛及び皮膚障害（皮膚乾燥、そう痒症及び発疹）の発現率が増加する傾向がみられた。前治療無反応の患者では、投与期間の延長に伴い、貧血（リバビリン併用患者）、無力症及び頭痛の発現率が増加する傾向がみられた。8週間から12週間に投与期間を延長しても、有害事象の発現率にほとんど影響はなかった。

前治療の PR に無反応であった GT1患者1例は、第三者が引き起こした交通事故で死亡した。本事象は治験薬投与16日目に認められ、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[付録 2.7.6.3.5-3]。

重篤な有害事象（GT1 HCV 患者及び GT3 HCV 患者）の一覧をそれぞれ[付録 2.7.6.3.5-1]及び[付録 2.7.6.3.5-2]に示す。GT1患者532例のうち、14例（2.6%）に、治療期及び経過観察期の最初の14日間に重篤な有害事象が認められ、程度は重度が12例と多かった。発現時期は、10例が治療期、3例が経過観察期、1例は治療期及び経過観察期であった。交通事故での死亡以外、他の重篤な有害事象はすべて回復した。重篤な有害事象のうち3件（悪心、腹痛及び無力症）が、治験責任医師等により治験薬との因果関係がありと判断されたが、治験薬の投与を制限することなく、投与継続中に消失した。GT3患者では、経過観察期の最初の14日以降に1例に1件（うつ病）の重篤な有害事象が発現したが、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。また、別のGT3患者の1例に、経過観察期の最初の14日以降に1件（急性胆嚢炎）の重篤な有害事象が発現したが、発現から2日後に回復し、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。

治験薬の投与中止に至った有害事象（GT1 HCV 患者及び GT3 HCV 患者）の一覧をそれぞれ[付録 2.7.6.3.5-4]及び[付録 2.7.6.3.5-5]に示す。GT1患者3例に3件（機能障害性子宮出血、頻脈及び心房細動）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。3件の投与中止に至った有害事象のうち1件（貧血に伴う頻脈）は、程度は中等度、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、リバビリンのみの投与中止後に回復した。本患者は、治験を継続し、SVR を達成した。他の2件（機能障害性子宮出血及び心房細動）については、程度はいずれも中等度で、治療期に回復した。GT3患者1例に、第2日目に3件（呼吸困難、疲労及び無力症）の投与中止に至った有害事象が認められ、治験責任医師等によりすべてが治験薬との因果関係ありと判断された。程度は、無力症は重度、他の2件は軽度又は中等度であった。これらの有害事象は、いずれも重篤ではなく、本治験総括報告書作成時点では未回復であった。

すべての患者で、ほとんどの血液生化学検査及び血液学的検査値は、基準値範囲内であった。リバビリンの併用は下記のような関連性があった。

- リバビリン併用患者の約3分の1は、ヘモグロビンが Grade 1～3であった。
- リバビリン併用患者の40%は、総ビリルビンが Grade 1～4であった。
- リバビリン併用 HIV/HCV 重複感染患者で、CD4陽性 T 細胞数の平均は治療期4週時点、8週時点及び12週時点でわずかに減少した（リバビリン非併用患者では、逆にわずかに増加した）。

Confidential

グラゾプレビルを高用量（400 mg 及び800 mg）投与した前期第 II 相試験で、曝露量に関連した ALT 及び AST 増加がみられたことから、肝臓に関する臨床検査値異常を注意深く観察した。グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル併用投与により、肝臓に関する臨床検査値異常はほとんどみられず、投与を中止することなく回復した。2例（0.3%）に、投与開始後約8週間で Grade 3の ALT 増加がみられたが、4週間以内に回復した。

グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の安全性プロファイルは、次の患者で同様であった : 1）未治療、非肝硬変、HCV 患者、2）未治療、非肝硬変、HCV/HIV 重複感染患者、3）未治療、肝硬変患者及び4）前治療の PRV 治療に無反応、肝硬変又は非肝硬変患者。治療期では、基礎疾患が示すとおり、肝硬変患者の方が、非肝硬変患者よりも血小板数が少なく、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が増加する傾向がみられた。HCV/HIV 重複感染患者は、リバビリンを併用した場合にのみ、CD4陽性 T 細胞数の平均値がわずかに減少し、PT-INR がわずかに増加した。その他に患者集団間で顕著な差はみられなかった。グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用投与した際の安全性及び忍容性は、本試験の様々な患者集団で示された。

Confidential

表 2.7.6.3.5-11　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の 14 日間）
未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks		A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	25		28		12		33		31	
有害事象あり	22	(88.0)	24	(85.7)	11	(91.7)	24	(72.7)	27	(87.1)
有害事象なし	3	(12.0)	4	(14.3)	1	(8.3)	9	(27.3)	4	(12.9)
副作用†	18	(72.0)	22	(78.6)	5	(41.7)	20	(60.6)	19	(61.3)
重篤な有害事象	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用	1	(4.0)	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)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	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)	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)

Confidential

表 2.7.6.3.5-11　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の 14 日間）
未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		30		31		220	
有害事象あり	27	(90.0)	22	(73.3)	17	(54.8)	174	(79.1)
有害事象なし	3	(10.0)	8	(26.7)	14	(45.2)	46	(20.9)
副作用†	22	(73.3)	20	(66.7)	15	(48.4)	141	(64.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(0.9)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
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)	0	(0.0)
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)	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)

†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5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-7

Confidential

表 2.7.6.3.5-12　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の 14 日間）
未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

	B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		30		59	
有害事象あり	19	(65.5)	16	(53.3)	35	(59.3)
有害事象なし	10	(34.5)	14	(46.7)	24	(40.7)
副作用†	13	(44.8)	9	(30.0)	22	(37.3)
重篤な有害事象	1	(3.4)	1	(3.3)	2	(3.4)
重篤な副作用	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.7)
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)

†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5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-8

Confidential

表 2.7.6.3.5-13　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の 14 日間）
未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		29		32		31		123	
有害事象あり	24	(77.4)	19	(65.5)	28	(87.5)	26	(83.9)	97	(78.9)
有害事象なし	7	(22.6)	10	(34.5)	4	(12.5)	5	(16.1)	26	(21.1)
副作用†	20	(64.5)	11	(37.9)	24	(75.0)	19	(61.3)	74	(60.2)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(6.9)	1	(3.1)	0	(0.0)	3	(2.4)
重篤な副作用	0	(0.0)	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)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.3)	0	(0.0)	2	(1.6)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(0.8)
投与中止に至った重篤な有害事象	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)

†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
未治療の非肝硬変 HCV 単独感染患者1例は、肝硬変患者として投与期間18週間の投与群に割り付けられた。

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-9

Confidential

表 2.7.6.3.5-14　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の 14 日間）
前治療無反応、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	32		33		33		32		130	
有害事象あり	26	(81.3)	26	(78.8)	32	(97.0)	26	(81.3)	110	(84.6)
有害事象なし	6	(18.8)	7	(21.2)	1	(3.0)	6	(18.8)	20	(15.4)
副作用†	21	(65.6)	18	(54.5)	28	(84.8)	22	(68.8)	89	(68.5)
重篤な有害事象	2	(6.3)	1	(3.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	4	(3.1)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(0.8)
死亡	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
投与中止‡に至った有害事象	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
投与中止に至った副作用	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有害事象	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
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)

†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5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-10

Confidential

表 2.7.6.3.5-15　有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の 14 日間）
未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

	D1: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	20		21		41	
有害事象あり	17	(85.0)	20	(95.2)	37	(90.2)
有害事象なし	3	(15.0)	1	(4.8)	4	(9.8)
副作用[†]	15	(75.0)	17	(81.0)	32	(78.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2[§]	(9.5)	2	(4.9)
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)	1	(4.8)	1	(2.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(2.4)
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)

[†]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
[§]重篤な有害事象は、経過観察期の最初の14日間以降に発現した。

データソース：[資料5.3.5.2.2: 5172P035V02] Synopsis

Confidential

表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

器官別大分類 基本語	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks		A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	25		28		12		33		31	
有害事象あり	22	(88.0)	24	(85.7)	11	(91.7)	24	(72.7)	27	(87.1)
有害事象なし	3	(12.0)	4	(14.3)	1	(8.3)	9	(27.3)	4	(12.9)
血液およびリンパ系障害	4	(16.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	2	(6.1)	1	(3.2)
貧血	3	(12.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	14	(56.0)	14	(50.0)	6	(50.0)	12	(36.4)	13	(41.9)
上腹部痛	4	(16.0)	2	(7.1)	1	(8.3)	3	(9.1)	0	(0.0)
下痢	3	(12.0)	5	(17.9)	1	(8.3)	2	(6.1)	4	(12.9)
消化不良	3	(12.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
悪心	5	(20.0)	7	(25.0)	2	(16.7)	6	(18.2)	5	(16.1)
嘔吐	2	(8.0)	4	(14.3)	0	(0.0)	2	(6.1)	1	(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(48.0)	5	(17.9)	6	(50.0)	15	(45.5)	10	(32.3)
疲労	9	(36.0)	5	(17.9)	4	(33.3)	10	(30.3)	6	(19.4)
感染症および寄生虫症	6	(24.0)	8	(28.6)	0	(0.0)	4	(12.1)	4	(12.9)
副鼻腔炎	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	2	(8.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		30		31		220	
有害事象あり	27	(90.0)	22	(73.3)	17	(54.8)	174	(79.1)
有害事象なし	3	(10.0)	8	(26.7)	14	(45.2)	46	(20.9)
血液およびリンパ系障害	1	(3.3)	1	(3.3)	0	(0.0)	12	(5.5)
貧血	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)
胃腸障害	14	(46.7)	9	(30.0)	7	(22.6)	89	(40.5)
上腹部痛	2	(6.7)	1	(3.3)	0	(0.0)	13	(5.9)
下痢	5	(16.7)	1	(3.3)	2	(6.5)	23	(10.5)
消化不良	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(3.2)	8	(3.6)
悪心	8	(26.7)	5	(16.7)	3	(9.7)	41	(18.6)
嘔吐	2	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(63.3)	13	(43.3)	6	(19.4)	86	(39.1)
疲労	15	(50.0)	10	(33.3)	3	(9.7)	62	(28.2)
感染症および寄生虫症	8	(26.7)	2	(6.7)	2	(6.5)	34	(15.5)
副鼻腔炎	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(6.5)	6	(2.7)
上気道感染	3	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.7)

Confidential

表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks		A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	2	(8.0)	2	(7.1)	3	(25.0)	5	(15.2)	1	(3.2)
偶発的過量投与	1	(4.0)	1	(3.6)	1	(8.3)	4	(12.1)	0	(0.0)
臨床検査	5	(20.0)	1	(3.6)	1	(8.3)	3	(9.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	3	(12.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(4.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	2	(6.1)	3	(9.7)
食欲減退	1	(4.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)
筋骨格系および結合組織障害	5	(20.0)	2	(7.1)	2	(16.7)	7	(21.2)	8	(25.8)
筋肉痛	2	(8.0)	1	(3.6)	2	(16.7)	1	(3.0)	1	(3.2)
神経系障害	11	(44.0)	7	(25.0)	5	(41.7)	9	(27.3)	13	(41.9)
注意力障害	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	4	(16.0)	2	(7.1)	1	(8.3)	1	(3.0)	3	(9.7)
頭痛	4	(16.0)	6	(21.4)	5	(41.7)	7	(21.2)	10	(32.3)
精神障害	8	(32.0)	3	(10.7)	4	(33.3)	12	(36.4)	6	(19.4)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(6.1)	1	(3.2)
不眠症	3	(12.0)	2	(7.1)	1	(8.3)	7	(21.2)	2	(6.5)

C Confidential

表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	7	(23.3)	2	(6.7)	0	(0.0)	22	(10.0)
偶発的過量投与	3	(10.0)	2	(6.7)	0	(0.0)	12	(5.5)
臨床検査	1	(3.3)	4	(13.3)	0	(0.0)	15	(6.8)
国際標準比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
代謝および栄養障害	6	(20.0)	2	(6.7)	0	(0.0)	15	(6.8)
食欲減退	4	(13.3)	1	(3.3)	0	(0.0)	9	(4.1)
筋骨格系および結合組織障害	4	(13.3)	2	(6.7)	5	(16.1)	35	(15.9)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(3.3)	3	(9.7)	11	(5.0)
神経系障害	11	(36.7)	10	(33.3)	6	(19.4)	72	(32.7)
注意力障害	3	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.3)
浮動性めまい	3	(10.0)	2	(6.7)	0	(0.0)	16	(7.3)
頭痛	7	(23.3)	6	(20.0)	5	(16.1)	50	(22.7)
精神障害	9	(30.0)	6	(20.0)	1	(3.2)	49	(22.3)
うつ病	0	(0.0)	2	(6.7)	1	(3.2)	8	(3.6)
不眠症	3	(10.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	19	(8.6)

Confidential

表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks		A2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		A3: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B2: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B3: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	8	(32.0)	3	(10.7)	4	(33.3)	12	(36.4)	6	(19.4)
気分動揺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(28.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	4	(12.1)	7	(22.6)
呼吸困難	5	(20.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)
皮膚および皮下組織障害	9	(36.0)	8	(28.6)	2	(16.7)	8	(24.2)	3	(9.7)
そう痒症	1	(4.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	4	(12.1)	0	(0.0)
発疹	1	(4.0)	5	(17.9)	1	(8.3)	3	(9.1)	1	(3.2)
血管障害	2	(8.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	3	(9.1)	4	(12.9)

Confidential

表 2.7.6.3.5-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B1: TN NC/GT1a: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 8 Weeks		C2: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	9	(30.0)	6	(20.0)	1	(3.2)	49	(22.3)
気分動揺	3	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(30.0)	4	(13.3)	0	(0.0)	34	(15.5)
呼吸困難	4	(13.3)	2	(6.7)	0	(0.0)	13	(5.9)
皮膚および皮下組織障害	10	(33.3)	6	(20.0)	2	(6.5)	48	(21.8)
そう痒症	6	(20.0)	4	(13.3)	0	(0.0)	17	(7.7)
発疹	0	(0.0)	3	(10.0)	1	(3.2)	15	(6.8)
血管障害	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(5.0)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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 Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-17

Confidential

表 2.7.6.3.5-17　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者（ASaT）
（MK-5172-035 試験）

器官別大分類 基本語	B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		30		59	
有害事象あり	19	(65.5)	16	(53.3)	35	(59.3)
有害事象なし	10	(34.5)	14	(46.7)	24	(40.7)
胃腸障害	6	(20.7)	5	(16.7)	11	(18.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(24.1)	3	(10.0)	10	(16.9)
無力症	4	(13.8)	1	(3.3)	5	(8.5)
感染症および寄生虫症	3	(10.3)	4	(13.3)	7	(11.9)
筋骨格系および結合組織障害	5	(17.2)	4	(13.3)	9	(15.3)
神経系障害	6	(20.7)	4	(13.3)	10	(16.9)
頭痛	4	(13.8)	2	(6.7)	6	(10.2)
精神障害	6	(20.7)	2	(6.7)	8	(13.6)
睡眠障害	4	(13.8)	0	(0.0)	4	(6.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(13.8)	2	(6.7)	6	(10.2)
皮膚および皮下組織障害	3	(10.3)	2	(6.7)	5	(8.5)
そう痒症	3	(10.3)	0	(0.0)	3	(5.1)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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 Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-18

Confidential

表 2.7.6.3.5-18　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

器官別大分類 基本語	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		29		32		31		123	
有害事象あり	24	(77.4)	19	(65.5)	28	(87.5)	26	(83.9)	97	(78.9)
有害事象なし	7	(22.6)	10	(34.5)	4	(12.5)	5	(16.1)	26	(21.1)
血液およびリンパ系障害	3	(9.7)	0	(0.0)	5	(15.6)	0	(0.0)	8	(6.5)
貧血	1	(3.2)	0	(0.0)	4	(12.5)	0	(0.0)	5	(4.1)
胃腸障害	9	(29.0)	6	(20.7)	14	(43.8)	9	(29.0)	38	(30.9)
下痢	1	(3.2)	1	(3.4)	4	(12.5)	1	(3.2)	7	(5.7)
悪心	4	(12.9)	0	(0.0)	4	(12.5)	3	(9.7)	11	(8.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(41.9)	7	(24.1)	16	(50.0)	11	(35.5)	47	(38.2)
無力症	2	(6.5)	1	(3.4)	5	(15.6)	2	(6.5)	10	(8.1)
疲労	11	(35.5)	6	(20.7)	9	(28.1)	6	(19.4)	32	(26.0)
感染症および寄生虫症	7	(22.6)	4	(13.8)	10	(31.3)	7	(22.6)	28	(22.8)
鼻咽頭炎	2	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(12.9)	6	(4.9)
傷害、中毒および処置合併症	6	(19.4)	2	(6.9)	5	(15.6)	0	(0.0)	13	(10.6)

C Confidential

表 2.7.6.3.5-18　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	6	(19.4)	2	(6.9)	5	(15.6)	0	(0.0)	13	(10.6)
偶発的過量投与	5	(16.1)	0	(0.0)	3	(9.4)	0	(0.0)	8	(6.5)
臨床検査	0	(0.0)	3	(10.3)	2	(6.3)	1	(3.2)	6	(4.9)
代謝および栄養障害	1	(3.2)	2	(6.9)	3	(9.4)	6	(19.4)	12	(9.8)
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	5	(17.2)	7	(21.9)	6	(19.4)	21	(17.1)
背部痛	0	(0.0)	2	(6.9)	4	(12.5)	2	(6.5)	8	(6.5)
神経系障害	6	(19.4)	7	(24.1)	14	(43.8)	15	(48.4)	42	(34.1)
浮動性めまい	2	(6.5)	2	(6.9)	2	(6.3)	4	(12.9)	10	(8.1)
頭痛	2	(6.5)	4	(13.8)	11	(34.4)	10	(32.3)	27	(22.0)
精神障害	10	(32.3)	3	(10.3)	6	(18.8)	6	(19.4)	25	(20.3)
不眠症	5	(16.1)	2	(6.9)	4	(12.5)	0	(0.0)	11	(8.9)
睡眠障害	4	(12.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	5	(4.1)
腎および尿路障害	2	(6.5)	3	(10.3)	1	(3.1)	1	(3.2)	7	(5.7)

C Confidential

表 2.7.6.3.5-18　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(12.9)	2	(6.9)	12	(37.5)	3	(9.7)	21	(17.1)
咳嗽	1	(3.2)	2	(6.9)	6	(18.8)	1	(3.2)	10	(8.1)
呼吸困難	1	(3.2)	0	(0.0)	5	(15.6)	1	(3.2)	7	(5.7)
皮膚および皮下組織障害	8	(25.8)	2	(6.9)	13	(40.6)	4	(12.9)	27	(22.0)
皮膚乾燥	2	(6.5)	0	(0.0)	4	(12.5)	0	(0.0)	6	(4.9)
そう痒症	2	(6.5)	1	(3.4)	5	(15.6)	2	(6.5)	10	(8.1)
発疹	3	(9.7)	0	(0.0)	7	(21.9)	0	(0.0)	10	(8.1)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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。
未治療の非肝硬変 HCV 患者1例は、肝硬変患者として投与期間18週間の投与群に割り付けられた。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-19

Confidential

表 2.7.6.3.5-19　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、前治療無反応、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

器官別大分類 基本語	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	32		33		33		32		130	
有害事象あり	26	(81.3)	26	(78.8)	32	(97.0)	26	(81.3)	110	(84.6)
有害事象なし	6	(18.8)	7	(21.2)	1	(3.0)	6	(18.8)	20	(15.4)
血液およびリンパ系障害	3	(9.4)	0	(0.0)	5	(15.2)	1	(3.1)	9	(6.9)
貧血	2	(6.3)	0	(0.0)	5	(15.2)	0	(0.0)	7	(5.4)
胃腸障害	9	(28.1)	12	(36.4)	17	(51.5)	14	(43.8)	52	(40.0)
上腹部痛	1	(3.1)	2	(6.1)	3	(9.1)	5	(15.6)	11	(8.5)
便秘	0	(0.0)	3	(9.1)	4	(12.1)	2	(6.3)	9	(6.9)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(9.1)	7	(21.9)	10	(7.7)
悪心	4	(12.5)	2	(6.1)	5	(15.2)	1	(3.1)	12	(9.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(50.0)	15	(45.5)	23	(69.7)	17	(53.1)	71	(54.6)
無力症	7	(21.9)	5	(15.2)	6	(18.2)	7	(21.9)	25	(19.2)
疲労	6	(18.8)	10	(30.3)	15	(45.5)	8	(25.0)	39	(30.0)
感染症および寄生虫症	8	(25.0)	8	(24.2)	15	(45.5)	1	(3.1)	32	(24.6)
気管支炎	0	(0.0)	1	(3.0)	4	(12.1)	0	(0.0)	5	(3.8)
鼻咽頭炎	3	(9.4)	1	(3.0)	5	(15.2)	0	(0.0)	9	(6.9)

Confidential

表 2.7.6.3.5-19　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、前治療無反応、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12Weeks		B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	2	(6.3)	0	(0.0)	7	(21.2)	0	(0.0)	9	(6.9)
筋骨格系および結合組織障害	9	(28.1)	8	(24.2)	16	(48.5)	14	(43.8)	47	(36.2)
関節痛	2	(6.3)	0	(0.0)	4	(12.1)	3	(9.4)	9	(6.9)
背部痛	3	(9.4)	0	(0.0)	1	(3.0)	5	(15.6)	9	(6.9)
筋肉痛	1	(3.1)	6	(18.2)	6	(18.2)	3	(9.4)	16	(12.3)
神経系障害	17	(53.1)	9	(27.3)	11	(33.3)	11	(34.4)	48	(36.9)
頭痛	10	(31.3)	6	(18.2)	6	(18.2)	10	(31.3)	32	(24.6)
精神障害	8	(25.0)	6	(18.2)	11	(33.3)	2	(6.3)	27	(20.8)
不眠症	2	(6.3)	3	(9.1)	6	(18.2)	1	(3.1)	12	(9.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(31.3)	3	(9.1)	17	(51.5)	3	(9.4)	33	(25.4)
咳嗽	5	(15.6)	1	(3.0)	5	(15.2)	1	(3.1)	12	(9.2)
呼吸困難	1	(3.1)	2	(6.1)	6	(18.2)	0	(0.0)	9	(6.9)
皮膚および皮下組織障害	6	(18.8)	5	(15.2)	14	(42.4)	7	(21.9)	32	(24.6)
皮膚乾燥	1	(3.1)	0	(0.0)	4	(12.1)	0	(0.0)	5	(3.8)

Confidential

表 2.7.6.3.5-19　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、前治療無反応、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks		B10: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(18.8)	5	(15.2)	14	(42.4)	7	(21.9)	32	(24.6)
そう痒症	1	(3.1)	2	(6.1)	10	(30.3)	1	(3.1)	14	(10.8)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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 Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-20

Confidential

表 2.7.6.3.5-20　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者
（ASaT）（MK-5172-035 試験）

器官別大分類 基本語	D1: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	20		21		41	
有害事象あり	17	(85.0)	19	(90.5)	36	(87.8)
有害事象なし	3	(15.0)	2	(9.5)	5	(12.2)
血液およびリンパ系障害	3	(15.0)	1	(4.8)	4	(9.8)
貧血	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.3)
胃腸障害	7	(35.0)	11	(52.4)	18	(43.9)
腹痛	0	(0.0)	3	(14.3)	3	(7.3)
消化不良	0	(0.0)	3	(14.3)	3	(7.3)
悪心	3	(15.0)	5	(23.8)	8	(19.5)
嘔吐	0	(0.0)	3	(14.3)	3	(7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.0)	6	(28.6)	9	(22.0)
無力症	2	(10.0)	3	(14.3)	5	(12.2)
疲労	2	(10.0)	3	(14.3)	5	(12.2)
感染症および寄生虫症	3	(15.0)	8	(38.1)	11	(26.8)
上気道感染	3	(15.0)	5	(23.8)	8	(19.5)
傷害、中毒および処置合併症	3	(15.0)	2	(9.5)	5	(12.2)
偶発的過量投与	3	(15.0)	2	(9.5)	5	(12.2)
神経系障害	6	(30.0)	8	(38.1)	14	(34.1)
頭痛	5	(25.0)	5	(23.8)	10	(24.4)
精神障害	4	(20.0)	6	(28.6)	10	(24.4)
不眠症	3	(15.0)	3	(14.3)	6	(14.6)
生殖系および乳房障害	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.0)	6	(28.6)	7	(17.1)

Confidential

表 2.7.6.3.5-20　有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間、未治療、非肝硬変、GT3 HCV 患者
（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	D1: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks		D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.0)	6	(28.6)	7	(17.1)
呼吸困難	0	(0.0)	3	(14.3)	3	(7.3)
皮膚および皮下組織障害	6	(30.0)	7	(33.3)	13	(31.7)
そう痒症	1	(5.0)	3	(14.3)	4	(9.8)
発疹	3	(15.0)	2	(9.5)	5	(12.2)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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 Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-21

2.7.6.3.5.7　結論

HCV GT1患者で下記の結論が得られた。

1) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg1日1回12週間併用投与（リバビリン非併用）は、下記の患者集団で高い有効性を示した。
   (1) 未治療、非肝硬変、GT1 HCV 患者
   (2) 未治療、非肝硬変、GT1 HCV/HIV 重複感染患者
   (3) 未治療、肝硬変、GT1 HCV 患者
   (4) 前治療の PR 無反応、肝硬変又は非肝硬変、GT1 HCV 患者

   PR による前治療が無反応の患者を除き、投与期間の12週間から18週間への延長又はリバビリンの併用は、高い SVR_{12}率を得るためには必要でないことが示唆された。PR による前治療が無反応の患者では、投与期間延長又はリバビリン併用が有効性に及ぼす影響を更に検討する必要がある。
2) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回8週間投与は、リバビリン併用の有無にかかわらず、未治療、非肝硬変、GT1b HCV 患者で高い有効性を示した。8週間の投与期間は、GT1a HCV 患者に対して、次いで高い有効性を示した。
3) グラゾプレビル及びエスバスビル投与後にもっともよくみられた治療非奏効は、再燃であった。
4) グラゾプレビルの EC_{50}が5倍を超える NS3領域の RAVs は、GT1患者のベースライン時ではほとんどみられなかった（0.6%）。RAVs の存在が有効性に影響を与えるかを決定するには、例数が不十分であった。
5) エルバスビルの EC_{50}が5倍を超える NS5A 領域の RAVs は、GT1患者のベースライン時で10%にみられた。ベースライン時の NS5領域の RAVs の存在は、GT1a 患者では有効性の低下をもたらしたが、GT1b 患者では有効性の低下はなかった。

Confidential

6) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと8週間併用投与したGT1b患者は、SVR_{24}率が高かった。非奏効例の患者の割合は少ないが、非奏効時には、ほとんどの場合、野生型ウイルスが検出された。
7) グラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgの併用投与は、健康関連QOLの結果から、概して忍容性が良好であった。リバビリン併用は、未治療患者の有効性を改善することはなく、臨床症状及び臨床検査値の有害事象、特に貧血に関する有害事象の発現率が高くなり、投与期間中の健康関連QOLの悪化につながった。

HCV GT3患者で下記の結論が得られた。

1) 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12週間又は18週間併用投与は、投与期間中の治療非奏効（ブレークスルー又はリバウンド）のため、有効性は低かった。
2) ベースライン時のNS3/4A及びNS5A領域のRAVsは、それぞれ92%及び18%の患者にみられた。いずれのRAVsの存在も低いSVR率と関連していた。
3) 非奏効時、NS3/4A及びNS5A領域のRAVsは、多くみられ、両方の領域にRAVsが認められた患者は68.8%（11/16例）であった。
4) もっともよくみられた非奏効時のRAVsは、NS5A領域ではY93Hで、非奏効例の64.7%にみられ、投与期間が12週間及び18週間で同程度であった。RAVsのレプリコンデータからは、Y93Hはエルバスビルの感受性を485倍低下させることが確認された。
5) 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12週間及び18週間併用投与は、概して安全であり忍容性が良好で、GT1患者に対するリバビリン併用投与群と安全性プロファイルは同様であった。

Confidential

2.7.6.3.5.8　付録

付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
A1: TN NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 20 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0342, Subject ID=102034, Gender=F, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
102034	Treatment	4	Nausea	1.02 Hours	Mild	Y	None	Resolved	MK-5172 MK-8742 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 milligram
B4: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks										
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	
B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks										
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

Confidential

付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
B5: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 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
B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks										
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	
B7: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 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	
B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0107, Subject ID=150834, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=16										
150834	Treatment	16	Road traffic accident	1.02 Hours	Severe	N	None	Fatal	MK-5172	100.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0107, Subject ID=150834, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=16										
150834	Treatment	16	Road traffic accident	1.02 Hours	Severe	N	None	Fatal	MK-8742 ribavirin	50.00 milligram 400.00 milligram
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 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 milligram
B9: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 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

Confidential

付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
B11: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 18 Weeks										
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
B12: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 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 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 milligram
B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks										
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	100.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
B13: TN HIV NC: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg for 12 Weeks										
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-8742	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	
C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 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 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 milligram
	Follow-Up	55	Bacteremia	6 Days	Severe	N	None	Resolved	1 day since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.5-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
C1: TN NC/GT1b: MK-5172 100 mg + MK-8742 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	Follow-Up	108	Abdominal pain	2 Days	Severe	N	None	Resolved	1 month 23 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-27

Confidential

付録 2.7.6.3.5-2　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、GT3 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 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	2 Days	Severe	N	None	Resolved	1 month 9 days since last dose	
Trial Number=5172-035, Site Number=0349, Subject ID=152428, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86										
152428	Follow-Up	221	Cholecystitis acute	2 Days	Severe	N	None	Resolved	4 months 13 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.2: 5172P035V02] Table 16-10

Confidential

付録 2.7.6.3.5-3　死亡例の一覧、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Therapy	Total Daily Dose
B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks									
Trial Number=5172-035, Site Number=0107, Subject ID=150834, Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=16									
150834	Treatment	16	Road traffic accident	1.02 Hours	Severe	N	None	MK-5172 MK-8742 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 400.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-29

Confidential

付録 2.7.6.3.5-4　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
B6: TN C: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0368, Subject ID=150479, Gender=F, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=90										
150479	Treatment	86	Dysfunctional uterine bleeding	1.05 Months	Moderate	N	N	Resolved	MK-5172 MK-8742 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 milligram
Trial Number=5172-035, Site Number=0435, Subject ID=150466, Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=126										
150466	Treatment	106	Tachycardia	6 Days	Moderate	N	Y	Resolved	MK-5172 MK-8742 ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 600.00 milligram
B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks										
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	Y	N	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.5-4　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧、GT1 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
B8: NR: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 12 Weeks										
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	Y	N	Resolved	ribavirin	1200.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-30

Confidential

付録 2.7.6.3.5-5　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧、GT3 HCV 患者（ASaT）（MK-5172-035 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
D2: TN NC/GT3: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV for 18 Weeks										
Trial Number=5172-035, Site Number=0349, Subject ID=152416, Gender=F, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=5										
152416	Treatment	2	Dyspnoea	Continuing	Moderate	N	Y	Not Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									MK-8742	50.00 milligram
									ribavirin	1000.00 milligram
		2	Fatigue	Continuing	Mild	N	Y	Not Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									MK-8742	50.00 milligram
									ribavirin	1000.00 milligram
		3	Asthenia	Continuing	Severe	N	Y	Not Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									MK-8742	50.00 milligram
									ribavirin	1000.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae =回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.1: 5172P035V01] Table 12-31

Confidential

2.7.6.3.6　非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルの用量設定試験（MK-5172-038試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: 5172P038]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.6.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルの複数用量とペグインターフェロン アルファ-2b（PEG-IFN α-2b）及びリバビリンを併用投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ⅱ相ランダム化用量設定試験／MK-5172-038

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（11）、カナダ（2）、ニュージーランド（2）、英国（2）、スウェーデン（2）における多施設共同試験（計19施設）

公表文献

Vierling JM, Lagging M, Brown A, et al. High efficacy at lower doses of MK-5172 25 mg and 50 mg daily for 12 weeks in HCV genotype (G)1 treatment-naive noncirrhotic patients [1123]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2013 Nov 1-5; Washington, DC; 2013.

Lagging M, Brown A, Weiland O, et al. SVR and safety of lower doses of MK-5172 25 mg and 50 mg daily for 12 weeks in HCV genotype (G)1 treatment-naive non-cirrhotic patients. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2014 Apr 9-13; London, UK; 2014.

Caro L, Talaty J, Morrison M, et al. Dose-dependent pharmacokinetics for MK-5172 25 mg, 50 mg, and 100 mg once daily for 12 weeks in HCV genotype 1 treatment-naive non-cirrhotic patients [P777]. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2014 Apr 9-13; London, UK; 2014.

治験期間

2012年12月11日（最初の患者の最初の来院日）～2014年1月29日（最終患者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

Confidential

グラゾプレビル（25 mg、50 mg 又は100 mg）とペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリン（PR）とを12週間併用投与した。レスポンスガイドセラピー（RGT）の基準に合致した場合は、12週間併用投与後に、PR のみをさらに12週間継続投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、グラゾプレビル（25 mg、50 mg 又は100 mg）と PR を12週間併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
2) グラゾプレビル（25 mg、50 mg 又は100 mg）と PR を12週間併用投与した際の、各投与群の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 「HCV RNA 検出せず（Target not detected：TND）」に達するまでの期間を指標として、グラゾプレビルと PR を併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合を指標として、グラゾプレビルと PR を併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
   注意：治療期12週時点と投与終了時点が同時期である場合がある。
3) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、グラゾプレビルと PR を併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
   (1) 投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_4）
   (2) 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）
4) グラゾプレビルと PR を併用投与した際のグラゾプレビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。
5) RGT に基づき24週間の投与を受けた患者の割合を評価する。

【探索的目的】

1) 各投与群のウイルス学的反応性の予測因子となるヒト IL28B 遺伝子の遺伝的多型を評価する。
2) 治療奏効例又は治療非奏効例の経時的なバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現及び代謝物の生成）の値を比較することにより、グラゾプレビル及び PR に対する忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカーを評価する。
3) グラゾプレビル及び PR の薬物動態を評価する。
4) グラゾプレビル及び PR を含む薬物動態／薬力学の関連性を評価する。
5) グラゾプレビル及び PR 投与中及び投与後の健康に関連した生活の質（健康関連 QOL）のベースラインからの変化を評価する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、18歳以上の未治療で治験薬投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上である genotype（GT）1の C 型慢性肝炎患者を対象として、複数用量のグラゾプレビルを PR と併用投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価するランダム化、用量設定、並行群間、多施設共同、二重盲検（グラゾプレビルの投与量が実施施設及び患者に対して盲検化）試験である。患者90例を1：1：1の比で3群（グラゾプレビル25、50又は100 mg）にランダムに割り付け、PR と12週間併用投与した。また、患者を IL28B（rs12979860）genotype（CC 及び non-CC）により層別し、患者の少なくとも50%は GT1a であることとした。

グラゾプレビルと PR の12週間併用投与後の PR の12週間継続投与の有無は、RGT に基づき決定した。つまり、治療期4週時に HCV RNA 量が25 IU/mL 以上で、その後2週間以内に検出かつ定量下限未満（25 IU/mL 未満）［Target detected but unquantifiable：TD（u）］となった場合、グラゾプレビルと PR の12週間併用投与後、PR をさらに12週間継続投与することとした。また、治療期4週時に HCV RNA 量が25 IU/mL 以上で、その後2週間以内に25 IU/mL 以上の HCV RNA 量が検出された場合、無効（futility）としてすべての治験薬投与を中止することとした。なお、治療期4週時に HCV RNA 量が25 IU/mL 未満の場合には、グラゾプレビルと PR の12週間の併用投与で終了した。治療期4週時に HCV RNA 量が25 IU/mL 以上で、その後2週間以内に TND となった場合も、グラゾプレビルと PR の12週間の併用投与で終了した。また、安全性の基準（妊娠、規定の肝機能検査値など）のいずれかに該当した、又は治療非奏効（リバウンド、ブレークスルー又は再燃）が認められた場合も、すべての治験薬投与を中止することとした。なお、経過観察期に治療非奏効基準の再燃に該当した患者には、ボセプレビル及び PR の併用による救済療法を実施することとした。

すべての患者に投与後24週間の経過観察期を設定した。

試験デザインを[図 2.7.6.3.6-1]に示す。

Confidential

図 2.7.6.3.6-1　　試験デザイン（MK-5172-038 試験）

用法・用量／ロット番号

グラゾプレビルは、25、50又は100 mg を12週間経口投与した。

PEG-IFN α-2b 及びリバビリン（PR）は、添付文書の用法・用量に従い非盲検下で投与した。

なお、ボセプレビルは、救済療法が必要な場合に使用することとした（実際の投与例はなかった）。

25 mg 群（Arm 1）：

PR とグラゾプレビル25 mg、50 mg プラセボ及び100 mg プラセボを1日1回12週間併用投与した（実際の投与例数は28例であった）。さらに、RGT に基づき、PR のみを12週間継続投与することとした（実際の投与例数は1例であった）。

50 mg 群（Arm 2）：

PR とグラゾプレビル50 mg、25 mg プラセボ及び100 mg プラセボを1日1回12週間併用投与した（実際の投与例数は28例であった）。さらに、RGT に基づき、PR のみを12週間継続投与することとした（実際の投与例はなかった）。

100 mg 群（Arm 3）：

PR とグラゾプレビル100 mg、25 mg プラセボ及び50 mg プラセボを1日1回12週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。さらに、RGT に基づき、PR のみを12週間継続投与することとした（実際の投与例はなかった）。

Confidential

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.6-1]に示す。

表 2.7.6.3.6-1　　治験薬の内容（MK-5172-038 試験）

治験薬	ロット番号
グラゾプレビル	
OCT MK-5172 ([redacted]) 25 mg	[redacted]
OCT MK-5172 ([redacted]) 50 mg	
OCT MK-5172 ([redacted]) 100 mg	
OCT MK-5172 25 mg Placebo	
OCT MK-5172 50 mg Placebo	
OCT MK-5172 100 mg Placebo	
リバビリン	
DFC Ribavirin (REBETOL) 200mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted], [redacted],
ペグインターフェロン アルファ-2b	
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 50 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005296-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 80 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005298-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 120 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005297-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alpha-2b (Pegintron) 150 µg / 0.5 mL (ex-EU) (SCH 054031, FM005299-1-1) with Swabs	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 80 µg / 0.5 mL (ex-US)	
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 120 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HSSS Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 mL (ex-US)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 50 µg / 0.5 mL, 0.5 mL Vial (ex-US)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON) 150 µg / 0.5 mL Vial (ex-US)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b ("PEG-INTRON") 50 µg / 0.5 mL, 0.5 mL Vial (ex-Egypt)	[redacted]
HLSV Peginterferon Alfa-2b ("PEG-INTRON") 150 µg / 0.5 mL Vial (ex-Egypt)	
ボセプレビル	
DFC Boceprevir 200 mg, 84 Count Bottle, Unlabeled (SCH 503034, KX005009 10 1 1)	[redacted]

OCT（経口錠）、DFC（硬カプセル）、HSSS（剤形：注射用水、容器の種類：シリンジ）、HLSV（剤形：凍結乾燥注射剤、容器の種類：バイアル）　ex-EU（欧州の市販薬）、ex-US（米国の市販薬）、ex-Egypt（エジプトの市販薬）
データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 9-1

<u>診断／選択基準</u>

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) 体重が50 kg 以上125 kg 以下の患者
3) GT1の C 型慢性肝炎患者（スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上、血清学検査で HCV RNA 検出）であり、腹水貯留、出血性食道静脈瘤、肝性脳症及びその他の進行性肝疾患の徴候や症状、又は肝硬変が認められない（既往歴又は身体所見のない）患者
4) 肝生検で肝硬変及び肝細胞癌でないことが確認された患者：なお、スクリーニング前の3年以内に実施された肝生検の結果が METAVIR 分類（又はそれに相当する分類）で F0～F2又は

Confidential

スクリーニング前の1年以内に実施された肝生検の結果が F3の場合は組入れ可能とした。

5) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始時の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間は適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及び完全禁欲である。ホルモン避妊薬（避妊用のピル、経皮パッチ、注射剤）はグラゾプレビルとの併用投与による影響が明らかではないため、本試験では避妊方法として使用不可とした。

評価基準

【有効性】

1) 主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が25 IU/mL 未満｛検出かつ定量下限未満［TD（u）］又は検出せず（TND）｝と定義する。

2) 副次評価項目

(1) TND に達するまでの期間

(2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］に達した患者の割合

注意：治療期12週時と投与終了が同時期である場合がある。

(3) SVR_4、SVR_{24}率：SVR_4及び SVR_{24}｛投与終了後4週又は24週時に HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］｝を達成した患者の割合

(4) PR とグラゾプレビルを併用投与した際のグラゾプレビルに対する耐性変異の発現

(5) RGT に基づき24週間の投与を受けた患者の割合

3) 探索的評価項目

(1) ウイルス学的反応性の予測因子となるヒト IL28B 遺伝子の遺伝的多型

(2) 治験薬に対する忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現、及び代謝物の産生）

(3) グラゾプレビル、PR の薬物動態

(4) グラゾプレビル又は PR を含む薬物動態／薬力学の関連性

(5) 健康関連 QOL（SF-36v2の健康8領域のスコア、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア）のベースラインからの変化

【薬物動態の評価項目】

$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$、及び C_{trough}：投与後2、4時間及び投与直前の血漿中濃度

Confidential

【安全性】

1)　注目すべき事象（ECI）：
　(1)　胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）
　(2)　トランスアミナーゼ又はアルカリホスファターゼ増加の有害事象

2)　有害事象の分類：
　(1)　有害事象
　(2)　副作用
　(3)　重篤な有害事象
　(4)　重篤な副作用
　(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

本治験の有効性の主要目的は、各投与群の SVR_{12}率を、両側95%信頼区間を用いて推定することとした。HCV RNA 量は、定量下限が25 IU/mL、検出下限が9.3 IU/mL（血漿中）の Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 (High pure system)を用いて測定した。経過観察期12週時点で、欠測値に対して Observed failure（OF）法†を用いて Per protocol（PP）集団の解析を実施した。ランダム割付され、治験薬を1回以上投与された全例から成る Full analysis set（FAS）を対象として補足的な解析を実施した。

重要な副次目的は、各投与群の HCV RNA 量が TND に達するまでの期間を、要約統計量を用いて評価し、SVR_{12}達成との関連性についても評価した。解析対象集団は FAS を用いた。HCV RNA 量が陰性化せず中止した患者は、中止時点で打ち切り例とみなした。SVR_{12}が打ち切りの患者1例は、SVR_{12}達成との関連性を評価する解析から除外された。

†効果不十分のために中止した患者又は経過観察期の HCV RNA 量が定量下限以上となった患者は、それ以降は治療非奏効例として扱い、それ以外の理由で HCV RNA 値が欠測した場合は、その時点のデータを解析から除外した。

【薬物動態解析】

$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$及び C_{trough} の要約統計量を算出した。

薬物動態解析は安全性解析対象集団（ASaT：All Subjects as Treated）を対象として実施した。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点と比較して非奏効時点又は経過観察期で新たに認められたアミノ酸変異を検討し、グラゾプレビルに対する耐性変異を同定した。また、細胞内の酵素活性を指標とした耐性試験及び各種ジェノタイプの HCV レプリコンを用いた適応性（フィットネス）試験により、グ

Confidential

ラゾプレビルに対する耐性変異を評価した。

すべての患者について、ベースライン時点の RAVs を評価した。また、10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致したすべての患者の RAVs も評価した。

【安全性】

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を投与群別に推定した。

- ECI として報告された胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）及びトランスアミナーゼ又はアルカリホスファターゼ増加の有害事象

ECI として報告されたトランスアミナーゼ又はアルカリホスファターゼ増加は以下の事象であった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が500 IU/L 超。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L 超。ただし、治療非奏効ではない場合
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍超。ただし、治療非奏効ではない場合

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

ASaT を対象として安全性解析を実施した。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を ASaT と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

2.7.6.3.6.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.6-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.6-2　　患者の内訳（MK-5172-038 試験）

	MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例							48	
割付症例	29		28		30		87	
試験に割り付けられた患者の内訳								
完了例[†]	27	(93.1)	28	(100.0)	30	(100.0)	85	(97.7)
中止例[‡]	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)
追跡不能	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.3)
グラゾプレビル／Placebo の投与に関する患者の内訳								
完了例[§]	28	(96.6)	27	(96.4)	28	(93.3)	83	(95.4)
中止例[‖]	1	(3.4)	1	(3.6)	2	(6.7)	4	(4.6)
有害事象	1	(3.4)	1	(3.6)	1	(3.3)	3	(3.4)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(1.1)
ペグインターフェロン アルファ-2b の投与に関する患者の内訳								
完了例[§]	28	(96.6)	27	(96.4)	28	(93.3)	83	(95.4)
中止例[‖]	1	(3.4)	1	(3.6)	2	(6.7)	4	(4.6)
有害事象	1	(3.4)	1	(3.6)	1	(3.3)	3	(3.4)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(1.1)
リバビリンの投与に関する患者の内訳								
完了例[§]	28	(96.6)	27	(96.4)	28	(93.3)	83	(95.4)
中止例[‖]	1	(3.4)	1	(3.6)	2	(6.7)	4	(4.6)
有害事象	1	(3.4)	1	(3.6)	1	(3.3)	3	(3.4)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(1.1)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「各治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
[†]24週間の経過観察期まで完了した患者
[‡]24週間の経過観察期に中止した患者
[§]各治験薬の投与を完了した患者
[‖]各治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 10-1

Confidential

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.6-3]に示す。

表 2.7.6.3.6-3　　患者背景（ASaT）（MK-5172-038 試験）

	MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		28		30		87	
性別								
男性	21	(72.4)	10	(35.7)	15	(50.0)	46	(52.9)
女性	8	(27.6)	18	(64.3)	15	(50.0)	41	(47.1)
年齢(歳)								
18 to 35	0	(0.0)	5	(17.9)	9	(30.0)	14	(16.1)
36 to 50	13	(44.8)	9	(32.1)	6	(20.0)	28	(32.2)
50超	16	(55.2)	14	(50.0)	15	(50.0)	45	(51.7)
平均値	52.0		48.5		46.4		48.9	
標準偏差	7.9		12.5		13.3		11.6	
中央値	53.0		50.5		49.5		51.0	
範囲（最小値 to 最大値）	37 to 70		20 to 65		21 to 66		20 to 70	
人種								
アジア人	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(3.3)	2	(2.3)
黒人／アフリカ系米国人	5	(17.2)	4	(14.3)	6	(20.0)	15	(17.2)
混血	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(6.7)	4	(4.6)
白人	22	(75.9)	23	(82.1)	21	(70.0)	66	(75.9)
民族								
ヒスパニック系／ラテン系	3	(10.3)	2	(7.1)	4	(13.3)	9	(10.3)
非ヒスパニック／ラテン系	26	(89.7)	26	(92.9)	26	(86.7)	78	(89.7)
IL28B Genotype								
CC	6	(20.7)	6	(21.4)	5	(16.7)	17	(19.5)
非 CC	23	(79.3)	22	(78.6)	25	(83.3)	70	(80.5)
HCV Genotype								
1a	24	(82.8)	25	(89.3)	22	(73.3)	71	(81.6)
1b	4	(13.8)	3	(10.7)	8	(26.7)	15	(17.2)
1	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
スクリーニング時 HCV RNA								
<=800,000 IU/mL	8	(27.6)	8	(28.6)	11	(36.7)	27	(31.0)
>800,000 IU/mL	21	(72.4)	20	(71.4)	19	(63.3)	60	(69.0)
肝線維化ステージ								
Metavir F0 to F2	27	(93.1)	24	(85.7)	28	(93.3)	79	(90.8)
Metavir F3	2	(6.9)	4	(14.3)	2	(6.7)	8	(9.2)
Hepatic Fibrosis Stage が F0～F2の患者79例中34例及び F3の患者8例は、生検により肝線維化ステージを評価した。その他の患者では非侵襲的な方法により肝線維化ステージを評価した。								

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 10-3

2.7.6.3.6.3　　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

有効性の主要評価項目である PP 集団での SVR_{12}率（95%信頼区間）は、グラゾプレビル25 mg

Confidential

群で54.2%（32.8, 74.4）と最も低く、グラゾプレビル50 mg群及び100 mg群ではそれぞれ84.0%（63.9, 95.5）及び88.5%（69.8, 97.6）であった[表 2.7.6.3.6-4]。

なお、FAS を対象として補足的に実施した解析結果は、SVR_{12}率がグラゾプレビル25 mg 群で48.3%、グラゾプレビル50 mg 群及び100 mg 群ではそれぞれ75.0%及び86.7%であり、PP 集団の結果と類似した。

表 2.7.6.3.6-4　　SVR_{12}率（PP）（MK-5172-038 試験）

Treatment	N	m	n (%)	95% Confidence Interval†
MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks	24	24	13 (54.2)	(32.8, 74.4)
MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks	25	25	21 (84.0)	(63.9, 95.5)
MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks	26	26	23 (88.5)	(69.8, 97.6)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
m=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA 検査結果ありの患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合　［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 11-1

PP 集団での治療非奏効例は19例で、その内訳は、グラゾプレビル25 mg 群11例、グラゾプレビル50 mg 群4例及びグラゾプレビル100 mg 群4例であった。このうち、グラゾプレビル25 mg 群の2例は投与終了時の非奏効で、それ以外は再燃であった。

グラゾプレビル25 mg 群の1例は、RGT に基づき、グラゾプレビルと PR の12週間併用投与後、さらに PR のみを12週間継続投与した。その他の患者の治療期4週時の HCV RNA 量は25 IU/mL 未満であったため［TD（u）　又は TND］、グラゾプレビルと PR を12週間併用投与し、治療期を終了した。

副次評価項目

TND に達するまでの平均期間は、グラゾプレビル100 mg 群（16.0日）が、低用量群（25 mg 群及び50 mg 群いずれも22.0日）よりもわずかに短かった。グラゾプレビルのいずれの投与群でも速やかに TND に達した。

ロジスティック回帰モデルを用いて、TND に達するまでの期間と SVR_{12}達成との関連性について評価した。モデルでは SVR_{12}達成（あり／なし）をアウトカム、TND に達するまでの期間（日）及び処置を共変量とした。その結果、TND に達するまでの期間と SVR_{12}達成との間に有意な関連性が示された［α=0.05水準（P=0.02）］。TND に達するまでの期間が1日延長した場合の SVR_{12}達成のオッズ比は0.942と推定され、95%信頼区間は（0.894, 0.992）であった。

治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合は、グラゾプレビル50 mg 群及び100 mg

Confidential

群に比べ、概してグラゾプレビル25 mg 群で低かった。また、SVR_4率及び SVR_{24}率も、概してグラゾプレビル25 mg 群で低かった。RGT に基づき24週間投与を受けた患者はグラゾプレビル25 mg 群の1例だけであった。

薬剤耐性変異の解析

耐性変異の解析には、FAS を用いた。

ベースライン時点で、87例中38例（44%）にプロテアーゼ阻害剤に対する耐性関連遺伝子の変異が検出されたが、いずれの変異も in vitro でグラゾプレビルに対する感受性を低下させることはなく、ベースラインの RAVs の有無と治療非奏効の関連性は認められなかった。

グラゾプレビル治療非奏効例のうちアミノ酸配列が得られたのは23例であった。そのうち17例（74%）で、非奏効時に RAVs が検出され、最も多く認められた変異は D168A/E 及び A156T であった。In vitro でのグラゾプレビルに対する感受性低下の程度は、置換の種類により異なっていた。非奏効時に RAVs が検出された17例中14例（82%）では、治療後に新たに検出されたこれらの RAVs が経過観察期24週時には消失していた。クローナルシークエンスによる解析では、グラゾプレビルの RAVs に関わる新たな変異が認められた。

2.7.6.3.6.4　薬物動態の結果

PR とグラゾプレビル 25 mg、50 mg、又は100 mg を1日1回12週間併用投与した患者では、グラゾプレビル投与2週までに定常状態に達した。グラゾプレビルの定常状態での $C_{2\,hr}$ 及び $C_{4\,hr}$ は用量比例性を上回る増加を示し、C_{trough} は用量に比例して増加した。

薬物動態パラメータの詳細は、治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: 5172P038]及び薬物濃度測定試験報告書[資料5.3.1.4.3: 038BAR1]、[資料5.3.1.4.4: 038BAR2]を参照。

2.7.6.3.6.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.6-5]及び[表 2.7.6.3.6-6]に示す。重篤な有害事象の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.6-1]及び[付録 2.7.6.3.6-2]に示す。

GT1の未治療 C 型慢性肝炎患者（87例）を対象とした、グラゾプレビル（25、50、及び100 mg）及び PR の12週間併用投与は、概して安全で忍容性は良好であった。

発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率が30%超）は、疲労、頭痛、悪寒、悪心、食欲減退、貧血及び発熱で、ほとんどの事象は治験薬との因果関係があると判断された。また、貧血、好中球減少症、発疹、悪心、嘔吐又は下痢の発現率は、グラゾプレビルの用量に依存して増加する傾向は認められなかった。

本試験において、死亡はなかった。その他の重篤な有害事象は、治療期に2例（腹痛及び胆嚢炎）で認められた。腹痛の1例は、グラゾプレビル50 mg 群に認められ、程度は中等度で、治験薬との

Confidential

因果関係があると判断されたが、投与終了後に回復した。胆嚢炎の1例は、グラゾプレビル25 mg群に認められ、程度は重度で、治験薬との因果関係がないと判断され、有害事象発現から4日後に回復した。また、24週間の経過観察期（最終投与から約3ヵ月後）に重篤な有害事象1例（急性心筋梗塞）が認められた。程度は重度で、治験薬との因果関係がないと判断され、有害事象発現から4日後に回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、グラゾプレビルの各投与群で1例ずつ認められた。グラゾプレビル25 mg群の1例は、中等度の貧血、軽度の脱水及び軽度の低血圧であり、いずれも投与14日目で発現し、投与中止後に回復した。グラゾプレビル50 mg群の1例は、軽度の無力症、軽度の頭痛及び中等度のインフルエンザ様疾患であり、いずれも投与1日目で発現し、投与中止後に回復した。グラゾプレビル100 mg群の1例は、重度のALT増加、重度のAST増加及び中等度のビリルビン増加で、いずれも投与8日目で発現し、投与中止後に回復した。

臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）はほとんどの場合、正常範囲内であった。注目すべき事象のトランスアミナーゼ増加は2例（グラゾプレビル100 mg群1例及び25 mg群1例）報告された。グラゾプレビル100 mg群1例では、投与8日目にクレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、筋炎と診断された。また、Grade 3のAST増加、Grade 2のALT増加及びGrade 2の総ビリルビン増加が治験薬との因果関係があると判断され、投与10日目に治験薬の投与を中止した。これらすべての有害事象は、有害事象発現後3週間以内に回復したが、経過観察期12週時点で新たなGrade 2のAST増加が認められた。グラゾプレビル25 mg群1例では、最終投与から2ヵ月以上後の経過観察期中にGrade 2のトランスアミナーゼ増加が認められたが、有害事象を確認した3ヵ月後の再検査では回復していた。再燃と時間的に関連しており、治験薬との因果関係がないと判断された。

臨床検査値異常の発現率は各投与群間で同程度であった。貧血の有害事象は約3分の1の患者30例（34.5%）で報告され、ほとんどの患者で治験薬との因果関係があると判断された。ヘモグロビン値については、7例（8%）が治療期にGrade 3と報告された。ビリルビン増加については、軽度又は中等度（Grade 1又は2）の発現率が高かった（28.7%）。また、好中球減少症については、約4分の1の患者21例（24.1%）でGrade 3、1例（1.1%）でGrade 4が報告され、ほとんどの患者で治験薬との因果関係があると判断された。

Confidential

表 2.7.6.3.6-5　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-038 試験）

	MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		28		30		87	
有害事象あり	28	(96.6)	28	(100.0)	28	(93.3)	84	(96.6)
有害事象なし	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(6.7)	3	(3.4)
副作用†	28	(96.6)	28	(100.0)	27	(90.0)	83	(95.4)
重篤な有害事象	1	(3.4)	1	(3.6)	0	(0.0)	2	(2.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.1)
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	(3.4)	1	(3.6)	1	(3.3)	3	(3.4)
投与中止に至った副作用	1	(3.4)	1	(3.6)	1	(3.3)	3	(3.4)
投与中止に至った重篤な有害事象	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)

†治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された有害事象
‡治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 12-4、Table 12-5、Table 12-6、Table 12-7、Table 12-8及び12.2.4.2項

Confidential

表 2.7.6.3.6-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-038 試験）

器官別大分類 基本語	MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	29		28		30		87	
有害事象あり	28	(96.6)	28	(100.0)	28	(93.3)	84	(96.6)
有害事象なし	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(6.7)	3	(3.4)
血液およびリンパ系障害	14	(48.3)	13	(46.4)	12	(40.0)	39	(44.8)
貧血	8	(27.6)	11	(39.3)	11	(36.7)	30	(34.5)
白血球減少症	3	(10.3)	0	(0.0)	3	(10.0)	6	(6.9)
単球増加症	1	(3.4)	0	(0.0)	3	(10.0)	4	(4.6)
好中球減少症	9	(31.0)	4	(14.3)	7	(23.3)	20	(23.0)
眼障害	3	(10.3)	6	(21.4)	2	(6.7)	11	(12.6)
胃腸障害	13	(44.8)	22	(78.6)	19	(63.3)	54	(62.1)
腹痛	1	(3.4)	4	(14.3)	1	(3.3)	6	(6.9)
便秘	2	(6.9)	3	(10.7)	3	(10.0)	8	(9.2)
下痢	2	(6.9)	7	(25.0)	5	(16.7)	14	(16.1)
口内乾燥	0	(0.0)	3	(10.7)	1	(3.3)	4	(4.6)
痔核	1	(3.4)	3	(10.7)	0	(0.0)	4	(4.6)
悪心	11	(37.9)	17	(60.7)	9	(30.0)	37	(42.5)
嘔吐	3	(10.3)	1	(3.6)	6	(20.0)	10	(11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	26	(89.7)	27	(96.4)	24	(80.0)	77	(88.5)
悪寒	13	(44.8)	12	(42.9)	13	(43.3)	38	(43.7)
疲労	18	(62.1)	17	(60.7)	18	(60.0)	53	(60.9)
インフルエンザ様疾患	6	(20.7)	7	(25.0)	7	(23.3)	20	(23.0)
注射部位紅斑	9	(31.0)	8	(28.6)	7	(23.3)	24	(27.6)
易刺激性	8	(27.6)	2	(7.1)	7	(23.3)	17	(19.5)
疼痛	3	(10.3)	2	(7.1)	6	(20.0)	11	(12.6)
発熱	10	(34.5)	7	(25.0)	11	(36.7)	28	(32.2)
肝胆道系障害	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.3)	4	(4.6)
感染症および寄生虫症	8	(27.6)	8	(28.6)	8	(26.7)	24	(27.6)
傷害、中毒および処置合併症	4	(13.8)	4	(14.3)	1	(3.3)	9	(10.3)
偶発的過量投与	4	(13.8)	4	(14.3)	1	(3.3)	9	(10.3)

Confidential

表 2.7.6.3.6-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-038 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	4	(13.8)	4	(14.3)	9	(30.0)	17	(19.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.6)	3	(10.0)	4	(4.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(3.4)	0	(0.0)	3	(10.0)	4	(4.6)
代謝および栄養障害	12	(41.4)	8	(28.6)	16	(53.3)	36	(41.4)
食欲減退	12	(41.4)	7	(25.0)	14	(46.7)	33	(37.9)
筋骨格系および結合組織障害	15	(51.7)	16	(57.1)	15	(50.0)	46	(52.9)
関節痛	5	(17.2)	8	(28.6)	1	(3.3)	14	(16.1)
背部痛	1	(3.4)	2	(7.1)	4	(13.3)	7	(8.0)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(10.0)	3	(3.4)
筋肉痛	11	(37.9)	6	(21.4)	9	(30.0)	26	(29.9)
神経系障害	18	(62.1)	18	(64.3)	17	(56.7)	53	(60.9)
浮動性めまい	6	(20.7)	5	(17.9)	2	(6.7)	13	(14.9)
味覚異常	2	(6.9)	2	(7.1)	4	(13.3)	8	(9.2)
頭痛	10	(34.5)	17	(60.7)	13	(43.3)	40	(46.0)
精神障害	9	(31.0)	11	(39.3)	9	(30.0)	29	(33.3)
うつ病	3	(10.3)	3	(10.7)	1	(3.3)	7	(8.0)
不眠症	5	(17.2)	2	(7.1)	4	(13.3)	11	(12.6)
腎および尿路障害	2	(6.9)	3	(10.7)	0	(0.0)	5	(5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(44.8)	11	(39.3)	12	(40.0)	36	(41.4)
咳嗽	4	(13.8)	2	(7.1)	5	(16.7)	11	(12.6)
呼吸困難	5	(17.2)	5	(17.9)	5	(16.7)	15	(17.2)
労作性呼吸困難	3	(10.3)	3	(10.7)	4	(13.3)	10	(11.5)
皮膚および皮下組織障害	12	(41.4)	15	(53.6)	11	(36.7)	38	(43.7)
皮膚乾燥	2	(6.9)	5	(17.9)	3	(10.0)	10	(11.5)
そう痒症	5	(17.2)	8	(28.6)	5	(16.7)	18	(20.7)
全身性そう痒症	1	(3.4)	0	(0.0)	3	(10.0)	4	(4.6)

Confidential

表 2.7.6.3.6-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-038 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	12	(41.4)	15	(53.6)	11	(36.7)	38	(43.7)
発疹	5	(17.2)	5	(17.9)	4	(13.3)	14	(16.1)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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 Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 12-5

2.7.6.3.6.6　　結論

1) グラゾプレビル100 mg 及び PR の12週間併用投与は、非肝硬変、未治療、GT1の C 型慢性肝炎患者に対して高い有効性を示した。
2) PR と併用した場合、グラゾプレビル25 mg の12週間投与の有効性は十分ではなかった。
3) SVR_{12}率及び薬物動態の結果から、患者背景、疾患及び併用薬の影響でグラゾプレビルの血漿中濃度が最大50%減少しても、グラゾプレビル（100 mg）と PR の併用投与の有効性に影響を及ぼさないと考えられる。しかし、グラゾプレビルをほかの直接作用型抗ウイルス薬（DAA）と併用投与する場合、PR 併用投与と同様の所見が得られるか不明であるため注意を要する。
4) グラゾプレビル100 mg を投与した際の忍容性は概して良好であった。PR とグラゾプレビルを併用投与することによって新たな安全性シグナルが検出されることはなく、また、PR 療法に関連する有害事象（頭痛、悪心及び発熱等）を増悪することはなかった。

Confidential

2.7.6.3.6.7　付録

付録 2.7.6.3.6-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-038 試験）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0126, Subject ID=101331, Gender=M, Race=Multiple, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=84										
101331	Treatment 1	48	Cholecystitis	4 Days	Severe	N	Interrupted	Resolved	MK-5172 ribavirin	25.00 milligram 1200.00 milligram
MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0134, Subject ID=101301, Gender=F, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85										
101301	Treatment 1	39	Abdominal pain	1.68 Months	Moderate	Y	None	Resolved	MK-5172 ribavirin	50.00 milligram 1400.00 milligram
MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0140, Subject ID=101203, Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=86										
101203	Follow-Up	187	Acute myocardial infarction	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	3 months 9 days since last dose	

†Relative Day of Study Medication Discontinuance は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。
Action Taken: None =なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased =増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、ペグインターフェロン アルファ-2b 又はリバビリンに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明。

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 12-7

Confidential

付録 2.7.6.3.6-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-038 試験）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK-5172 25 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0124, Subject ID=101219, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=16										
101219	Treatment 1	14	Anaemia	1.25 Months	Moderate	N	Y	Resolved	MK-5172	25.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram
		14	Dehydration	4 Days	Mild	N	Y	Resolved	MK-5172	25.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram
		14	Hypotension	4 Days	Mild	N	Y	Resolved	MK-5172	25.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram
MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0102, Subject ID=101355, Gender=M, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5										
101355	Treatment 1	1	Asthenia	4 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-5172	50.00 milligram
									peginterferon alfa-2b	150.00 microgram
									ribavirin	1200.00 milligram
		1	Headache	1.14 Weeks	Mild	N	Y	Resolved	MK-5172	50.00 milligram
									peginterferon alfa-2b	150.00 microgram
									ribavirin	1200.00 milligram
		1	Influenza like illness	2.43 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-5172	50.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.6-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-038 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK-5172 50 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0102, Subject ID=101355, Gender=M, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=5										
101355	Treatment 1	1	Influenza like illness	2.43 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	peginterferon alfa-2b	150.00 microgram
									ribavirin	1200.00 milligram
MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0134, Subject ID=101209, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=10										
101209	Treatment 1	8	Alanine aminotransferase increased	2.43 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									peginterferon alfa-2b	96.00 microgram
									ribavirin	1000.00 milligram
		8	Aspartate aminotransferase increased	2.43 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									peginterferon alfa-2b	96.00 microgram
									ribavirin	1000.00 milligram
		8	Blood bilirubin increased	1.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									peginterferon alfa-2b	96.00 microgram

Confidential

付録 2.7.6.3.6-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-038 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
MK-5172 100 mg + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks										
Trial Number=5172-038, Site Number=0134, Subject ID=101209, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=10										
101209	Treatment 1	8	Blood bilirubin increased	1.14 Weeks	Moderate	N	Y	Resolved	ribavirin	1000.00 milligram

†Relative Day of Study Medication Discontinuance は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。
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、ペグインターフェロン アルファ-2b 又はリバビリンに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.3: 5172P038] Table 12-8

Confidential

2.7.6.3.7　非日本人のC型慢性肝炎患者を対象としたグラゾプレビルとリバビリンを併用投与する第Ⅱ相ランダム化試験（MK-5172-039試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.4: 5172P039]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.7.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の未治療C型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルをリバビリンと併用投与した際の有効性及び安全性を検討する第II相ランダム化試験／MK-5172-039

実施医療機関（括弧内は施設数）

イスラエル（4）、ニュージーランド（1）、オーストラリア（1）における多施設共同試験（計6施設）

公表文献

Gane EJ, Ben Ari Z, Mollison L, et al. Efficacy and safety of an interferon-free regimen of MK-5172 + ribavirin for 12 weeks or 24 weeks in treatment-naive, noncirrhotic subjects with HCV GT1 infection: the C-SPIRIT study. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013); 2013 November 1-5; Washington, DC, US: Abstract 1110.

Gane E, Ben Ari Z, Mollison L, et al. Efficacy and safety of an interferon-free regimen of MK-5172 plus ribavirin for 12 weeks or 24 weeks in treatment-naive, non-cirrhotic subjects with HCV GT1 infection: the C-SPIRIT study. 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL); 2014 Mar 12-15; Brisbane, AU.

Gane EJ, Ben Ari Z, Mollison L, et al. Efficacy and safety of an interferon-free regimen of MK-5172 + ribavirin for 12 weeks or 24 weeks in treatment-naive, non-cirrhotic subjects with HCV GT1 infection: the C-SPIRIT study. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2014 April 9-13; London, United Kingdom: Poster 1233.

治験期間

2013年1月21日（最初の患者の最初の来院日）～2014年3月12日（最終患者の最終来院日）

開発の相

前期第Ⅱ相

Confidential

投与期間

グラゾプレビル（100 mg）とリバビリンを12週間又は24週間併用投与した。レスポンスガイドセラピー（RGT）の基準に合致した場合は、12週間併用投与後、さらに12週間継続投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点のC型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12: SVR_{12}）率を指標として、グラゾプレビル（100 mg）とリバビリンを併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
2) グラゾプレビルとリバビリンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 「HCV RNA 検出せず（Target not detected：TND）」に達するまでの期間を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND 及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満となった患者の割合を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用投与した際の各投与群での有効性を評価する。

   注意：12週間投与群では、治療期12週と投与終了時来院が同時期である場合がある。
3) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用投与した際の各投与群の有効性を評価する。
   (1) 投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_4）
   (2) 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）
4) グラゾプレビルとリバビリンを併用投与した際のグラゾプレビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。

【探索的目的】

1) 治療奏効例又は治療非奏効例の経時的なバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現及び代謝物の生成）の値を比較することにより、グラゾプレビル及びリバビリンに対する忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカーを評価する。
2) グラゾプレビル及びリバビリンの薬物動態を評価する。
3) グラゾプレビル及びリバビリンの薬物動態／薬力学の関連性を評価する。

試験デザイン

本試験は、18歳以上の未治療で治験薬投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上である genotype（GT）1の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg とリバビリンを12週間又は24週間併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、多施設共同、非盲検、Proof of Concept 試験である。

Confidential

本試験では、インターフェロン療法の適応となる IL28B genotype（CC）の非肝硬変患者24例を1 : 1の比で投与期間の異なる2群にランダムに割り付けることとした（実際は26例が組み入れられた）。患者を HCV の genotype［GT1a 及び GT1 non (a)］により層別し、患者の少なくとも50%は GT1a であることとした。グラゾプレビルは、100 mg を1日1回投与した。リバビリンは、治験薬投与開始時の体重に基づいた1日量を1日2回に分けて投与した。12週間又は24週間の投与を完了した患者には24週間の経過観察を実施した。

12週間投与群では、RGT に基づき12週間の継続投与の有無を決定した。つまり、治療期4週時に HCV RNA が検出かつ25 IU/mL 未満であった場合、グラゾプレビルとリバビリンの12週間併用投与後さらに12週間継続投与した。治療期4週時に HCV RNA 量が25 IU/mL 以上で、その後2週間以内に25 IU/mL 以上の HCV RNA 量が検出された場合、無効（futility）としてすべての治験薬投与を中止することとし、ペグインターフェロン アルファ-2b 及びリバビリン（PR）による救済療法を受けることができるとした。なお、治療期4週時に HCV RNA 量が TND の場合には、グラゾプレビルとリバビリンの12週間併用投与で終了した。

治療非奏効の基準に合致した患者又はリバビリンによる有害事象を除く安全性上の懸念のために治験薬の投与を中止した患者にも救済療法を受けることができるとした。

救済療法を受けた患者の経過観察及びデータの収集は行わないものとした。

本試験は、GCP に従って実施した。

試験デザインを以下に示す[図 2.7.6.3.7-1]。

図 2.7.6.3.7-1　　試験デザイン（MK-5172-039 試験）

Confidential

用法・用量／ロット番号

グラゾプレビルは100 mg 錠を1日1回12週間又は24週間経口投与した。

リバビリンは体重に応じ（800～1400 mg/日）、200 mg カプセルを1日2回経口投与した。

なお、PR は、救済療法が必要な場合に使用することとした（実際の投与例はなかった）。

12週間投与群（Arm 1）：

グラゾプレビル100 mg 1日1回とリバビリン（800～1400 mg/日）1日2回を12週間併用投与した。さらに、RGT に基づき、グラゾプレビルとリバビリンを12週間継続投与することとした。（実際の12週間併用投与例数は9例、12週間併用投与＋12週間継続投与例数は4例であった）

24週間投与群（Arm 2）：

グラゾプレビル100 mg1日1回とリバビリン1日2回を24週間併用投与した（実際の投与例数は13例であった）。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.7-1]に示す。

表 2.7.6.3.7-1　　治験薬の内容（MK-5172-039 試験）

治験薬	ロット番号
OCT MK-5172 ([redacted]) 100mg	[redacted]
DFC Ribavirin (REBETOL) 200mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted]

OCT（経口錠）、DFC（硬カプセル）、ex-US（米国の市販薬）
データソース：[資料5.3.5.2.4: 5172P039] Table 9-1

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) 体重が50 kg 以上125 kg 以下の患者
3) IL28B genotype が CC の患者
4) GT1の C 型慢性肝炎患者（スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上、血清学検査で HCV RNA 検出）であり、腹水貯留、出血性食道静脈瘤、肝性脳症及びその他の進行性肝疾患の徴候や症状、又は肝硬変が認められない（既往歴又は身体所見のない）患者
5) 肝生検で肝硬変及び肝細胞癌でないことが確認された患者：なお、スクリーニング前の3年以内に実施された肝生検の結果が METAVIR 分類（又はそれに相当する分類）で F0～F2又はスクリーニング前の1年以内に実施された肝生検の結果が F3の場合は組入れ可能とした。
6) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始時の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間は適切な避妊方法のうち2種類を用

Confidential

いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及び完全禁欲である。ホルモン避妊薬（避妊用のピル、経皮パッチ、注射剤）はグラゾプレビルとの併用投与による影響が明らかではないため、本試験では避妊方法として使用不可とした。

評価基準

【有効性】

1)　主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。なお、HCV RNA 持続陰性化は、HCV RNA 量が25 IU/mL 未満｛検出かつ定量下限未満［TD（u）］又は検出せず（TND)｝と定義する。

2)　副次評価項目

(1)　TND に達するまでの期間

(2)　治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］に達した患者の割合。

注意：治療期12週時と投与終了時来院が同時期である場合がある。

(3)　SVR_4率、SVR_{24}率：SVR_4及び SVR_{24}｛投与終了後4週時点又は24週時点に HCV RNA 量が25 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］｝を達成した患者の割合

(4)　グラゾプレビルとリバビリンを併用投与した際のグラゾプレビルに対する耐性変異（RAVs）の発現

3)　探索的評価項目

(1)　治験薬に対する忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現、及び代謝物の産生）

(2)　グラゾプレビル及びリバビリンの薬物動態

(3)　グラゾプレビル及びリバビリンの薬物動態／薬力学の関連性

【薬物動態の評価項目】

$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$及び C_{trough}：グラゾプレビルの投与後2、4時間及び投与直前の血漿中濃度、及びリバビリンの投与後12時間の血漿中濃度

【安全性】

1)　注目すべき事象（ECI）：

(1)　胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）

(2)　トランスアミナーゼ増加及びビリルビン増加の有害事象

Confidential

2)　有害事象の分類：

(1)　有害事象

(2)　副作用

(3)　重篤な有害事象

(4)　重篤な副作用

(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

統計計画及び解析

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、各投与群の SVR_{12}率を、両側95%信頼区間を用いて推定することとした。HCV RNA 量は、定量下限が25 IU/mL、検出下限が9.3 IU/mL の Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0（High pure system）を用いて測定した。経過観察期12週時点で、欠測値に対して Observed failure（OF）法†を用いて Per protocol（PP）集団の解析を実施した。ランダム割付され治験薬を少なくとも1回投与された全例から成る Full analysis set（FAS）を対象として補足的な解析を実施した。

副次目的は、各投与群の HCV RNA 量が TND となるまでの期間を、要約統計量を用いて評価し、SVR_{12}達成との関連性についても評価した。解析対象集団は FAS を用いた。HCV RNA 量が陰性化せず、中止した患者は、中止時点で打ち切り例とみなした。SVR_{12}の欠測があった患者4例はSVR_{12}達成との関連性を評価する解析から除外された。

†効果不十分のために中止した患者又は経過観察期の HCV RNA 量が定量下限以上となって中止した患者は、それ以降は治療非奏効例として扱い、それ以外の理由で HCV RNA 値が欠測した場合は、その時点のデータを解析から除外した。

【薬物動態解析】

グラゾプレビルの $C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$、C_{trough} の要約統計量を算出した。

薬物動態解析は安全性解析対象集団（ASaT：All Subjects as Treated）を対象として実施した。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点と比較して非奏効時点又は経過観察期で新たに認められたアミノ酸変異を検討し、グラゾプレビルに対する耐性変異を同定した。また、細胞内の酵素活性を指標とした耐性試験及び各種ジェノタイプの HCV レプリコンを用いた適応性（フィットネス）試験により、グラゾプレビルに対する耐性変異を評価した。

すべての患者について、ベースライン時点の耐性変異（RAVs）を評価した。また、10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致したすべての患者の RAVs も評価した。

【安全性】

Confidential

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を投与群別に推定した。

- 注目すべき事象（ECI）として報告された胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）及びトランスアミナーゼ増加又はビリルビン増加の有害事象

ECI として報告されたトランスアミナーゼ増加とは以下の事象であった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が500 IU/L 超。
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L 超

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

All Subjects as Treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。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を ASaT と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

2.7.6.3.7.2　患者の内訳及び患者背景

12週間投与群では､12週間投与で終了した患者と RGT に基づき12週間投与後さらに12週間継続投与した患者を比較するため、これらの患者は分けて解析した。

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.7-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.7-2　　患者の内訳（MK-5172-039 試験）

	MK-5172 100 mg + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + RBV for 12 Weeks and Extended		MK-5172 100 mg + RBV for 24 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例							10	
割付症例	9		4		13		26	
試験に割り付けられた患者の内訳								
完了例[†]	7	(77.8)	3	(75.0)	11	(84.6)	21	(80.8)
中止例[‡]	2	(22.2)	1	(25.0)	2	(15.4)	5	(19.2)
追跡不能	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
治験実施計画書の逸脱	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
同意撤回	0	(0.0)	1	(25.0)	2	(15.4)	3	(11.5)
治験薬の投与に関する患者の内訳								
完了例[§]	8	(88.9)	3	(75.0)	10	(76.9)	21	(80.8)
中止例[‖]	1	(11.1)	1	(25.0)	3	(23.1)	5	(19.2)
効果不十分	0	(0.0)	1	(25.0)	2	(15.4)	3	(11.5)
治験実施計画書の逸脱	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)
同意撤回	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(3.8)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
[†]24週間の経過観察期まで完了した患者
[‡]24週間の経過観察期間中に中止した患者
[§]各治験薬の投与を完了した患者
[‖]各治験薬の投与を中止した患者
注記：グラゾプレビルとリバビリンの12週間併用投与群では、RGT の適用により、4例の患者が更に12週間の継続投与となった。

データソース：[資料5.3.5.2.4: 5172P039] Table 10-1

Confidential

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.7-3]に示す。

表 2.7.6.3.7-3　　患者背景（ASaT）（MK-5172-039 試験）

	MK-5172 100 mg + RBV for 12 Weeks		MK-5172 100 mg + RBV for 12 Weeks and Extended		MK-5172 100 mg + RBV for 24 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	9		4		13		26	
性別								
男性	7	(77.8)	3	(75.0)	7	(53.8)	17	(65.4)
女性	2	(22.2)	1	(25.0)	6	(46.2)	9	(34.6)
年齢（歳）								
18 to 35	3	(33.3)	1	(25.0)	4	(30.8)	8	(30.8)
36 to 50	3	(33.3)	3	(75.0)	4	(30.8)	10	(38.5)
50超	3	(33.3)	0	(0.0)	5	(38.5)	8	(30.8)
平均値	44.1		42.3		42.8		43.2	
標準偏差	13.2		7.4		14.8		13.0	
中央値	42.0		44.0		40.0		42.0	
範囲（最小値 to 最大値）	30 to 67		32 to 49		23 to 64		23 to 67	
人種								
ハワイ原住民及びその他の太平洋諸島住民	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(3.8)
白人	9	(100.0)	4	(100.0)	12	(92.3)	25	(96.2)
民族								
非ヒスパニック／ラテン系	9	(100.0)	4	(100.0)	13	(100.0)	26	(100.0)
IL28B Genotype								
CC	9	(100.0)	4	(100.0)	12	(92.3)	25	(96.2)
非 CC	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)	1	(3.8)
HCV Genotype								
1a	3	(33.3)	3	(75.0)	6	(46.2)	12	(46.2)
1b	6	(66.7)	1	(25.0)	7	(53.8)	14	(53.8)
スクリーニング時 HCV RNA								
<=800,000 IU/mL	2	(22.2)	1	(25.0)	1	(7.7)	4	(15.4)
>800,000 IU/mL	7	(77.8)	3	(75.0)	12	(92.3)	22	(84.6)
肝線維化ステージ								
Metavir F0～F2	9	(100.0)	4	(100.0)	13	(100.0)	26	(100.0)
肝線維化ステージは、26例のうち3例では生検で、残りの患者では非侵襲的な方法で評価した。								

データソース：[資料5.3.5.2.4: 5172P039] Table 10-2

2.7.6.3.7.3　　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

有効性の主要評価項目である PP 集団での SVR_{12}率（95%信頼区間）は、12週間投与群で58.3%（27.7, 84.8）、24週間投与群で90.0%（55.5, 99.7）であった[表 2.7.6.3.7-4]。12週間投与群のうち、12週間投与で終了した8例の SVR_{12}率（95%信頼区間）は62.5%（24.5, 91.5）で、12週間併用投与後さらに12週間継続投与した4例の SVR_{12}率（95%信頼区間）は、50.0%（6.8, 93.2）であった。

Confidential

FAS 解析では、投与終了後12週時点の HCV RNA 量が欠測であった患者［治験実施計画書逸脱2例（12週間投与群1例、24週投与群1例）及び同意撤回2例（24週間投与群2例）］を治療非奏効として含めたことから、12週間投与群及び24週間投与群の SVR_{12}率は、それぞれ53.8%及び69.2%に低下した。

HCV の genotype 別の SVR_{12} 率は、12週間投与群、24週間投与群共に、GT1a 患者が GT1 non (a) 患者に比べて低い傾向を示唆した。

表 2.7.6.3.7-4　　SVR_{12} 率（PP）(MK-5172-039 試験)

Treatment	N	m	n (%)	95% Confidence Interval†
MK-5172 100 mg + RBV for 12 Weeks (RGT)	12	12	7 (58.3)	(27.7, 84.8)
MK-5172 100 mg + RBV for 24 Weeks	10	10	9 (90.0)	(55.5, 99.7)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
m=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA 検査結果ありの患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合　［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.4: 5172P039] Table11-1

副次評価項目

グラゾプレビルとリバビリンの12週間及び24週間併用投与により TND に達するまでの期間の範囲は5～44日、平均値は23.2日、中央値は22日であった。GT1a の患者の TND に達するまでの期間（平均値：27.1日）は、GT1 non (a)の患者（平均値：19.7日）よりも長かった。ロジスティック回帰モデルを用いて、TND に達するまでの期間と SVR_{12}率との関連性について評価した。その結果、TND に達するまでの期間が1日増加する場合、SVR_{12}率のオッズ比（95%信頼区間）は0.909（0.818, 1.009）と推定され、P 値は0.0732であった。

12週間投与群及び24週間投与群の治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合を評価した。その結果、治療期4週時点ではすべての患者の HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達し、投与終了時点では治療期12週時点前のブレークスルー2例を除き HCV RNA 量は TND に達した。また、SVR_4率及び SVR_{24}率は、12週間投与した患者又は12週間投与後さらに12週間継続投与した患者に比べ24週間投与群で概して高かった。

薬剤耐性変異の解析

ベースライン時点で、プロテアーゼ阻害剤に対する耐性を示すことが知られている変異が、5例（19%）で検出されたが、有効性の結果に影響をもたらすものとは考えられなかった。

SVR_{24}に至らなかった11例のうち、8例（ブレークスルー3例及び再燃5例）が治療非奏効の基準に合致した。このうち5例（ブレークスルー3例及び再燃2例）（63%）において、治療非奏効時に Y56H、A156T、S122T、D168A/N など、少なくとも1つの RAVs が検出された。GT1a 及び GT1 non (a)

Confidential

の間で治療非奏効時点に検出された RAVs に差異は認められず、12週間投与群及び24週間投与群の間でも RAVs に差異は認められなかった。ブレークスルーの3例には、Y56、A156及び D168部位に同時に複数の変異が検出される二重変異又は三重変異が認められたが、経過観察期中に野生型に復帰した。一方、再燃の5例では、野生型又は単一の RAVs が認められた。

2.7.6.3.7.4　　薬物動態の結果

グラゾプレビル100 mg1日1回を12週間又は24週間、リバビリンと併用又は非併用投与した患者で、グラゾプレビルの血漿中動態は投与5日目までに定常状態に達した。グラゾプレビルの定常状態での $C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$ 及び C_{trough} の幾何平均（95%信頼区間）はそれぞれ111（71.5, 171）nM（24例）、99.6（75.6, 131）nM（24例）及び16.1（13.2, 19.5）nM（25例）であった。また、リバビリンの定常状態での C_{trough} の幾何平均（95%信頼区間）は、10.2（9.0, 11.6) nM（24例）であった。薬物動態パラメータの詳細については、治験総括報告書[資料5.3.5.2.4: 5172P039]を参照。

2.7.6.3.7.5　　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率0%超）を[表 2.7.6.3.7-5]及び[表 2.7.6.3.7-6]に示す。

GT1の未治療 C 型慢性肝炎患者（26例）を対象としたグラゾプレビル100 mg 1日1回とリバビリンの最長24週間併用投与は、安全で忍容性は良好であった。

発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率が10%超）は頭痛、無力症、消化不良、疲労、不眠症、貧血、悪心及び筋痙縮であった。これらの事象はすべて、他のリバビリン療法でも報告されており、ほとんどの事象は治験薬との因果関係があると判断された。注目すべき事象である胃腸障害の有害事象（嘔吐、悪心及び下痢）は認められたが、投与期間に伴って発現率が増加する傾向はなかった。本試験において、死亡、その他の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はなかった。

臨床検査値はほとんどの場合、正常範囲内であった。注目すべき事象のトランスアミナーゼ増加は2例報告された。いずれも12週間投与群で、RGT に基づきさらに12週間継続投与した結果、1例は、継続期6週時点で Grade 3の AST 増加が認められたが、約1週間後には正常値に回復した。本事象は激しい運動に関連する有害事象であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。他の1例は、治験薬の投与終了後12週時点（経過観察期）で、Grade 4の ALT 増加が認められた。本事象は再燃によるものであり、治験薬との因果関係はなしと判断され、24週の経過観察中に軽快した。

他の臨床検査値異常値として、治療期において3例（12.5%）に Grade 2のヘモグロビン値が認められ、貧血として報告された。いずれも治験薬との因果関係があると判定され、治療期に Grade 1に軽快した。また、軽度又は中等度（Grade 1又は2）のビリルビン増加はよくみられる事象であった［Grade 1：2例（8.0%）、Grade 2：6例（24.0%）］。溶血に伴う貧血及びビリルビン増加は、リバビリン療法を用いた他の臨床試験でも認められた。

Confidential

表 2.7.6.3.7-5　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-039 試験）

	MK-5172 100 mg + RBV for Up to 12 Weeks		MK-5172 100 mg + RBV for Beyond 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	11		15		26	
有害事象あり	8	(72.7)	13	(86.7)	21	(80.8)
有害事象なし	3	(27.3)	2	(13.3)	5	(19.2)
副作用†	6	(54.5)	12	(80.0)	18	(69.2)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)

† 治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された有害事象
‡ 治験薬の中止

データソース：[資料5.3.5.2.4: 5172P039] Table 12-3、Table 12-4、Table 12-5及び12.2.4.2項

Confidential

表 2.7.6.3.7-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-039 試験）

器官別大分類 基本語	MK-5172 100 mg + RBV for Up to 12 Weeks		MK-5172 100 mg + RBV for Beyond 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	11		15		26	
有害事象あり	8	(72.7)	13	(86.7)	21	(80.8)
有害事象なし	3	(27.3)	2	(13.3)	5	(19.2)
血液およびリンパ系障害	2	(18.2)	1	(6.7)	3	(11.5)
貧血	2	(18.2)	1	(6.7)	3	(11.5)
心臓障害	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
動悸	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
耳および迷路障害	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
耳痛	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
眼障害	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
眼の炎症	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
胃腸障害	5	(45.5)	5	(33.3)	10	(38.5)
腹痛	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
下腹部痛	0	(0.0)	2	(13.3)	2	(7.7)
便秘	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
下痢	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
口内乾燥	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
消化不良	2	(18.2)	2	(13.3)	4	(15.4)
鼓腸	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
排便回数増加	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
口唇乾燥	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
悪心	2	(18.2)	1	(6.7)	3	(11.5)
口の錯感覚	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
嘔吐	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(18.2)	11	(73.3)	13	(50.0)
無力症	0	(0.0)	7	(46.7)	7	(26.9)
胸痛	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
悪寒	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
疲労	1	(9.1)	3	(20.0)	4	(15.4)
易刺激性	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
発熱	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
感染症および寄生虫症	2	(18.2)	2	(13.3)	4	(15.4)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)

Confidential

表 2.7.6.3.7-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-039 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	MK-5172 100 mg + RBV for Up to 12 Weeks		MK-5172 100 mg + RBV for Beyond 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	2	(18.2)	2	(13.3)	4	(15.4)
鼻炎	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
上気道感染	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
偶発的過量投与	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
臨床検査	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
体重減少	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
代謝および栄養障害	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
食欲減退	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
筋骨格系および結合組織障害	1	(9.1)	6	(40.0)	7	(26.9)
関節痛	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
背部痛	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
筋痙縮	0	(0.0)	3	(20.0)	3	(11.5)
筋骨格痛	0	(0.0)	2	(13.3)	2	(7.7)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
頚部痛	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
四肢痛	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
顎痛	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
神経系障害	4	(36.4)	4	(26.7)	8	(30.8)
浮動性めまい	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
頭痛	4	(36.4)	4	(26.7)	8	(30.8)
精神障害	2	(18.2)	4	(26.7)	6	(23.1)
感情障害	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
うつ病	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
不眠症	1	(9.1)	3	(20.0)	4	(15.4)
腎および尿路障害	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
血尿	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(27.3)	1	(6.7)	4	(15.4)
咳嗽	2	(18.2)	0	(0.0)	2	(7.7)

Confidential

表 2.7.6.3.7-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 0%超）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-039 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	MK-5172 100 mg + RBV for Up to 12 Weeks		MK-5172 100 mg + RBV for Beyond 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(27.3)	1	(6.7)	4	(15.4)
鼻出血	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
口腔咽頭痛	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(18.2)	3	(20.0)	5	(19.2)
脱毛症	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
皮膚乾燥	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
多汗症	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(3.8)
そう痒症	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
発疹	1	(9.1)	1	(6.7)	2	(7.7)
血管障害	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)
高血圧	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(3.8)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.4: 5172P039] Table 12-4

2.7.6.3.7.6　　結論

GT1の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としてグラゾプレビル100 mg 1日1回とリバビリン1日2回を12週間又は24週間併用投与し、以下の結論を得た。

有効性の結論

1) 投与期間が2日以上のすべての患者で、HCV RNA 量を抑制し TND に達した。TND に達するまでの期間の中央値は22日であった（範囲：5～44日）。
2) ほとんどの患者で HCV RNA 量の抑制は投与期間を通して持続し、ブレークスルーが認められたのは3例のみであった。
3) ほとんどの患者が SVR を達成し、24週間の投与を受けた患者では12週間の投与を受けた患者と比して SVR 率が高かった。
4) GT1a の患者では、GT1 non (a)の患者に比べて、治療効果が小さいと考えられた。
5) ブレークスルーの患者で非奏効時に確認された HCV の遺伝子配列には、二重変異又は三重変異が認められたが、経過観察期中に野生型に復帰した。一方、再燃の患者の遺伝子配列では野生型又は単一の RAVs が認められた。

安全性の結論

1) 有害事象の発現率、程度及び種類の結果より、本併用投与は概して安全であり忍容性は良好であることが示された。
2) 本併用投与では、未知又は懸念される有害事象はなかった。
3) 本併用投与では、治験薬と因果関係があると判断された ALT 増加はなかった。また、他の

Confidential

臨床検査値でも懸念される傾向はなかった。

Confidential

2.7.6.3.8　非日本人の未治療 genotype（GT）2、4、5又は6の C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-5172-047試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.5: 5172P047]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.8.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の未治療、GT2、4、5又は6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をリバビリンと併用投与した際の有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験／MK-5172-047

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（10）、オーストラリア（5）、イスラエル（5）、フランス（4）、英国（3）、スペイン（2）及びベルギー（1）における多施設共同試験（計30施設）。

公表文献

なし

治験期間

2013年10月2日（最初の患者の最初の来院日）～2014年12月4日（最終患者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

パート A：

グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと併用で12週間投与した。

パート B：

グラゾプレビル（100 mg）をリバビリンと併用で12週間投与した。並びにグラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと併用又は非併用で12週間投与した。

目的

【主要目的】

パート A：投与前の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）量が10^4 IU/mL 以上ある未治療の非肝硬変 GT2の C 型慢性肝炎患者を対象として、以下を検討する。

1) 投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用した際の12週間投与の有効性を評価する。
2) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

Confidential

パートB：投与前のHCV RNA量が10^4 IU/mL以上ある未治療の非肝硬変GT2、4、5及び6のC型慢性肝炎患者を対象として、以下を検討する。

1) SVR_{12}率を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の有効性を評価する。
2) グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

パートA：未治療のGT2のC型慢性肝炎患者を対象として、以下を検討する。

1) 「HCV RNA 検出せず（Target not detected：TND）」に達するまでの期間を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用した際の有効性を評価する。
2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点（投与終了時点）にTND及びHCV RNAが25 IU/mL未満となった患者の割合を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用した際の有効性を評価する。
3) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用した際の有効性を評価する。
   (1) 投与終了後4週時点のHCV RNA 持続陰性化（SVR_4）
   (2) 投与終了後24週時点のHCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）
4) リバビリンを併用投与した際の各投与群のグラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異の発現を評価する。

パートB：未治療のGT2、GT4、GT5及びGT6のC型慢性肝炎患者を対象として、以下を検討する。

1) TNDに達するまでの期間を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の有効性を評価する。
2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点（投与終了時点）にTND及びHCV RNA量が25 IU/mL未満となった患者の割合を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の有効性を評価する。
3) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の有効性を評価する。
   (1) 投与終了後4週時点のHCV RNA 持続陰性化（SVR_4）
   (2) 投与終了後24週時点のHCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）
4) リバビリンを併用投与した際の各投与群のグラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変

Confidential

異の発現を評価する。

【探索的目的】

1) グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの薬物動態（PK）を評価する。
2) 各投与群における薬物動態／薬力学（PK/PD）の関連性を評価する。
3) 各投与群のウイルス学的反応性の予測因子となるヒトIL28B遺伝子の遺伝子多型を評価する。
4) 治療奏効例又は非奏効例の経時的なバイオマーカー［蛋白質（炎症マーカー：TNF、IL-6等、細胞壊死マーカー：HMGB1、K18等）、RNA の発現及び代謝物の産生］の値を比較することにより、グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカーを評価する。

試験デザイン

本試験は、18歳以上の未治療で治験薬投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上、非肝硬変の GT2、4、5及び6の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg とリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと併用又は非併用した際の有効性及び安全性を評価する2パート、多施設共同、非盲検、並行群間試験である。

パート A では、GT2患者30例を対象としてグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと12週間併用投与した（Arm A1）。

Arm A1：

HCV 非構造蛋白質5A の31位のアミノ酸に基づき、組入れを管理した。31位にリジン又はメチオニンがコードされた HCV GT2ウイルス（31L 又は31M）はエルバスビルに耐性がある。グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリン併用投与の有効性に対するこの変異型の影響を評価するため、変異型の影響が大きい31M GT2患者を少なくとも8例組み入れた。

パート B は、以下の 3 群（Arm B1、Arm B2 及び Arm B3）で構成した。

Arm B1：

GT2の C 型慢性肝炎患者30例が組み入れられ、グラゾプレビルをリバビリンと併用投与した。エルバスビルは投与しないため、31L 又は31M 変異型に対する最低組入れ例数は設定しなかった。

Arm B2及び B3：

GT4、GT5又は GT6の C 型慢性肝炎患者40例を、グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリン併用投与群並びにグラゾプレビルとエルバスビルの併用投与（リバビリンは併用せず）群（12週間治療）に1:1の比でランダムに割り付けた。組入れは遺伝子型で層別した。GT4及び GT6患者それぞれを、少なくとも4例を各群に組み入れることとした（GT5患者の最少組入れ人数は設定しなかった）。

本試験では、投与後24週間全被験者の追跡を実施した 。

Confidential

試験デザインを[図 2.7.6.3.8-1]に示す。

図 2.7.6.3.8-1 試験デザイン（MK-5172-047 試験）

<u>用法・用量／ロット番号</u>

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg は1日1回非盲検下で12週間経口投与した。リバビリンは体重に応じ（800～1400 mg/日）、1日2回12週間経口投与した。

Arm A1　GT2

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。

Arm B1　GT2：

グラゾプレビル100 mg とリバビリンを12週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。

Arm B2　GT4、5、又は6：

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg をリバビリンと12週間併用投与した（実際の投与例数は20例であった）。

Arm B3　GT4、5、又は6：

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を12週間併用投与した（実際の投与例数は20例であった）。

Confidential

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.8-1]に示す。

表 2.7.6.3.8-1　　治験薬の内容（MK-5172-047 試験）

治験薬	ロット番号
[redacted] MK-8742 ([redacted]) 10 mg	[redacted]
DFC Ribavirin (REBETOL) 200 mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted]
OCT MK-5172 ([redacted]) 100 mg	[redacted]

DFC（硬カプセル）、ex-US （米国の市販薬）、OCT（経口錠）
データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table 9-3

<u>診断／選択基準</u>

主な選択基準を示す（特に記載がない限り、本基準はパート A 及びパート B に共通する）：

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) 体重が50 kg 以上及び125 kg 以下の患者
3) パート A のみ：GT2の C 型慢性肝炎患者であり、治験組入れ前に、NS5A 領域31位のアミノ酸変異の記録がある患者。

パート B のみ：GT2、GT4、GT5 又は GT6 の C 型慢性肝炎患者の患者。

注：治験パート B では、Arm 2の GT2患者組入れ前に NS5A 領域の31位のアミノ酸変異を判定する必要はない。

- スクリーニングの少なくとも6ヵ月以上前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は HCVGT が検出され、スクリーニング時点で HCV RNA が検出されること（スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上）
- 腹水（病歴又は臨床所見）、食道静脈瘤出血、肝性脳症、あるいはその他の進行した肝疾患又は肝硬変の徴候／症状が認められない患者

4) 非肝硬変の患者：以下のいずれかを満たす患者と定義する。
   - 治験薬投与開始前の24ヵ月以内の肝生検で肝硬変を認めない。
   - 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャン（使用が承認されている国の場合）の結果が、12.5 kPa 以下である。
   - スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下であり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）が1以下。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限（ULN）×100÷血小板数（10^3/μl）（APRI 計算は中央検査室が実施）

   上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝

Confidential

生検結果がフィブロスキャン又はFibroSure®の結果よりも優先される。

5) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始時の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間は、完全禁欲を維持するか、適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及びホルモン避妊薬（避妊用のピル、経皮パッチ又は注射剤）である。

評価基準

【有効性】

1) 主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後 12 週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が 25 IU/mL 未満｛検出かつ定量下限未満［TD（u）］又は TND｝と定義する。

2) 副次評価項目

(1) TND に達するまでの期間

(2) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が25 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］に達した患者の割合。

(3) SVR_4及びSVR_{24}｛投与終了後4週時点又は24週時点の HCV RNA 量が25 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］｝を達成した患者の割合。

(4) グラゾプレビルとリバビリンを併用した際、並びにグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用した際の耐性変異の発現。

3) 探索的評価項目

(1) ウイルス学的反応性の予測因子となるヒト IL28B 遺伝子の遺伝子多型を評価する。

(2) 治験薬に対する忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカー（蛋白質、RNA の発現及び代謝物の産生）

【薬物動態の評価項目】

C_{2hr}、C_{4hr}、C_{trough}：投与後2時間時点、4時間時点の血漿中度（C_{2hr}、C_{4hr}）及び投与直前の血漿中薬物濃度（C_{trough}）

【安全性】

1) 注目すべき事象（ECI）：

(1) ECI として報告された臨床検査値の増加［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、AST、又はアルカリホスファターゼ］

2) 有害事象の分類：

(1) 有害事象

Confidential

(2)　副作用
(3)　重篤な有害事象
(4)　重篤な副作用
(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

統計計画及び解析

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、各投与群の SVR_{12}率を、両側95%信頼区間（CI）を用いて推定することとした。HCV RNA 量は、定量下限が25 IU/mL、検出下限が9.3 IU/mL（血漿中）の Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0（High Pure System）を用いて測定した。経過観察期12週時点で、欠測値に対して Observed failure（OF）法†を用いて Per protocol（PP）集団の解析を実施した。ランダムに割り付けされ、治験薬を1回以上投与された全例から成る Full analysis set（FAS）を対象として補足的な解析を実施した。

有効性の副次目的は、SVR_4及び SVR_{24}を達成した被験者の割合を評価することとした。PP 集団の SVR_4及び SVR_{24}を解析し、95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。FAS を対象として補足的な解析を実施した。

また、ほかの副次目的として、各投与群の TND に達するまでの期間の要約統計量を算出し、評価した。経過観察期12週時点で、欠測値に対して Data as observed（DAO）法‡を用いて FAS で解析した。

さらに、副次目的として、治療期2週時点、4週時点及び12週時点に TND に達した患者の割合、並びに HCV RNA 量が25 IU/mL 未満に達した患者の割合を評価した。PP 集団を解析し、95%CI は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。補足的な解析には、FAS を用いた。

† 効果不十分のために中止した患者又は経過観察期に定量下限以上の HCV RNA 量が確認された中止患者は、それ以降は治療非奏効例として扱い、それ以外の理由で HCV RNA 値が欠測した場合は、その時点のデータを解析から除外した。
‡ 治療期間中のある来院の HCV RNA 評価が欠測の患者は、その時点の解析から除外する。

【薬物動態解析】

薬物動態解析はプロトコールに従って実施された。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点と比較して治療非奏効時点又は経過観察期で新たに認められたアミノ酸変異を検討し、グラゾプレビル及びエルバスビルに対する耐性変異を同定した。また、細胞内の酵素活性を指標とした耐性試験及び各種ジェノタイプの HCV レプリコンを用いた適応性（フィットネス）試験により、グラゾプレビル及びエルバスビルに対する耐性変異を評価した。

すべての患者について、ベースライン時点の RAVs を評価した。また、10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致したすべての患者又は治験を中止したすべての患者の

Confidential

RAVs を評価した。

【安全性】

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を投与群別に推定した。

- ECI として報告された臨床検査値の増加（ALT、AST 及びアルカリホスファターゼ）

ECI として報告した臨床検査値の増加は以下の事象であった。

- ALT 又は AST が500 IU/L 超
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L 超
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍超

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、治験中止に至った有害事象

All subjects as treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。ランダムに割付され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者を ASaT と定義した。安全性データの解析では、患者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

2.7.6.3.8.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.8-2]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.8-2　　患者の内訳（MK-5172-047 試験）

	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例									32	
割付症例	30		30		19		19		98	
試験に割り付けられた患者の内訳										
完了例†	24	(80.0)	28	(93.3)	19	(100.0)	18	(94.7)	89	(90.8)
中止例‡	6	(20.0)	2	(6.7)	0	(0.0)	1	(5.3)	9	(9.2)
経過観察不能	4	(13.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	5	(5.1)
治験責任医師等の判断	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
同意撤回	1	(3.3)	2	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.1)
治験薬の投与に関する患者の内訳										
完了例§	28	(93.3)	25	(83.3)	19	(100.0)	17	(89.5)	89	(90.8)
中止例‖	2	(6.7)	5	(16.7)	0	(0.0)	2	(10.5)	9	(9.2)
有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.0)
効果不十分	1	(3.3)	4	(13.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	6	(6.1)
治験薬の服薬不遵守	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
同意撤回	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
† 24週間の経過観察期まで完了した患者
‡ 24週間の経過観察期までに中止した患者
§ 各治験薬の投与を完了した患者
‖ 各治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table 10-1

Confidential

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.8-3]に示す。

なお、HCV Genotype（変異型）には、組入れ時の解析（Line Probe Assay 法）で GT1 の患者はおらず、組入れ後の解析の結果、GT2（Arm B1 の 4 例）及び GT6（Arm B2 の 1 例及び Arm B3 の 1 例）の 6 例が、GT1 であることが判明した。

Confidential

表 2.7.6.3.8-3　　患者背景（MK-5172-047 試験）

	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		30		19		19		98	
性別										
男性	19	(63.3)	17	(56.7)	8	(42.1)	12	(63.2)	56	(57.1)
女性	11	(36.7)	13	(43.3)	11	(57.9)	7	(36.8)	42	(42.9)
年齢（歳）										
18 to 35	6	(20.0)	5	(16.7)	0	(0.0)	1	(5.3)	12	(12.2)
36 to 50	9	(30.0)	11	(36.7)	10	(52.6)	9	(47.4)	39	(39.8)
51 to 64	13	(43.3)	10	(33.3)	7	(36.8)	5	(26.3)	35	(35.7)
>= 65	2	(6.7)	4	(13.3)	2	(10.5)	4	(21.1)	12	(12.2)
平均値	47.3		48.3		52.2		52.8		49.6	
標準偏差	13.6		14.6		9.3		12.3		13.0	
中央値	51.0		49.0		50.0		49.0		50.0	
範囲（最小値 to 最大値）	22 to 67		20 to 71		38 to 75		34 to 80		20 to 80	
人種										
アジア人	0	(0.0)	2	(6.7)	4	(21.1)	5	(26.3)	11	(11.2)
黒人／アフリカ系	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(5.3)	1	(5.3)	3	(3.1)
米国人ハワイ原住民及びその他の太平洋諸島住民	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
白人	30	(100.0)	26	(86.7)	14	(73.7)	13	(68.4)	83	(84.7)
民族										
ヒスパニック／ラテン系	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	2	(10.5)	4	(4.1)

Confidential

表 2.7.6.3.8-3　　患者背景（MK-5172-047 試験）（続き）

	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
民族										
非ヒスパニック／ラテン系	29	(96.7)	28	(93.3)	16	(84.2)	16	(84.2)	89	(90.8)
記録なし	0	(0.0)	2	(6.7)	2	(10.5)	1	(5.3)	5	(5.1)
IL28B Genotype										
CC	17	(56.7)	14	(46.7)	4	(21.1)	6	(31.6)	41	(41.8)
非 CC	13	(43.3)	16	(53.3)	15	(78.9)	13	(68.4)	57	(58.2)
スクリーニング時 HCV RNA										
<=800,000 IU/mL	10	(33.3)	9	(30.0)	7	(36.8)	5	(26.3)	31	(31.6)
>800,000 IU/mL	20	(66.7)	21	(70.0)	12	(63.2)	14	(73.7)	67	(68.4)
ベースライン時 HCV RNA										
<=2,000,000 IU/mL	11	(36.7)	11	(36.7)	11	(57.9)	7	(36.8)	40	(40.8)
>2,000,000 IU/mL	19	(63.3)	19	(63.3)	8	(42.1)	12	(63.2)	58	(59.2)
<=10,000,000 IU/mL	14	(46.7)	23	(76.7)	15	(78.9)	17	(89.5)	69	(70.4)
>10,000,000 IU/mL	16	(53.3)	7	(23.3)	4	(21.1)	2	(10.5)	29	(29.6)
ベースライン時 HCV RNA（$\log_{10}$ IU/mL）										
患者数	30		30		19		19		98	
平均値	6.5		6.3		6.2		6.4		6.4	
標準偏差	0.9		1.1		0.7		0.6		0.9	

Confidential

表 2.7.6.3.8-3　　患者背景（MK-5172-047 試験）（続き）

	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（IU/L）										
患者数	30		30		19		19		98	
平均値	61.8		74.2		46.0		68.8		63.9	
標準偏差	60.5		79.1		24.1		66.4		63.2	
ベースライン時アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（IU/L）										
患者数	30		30		19		19		98	
平均値	44.8		52.3		44.4		49.8		48.0	
標準偏差	32.0		43.5		28.8		27.7		34.4	
ベースライン時 Body Mass Index（kg/m^2）										
<30 kg/m^2	24	(80.0)	24	(80.0)	15	(78.9)	18	(94.7)	81	(82.7)
>=30 kg/m^2	6	(20.0)	6	(20.0)	4	(21.1)	1	(5.3)	17	(17.3)
データのある患者	30		30		19		19		98	
平均値	26.6		25.8		25.3		25.4		25.9	
標準偏差	4.6		3.8		4.0		2.7		3.9	
HCV Genotype（変異型）										
1	0	(0.0)	4	(13.3)	1	(5.3)	1	(5.3)	6	(6.1)
2（31L/M）†	1	(3.3)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
2（31M）	15	(50.0)	12	(40.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	27	(27.6)
2（31L）	14	(46.7)	11	(36.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(25.5)
2（不明）	0	(0.0)	2	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
4	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(52.6)	10	(52.6)	20	(20.4)

Confidential

表 2.7.6.3.8-3　　患者背景（MK-5172-047 試験）（続き）

	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HCV Genotype（変異型）										
5	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(21.1)	4	(21.1)	8	(8.2)
6	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(21.1)	4	(21.1)	8	(8.2)
肝線維化ステージ										
Metavir F0 to F2	28	(93.3)	30	(100.0)	15	(78.9)	17	(89.5)	90	(91.8)
Metavir F3	2	(6.7)	0	(0.0)	4	(21.1)	1	(5.3)	7	(7.1)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.0)
測定方法による肝線維化ステージ										
Metavir F0 to F2（生検）	10	(33.3)	7	(23.3)	2	(10.5)	4	(21.1)	23	(23.5)
Metavir F0 to F2（フィブロテスト／APRI）	6	(20.0)	3	(10.0)	3	(15.8)	1	(5.3)	13	(13.3)
Metavir F0 to F2（フィブロスキャン）	12	(40.0)	20	(66.7)	10	(52.6)	12	(63.2)	54	(55.1)
Metavir F3（生検）	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	3	(3.1)
Metavir F3（フィブロスキャン）	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(10.5)	1	(5.3)	4	(4.1)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(1.0)
フィブロスキャン結果										
患者数	13		20		12		13		58	
平均値	6.2		5.8		6.3		6.2		6.1	
標準偏差	2.3		1.4		3.4		2.0		2.2	
中央値	6.1		5.9		5.4		6.1		5.9	

Confidential

表 2.7.6.3.8-3　　患者背景（MK-5172-047 試験）（続き）

	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
フィブロスキャン結果										
範囲	3.0 to 12.4		3.5 to 8.8		1.0 to 11.9		3.8 to 11.4		1.0 to 12.4	
†31M 及び31L の両方の変異を有する患者数										

データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table 10-3

Confidential

2.7.6.3.8.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

非肝硬変、未治療の GT2 C 型慢性肝炎患者での SVR_{12}率は、エルバスビルを含まないグラゾプレビルとリバビリン（Arm B1）併用投与（75.0%）と比較してグラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリン（Arm A1）併用投与（85.2%）で高かった[表 2.7.6.3.8-4]。Arm A1群では、GT2（31M）患者（SVR_{12}、71.4%）と比較して GT2（31L）患者（SVR_{12}、100%）で有効性が高かった。これらの患者で最もよくみられた治療非奏効は、再燃（Arm A1）又はブレークスルー（Arm B1）であった。

GT4患者に、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用又は非併用で12週間投与した場合（Arm B2及び B3）、SVR_{12}率はいずれも100%であった。どちらの投与群でも、治療非奏効の症例は認められなかった。

GT5患者に、グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンを併用投与した場合（Arm B2）、SVR_{12}率は100%であった。リバビリン非併用のグラゾプレビルとエルバスビル併用投与（Arm B3）の有効性（33.3%）は Arm B2よりも低かった。

GT6患者に、グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンを併用投与した場合（Arm B2）、SVR_{12}率が75.0%であり、リバビリン非併用のグラゾプレビルとエルバスビル併用投与（Arm B3）の有効性（66.7%）と類似していた。

これらの結果から、リバビリンの併用はグラゾプレビル及びエルバスビルの有効性に影響を与えないことが示された。

Confidential

表 2.7.6.3.8-4　　SVR_{12} 率（PP 集団）（MK-5172-047 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	27	23 (85.2)	(66.3, 95.8)
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	24	18 (75.0)	(53.3, 90.2)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	17	16 (94.1)	(71.3, 99.9)
GT4: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	9	9 (100.0)	(66.4, 100.0)
GT5: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	4	4 (100.0)	(39.8, 100.0)
GT6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	4	3 (75.0)	(19.4, 99.4)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	13	10 (76.9)	(46.2, 95.0)
GT4: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	7	7 (100.0)	(59.0, 100.0)
GT5: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	3	1 (33.3)	(0.8, 90.6)
GT6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	3	2 (66.7)	(9.4, 99.2)

†Clopper-Pearson 法に基づき算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に HCV RNA が検出せず（TND）又は定量下限未満［TD（u）］の患者数とその割合 [(n/N)×100として算出]

データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table 11-2

Confidential

副次評価項目

治療非奏効は、いずれの投与群でも、大半の患者が、遺伝子型に関係なく、投与終了から4週時点に発現した再燃であった。投与終了後4週時点から12週時点では、治療非奏効はほとんど報告されなかった。また、投与終了後12週時点から投与終了後24週時点までの間に追加報告された治療非奏効例もなかった。

すべての投与群で、速やかに TND に達した。全投与群の TND に達するまでの平均期間は19.2～29.6日であった。TND に達するまでの平均期間と投与群又は遺伝子型との明確な関連性は認められなかった。

GT2、GT4、GT5（リバビリン併用又は非併用投与）及び GT6（リバビリン併用投与）の大部分の患者（66.7～100%）は、治療期4週時点で TND に達した。Arm A1及び B1の GT2患者では、治療期4週時点で TND に達した患者の割合が治療期12週時点でも持続し、Arm B2の GT4、5及び6患者では、いずれも治療期4週時点で TND に達した患者の割合が治療期12週時点でも持続した。Arm B3の GT6患者（リバビリン非併用投与）では、ブレークスルーにより治療期12週時点で TND に達した患者の割合が低下した。

エルバスビルを含むグラゾプレビルとリバビリン（Arm A1）併用投与の SVR_4率及び SVR_{24}率（88.9%及び84.6%）は、主要評価項目の SVR_{12}率と同様、エルバスビルを含まないグラゾプレビルとリバビリン（Arm B1）併用投与（83.3%及び75.0%）と比較して高かった。

薬剤耐性変異の解析

非 GT1 HCV ウイルスに対する RAVs の臨床的重要性に関する知見は少なく、また、各 GT の例数が少ないため、本治験総括報告書の情報は主に記述的に示す。非奏効時に高い発現を示した NS3 領域及び NS5A 領域の RAVs を以下に記載した。

- GT2：NS3 領域の RAVs は Y56H、D168A/V、R155Q 及び K122N であった。NS5A 領域では、治療期に発現した RAVs はなかった。
- GT4：リバビリンの併用又は非併用によらず、治療非奏効はなかった。
- GT5 : NS3 領域の RAVs は D168A/E、並びに NS5A 領域の RAVs は L31F 及び P58S であった。
- GT6 : NS3 領域の RAVs は A156M/T/V、Y56H 及び D168C であった。非奏効時に NS5A 領域の RAVs は同定されなかった。

2.7.6.3.8.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別測定結果の詳細は[資料5.3.5.2.5: 5172P047]16.1.11.1章に示す。

2.7.6.3.8.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率が10%以上）を[表 2.7.6.3.8-5]及び[表 2.7.6.3.8-6]に示す。重篤な有害事象の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.8-1]及び[付録 2.7.6.3.8-2]に示す。

Confidential

本試験のすべての投与群（グラゾプレビル、エルバスビル、リバビリンの併用投与）は概して安全であり、忍容性は良好であった。ほとんどの患者（86.7%）が1件以上の有害事象を報告した。本試験で発現率が高かった有害事象（10%超）は、疲労、頭痛、無力症、咳嗽、悪心であった。多くの患者（57.1%）が副作用（治験責任医師等に治験薬との因果関係があると判断された有害事象）を発現し、その中でも発現率が高かった有害事象（15%超）は疲労、無力症、頭痛及び悪心であった。

治療期に2例3件の重篤な有害事象（急性腎不全、尿路感染及び潮紅）が認められた[付録2.7.6.3.8-1]。潮紅の1例はGT2のArm B1（グラゾプレビル100 mgとリバビリン併用投与）に認められ、程度は軽度で、治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断されたが、6時間後には回復した。急性腎不全及び尿路感染の1例は、GT2のArm A1（グラゾプレビル100 mg、エルバスビル50 mg 及びリバビリン併用投与）に認められ、程度は共に中等度であった。治験責任医師等により治験薬との因果関係は共になしと判断され、1週間以内に回復した。本試験で死亡例はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1例に認められた。治療期8週時に、治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断されたAST及びALT増加のため、中止となった。いずれも程度は重度で、経過観察期間中に回復した。当該被験者は、アルコール、エチホキシン及びハーブサプリメントを併用していた。

ほとんどの血液生化学検査及び血液学的検査は、正常値の範囲であった。98例中2例（2.0%）で、正常値上限の5倍を超えるALT又はAST増加が認められた。ALT又はAST増加の2例うち1例は、「遅発性ALT/AST 増加」と判定された。両被験者共に、治験薬に関連するトランスアミナーゼ上昇の病因は特定されなかった。

そのほかの臨床検査値異常の頻度は、治療群を通して概して同等であった。

Confidential

表 2.7.6.3.8-5　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-047 試験）

投与群	n	(%)	95% Confidence Interval†
患者数			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	30		
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	30		
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	19		
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	19		
有害事象			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	26	86.7	(69.3, 96.2)
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	26	86.7	(69.3, 96.2)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	18	94.7	(74.0, 99.9)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	15	78.9	(54.4, 93.9)
医学的に重要な事象（過量投与を除く）			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	0	0.0	(0.0, 11.6)
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	0	0.0	(0.0, 11.6)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	0	0.0	(0.0, 17.6)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	1	5.3	(0.1, 26.0)
副作用‡			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	19	63.3	(43.9, 80.1)

Confidential

表 2.7.6.3.8-5　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-047 試験）（続き）

投与群	n	(%)	95% Confidence Interval[†]
副作用[‡]			
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	19	63.3	(43.9, 80.1)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	11	57.9	(33.5, 79.7)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	7	36.8	(16.3, 61.6)
重篤な有害事象			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	1	3.3	(0.1, 17.2)
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	1	3.3	(0.1, 17.2)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	0	0.0	(0.0, 17.6)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	0	0.0	(0.0, 17.6)
重篤な副作用			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	0	0.0	(0.0, 11.6)
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	1	3.3	(0.1, 17.2)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	0	0.0	(0.0, 17.6)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	0	0.0	(0.0, 17.6)
投与中止[§] に至った有害事象			
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)	0	0.0	(0.0, 11.6)
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)	0	0.0	(0.0, 11.6)

Confidential

表 2.7.6.3.8-5　　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-047 試験）（続き）

投与群	n	(%)	95% Confidence Interval†
投与中止に至った§ 有害事象			
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)	0	0.0	(0.0, 17.6)
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)	1	5.3	(0.1, 26.0)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
‡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5.3.5.2.5: 5172P047] Table 12-4

Confidential

表 2.7.6.3.8-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-047 試験）

器官別大分類 基本語	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		30		19		19		98	
有害事象あり	26	(86.7)	26	(86.7)	18	(94.7)	15	(78.9)	85	(86.7)
有害事象なし	4	(13.3)	4	(13.3)	1	(5.3)	4	(21.1)	13	(13.3)
血液およびリンパ系障害	4	(13.3)	2	(6.7)	1	(5.3)	0	(0.0)	7	(7.1)
貧血	4	(13.3)	2	(6.7)	1	(5.3)	0	(0.0)	7	(7.1)
胃腸障害	12	(40.0)	13	(43.3)	10	(52.6)	8	(42.1)	43	(43.9)
腹痛	1	(3.3)	1	(3.3)	2	(10.5)	0	(0.0)	4	(4.1)
上腹部痛	2	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	4	(4.1)
便秘	3	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	4	(4.1)
下痢	1	(3.3)	1	(3.3)	1	(5.3)	3	(15.8)	6	(6.1)
口内乾燥	2	(6.7)	1	(3.3)	3	(15.8)	1	(5.3)	7	(7.1)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	2	(2.0)
悪心	5	(16.7)	4	(13.3)	2	(10.5)	1	(5.3)	12	(12.2)
嘔吐	5	(16.7)	2	(6.7)	0	(0.0)	1	(5.3)	8	(8.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(50.0)	14	(46.7)	8	(42.1)	8	(42.1)	45	(45.9)
無力症	5	(16.7)	6	(20.0)	3	(15.8)	4	(21.1)	18	(18.4)
疲労	12	(40.0)	6	(20.0)	5	(26.3)	3	(15.8)	26	(26.5)
発熱	2	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	4	(4.1)

Confidential

表 2.7.6.3.8-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-047 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	7	(23.3)	8	(26.7)	3	(15.8)	5	(26.3)	23	(23.5)
インフルエンザ	3	(10.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.1)
傷害、中毒および処置合併症	4	(13.3)	6	(20.0)	2	(10.5)	0	(0.0)	12	(12.2)
偶発的過量投与	4	(13.3)	4	(13.3)	1	(5.3)	0	(0.0)	9	(9.2)
臨床検査	4	(13.3)	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(10.5)	7	(7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	2	(2.0)
代謝および栄養障害	2	(6.7)	3	(10.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	6	(6.1)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.7)	6	(20.0)	4	(21.1)	8	(42.1)	20	(20.4)
関節痛	1	(3.3)	3	(10.0)	1	(5.3)	3	(15.8)	8	(8.2)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	2	(10.5)	3	(3.1)
頚部痛	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	3	(3.1)
神経系障害	10	(33.3)	7	(23.3)	8	(42.1)	6	(31.6)	31	(31.6)
浮動性めまい	7	(23.3)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	9	(9.2)
頭痛	6	(20.0)	4	(13.3)	6	(31.6)	5	(26.3)	21	(21.4)
精神障害	6	(20.0)	4	(13.3)	4	(21.1)	4	(21.1)	18	(18.4)

Confidential

表 2.7.6.3.8-6　　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-047 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)		GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm B2)		GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	6	(20.0)	4	(13.3)	4	(21.1)	4	(21.1)	18	(18.4)
不眠症	2	(6.7)	1	(3.3)	3	(15.8)	2	(10.5)	8	(8.2)
易刺激性	3	(10.0)	1	(3.3)	1	(5.3)	1	(5.3)	6	(6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(26.7)	4	(13.3)	6	(31.6)	4	(21.1)	22	(22.4)
咳嗽	5	(16.7)	1	(3.3)	4	(21.1)	4	(21.1)	14	(14.3)
呼吸困難	4	(13.3)	1	(3.3)	1	(5.3)	0	(0.0)	6	(6.1)
口腔咽頭痛	1	(3.3)	1	(3.3)	0	(0.0)	3	(15.8)	5	(5.1)
皮膚および皮下組織障害	5	(16.7)	8	(26.7)	4	(21.1)	2	(10.5)	19	(19.4)
脱毛症	3	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.1)
そう痒症	2	(6.7)	1	(3.3)	2	(10.5)	1	(5.3)	6	(6.1)
発疹	2	(6.7)	2	(6.7)	3	(15.8)	0	(0.0)	7	(7.1)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table12-5

Confidential

2.7.6.3.8.6　結論

グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの12週間併用投与の有効性、安全性について以下の結論が得られた。

有効性

1) 非肝硬変の未治療 GT2の C 型慢性肝炎患者において、グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの12週間併用投与は、31L 変異型患者の治療にエルバスビルの効果が加わるため、グラゾプレビルとリバビリン併用投与より高い有効性を示した（100%、SVR_{12}）。
2) 非肝硬変の未治療 GT2の C 型慢性肝炎患者において、グラゾプレビルとリバビリンの12週間併用投与の有効性は、十分ではなかった。
3) 非肝硬変の未治療 GT4の C 型慢性肝炎患者において、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリン併用又は非併用で12週間投与したとき、高い有効性を示した。
4) 非肝硬変の未治療 GT5の C 型慢性肝炎患者において、グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの12週間併用投与は、リバビリン非併用より高い有効性を示した。
5) 非肝硬変の未治療 GT6の C 型慢性肝炎患者において、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリン併用又は非併用で12週間投与したとき、有効性を示した。

安全性

1) GT2、4、5又は6 C 型慢性肝炎患者にグラゾプレビル（100 mg）とリバビリンを12週間併用投与したとき、並びにグラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリン併用又は非併用で12週間投与したとき、リバビリンの有無にかかわらず、概して安全であり、忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.3.8.7　付録

付録 2.7.6.3.8-1　重篤な有害事象の一覧
治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-047 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GT2: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg + RBV (Arm A1)										
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	
GT2: MK-5172 100 mg + RBV (Arm B1)										
Trial Number=5172-047, Site Number=0015, Subject ID=109616, Gender=M, Race=White, Age=41 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
109616	Treatment	25	Flushing	6 Hours	Mild	Y	None	Resolved	MK-5172	100.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象が MK-5172、MK-8742又はリバビリンに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table 12-7

Confidential

付録 2.7.6.3.8-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-047 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GT4,5,6: MK-5172 100 mg + MK-8742 50 mg (Arm B3)										
Trial Number=5172-047, Site Number=0163, Subject ID=109711, Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=59										
109711	Treatment	57	Alanine aminotransferase increased	4.14 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram
		57	Aspartate aminotransferase increased	2.71 Weeks	Severe	N	Y	Resolved	MK-5172 MK-8742	100.00 milligram 50.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Outcome：Resolved=回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象が MK-5172、MK-8742又はリバビリンに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.5: 5172P047] Table 12-8

Confidential

2.7.6.3.9　直接作用型抗ウイルス薬、ペグインターフェロン及びリバビリンの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容の非日本人C型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（MK-5172-048試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01]及び[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.9.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals：DAA）、ペグインターフェロン及びリバビリン（PR）の3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容の非日本人C型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相試験／MK-5172-048

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（4）、オーストリア（2）、イスラエル（5）、スペイン（3）における多施設共同試験（計14施設）

公表文献

Clinical Study Report, Multicenter Study: A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Failed Prior Direct Acting Antiviral Therapy (Protocol 048V01).

Determination of MK-5172, MK-8742, and Ribavirin in Human EDTA K2 Plasma in Merck & Co Protocol No. MK-5172-048-01.

Resistance Analysis of MK-5172 - Protocol Number 048: A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Failed Prior Direct Acting Antiviral Therapy.

治験期間

2014年5月23日（最初の患者の最初の来院日）～2015年5月4日（最終患者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

Confidential

グラゾプレビル（100 mg）とエルバスビル（50 mg）をリバビリンと12週間併用投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点のC型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
2) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) SVR_{12}率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を、前治療で用いたDAA別とDAAのクラス別に評価する。
2) グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を、ポピュレーションシークエンスとディープシークエンスによって評価する。
3) SVR_{24}率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
4) 「HCV RNA検出せず（Target not detected：TND）」に達するまでの期間を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
5) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び経過観察期4週時点に、TNDに達した患者の割合とHCV RNA量が定量下限（Lower limit of quantification：LLOQ）未満に達した患者の割合を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

1) DAAとPRによる前治療で治療非奏効の基準（選択基準5参照）を満たしていた患者において、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
2) DAAとPRによる前治療で治療非奏効の基準を満たし、本試験のベースライン時点でRAVsが認められていた患者において、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
3) DAAとPRによる前治療での治療非奏効の分類（無効、ブレークスルー又は再燃）別に、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
4) グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの薬物動態（PK）を評価する。
5) グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンについて薬物動態／薬力学（PK/PD）の関連性を評価する。
6) 遺伝的多型と治療に対する患者の反応との関連性を評価する。

Confidential

7)　本試験において治療が有効であった患者と治療非奏効となった患者のバイオマーカーの値（例：蛋白質及び代謝物の産生）を経時的に比較することにより、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の忍容性とウイルス学的反応性の予測因子となりうるバイオマーカーを評価する。

試験デザイン

本試験は、既承認の DAA（ボセプレビル、テラプレビル、シメプレビル又はソホスブビルのいずれか）と PR の3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、単群試験である。Genotype（GT）1の C 型慢性肝炎患者合計80例に対して、グラゾプレビル100 mg を1日1回、エルバスビル50 mg を1日1回及びリバビリン（体重に応じた用量）を1日2回、12週間併用投与し、投与終了後に24週間の経過観察期を設定した。

目標患者数の約80%は、DAA と PR の3剤併用療法に対して治療非奏効の患者とした。また、代償性肝硬変患者の割合は、患者全体の40%以内とした。なお、すべての患者は、DAA と PR による前治療で DAA を少なくとも4週間投与されていることとした。

試験デザインを[図 2.7.6.3.9-1]に示す。

図 2.7.6.3.9-1　　試験デザイン（MK-5172-048 試験）

用法・用量／ロット番号

グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間経口投与した。リバビリン（Rebetol®）を、体重に応じ（用量：800～1400 mg/日）、1日2回12週間経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.9-1]に示す。

表 2.7.6.3.9-1　　治験薬の内容（MK-5172-048 試験）

治験薬	ロット番号
OCT GZR ([redacted]) 100 mg [redacted] EBR ([redacted]) 10 mg DFC Ribavirin (REBETOL) 200 mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted]

OCT（経口錠）、DFC（硬カプセル）、ex-US（米国の市販薬）
データソース：[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 9-2

Confidential

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の患者
3) 以下のいずれかを満たす、GT1の C 型慢性肝炎患者（GT が未確定又は混合型ではない）
   - スクリーニングの少なくとも6ヵ月前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は HCV GT が検出された患者
   - スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染に一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者
4) 以下に示す肝疾患ステージの評価を受けた患者

肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検が肝硬変（F4）を示す。
- 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超え、肝硬変を示す。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index : APRI）が2を超える。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限×100÷血小板数（10^3/μl）（APRI 計算は中央検査室が実施）

非肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始前の24ヵ月以内に行われた肝生検で肝硬変を認めない。
- 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa 以下である。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下であり、AST と血小板の比（APRI）が1以下

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝生検結果がフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。

5) 既承認の DAA（ボセプレビル、テラプレビル、シメプレビル又はソホスブビルのいずれか）と PR の併用投与による前治療を4週間以上受けた患者（ボセプレビルの場合は PR による4週間の導入治療期があるため、8週間の治療後に本基準を満たす）。既承認の DAA と PR による治療を受ける以前に、インターフェロンのみ又は PR による、DAA を併用しない治療を受けた患者も組入れ可能とする。

   C 型肝炎の治療歴（治療の種類及び期間）及び前治療の中止理由（治療非奏効、安全性又は管理上の理由）の記録があり、利用可能であること

   また、以下のうちのいずれかの基準を満たす患者を、前治療において治療非奏効の患者とする。

   - DAA と PR の3剤併用療法に無効（DAA + PR NONRESPONDER）：DAA と PR の併用によ

Confidential

る直近の治療において、治療期間中に HCV RNA 量が TND とならず、かつ治療終了時点に HCV RNA が検出された（ただし、以下に定義するブレークスルーに合致した場合を除く）。

- DAA と PR の3剤併用療法期間中のブレークスルー（DAA + PR BREAKTHROUGH）：DAA と PR の併用による直近の治療において、HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満になった後、DAA と PR の併用投与期間中に LLOQ 以上に増加した。
- DAA と PR の3剤併用療法後の PR による治療中のブレークスルー（PR TAIL BREAKTHROUGH）：DAA と PR の併用による直近の治療において、HCV RNA 量が一旦 LLOQ 未満になった後、DAA と PR の併用投与期間後の PR 投与期（Tail dosing period）に LLOQ 以上に増加した。
- DAA と PR の3剤併用療法に再燃（DAA + PR RELAPSER）：DAA と PR の併用による直近の治療において、投与終了時の HCV RNA 量は TND であったが、経過観察期に LLOQ 以上となった。

6) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始時の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間は、完全禁欲を維持するか、適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及びホルモン避妊薬（例：避妊用のピル、経皮パッチ、注射剤）である。

<u>評価基準</u>

【有効性】

1) 主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が15 IU/mL 未満｛検出かつ LLOQ 未満［Target detected but unquantifiable：TD（u）］又は検出せず（TND）｝と定義する。

2) 副次評価項目

(1) 前治療での DAA（ボセプレビル、テラプレビル、シメプレビル又はソホスブビル）別及び DAA のクラス別の SVR_{12}率

(2) リバビリン併用下でのグラゾプレビル及びエルバスビルに対する RAVs の発現

(3) SVR_4率及び SVR_{24}率：SVR_4及び SVR_{24}｛投与終了後4週又は24週時点に HCV RNA 量が15 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］｝を達成した患者の割合

(4) HCV RNA 量が TND に達するまでの期間

(5) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び経過観察期4週時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が LLOQ 未満に達した患者の割合

3) 探索的評価項目

(1) 前治療で治療非奏効の基準を満たした患者の SVR_{12}率

(2) 前治療で治療非奏効の基準を満たし、本試験のベースライン時点に RAVs が認められ

Confidential

た患者の SVR_{12}率

(3) 前治療での治療非奏効分類別の SVR_{12}率

【薬物動態の評価項目】

$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$及び C_{trough}：投与後2、4時間及び投与直前のグラゾプレビルとエルバスビルの血漿中濃度（$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$及び C_{trough}）、投与直前のリバビリンの血漿中濃度（C_{trough}）

【安全性】

1) 注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）として報告された臨床検査値の増加
   (1) トランスアミナーゼの増加
2) 有害事象の分類：
   (1) 有害事象
   (2) 副作用
   (3) 重篤な有害事象
   (4) 重篤な副作用
   (5) 治験薬の投与中止に至った有害事象

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、SVR_{12}率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価することとした。HCV RNA 量は、LLOQ が15 IU/mL、検出下限が9.3 IU/mL（血漿中）の Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 （High Pure System）を用いて測定した。経過観察期12週時点で、欠測値に対して Observed Failure（OF）法†を用いて Per protocol（PP）集団の解析を実施した。治験薬を1回以上投与された全例から成る Full analysis set（FAS）を対象として補足的な解析を実施した。

有効性の副次目的は、SVR_{12}率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を、前治療での DAA 別及び DAA のクラス別に評価することとした。経過観察期12週時点で、欠測値に対して OF 法†を用いて PP 集団の解析を実施した。さらに SVR_{24}率を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の有効性を評価した。HCV RNA 量の測定法、欠測値の取扱い及び解析対象集団は、主要目的と同じとした。

† 効果不十分のために中止した患者又は経過観察期の HCV RNA 量が LLOQ 以上となって中止した患者は、それ以降は治療非奏効例として扱い、それ以外の理由で HCV RNA 値が欠測した場合は、その時点のデータを解析から除外した。

Confidential

【薬剤耐性変異の解析】

有効性の副次目的として、ベースライン時点の RAVs がグラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと併用投与した際の SVR_{12}率に与える影響とリバビリン併用下でのグラゾプレビルとエルバスビルに対する RAVs の発現を評価した。

耐性解析集団（Resistance analysis population：RAP）として、SVR_{12}を達成した又は治療非奏効の基準を満たした FAS の全例を対象とした。RAP には治療非奏効以外の理由によって試験を中止した患者は含めなかった。ただし、この試験では、治療非奏効以外の理由によって試験を中止した患者はいなかったため、RAP は FAS と同一であった。

ベースライン時点の RAVs の解析はすべての患者で行い、投与開始後の RAVs の解析は治療非奏効の患者のみで行った。

HCV 遺伝子配列データを得るために、本試験に参加したすべての患者からベースライン時点の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からは、治療非奏効の確認時及び経過観察期の来院時にも検体を採取した。測定上の限界のため、血漿中ウイルス量が10^3 IU/mL を超える検体のみの HCV 遺伝子配列を測定した。

【薬物動態解析】

薬物動態解析は治験実施計画書に従って実施された。

【安全性】

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を推定した。

- ECI として報告されたトランスアミナーゼ増加の有害事象

ECI として報告されるトランスアミナーゼ増加とは、投与開始から投与終了後14日目までの以下の事象である。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍を超え、かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

All subject as treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。治験薬を1回以上投与されたすべての患者を ASaT と定義した。

Confidential

2.7.6.3.9.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.9-2]に示す。

表 2.7.6.3.9-2　患者の内訳（MK-5172-048 試験）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例		18
割付症例	79	79
試験に割り付けられた患者の内訳		
割付症例	79 (100.0)	79 (100.0)
完了例†	78 (98.7)	78 (98.7)
中止例‡	1 (1.3)	1 (1.3)
同意撤回	1 (1.3)	1 (1.3)
治験薬の投与に関する患者の内訳		
開始例	79 (100.0)	79 (100.0)
完了例§	78 (98.7)	78 (98.7)
中止例‖	1 (1.3)	1 (1.3)
有害事象	1 (1.3)	1 (1.3)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
†24週間の経過観察期を完了した患者
‡24週間の経過観察期を完了するまでに中止した患者
§治験薬の投与を完了した患者
‖治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.9-3]に示す。

ソホスブビルと PR の3剤併用による前治療を受けた患者の組入れはなかった。また、試験デザインでは、代償性肝硬変患者の割合を患者全体の40%以内としたが、実際は43.0%となった。

Confidential

表 2.7.6.3.9-3　　患者背景（FAS）（MK-5172-048 試験）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	79	
性別		
男性	46	(58.2)
女性	33	(41.8)
年齢（歳）		
患者数	79	
平均値	54.4	
標準偏差	9.6	
範囲（最小値 to 最大値）	23 to 75	
人種		
黒人／アフリカ系米国人	2	(2.5)
白人	77	(97.5)
民族		
ヒスパニック系／ラテン系	12	(15.2)
非ヒスパニック／ラテン系	62	(78.5)
未報告	1	(1.3)
不明	4	(5.1)
IL28B Genotype		
CC	2	(2.5)
非 CC	77	(97.5)
HCV Genotype		
1a	30	(38.0)
1b	49	(62.0)
前治療での DAA		
ボセプレビル	28	(35.4)
テラプレビル	43	(54.4)
シメプレビル	8	(10.1)
前治療での治療非奏効の分類		
DAA + PR RELAPSER	26	(32.9)
DAA + PR NONRESPONDER	16	(20.3)
DAA + PR BREAKTHROUGH	8	(10.1)
PR TAIL BREAKTHROUGH	16	(20.3)
NA†	13	(16.5)
ベースライン時 HCV RNA（IU/mL）		
患者数	79	
平均値	1706111.82	
標準偏差	1541514.21	
範囲（最小値 to 最大値）	65541.0 to 7260509.0	
肝線維化ステージ		
Metavir F0 to F2	37	(46.8)
Metavir F3	8	(10.1)
Metavir F4	34	(43.0)

†治療非奏効以外の理由により DAA による前治療を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 10-4

Confidential

2.7.6.3.9.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

DAA と PR 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、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと12週間併用投与した後の SVR_{12}率（95%信頼区間）は、PP 集団で97.1%（90.1, 99.7）であった[表 2.7.6.3.9-4]。補足的な解析の FAS では、SVR_{12}率（95%信頼区間）は96.2%（89.3, 99.2）であった（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-2）。

経過観察期4週時点に再燃した1例は、ボセプレビル、テラプレビル、シメプレビル又はソホスブビル以外の DAA による前治療を受けていたことから、PP 集団には含めなかった。

表 2.7.6.3.9-4　DAA と PR 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 SVR_{12} 率（PP）（MK-5172-048 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	70	68 (97.1)	(90.1, 99.7)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{12}を達成した患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-1

副次評価項目（有効性）

前治療で投与されたプロテアーゼ阻害剤（ボセプレビル、テラプレビル又はシメプレビル）の種類にかかわらず、高い SVR_{12}率が認められた。前治療で RNA ポリメラーゼ阻害剤（ソホスブビル）を投与された患者の本試験への組入れはなかったため、DAA のクラス別の評価は行わなかった。

患者のベースライン時点の RAVs の有無、GT のサブタイプ、肝硬変の有無にかかわらず、高い SVR_{12}率が認められた（[表 2.7.6.3.9-5]、[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-5）。

Confidential

表 2.7.6.3.9-5　　DAA と PR 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 SVR_{12} 率の主な部分集団別解析（PP）（MK-5172-048 試験）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks		
	N	n (%)	95% Confidence Interval†
Prior DAA			
Boceprevir	25	24 (96.0)	(79.6, 99.9)
With Signature Baseline RAVs	9	8 (88.9)	(51.8, 99.7)
Without Signature Baseline RAVs	16	16 (100.0)	(79.4, 100.0)
Telaprevir	40	39 (97.5)	(86.8, 99.9)
With Signature Baseline RAVs	18	17 (94.4)	(72.7, 99.9)
Without Signature Baseline RAVs	22	22 (100.0)	(84.6, 100.0)
Simeprevir	5	5 (100.0)	(47.8, 100.0)
With Signature Baseline RAVs	4	4 (100.0)	(39.8, 100.0)
Without Signature Baseline RAVs	1	1 (100.0)	(2.5, 100.0)
Prior Mode of Failure			
Virologic Failure	60	58 (96.7)	(88.5, 99.6)
DAA + PR RELAPSER	23	22 (95.7)	(78.1, 99.9)
DAA + PR NONRESPONDER	16	16 (100.0)	(79.4, 100.0)
DAA + PR BREAKTHROUGH	7	7 (100.0)	(59.0, 100.0)
PR TAIL BREAKTHROUGH	14	13 (92.9)	(66.1, 99.8)
Other‡	10	10 (100.0)	(69.2, 100.0)
Signature RAVs at Baseline§			
Absence	39	39 (100.0)	(91.0, 100.0)
Presence	31	29 (93.5)	(78.6, 99.2)
Prior Virologic Failure	30	28 (93.3)	(77.9, 99.2)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=対応する HCV RNA 量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］
‡管理上の理由と安全性上の理由が含まれる。
§Signature NS3 RAVs：036A, 036G, 036L, 036M, 036I, 054A, 054C, 054G, 054S, 055A, 055I, 056H, 080K, 080R, 107I, 122A, 122G, 122R, 132V, 155*, 156S, 156T, 156V, 156F, 156G, 158I, 168*, 170A, 170F, 170T, 170V, 175L. Signature NS5A RAVs: 028T, 028V, 028A, 030E, 030H, 030R, 030G, 030K, 030L, 030D, 031M, 031V, 031F, 058D, 093C, 093H, 093N, 093S. 配列位置の後のアスタリスク（*）は、その位置で何らかの変異（すなわち、基準配列との差）が報告されていることを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-3

DAA と PR 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、グラゾプレビルとエルバスビルをリバビリンと12週間併用投与した後の SVR_{24}率（95%信頼区間）は、PP 集団で97.1%（90.1, 99.7）であった[表 2.7.6.3.9-6]。補足的な解析の FAS では、SVR_{24}率（95%信頼区間）は96.2%（89.3, 99.2）であった（[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Table 16-1）。

本試験で治療非奏効が認められた3例の患者は、すべて経過観察期12週までの再燃であり、経過観察期12週から24週までの間に治療非奏効となった患者はいなかった。そのため、SVR_{24}率はSVR_{12}率と同じ値となった。

Confidential

表 2.7.6.3.9-6　　DAA と PR 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 SVR_{24} 率（PP）（MK-5172-048 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	70	68 (97.1)	(90.1, 99.7)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{24}を達成した患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis

PP 集団で HCV RNA 量が TND に達するまでの平均期間は、31.2日であった（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-18）。

PP 集団で治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び経過観察期4週時点に TND に達した患者の割合は、14.9%、70.0%、100.0%及び98.6%であった。また、PP 集団で、治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び経過観察期4週時点に、HCV RNA 量が LLOQ（15 IU/mL）未満に達した患者の割合は、52.2%、90.0%、100.0%及び98.6%であった。したがって、PP 集団における SVR_4率は98.6%であった（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-19）。

<u>薬剤耐性変異の解析</u>

RAP のうち、ベースライン時点の非構造蛋白質（Nonstructural protein : NS）3/4A 領域の解析結果が得られた78例中34例（43.6%）が投与前に1つ以上の NS3/4A 領域の変異を有していた（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-7）。しかし、グラゾプレビルに対する感受性が5倍超低下する NS3/4A 領域の変異を示す患者は4例のみであった。ベースライン時点の NS3/4A 領域の変異の有無を問わず、高い SVR_{12}率及び SVR_{24}率が認められた。ベースライン時点で NS3/4A 領域の変異が検出されなかった患者では、SVR_{12}率及び SVR_{24}率は100%（44/44例）であったのに対し、ベースライン時点で NS3/4A 領域の変異が検出された患者では、SVR_{12}率及び SVR_{24}率は91.2%（31/34例）であった（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-8、[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis）。3例の治療非奏効患者のうちの2例は、ベースライン時点でエルバスビルに対する感受性が5倍超低下する変異も有していた。ベースライン時点の Q80K の存在と治療に対する患者の反応性との間に関連は認められなかった。ベースライン時点で Q80K を有する GT1a 患者の SVR_{12}率及び SVR_{24}率は90.9%（10/11例）で、ベースライン時点で Q80K を有さない GT1a 患者の SVR_{12}率及び SVR_{24}率は94.7%（18/19例）であった（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-9、[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis）。

RAP の79例のうち、8例（10.1%）が投与前に1つ以上の NS5A 領域の変異を有していた。この8例のうち5例が、投与前にエルバスビルに対する感受性が5倍超低下する変異を有していた（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-11）。ベースライン時点で NS5A 領域の変異が検出されなかった患者の SVR_{12}率及び SVR_{24}率は、98.6%（70/71例）であったのに対し、ベースライン時点で NS5A 領域の変異が検出された患者の SVR_{12}率及び SVR_{24}率は75.0%（6/8例）であった（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-12、[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis）。しかし、本試験では非奏効例

Confidential

が少なく、また、ベースライン時点でNS5A変異が検出された患者数も少なかったため、このデータに関する結論は限られたものである。ベースライン時点でNS5A領域の変異が検出され、治療非奏効であった2例の患者は、いずれもエルバスビルに対する感受性が5倍超低下する変異を有していた（[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 11-12）。

RAPの79例うち、治療非奏効が認められた患者は3例のみであり、この3例すべてでNS3/4A領域のA156TのRAVsが治療非奏効時点で新たに検出され、そのうちの2例では、その他のNS3/4A領域のRAVsも新たに検出された。また、3例中2例では、経過観察期24週までの耐性変異の解析結果が得られ、2例とも治療非奏効時点で新たに検出されたA156TのRAVsがその後の経過観察期の来院時には検出されなかった（[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis）。

治療非奏効が認められた3例とも、Q30H、Q30R及びY93Hを含むNS5A領域のRAVsが治療後に新たに検出された。3例中2例では、経過観察期24週までの耐性変異の解析結果が得られ、2例とも治療後に新たに検出されたNS5A領域のRAVsが経過観察期24週まで持続していた（[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis）。

2.7.6.3.9.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01]16.1.11.1章に示す。

2.7.6.3.9.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.9-7]、[表 2.7.6.3.9-8]及び[表 2.7.6.3.9-9]に示す。重篤な有害事象の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.9-1]及び[付録 2.7.6.3.9-2]に示す。

DAAとPRの3剤併用療法に対して治療非奏効又は不耐容のC型慢性肝炎患者（79例）を対象として、グラゾプレビル100 mg 1日1回とエルバスビル50 mg 1日1回をリバビリンと12週間併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

ECIの基準に合致するトランスアミナーゼの増加は認められなかった。

発現率が高かった有害事象（発現率が10%以上）は疲労、頭痛、無力症及び悪心であり、ほとんどの事象は治験責任医師等により因果関係ありと判断された。

有害事象及び臨床検査値異常の発現パターンは、総じてリバビリンの既知の副作用と一致していた。

本試験において死亡はなかった。その他の重篤な有害事象が、治療期に3例（喉頭扁平上皮癌、細菌性咽頭炎及び慢性閉塞性肺疾患）で認められた。いずれの事象も程度は重度であったが、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。細菌性咽頭炎は治療期中に回復し、喉頭扁平上皮癌と慢性閉塞性肺疾患は経過観察期中に回復した。また、重篤な有害事象が経過観察期に3例（虫垂炎、尿路感染及び鼠径ヘルニア）で認められた。虫垂炎の程度は重度、尿路感染の程度は中等度、鼠径ヘルニアの程度は重度であった。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なしと判断され、経過観察期中に回復した。[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01]では、

Confidential

1例で Grade 4の白血球数減少が報告されたが、訂正されたデータでは正常範囲であったため、結果としてこの試験では Grade 4の白血球数減少は報告されなかった（[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Table 16-18）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1例に認められた中程度の嚥下障害、脱水及び嘔吐で、嚥下障害は投与75日目、脱水と嘔吐は投与80日目に発現し、投与中止後の経過観察期中に回復した。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。

表 2.7.6.3.9-7　　有害事象の要約
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（MK-5172-048 試験）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	79	
有害事象あり	63	(79.7)
有害事象なし	16	(20.3)
副作用†	45	(57.0)
重篤な有害事象	4	(5.1)
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	1	(1.3)
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)

†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5.3.5.2.6: 5172P048V01] Synopsis

表 2.7.6.3.9-8　　有害事象の要約
治療期及びすべての経過観察期（MK-5172-048 試験）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	79	
有害事象あり	63	(79.7)
有害事象なし	16	(20.3)
副作用†	45	(57.0)
重篤な有害事象	6	(7.6)
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	1	(1.3)
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)

†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5.3.5.2.7: 5172P048V02] Synopsis

Confidential

表 2.7.6.3.9-9　有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（MK-5172-048 試験）

	GZR 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	79	
有害事象あり	63	(79.7)
有害事象なし	16	(20.3)
胃腸障害	25	(31.6)
悪心	9	(11.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態	35	(44.3)
無力症	12	(15.2)
疲労	22	(27.8)
感染症及び寄生虫症	12	(15.2)
筋骨格系及び結合組織障害	9	(11.4)
神経系障害	17	(21.5)
頭痛	15	(19.0)
精神障害	11	(13.9)
皮膚及び皮下組織障害	12	(15.2)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は1回のみカウントした。
四捨五入後に、表題で規定した発現率を満たした器官別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA16.0

データソース：[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 12-5

2.7.6.3.9.6　結論

1) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg のリバビリンとの12週間併用投与は、HCV プロテアーゼ阻害剤と PR の3剤併用療法による前治療で効果がみられなかった、以下の患者を含む、GT1の C 型慢性肝炎患者に対して高い有効性を示した。
   - 前治療で治療非奏効が認められた患者
   - HCV GT1a 及び GT1b 患者
   - 代償性肝硬変又は非肝硬変の患者
   - 前治療のプロテアーゼ阻害剤に対する RAVs を有する患者
2) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg のリバビリンとの12週間併用投与後に SVR_{12} を達成できない患者はまれであった。本試験で SVR_{24}を達成できなかった患者は、いずれも投与終了後の再燃で、経過観察期12週までに起こった。
3) グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg のリバビリンとの12週間併用投与の忍容性は、概して良好であった。本試験における安全性所見は、総じてリバビリンの安全性プロファイルと一致していた。

Confidential

2.7.6.3.9.7　付録

付録 2.7.6.3.9-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-048 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg + 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	Y	N	None	Resolved	GZR EBR ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 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	Y	N	None	Resolved	GZR EBR ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 1200.00 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	Y	N	N/A	Resolved	GZR EBR ribavirin	100.00 milligram 50.00 milligram 800.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.9-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-048 試験）（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 100 mg + EBR 50 mg + RBV for 12 Weeks											
Trial Number=5172-048, Site Number=0024, Subject ID=480047, Gender=M, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84											
480047	Follow-Up	220	Inguinal hernia	2 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	4 months 14 days since last dose	
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	Y	N	N/A	Resolved	20 days since last dose	
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	Y	N	N/A	Resolved	5 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.7: 5172P048V02] Table 16-14

Confidential

付録 2.7.6.3.9-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-048 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR 100 mg + 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	75	Dysphagia	1.31 Months	Moderate	N	N	Resolved	GZR	100.00 milligram
									EBR	50.00 milligram
									ribavirin	1200.00 milligram
		80	Dehydration	2 Days	Moderate	N	N	Resolved	GZR	100.00 milligram
									EBR	50.00 milligram
									ribavirin	600.00 milligram
		80	Vomiting	1.43 Weeks	Moderate	N	N	Resolved	GZR	100.00 milligram
									EBR	50.00 milligram
									ribavirin	600.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.6: 5172P048V01] Table 12-8

Confidential

2.7.6.3.10　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第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-5172-059試験）［参考資料］

本試験では、3つのパート（パート A～C）が計画されたが、最初のパート A で試験が完了したため、本項では、パート A のデータを示す。

治験総括報告書[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01]及び[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.10.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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有効性及び安全性を検討する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験／MK-5172-059

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（9）における多施設共同試験

公表文献

Jacobson IM, Poordad F, Firpi-Morell R, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1-infected patients with child-pugh class B cirrhosis (C-salt part A) [abstract]. J Hepatol. 2015;62:S193-S4. Abstract no. O008.

治験期間

2014年5月9日（最初の患者の最初の来院日）～2015年6月16日（最終患者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ/Ⅲ相

投与期間

グラゾプレビル（50 mg 又は100 mg）とエルバスビル（50 mg）を12週間併用投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、Child-Pugh 分類 B（CP-B）の肝硬変を伴う C 型慢性肝炎患者（CP-B 肝硬変患者）を対象に、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の有効性を評価する。

Confidential

主要仮説：CP-B 肝硬変患者にパート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の SVR_{12}率は60%を超える。

2) グラゾプレビル（50 mg 又は100 mg）とエルバスビル（50 mg）を併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) ベースライン（治験薬投与開始時）から経過観察期12週時点の Model for end-stage liver disease（MELD）スコア改善の平均値を指標として、CP-B 肝硬変患者を対象に、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の有効性を評価する。

副次仮説：パート C で用いる用量のグラゾプレビルを投与され、SVR_{12}を達成した CP-B 肝硬変患者の経過観察12週時点の MELD スコアは、ベースライン（治験薬投与開始）時の MELD スコアよりも低い。

2) 以下の項目を達成した患者の割合を指標として、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の有効性を評価する。
   (1) 投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_4）
   (2) 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{24}）

3) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が15 IU/mL（Lower limit of quantification：LLOQ）未満｛検出かつ定量下限未満［Target detected but unquantifiable：TD（u）］又は検出せず（TND）｝に達した患者の割合を指標として、CP-B 肝硬変患者に、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

1) ベースライン（治験薬投与開始時）から投与終了時点及び経過観察期24週時点までの MELD スコア改善の平均値を指標として、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の有効性を評価する。
2) スクリーニングから投与終了時点、経過観察期12週時点及び経過観察期24週時点までの Child-Pugh（CP）分類のスコア改善量を指標として、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の有効性を評価する。
3) グラゾプレビルとエルバスビルの血漿中薬物動態を評価する。
4) 肝機能が改善した CP-B 肝硬変患者の割合を指標として、グラゾプレビルとエルバスビルを併用投与した際の有効性を評価する。なお、肝機能が改善した患者の割合は、開放時と閉塞

Confidential

時の肝静脈圧較差がベースライン（治験薬投与開始時）と比べ、経過観察期24週時点に減少した患者（門脈高血圧症が改善した患者）の割合と定義する。

5) グラゾプレビルとエルバスビルの併用療法に対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現をポピュレションシークエンス及びディープシークエンスで評価する。

6) 遺伝的多型（IL28B 遺伝子多型）と治療に対する患者の反応との関係性を調査する。

7) グラゾプレビル及びエルバスビルの投与中及び投与後の CP-B 肝硬変患者での健康関連 QOL について、ベースラインからの変化を記述する（Part C のみ）。

8) グラゾプレビル及びエルバスビルの投与開始から1週間の HCV RNA 量減少について、早期の動態を評価する。

試験デザイン

本試験は、18歳以上で治験薬投与前の HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上で、CP 分類のスコアが7～9（CP-B）の肝硬変を伴う C 型慢性肝炎患者を対象とした、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の併用投与の非ランダム化、ヒストリカルコントロール、多施設共同、非盲検、第Ⅱ/Ⅲ相試験である。

本試験は3つのパート（パート A、パート B 及びパート C）に分けて実施することとした。

パート A：

Arm 1では、genotype（GT）1の CP-B 肝硬変患者30例を対象として、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与した。

Arm 2では、GT1の非肝硬変患者10例を対象として、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与した。なお、この投与群（Arm 2）は、非肝硬変患者でのグラゾプレビル及びエルバスビルの血漿中薬物動態（PK）のデータを収集する目的で設定された。

パート A の Arm 1の CP-B 肝硬変患者に対して、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の1日1回、12週間併用投与が良好な忍容性と十分な有効性を示した場合、パート C（第Ⅲ相）に移行し、GT1、GT4又は GT6の CP-B 肝硬変患者100例を対象に、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を1日1回併用投与することとした（Arm 4）。一方、パート A で、良好な忍容性を示すが十分な有効性を示さない場合、パート B に移行し、GT1の CP-B 肝硬変患者30例を対象に、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与することとした（Arm 3）。パート B でグラゾプレビル100 mg の安全性及び有効性が認められれば、パート C に移行し、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の1日1回、12週間併用投与を行うこととした（Arm 4）。

すべてのパートで、投与終了後24週間の経過観察を設定した。

本試験は GCP に従って行われた。

グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の1日1回、12週間併用投与したパート A は、良好な忍容性及び十分な有効性を示した。この結果から治験実施計画書に基づき、パート C（第Ⅲ相）に移行し、CP-B 肝硬変患者100例を対象に、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を1日1回併用投与する予定であった。しかし、治験実施計画書作成後、開発プログラムが、グラゾプレ

Confidential

ビル100 mg 及びエルバスビル50 mg の固定用量とすることに変更されたことから、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を併用投与するパート C に移行しないことが決定された。したがって、パート A が完了した時点で本試験を終了し、パート B 及びパート C の患者は組み入れなかった。本治験総括報告書では、経過観察12週時点及び24週時点までの有効性を含んだ最終の有効性及び安全性の結果を示す。

試験デザインを[図 2.7.6.3.10-1]に示す。

図 2.7.6.3.10-1　　試験デザイン（MK-5172-059 試験）

用法・用量／ロット番号

パート A～C 内に、下記の投与群（Arm）を設定した。

【パート A】

Arm 1：

GT1の CP-B 肝硬変患者を対象にグラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与した（実際の投与例数は30例であった）。

Arm 2：

Confidential

GT1の非肝硬変患者を対象にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与した（実際の投与例数は10例であった）。

【パート B】

Arm 3：

CP-B 肝硬変患者を対象にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与する（パート B に移行しなかったため、実際の投与はなかった）。

【パート C】

Arm 4：

CP-B 肝硬変患者を対象にグラゾプレビル50 mg 又は100 mg とエルバスビル50 mg を1日1回、12週間併用投与する（パート C に移行しなかったため、実際の投与はなかった）。

パート A の治験薬の内容を[表 2.7.6.3.10-1]に示す。

表 2.7.6.3.10-1　治験薬の内容（MK-5172-059 試験）

治験薬	ロット番号
FCT MK-8742 ([redacted]) 50 mg (HPMC SDD [redacted], Oval, [redacted])	[redacted]
OCT MK-5172 ([redacted]) 100 mg (PMF)	[redacted]
OCT MK-5172 ([redacted]) 25 mg ([redacted])	[redacted]

FCT（フィルムコーティング錠）、OCT（経口錠）
データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 1

<u>診断／選択基準</u>

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の患者
3) GT1の C 型慢性肝炎患者（パート C の患者は GT4又は GT6も可とする）（GT が未確定又は混合型ではない）
   - スクリーニングの少なくとも6ヵ月前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は HCV GT が検出された患者
   - スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染に一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者
4) スクリーニング時に、Child-Pugh 分類でスコアが7～9であり（中等度の肝機能不全）、肝硬変を示す所見を有し、その後36週間以内に肝移植を受ける見込みがない患者（パート A の Arm 1、パート B の Arm 3、パート C の Arm 4の患者）

Confidential

肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検が肝硬変（F4）を示す。
- 治験薬投与開始時以前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超え、肝硬変を示す。
- スクリーニング中に行われた FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（APRI）が2を超える。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限（ULN）×100÷（血小板数÷100）（APRI 計算は中央検査室が実施）

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝生検結果はフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。

5)　以下を満たす肝硬変を示す所見がない患者（パート A の Arm 2の患者）

- 治験薬投与開始時以前の24ヵ月以内に行われた肝生検で肝硬変を認めない。
- 治験薬投与開始時以前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンで9.5 kPa 以下
- スクリーニング中の FibroSure® (Fibrotest®)でスコアが0.48以下かつ APRI が1以下

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝生検の結果はフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。

6)　妊娠する可能性のある女性患者は治験薬の投与開始の2週間以上前から及び最終投与後少なくとも6ヵ月間、（1）異性間性行為について禁欲を行うか（2）異性間性行為の間2種類の適切な避妊方法を用いる（又はパートナーに用いてもらう）ことに同意しなければならない。適切な避妊方法とは、子宮内避妊器具、男性パートナーの精管切除術、殺精子剤付きペッサリー、避妊用スポンジ、女性用コンドーム又はホルモン避妊薬（経口避妊用ピル、避妊用経皮パッチ又は避妊用皮下注射）から選択することとした。

<u>評価基準</u>

【有効性】

1)　主要評価項目

(1)　SVR_{12}率：　パート C で用いる用量のグラゾプレビルの投与を受け、投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_{12}）を達成した CP-B 肝硬変患者の割合。なお、HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が15 IU/mL 未満（LLOQ）｛検出かつ定量下限未満［Target detected but unquantifiable : TD（u)］又は検出せず（Target not detected : TND)｝と定義する。

2)　副次評価項目

(1)　MELD スコア改善の平均値：ベースライン（治験薬投与開始時）から経過観察期12週時点の MELD スコア改善の平均値

(2)　SVR_4、SVR_{24}率：パート C で用いる用量のグラゾプレビルの投与を受け、SVR_4及びSVR_{24}を達成した CP-B 肝硬変患者の割合

Confidential

3)　探索的評価項目

(1)　治験薬投与開始時及び投与終了時の MELD スコア:パート C で用いる用量のグラゾプレビルの投与を受けた患者での、ベースライン（治験薬投与開始時）から投与終了時点及び経過観察期24週時点までの MELD スコア改善の平均値

(2)　治験薬投与開始時及び投与終了時の CP 分類スコア：パート C で用いる用量のグラゾプレビルの投与を受けた患者での、スクリーニングから投与終了時点、経過観察期12週時点及び経過観察期24週時点までの CP 分類スコア改善の平均値

【薬物動態の評価項目】

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$、$C_{4\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{trough}：インテンシブ PK コホートの患者では、薬物動態の評価項目は $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、$C_{2\ hr}$、$C_{4\ hr}$、$C_{24\ hr}$、C_{trough} とする。

【安全性】

1)　注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）

(1)　ECI として報告された臨床検査値の増加［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、AST、ビリルビン、国際標準比（INR）又はアルカリホスファターゼ（ALP）］

2)　有害事象の分類

(1)　有害事象

(2)　副作用

(3)　重篤な有害事象

(4)　重篤な副作用

(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

<u>統計計画及び解析</u>

HCV RNA 量は、定量下限が 15 IU/mL、検出下限が 15 IU/mL の Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test, v2.0を用いて測定した。統計解析計画書は、治験総括報告書[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] 16.1.9章に示す。

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の CP-B 肝硬変患者での SVR_{12}率を評価することである。また、主要仮説として、CP-B 肝硬変患者にパート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の SVR_{12}率は60%を超えることを設定した。しかし、パート A で組み入れた30例の CP-B 肝硬変患者で試験を終了したため、この仮説は検証しなかった。

副次目的は、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の CP-B 肝硬変患者での SVR_4率及び SVR_{24}率を評価することである。

Confidential

主要目的及び副次目的の解析対象集団は、割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から成る Full analysis set（FAS）として、欠測値に対して Missing=Failure (M=F)法[†]を用いて、経過観察期12週時点の解析を実施した。また、Per protocol（PP）集団を用いて補足的な解析を実施した。PP 集団は FAS の部分集団である。PP 集団は、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した。

探索的目的は、パート C で用いる用量のグラゾプレビルをエルバスビルと併用投与した際の、ベースライン（治験薬投与開始時）から投与終了時点及び経過観察期24週時点までの MELD スコア改善の平均値及びスクリーニングから投与終了時点、経過観察期12週時点及び経過観察期24週時点までの CP 分類スコア改善の平均値を評価することである。探索的目的の解析対象集団は、FAS であり、欠測値に対して M=F 法を用いて、投与終了時点、経過観察期12週時点及び経過観察24週時点の解析を実施した。

[†]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、定量下限未満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。

【薬物動態解析】

血漿中のグラゾプレビル及びエルバスビルの濃度は、バリデートした LC-MS/MS 法で測定した。グラゾプレビルの定量下限は1.0 ng/mL（1.30 nM）であり、分析範囲は1.0～1000 ng/mL（1.30～1300 nM）であった。エルバスビルの定量下限は0.25 ng/mL（0.283 nM）であり、分析範囲は0.25～500 ng/mL（0.283～567 nM）であった。分析方法及び血漿中のグラゾプレビル及びエルバスビルの濃度の一覧は、治験総括報告書[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01]に添付した薬物濃度測定報告書（Bioanalytical report）（16.1.11.1章）に示す。

薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析で算出し、自然対数変換値を用いて線形固定効果モデルにより要約統計量を算出した。インテンシブ PK コホートの患者では、治療期4週時点の $AUC_{0\text{-}24hr}$、C_{max}、$C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$ 及び C_{trough}（$C_{24\,hr}$）を報告する。

グラゾプレビル及びエルバスビルの $C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$、及び C_{trough} は投与7日目からサンプル採取終了時までに収集したすべてのサンプルに基づき、患者ごとに各パラメータの平均値を算出し、各患者の個別値とした。次に、この個別値を用いて各投与群の患者全体での要約統計量を計算した。さらに、グラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg の併用投与を受けた非肝硬変患者に対するグラゾプレビル50 mg とエルバスビル 50 mg の併用投与を受けた CP-B 肝硬変患者の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比及び90%信頼区間を、線形固定効果モデルより計算した。

割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（FAS）を対象に、薬物動態の解析を実施した。

【薬剤耐性変異の解析】

すべての患者について、ベースライン時点の RAVs を同定した。また、治療非奏効時点及び経

Confidential

過観察期にも RAVs を同定した。10^3 IU/mL を超えるウイルスを検出し、治療非奏効の基準に合致したすべての患者の RAVs を評価した。

【安全性】

本試験のパート A に組み入れられた CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者で、治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を推定する。

- 注目すべき事象（ECI）として報告された臨床検査値増加の有害事象

ECI として報告された臨床検査値増加の有害事象は、投与開始から投与後14日目までに発現した以下の事象と定義した。

- ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- 総ビリルビンがベースライン時点の2倍超かつ総ビリルビン量が3.0 mg/dL を超え、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
- INR がベースライン時点の2倍を超え、かつ INR が2.3を超え、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
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

治験薬投与期間及び経過観察期間中に発現した以下の有害事象の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

All subjects as treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。割付けされ、本試験パート A で治験薬を1回以上投与されたすべての患者を ASaT と定義した。

Confidential

2.7.6.3.10.2　患者の内訳及び患者背景

本試験のパート A の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.10-2]に示す。

表 2.7.6.3.10-2　患者の内訳（MK-5172-059 試験）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落症例					32	
割付症例	30		10		40	
試験に割り付けられた患者の内訳						
完了例†	29	(96.7)	10	(100.0)	39	(97.5)
中止例‡	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(2.5)
死亡	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(2.5)
治験薬の投与に関する患者の内訳						
完了例§	30	(100.0)	10	(100.0)	40	(100.0)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回及び「治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
†24週間の経過観察期まで完了した患者
‡24週間の経過観察期間中に中止した患者
§各治験薬の投与を完了した患者

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 3

本試験パート A の FAS での人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性を[表 2.7.6.3.10-3]に示す。CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に分けて提示する。

Confidential

表 2.7.6.3.10-3　患者背景（FAS）（MK-5172-059 試験）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		10		40	
性別						
男性	17	(56.7)	5	(50.0)	22	(55.0)
女性	13	(43.3)	5	(50.0)	18	(45.0)
年齢（歳）						
36 to 50	4	(13.3)	0	(0.0)	4	(10.0)
51 to 64	22	(73.3)	8	(80.0)	30	(75.0)
>=65	4	(13.3)	2	(20.0)	6	(15.0)
平均値	58.3		60.4		58.8	
標準偏差	7.0		5.3		6.6	
中央値	59.0		60.5		59.0	
範囲	38 to 71		52 to 70		38 to 71	
人種						
黒人又はアフリカ系米国人	1	(3.3)	1	(10.0)	2	(5.0)
白人	29	(96.7)	9	(90.0)	38	(95.0)
民族						
ヒスパニック系又はラテン系	9	(30.0)	0	(0.0)	9	(22.5)
非ヒスパニック系又はラテン系	21	(70.0)	10	(100.0)	31	(77.5)
IL28B Genotype						
CC	5	(16.7)	2	(20.0)	7	(17.5)
Non-CC	25	(83.3)	8	(80.0)	33	(82.5)
ベースライン時 HCV RNA						
<=800,000 IU/mL	12	(40.0)	4	(40.0)	16	(40.0)
>800,000 IU/mL	18	(60.0)	6	(60.0)	24	(60.0)
<=2,000,000 IU/mL	23	(76.7)	7	(70.0)	30	(75.0)
>2,000,000 IU/mL	7	(23.3)	3	(30.0)	10	(25.0)
ベースライン時 HCV RNA (log10 IU/mL)						
患者数	30		10		40	
平均値	5.8		6.1		5.9	
標準偏差	0.8		0.4		0.7	
中央値	6.1		6.0		6.0	
範囲	3 to 7		6 to 7		3 to 7	
ベースライン時アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (IU/L)						
患者数	30		10		40	

Confidential

表 2.7.6.3.10-3　患者背景（FAS）（MK-5172-059 試験）（続き）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (IU/L)						
平均値	71.5		72.0		71.6	
標準偏差	43.7		47.7		44.1	
中央値	54.0		55.0		55.0	
範囲	30 to 179		31 to 190		30 to 190	
ベースライン時アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (IU/L)						
患者数	30		10		40	
平均値	102.0		52.5		89.6	
標準偏差	56.5		26.7		54.9	
中央値	85.0		43.0		67.5	
範囲	40 to 245		28 to 115		28 to 245	
ベースライン時ビリルビン (mg/dL)						
患者数	30		10		40	
平均値	1.3		0.4		1.1	
標準偏差	0.6		0.2		0.6	
中央値	1.4		0.4		1.2	
範囲	0 to 3		0 to 1		0 to 3	
ベースライン時血小板数 (10^3/microL)						
患者数	30		10		40	
平均値	83.4		217.2		116.9	
標準偏差	39.1		53.6		72.4	
中央値	71.5		220.0		80.5	
範囲	36 to 175		137 to 309		36 to 309	
ベースライン時 BMI (kg/m^2)						
<30 kg/m[2]	20	(66.7)	7	(70.0)	27	(67.5)
>=30 kg/m[2]	10	(33.3)	3	(30.0)	13	(32.5)
患者数	30		10		40	
平均値	28.6		27.9		28.4	
標準偏差	5.4		6.5		5.6	
中央値	28.3		26.5		26.7	
範囲	18 to 42		21 to 40		18 to 42	
HCV Genotype						
1a	27	(90.0)	6	(60.0)	33	(82.5)
1b	3	(10.0)	4	(40.0)	7	(17.5)
前治療						
未治療例	19	(63.3)	6	(60.0)	25	(62.5)

Confidential

表 2.7.6.3.10-3　患者背景（FAS）（MK-5172-059 試験）（続き）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
前治療						
無反応例	6	(20.0)	2	(20.0)	8	(20.0)
部分反応例	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
再燃例	5	(16.7)	1	(10.0)	6	(15.0)
MELD スコア						
6	5	(16.7)	8	(80.0)	13	(32.5)
7	2	(6.7)	1	(10.0)	3	(7.5)
8	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(2.5)
9	4	(13.3)	1	(10.0)	5	(12.5)
10	4	(13.3)	0	(0.0)	4	(10.0)
11	5	(16.7)	0	(0.0)	5	(12.5)
12	4	(13.3)	0	(0.0)	4	(10.0)
13	4	(13.3)	0	(0.0)	4	(10.0)
14	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(2.5)
Child-Pugh スコア						
5	0	(0.0)	7	(70.0)	7	(17.5)
7	21	(70.0)	0	(0.0)	21	(52.5)
8	7	(23.3)	0	(0.0)	7	(17.5)
9	2	(6.7)	0	(0.0)	2	(5.0)
Missing	0	(0.0)	3	(30.0)	3	(7.5)

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 2

2.7.6.3.10.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

FAS の SVR_{12}率を[表 2.7.6.3.10-4]に示す。

パート A の CP-B 肝硬変患者にはグラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg が1日1回12週間併用投与された。FAS に含まれた30例のうち、27例が SVR_{12}を達成した［SVR_{12}率90.0%、95%信頼区間（73.5, 97.9）］。SVR_{12}を達成しなかった3例のうち2例が再燃、1例が治療非奏効以外の理由の試験中止であった。再燃の2例のうち、1例は GT1a 患者で経過観察4週時点に再燃し、別の1例は GT1a 患者で経過観察8週時点に再燃した。試験中止の1例は、投与終了時点で TND に達していたものの、その後、経過観察期4週時点で死亡（肝不全）した（[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02]16.2.7.2 章、割付番号609001）。

PP 集団の SVR_{12}率を[表 2.7.6.3.10-5]に示す。

PP 集団には、経過観察期4週時点で死亡により試験を中止した1例を除く29例が含まれ、このうち27例が SVR_{12}を達成した［SVR_{12}率93.1%、95%信頼区間　（77.2, 99.2）］。

主要評価項目ではないが、グラゾプレビル及びエルバスビルの PK のデータを収集する目的で

Confidential

設定された非肝硬変患者での SVR_{12}率を[表 2.7.6.3.10-4]及び[表 2.7.6.3.10-5]に示す。

パートAの非肝硬変患者にはグラゾプレビル100 mgとエルバスビル50 mgが1日1回12週間併用投与された。FASに含まれた10例全例が SVR_{12}を達成した［SVR_{12}率 100.0%、95%信頼区間（69.2, 100.0）］。

PP集団から除外された非肝硬変患者はなく、PP集団とFASは同じ集団であった。

また、経過観察24週時点で、新たな治療非奏効の患者は観察されなかった。

表 2.7.6.3.10-4　SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-059試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	30	27 (90.0)	(73.5, 97.9)
Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	10	10 (100.0)	(69.2, 100.0)

†Clopper-Pearson法に基づいて算出
N＝ 解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{12}を達成した患者数とその割合［(n/N)× 100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 5

表 2.7.6.3.10-5　SVR_{12}率（PP）（MK-5172-059試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	29	27 (93.1)	(77.2, 99.2)
Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	10	10 (100.0)	(69.2, 100.0)

†Clopper-Pearson法に基づいて算出
N＝ 解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{12}を達成した患者数とその割合［(n/N)× 100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 16-5

副次評価項目（SVR_4、SVR_{24}率）

FASのSVR_4率を[表 2.7.6.3.10-6]に示す。

CP-B肝硬変患者30例のうち28例がSVR_4を達成した［SVR_4率：93.3%、95%信頼区間（77.9, 99.2）］。SVR_4を達成しなかった2例のうち、GT1a の1例は経過観察期4週時点で再燃となり、1例は投与終了時点でTNDを達成した後、経過観察期4週時点で死亡した。

補足的解析のPP集団のSVR_4率を[表 2.7.6.3.10-7]に示す。

PP集団では、死亡した1例をPP集団から除外した。PP集団のCP-B肝硬変患者29例のうち28例がSVR_4を達成した［SVR_4率：96.6%、95%信頼区間（82.2, 99.9）］。SVR_4を達成しなかった1例は経過観察期4週時点の再燃例で、経過観察期4週時点での治療非奏効の割合は3.4%（29例中1例）となった。

FASのSVR_{24}率を[表 2.7.6.3.10-8]に示す。

CP-B 肝硬変患者30例のうち27例が SVR_{24}を達成した［SVR_{24}率：90.0%、95%信頼区間（73.5,

Confidential

97.9)]。これは主要評価項目の SVR_{12}率と同じ結果であった。

副次評価項目ではないが、グラゾプレビル及びエルバスビルの PK のデータを収集する目的で設定された非肝硬変患者での SVR_{24}率を[表 2.7.6.3.10-8]に示す。

FAS の非肝硬変患者10例全例が SVR_{24}を達成した[SVR_{24}率100.0%、95%信頼区間(69.2, 100.0)]。

表 2.7.6.3.10-6　SVR_4 率（FAS）（MK-5172-059 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	30	28 (93.3)	(77.9, 99.2)
Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	10	10 (100.0)	(69.2, 100.0)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N = 解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_4を達成した患者数とその割合［(n/N)× 100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 16-8

表 2.7.6.3.10-7　SVR_4 率（PP）（MK-5172-059 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	29	28 (96.6)	(82.2, 99.9)
Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	10	10 (100.0)	(69.2, 100.0)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N = 解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_4を達成した患者数とその割合［(n/N)× 100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 16-9

表 2.7.6.3.10-8　SVR_{24} 率（FAS）（MK-5172-059 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	30	27 (90.0)	(73.5, 97.9)
Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	10	10 (100.0)	(69.2, 100.0)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N = 解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{24}を達成した患者数とその割合［(n/N)× 100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 16-6

探索的評価項目（MELD スコア、Child-Pugh 分類スコア）

FAS における、CP-B 肝硬変患者の MELD スコアの平均変化量を[表 2.7.6.3.10-9]に示す。グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与したパート A の CP-B 肝硬変患者では、MELD スコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、投与終了時点-0.67（1.35）、経過観察期12週時点-0.38（1.74)及び経過観察24週時点-0.34（1.35）であり、範囲（最小値、最大値）はそれぞれ、(-4.0、1.0)、(-3.0、6.0）及び（-4.0、13.0）であった。

Confidential

表 2.7.6.3.10-9　CP-B 肝硬変患者における投与終了時点及び経過観察期での
ベースラインからの MELD スコアの平均変化量（FAS）（MK-5172-059 試験）

Visit Time Point	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	30	9.90 (2.48)	9.23 (2.21)	-0.67 (1.35)	-0.50	-4.0 to 1.0
FW12	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	29	9.86 (2.52)	9.48 (2.64)	-0.38 (1.74)	0.00	-3.0 to 6.0
FW24	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	29	9.86 (2.52)	9.52 (3.48)	-0.34 (3.15)	-1.00	-4.0 to 13.0
N=Number of subjects with results at baseline and the analysis time point.							

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 6

FAS 解析における、CP-B 肝硬変患者の Child-Pugh 分類スコアの平均変化量を[表 2.7.6.3.10-10]に示す。

FAS では、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を1日1回12週間併用投与したパート A の CP-B 肝硬変患者では、Child-Pugh 分類スコアのベースラインから平均変化量（標準偏差）は、投与終了時点-0.40（0.77）、経過観察期12週時点-0.83（0.89）及び経過観察24週時点-0.76（1.18）であり、範囲（最小値、最大値）はそれぞれ、(-2.0、1.0)、(-3.0、1.0）及び（-3.0、2.0）であった。

表 2.7.6.3.10-10　CP-B 肝硬変患者における投与終了時点及び経過観察期での
ベースラインからの Child-Pugh 分類スコアの平均変化量（FAS）（MK-5172-059 試験）

Visit Time Point	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Visit Time Point Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Median	Range
TW12	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	30	7.37 (0.61)	6.97 (0.96)	-0.40 (0.77)	-0.50	-2.0 to 1.0
FW12	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	29	7.38 (0.62)	6.55 (1.12)	-0.83 (0.89)	-1.00	-3.0 to 1.0
FW24	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks	29	7.38 (0.62)	6.62 (1.42)	-0.76 (1.18)	-1.00	-3.0 to 2.0
N=Number of subjects with results at baseline and the analysis time point.							

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 7

Confidential

薬剤耐性変異の解析

非構造蛋白質（Nonstructural protein：NS）3領域の RAVs は、ベースライン時点で GT1a 患者の 65.6%（21/32例）に検出されたが、GT1b 患者では検出されなかった（0/7例）。RAVs が検出された GT1a 患者の SVR_{12}率は100.0%（21/21例）、RAVs が検出されなかった GT1a 患者の SVR_{12}率は 81.8%（9/11例）であった。RAVs が検出されなかった GT1b 患者の SVR_{12}率は100%（7/7例）であった。グラゾプレビルに対して5倍超の感受性低下を引き起こす NS3領域の RAVs が検出された患者はいなかった。

NS5A 領域の RAVs は、ベースライン時点で GT1a 患者の25%（8/32例）に検出されたが、GT1b 患者では14.3%（1/7例）に検出された。RAVs が検出された GT1a 患者の SVR_{12}率は87.5%（7/8例）、RAVs が検出されなかった GT1a 患者の SVR_{12}率は95.8%（23/24例）であった。RAVs が検出された GT1b 患者の SVR_{12}率は100%（1/1例）、RAVs が検出されなかった GT1b 患者の SVR_{12}率は100%（6/6例）であった。ベースライン時点でエルバスビルに対して5倍以下の感受性低下を引き起こす RAVs が検出された GT1a 患者の SVR_{12}率が100%（4/4例）であったのに対し、ベースライン時点で5倍を超える感受性低下を引き起こす RAVs が検出された GT1a 患者の SVR_{12}率は75%（3/4例）であった。ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出された GT1b 患者1例の感受性低下は5倍を超えていたが、SVR_{12}を達成した。

ベースライン時点で NS3及び NS5A 領域の RAVs の両方が検出された GT1患者は10.3%（4/39例）であり、SVR_{12}率は100.0%（4/4例）であった。

治療非奏効の基準に合致した患者は2例であった。いずれの患者もベースライン時点に NS3領域の RAVs は検出されなかった。ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs として、1例の患者で Q30R が検出された。治療非奏効時、2例のいずれの患者も NS3及び NS5A の RAVs の両方が検出された。治療非奏効時に検出された NS3領域の RAVs は、D168A 及び S122G であった。治療非奏効時に検出された NS5A 領域の RAVs は、M28T 及び Q30R（ベースライン時点にも検出）並びに Y93N であった。NS3及び NS5A 領域のすべての RAVs は、経過観察期24週時点でも検出された。

2.7.6.3.10.4　薬物動態の結果

CP-B 肝硬変患者にグラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した際、及び非肝硬変患者にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した際のグラゾプレビルの血漿中濃度推移を[図 2.7.6.3.10-2]に、エルバスビルの血漿中濃度推移を[図 2.7.6.3.10-3]に示す。ノンコンパートメントモデル解析によって算出したインテンシブ PK コホートのグラゾプレビル及びエルバスビルの PK パラメータの要約統計量をそれぞれ[表 2.7.6.3.10-11]及び[表 2.7.6.3.10-13]に示す。また、スパース PK コホートの投与7日目から投与終了時までの併合データに基づくグラゾプレビル及びエルバスビルの $C_{2\,hr}$、$C_{4\,hr}$ 及び C_{trough} の要約統計量をそれぞれ[表 2.7.6.3.10-12]及び[表 2.7.6.3.10-14]に示す。

1)　グラゾプレビル

(1)　インテンシブ PK：非肝硬変患者のグラゾプレビル100 mg 及びエルバスビル50 mg 併

Confidential

用投与時に対するCP-B肝硬変患者のグラゾプレビル50 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時のグラゾプレビルの幾何平均比（GMR）及び90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$では1.25（0.70, 2.24）、C_{max}では1.15（0.58, 2.28）であった[表 2.7.6.3.10-11]。

(2) スパース PK：スパース PK コホートの投与7日目から投与終了時までの併合データに基づく、非肝硬変患者のグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時に対するCP-B肝硬変患者のグラゾプレビル50 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時のグラゾプレビルの$C_{2\ hr}$及びC_{trough}の GMR 及び90%信頼区間は、それぞれ1.83（1.14, 2.94）及び2.05（1.32, 3.20）であった[表 2.7.6.3.10-12]。

2) エルバスビル

(1) インテンシブ PK：非肝硬変患者のグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時に対するCP-B肝硬変患者のグラゾプレビル50 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時のエルバスビルの GMR 及び90%信頼区間は、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$では0.9（0.63, 1.29）、C_{max}では0.8（0.59, 1.09）であった[表 2.7.6.3.10-13]。

(2) スパース PK：スパース PK コホートの投与7日目から投与終了時までの併合データに基づく、非肝硬変患者のグラゾプレビル100 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時に対するCP-B肝硬変患者のグラゾプレビル50 mg及びエルバスビル50 mg併用投与時のエルバスビルの$C_{2\ hr}$及びC_{trough}の GMR 及び90%信頼区間は、それぞれ1.01（0.76, 1.35）及び1.26（0.89, 1.78）であった[表 2.7.6.3.10-14]。

Confidential

図 2.7.6.3.10-2　　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に
グラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）
とエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回併用投与した際のグラゾプレビルの血漿中濃度推移
［算術平均（SD）］（治療期 4 週時）

データソース：[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] Figure 1

Confidential

図 2.7.6.3.10-3　　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に
グラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）
とエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回併用投与した際のエルバスビルの血漿中濃度推移
［算術平均（SD）］（治療期 4 週時）

データソース：[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] Figure 2

Confidential

表 2.7.6.3.10-11　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者にグラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）を 1 日 1 回併用投与した際の定常状態におけるグラゾプレビルの PK パラメータの要約統計量（インテンシブ PK、24 時間の PK データ収集、治療期 4 週時）

PK Parameter†	Non-Cirrhotic Patients					CP-B Patients					(CP-B/Non-Cirrhotic)		
	N	Range	GM‡§	95% CI‡	GCV	N	Range	GM‡§	95% CI‡	GCV	GMR‡	90% CI‡	rMSE‖
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM・hr)	10	1.03 - 6.61	1.83	(1.13, 2.98)	54.9	9	0.35 - 6.65	2.29	(1.37, 3.83)	115	1.25	(0.70, 2.24)	0.731
C_{max} (μM)	10	0.15 - 1.24	0.32	(0.18, 0.57)	64.2	9	0.03 - 1.14	0.37	(0.20, 0.67)	151	1.15	(0.58, 2.28)	0.861
$C_{2\ hr}$ (μM)	10	0.09 - 0.44	0.21	(0.12, 0.38)	47.1	9	0.03 - 0.70	0.22	(0.12, 0.41)	169	1.06	(0.53, 2.11)	0.862
$C_{4\ hr}$ (μM)	10	0.06 - 0.93	0.18	(0.10, 0.31)	81.6	9	0.03 - 0.63	0.16	(0.09, 0.29)	118	0.9	(0.46, 1.74)	0.825
$C_{24\ hr}$ (nM)	10	7.48 - 54.11	19.89	(11.38, 34.76)	56.8	9	5.62 - 235.33	33.95	(18.85, 61.14)	149	1.71	(0.87, 3.33)	0.836
T_{max} (hr)	10	0.50 - 3.03	2.02			9	1.00 - 8.00	2.00					

†PK パラメータは各患者の投与28日目のインテンシブ PK データを表す。
‡自然対数変換後に線形固定効果モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§T_{max} は中央値
‖線形モデルによる平均二乗誤差の平方根、rMSE ×100%は、元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値
GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，CI：信頼区間，GCV：%変動係数

データソース：[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] Table 8

Confidential

表 2.7.6.3.10-12　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者に、グラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）とエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回併用投与した際の定常状態におけるグラゾプレビルの PK パラメータの要約統計量（スパース PK）

PK Variable†	Non-Cirrhotic Patients					CP-B Patients					(CP-B/Non-Cirrhotic)		
	N	Range	GM‡	95% CI‡	GCV	N	Range	GM‡	95% CI‡	GCV	GMR‡	90% CI‡	rMSE§
$C_{2\,hr}$ (μM)	10	0.04 - 0.44	0.19	(0.12, 0.31)	82.8	30	0.04 - 1.02	0.35	(0.26, 0.46)	91.9	1.83	(1.14, 2.94)	0.769
$C_{4\,hr}$ (μM)	10	0.07 - 0.93	0.15	(0.09, 0.25)	82.3	30	0.02 - 0.74	0.22	(0.17, 0.30)	93.3	1.44	(0.89, 2.32)	0.775
C_{trough} (nM)	10	9.73 - 69.60	22.88	(14.44, 36.26)	66.7	30	8.40 - 173.36	46.98	(36.02, 61.28)	87.0	2.05	(1.32, 3.20)	0.719

†PK Variable は、各患者の定常状態における濃度（投与7日目～投与終了時点の併合データ）の GM を表す。
‡自然対数変換後に線形固定効果モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§線形モデルによる平均二乗誤差の平方根、rMSE ×100%は、元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値
GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，CI：信頼区間，GCV：%変動係数

データソース：[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] Table 9

Confidential

表 2.7.6.3.10-13　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者にグラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）とエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回併用投与した際の定常状態におけるエルバスビルの PK パラメータの要約統計量（インテンシブ PK、24 時間の PK データ収集、治療期 4 週時）

PK	Non-Cirrhotic Patients					CP-B Patients					(CP-B/Non-Cirrhotic)		
Parameter†	N	Range	GM‡§	95% CI‡	GCV	N	Range	GM‡§	95% CI‡	GCV	GMR‡	90% CI‡	rMSE‖
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM・hr)	10	1.12 - 3.84	1.91	(1.41, 2.58)	36.7	9	0.76 - 4.46	1.72	(1.25, 2.36)	58.3	0.9	(0.63, 1.29)	0.452
C_{max} (μM)	10	0.10 - 0.26	0.15	(0.12, 0.20)	34.3	9	0.06 - 0.24	0.12	(0.09, 0.16)	45.5	0.8	(0.59, 1.09)	0.384
$C_{2\ hr}$ (μM)	10	0.05 - 0.20	0.11	(0.08, 0.15)	47.6	9	0.04 - 0.17	0.10	(0.07, 0.14)	49	0.93	(0.64, 1.33)	0.457
$C_{4\ hr}$ (μM)	10	0.09 - 0.22	0.13	(0.10, 0.17)	31.4	9	0.04 - 0.23	0.10	(0.07, 0.13)	52.5	0.73	(0.53, 1.01)	0.405
$C_{24\ hr}$ (nM)	10	23.00 - 105.66	48.01	(33.48, 68.85)	43.2	9	17.04 - 157.38	49.74	(34.02, 72.73)	73.1	1.04	(0.67, 1.60)	0.54
T_{max} (hr)	10	2.93 - 6.03	3.01			9	2.00 - 8.00	2.02					

†PK パラメータは各患者の投与28日目のインテンシブ PK データを表す。
‡自然対数変換後に線形固定効果モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§T_{max} は中央値
‖線形モデルによる平均二乗誤差の平方根、rMSE ×100%は、元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値
GM：幾何平均，　GMR：幾何平均比，　CI：信頼区間，　GCV：%変動係数

データソース：[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] Table 10

Confidential

表 2.7.6.3.10-14　CP-B 肝硬変患者及び非肝硬変患者にグラゾプレビル（CP-B 肝硬変患者：50 mg、非肝硬変患者：100 mg）とエルバスビル 50 mg を 1 日 1 回併用投与した際の定常状態におけるエルバスビルの PK パラメータの要約統計量（スパース PK）

PK Variable†	Non-Cirrhotic Patients					CP-B Patients					(CP-B/Non-Cirrhotic)		
	N	Range	GM‡	95% CI‡	GCV	N	Range	GM‡	95% CI‡	GCV	GMR‡	90% CI‡	rMSE§
$C_{2\,hr}$ (μM)	10	0.05 - 0.24	0.12	(0.09, 0.16)	58.7	30	0.06 - 0.27	0.12	(0.10, 0.14)	46.3	1.01	(0.76, 1.35)	0.467
$C_{4\,hr}$ (μM)	10	0.09 - 0.30	0.13	(0.10, 0.18)	40.3	30	0.05 - 0.34	0.12	(0.10, 0.14)	50.8	0.90	(0.68, 1.19)	0.459
C_{trough} (nM)	10	23.91 - 109.04	50.91	(35.49, 73.05)	49.3	30	16.71 - 208.85	64.17	(52.10, 79.04)	64.7	1.26	(0.89, 1.78)	0.564

†PK 変数は、各患者の定常状態における濃度（投与7日目～投与終了時点の併合データ）の GM を表す。
‡自然対数変換後に線形固定効果モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
§線形モデルによる平均二乗誤差の平方根、rMSE ×100%は、元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値
GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，CI：信頼区間，GCV：%変動係数

データソース：[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] Table 11

Confidential

2.7.6.3.10.5　安全性の結果

治験薬投与期間及び経過観察期間中に発現した有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.10-15]及び[表 2.7.6.3.10-16]に示す。死亡に至った有害事象の一覧及び重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.10-1]及び[付録 2.7.6.3.10-2]に示す。

CP-B 肝硬変患者

CP-B 肝硬変患者に対するグラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の併用投与は、概して良好な忍容性を示した。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値の注目すべき事象は認められなかった。治療期に大部分の患者［30例中26例（86.7%）］で1件以上の有害事象が報告され、30例中9例（30.0%）に1件以上の副作用が報告された。注目すべき事象として過量投与が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日に4回服用したが、有害事象の報告はなかった）。

重篤な有害事象は5例に認められ［1例（割付番号609001：細菌性腹膜炎、脳梗塞、肝不全）、1例（割付番号609026：栄養障害）、1例（割付番号609014：腹水、脳症）、1例（割付番号609012：食道静脈瘤、貧血）及び1例（割付番号609009：肝細胞癌）］、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。治療期完了後、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。このうちの1例は、経過観察期に肝不全により死亡した。重篤な有害事象の要約を以下に示す。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] 16.2.7.2章に記載する。

- 患者（割付番号609001）は63歳の白人男性で、スクリーニング時の CP 分類スコアは7で、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の投与を受けた。患者の HCV RNA 量の値は治療期4週時までに TND に到達し、投与終了時まで TND が維持された。患者は治療期9週時で重度の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。その後、休薬することなく12週間の治験薬投与を完了した。投与終了時点から1週間後に、患者は重度の脳梗塞で入院した。その後患者は退院したが、アスピリンを投与中であった。約2週間後、患者は SBP の再発により再入院した。続いて患者は乏尿性腎不全を発現し、投与終了時点から約3週間後の進行性の重度の肝不全により、10日後に死亡した。上記の重篤な有害事象は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。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 増加を認めなかった。

- 患者（割付番号609026）は、68歳の白人女性であり、スクリーニング時の CP 分類スコアは9で、スクリーニング時に腹水及び肝性脳症を有していた。グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の投与を受け、12週間の治験薬の投与を完了した。経過観察期12週時の来院の約1ヵ月後、患者はレッチング及び食欲不振を伴う下痢、疲労、悪心のため来院した。

Confidential

検査のため入院し、重度の栄養障害と診断された。入院時の胸部 X 線撮影により、大きな胸水がみつかり、胸腔吸引が実施された。入院により、腹部膨満は改善し、重篤な有害事象（栄養障害）は回復した。治験責任医師等は、重篤な有害事象と治験薬投与の因果関係はないと判断した。また、重篤な有害事象に関連する、ALT 増加、AST 増加及び総ビリルビン増加は認められなかった。

- 患者（割付番号609014）は59歳の白人女性であり、スクリーニング時の CP 分類スコアは9で、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の投与を受けた。患者は、ベースライン時に腹水及び肝性脳症を有し、ラクツロースを投与中であった。HCV RNA 量は治療期3週時までに TND となり、TND は経過観察期12週時まで持続した。治療期3週時に患者は腹水の悪化を発現し、治療期10週時に、治療的腹腔穿刺が行われた後で入院した。患者はその後退院し、12週間の治験薬の投与を完了した。投与中は、ALT、AST 又は総ビリルビンの大幅な増加は認められず、INR は比較的安定していた。投与終了時から1週間後、患者は腹水の悪化により再度入院した。治療的腹腔穿刺が行われ、経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術（TIPS）も行われた。投与終了時点より約1ヵ月後、患者は肝性脳症の悪化により入院した。過去に実施された TIPS に関連があると思われ、また、処方された鎮静剤の使用と関連する可能性があった。患者はラクツロースの処方を受け、4日以内に精神状態はベースラインの状態へと戻った。患者は退院し、退院時の ALT は31 IU/L、AST は46 IU/L、総ビリルビンは0.75 mg/dL であった。上記の重篤な有害事象（腹水の悪化及び肝性脳症の悪化）は、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。患者は12週間の投与を完了し、SVR_{12}に達した。遅発性 ALT/AST 増加は認めなかった。

- 患者（割付番号609012）は54歳の白人男性であり、スクリーニング時の CP 分類スコアは8で、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の12週間投与を完了した。経過観察期12週時の来院後、患者は吐血を発現して入院し、食道静脈瘤と診断され、静脈の結紮を受けた。重篤な有害事象である重度の食道静脈瘤は、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。患者は SVR_{12}に達し、遅発性 ALT/AST 増加は発現しなかった。

- 患者（割付番号609009）は59歳の白人女性であり、スクリーニング時の CP 分類スコアは7で、グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の12週間投与を完了した。経過観察期12週時の来院の1週間後、重度の肝細胞癌と診断された。この重篤な有害事象は、未回復であり、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。患者は SVR_{12}を達成し、遅発性 ALT/AST 増加を認めなかった。

全体として、CP-B 肝硬変患者で発現率が高かった有害事象（発現率が10%以上）は、疲労（30.0%）、関節痛（16.7%）、悪心（10.0%）、発熱（10.0%）、インフルエンザ（10.0%）、尿路感染（10.0%）及び頭痛（10.0%）であった。詳細は以下の[表 2.7.6.3.10-16]を参照。

Confidential

臨床検査値の要約（事前に規定した変動範囲の表及びベースラインから最も悪化した時点までの Grade の変化の表）は治験総括報告書[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] 16.2.8章を参照。

Grade 1の ALT 増加は1例に、AST 増加は2例に認められた。Grade 3又は4の ALT 増加又は AST 増加は認められなかった。

一過性の Grade 3の総ビリルビン増加が4例に認められたが、ALT 又は AST の増加は認められず、関連する症状も認められなかった（これらのビリルビン増加は投与7日目、治療期2週時、治療期3週時、治療期7週時に発現した）。これらはすべて治験薬の投与中に回復した。Grade 4の総ビリルビン増加又はベースライン値の2.5倍を超える総ビリルビン増加は認められなかった。

1例で運動後に一過性（持続期間が1週間以内）で無症候性の Grade 3のクレアチンキナーゼ増加が認められた。Grade 4のクレアチンキナーゼ増加は認められなかった。

1例（割付番号609002）に2件の一過性で無症候性の Grade 3のリパーゼ増加が認められた。1件は治療期4週時に認められ（持続期間は1週間以内）、残りの1件は治療期9週時（投与終了時に回復した）に認められた。これらの増加は両方とも一過性の Grade 1のアミラーゼ増加を伴っていた。

1例（割付番号609029）に無症候性で一過性（持続期間が3週間以内）の Grade 3の γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加が治療期2週時に認められた。この増加は ALT 増加又は AST 増加を伴わなかった。

1例（割付番号609001）に一過性の Grade 4のリンパ球減少が認められ、一過性の Grade 4の血小板減少も合併していた。これらは SBP の発現及び緑色連鎖球菌による菌血症に時間的に関連していた。

<u>非肝硬変患者</u>

非肝硬変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、概して良好な忍容性を示した。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき事象は認められなかった。治療期に大部分の患者［10例中8例（80.0%）］に1件以上の有害事象が報告され、10例中5例（50%）に1件以上の副作用が報告された。

全体として、非肝硬変患者で発現率が高かった有害事象（発現率が20%以上）は、頭痛（50.0%）、疲労（30.0%）、悪心（20.0%）及び関節痛（20.0%）であった。詳細は以下の[表 2.7.6.3.10-16]を参照。

臨床検査値の要約（事前に規定した変動範囲の表及びベースラインから最も悪化した時点までの Grade の変化の表）は治験総括報告書[資料5.3.5.2.8: 5172P059V01] 16.2.8章を参照。

治療期に Grade 1以上の ALT 増加、AST 増加及び総ビリルビン増加の発現例は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.10-15　有害事象の要約

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059 試験）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		10		40	
有害事象あり	26	(86.7)	8	(80.0)	34	(85.0)
有害事象なし	4	(13.3)	2	(20.0)	6	(15.0)
副作用†	9	(30.0)	5	(50.0)	14	(35.0)
重篤な有害事象	5	(16.7)	0	(0.0)	5	(12.5)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(2.5)
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)

† 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5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 9

Confidential

表 2.7.6.3.10-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059 試験）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	30		10		40	
有害事象あり	26	(86.7)	8	(80.0)	34	(85.0)
有害事象なし	4	(13.3)	2	(20.0)	6	(15.0)
血液およびリンパ系障害	3	(10.0)	1	(10.0)	4	(10.0)
内出血発生の増加傾向	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
耳不快感	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
眼障害	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
網膜剥離	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
胃腸障害	11	(36.7)	5	(50.0)	16	(40.0)
腹部不快感	1	(3.3)	1	(10.0)	2	(5.0)
腹痛	2	(6.7)	1	(10.0)	3	(7.5)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
便秘	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
悪心	3	(10.0)	2	(20.0)	5	(12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(40.0)	4	(40.0)	16	(40.0)
疲労	9	(30.0)	3	(30.0)	12	(30.0)
異常感	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
発熱	3	(10.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
感染症および寄生虫症	9	(30.0)	2	(20.0)	11	(27.5)
インフルエンザ	3	(10.0)	0	(0.0)	3	(7.5)
肺炎	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
歯感染	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
尿路感染	3	(10.0)	0	(0.0)	3	(7.5)

Confidential

表 2.7.6.3.10-16　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059 試験）（続き）

	CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Non-cirrhotic: GZR 100 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	3	(10.0)	2	(20.0)	5	(12.5)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
肉離れ	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
臨床検査	3	(10.0)	1	(10.0)	4	(10.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
代謝および栄養障害	5	(16.7)	0	(0.0)	5	(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	10	(33.3)	2	(20.0)	12	(30.0)
関節痛	5	(16.7)	2	(20.0)	7	(17.5)
神経系障害	8	(26.7)	5	(50.0)	13	(32.5)
頭痛	3	(10.0)	5	(50.0)	8	(20.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
精神障害	4	(13.3)	2	(20.0)	6	(15.0)
感情不安定	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
不眠症	2	(6.7)	1	(10.0)	3	(7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(6.7)	2	(20.0)	4	(10.0)
咳嗽	2	(6.7)	1	(10.0)	3	(7.5)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.5)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 10

Confidential

2.7.6.3.10.6　　結論

1) グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、GT1の CP-B 肝硬変患者に対して、高い有効性を示した。
2) グラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg の12週間併用投与は、GT1の CP-B 肝硬変患者に対して、概して良好な忍容性を示した。
3) GT1の CP-B 肝硬変患者にグラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した際の定常状態でのグラゾプレビルの曝露量（$C_{24\,hr}$）は、GT1の非肝硬変患者にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した際よりも高く、約1.7倍に相当した。
4) GT1の CP-B 肝硬変患者にグラゾプレビル50 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した際の定常状態でのエルバスビルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,hr}$）は、GT1の非肝硬変患者にグラゾプレビル100 mg とエルバスビル50 mg を併用投与した際よりもわずかに低く、約0.9倍に相当した。
5) 試験の患者数及び非奏効時の RAVs の数が少ないため、NS3及び NS5A 領域のベースライン耐性変異の有無による、SVR_{12}率及び SVR_{24}率への影響について結論を得ることができなかった。

Confidential

2.7.6.3.10.7　付録

付録 2.7.6.3.10-1　死亡に至った有害事象の一覧
治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-059, Site Number=0012, Subject ID=609001, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86										
609001	Follow-Up	105	Hepatic failure	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	19 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A =該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復、Fatal=死亡
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 16-26

Confidential

付録 2.7.6.3.10-2　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks											
Trial Number=5172-059, Site Number=0002, Subject ID=609009, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85											
609009	Follow-Up	177	Hepatocellular carcinoma	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved	3 months since last dose	
Trial Number=5172-059, Site Number=0002, Subject ID=609026, Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=83											
609026	Follow-Up	205	Malnutrition	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Sequelae	4 months since last dose	
Trial Number=5172-059, Site Number=0004, Subject ID=609014, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85											
609014	Treatment	22	Ascites	1.91 Months	Severe	Y	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	50.00 milligram 50.00 milligram
	Follow-Up	109	Encephalopathy	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	24 days since last dose	
Trial Number=5172-059, Site Number=0012, Subject ID=609001, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86											
609001	Treatment	63	Peritonitis bacterial	1.29 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved	MK-5172 MK-8742	50.00 milligram 50.00 milligram
	Follow-Up	91	Cerebral infarction	6 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	5 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.10-2　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期（ASaT）（MK-5172-059 試験）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
CP-B: GZR 50 mg + EBR 50 mg for 12 Weeks											
Trial Number=5172-059, Site Number=0012, Subject ID=609001, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=86											
609001	Follow-Up	101	Peritonitis bacterial	2.14 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved	15 days since last dose	
		105	Hepatic failure	1.57 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Fatal	19 days since last dose	
Trial Number=5172-059, Site Number=0012, Subject ID=609012, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=87											
609012	Follow-Up	167	Varices oesophageal	4 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	2 months 19 days since last dose	
		199	Anaemia	3.84 Months	Severe	Y	N	N/A	Resolved	3 months 20 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復、Fatal=死亡
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.9: 5172P059V02] Table 11

Confidential

2.7.6.3.11　非日本人の HIV/HCV 重複感染患者を対象とした第Ⅲ相試験（MK-5172-061試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]及び[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.11.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の HIV 重複感染、未治療 genotype（GT）1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）を投与した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相非盲検試験／MK-5172-061

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（18†）、オーストラリア（2）、カナダ（2）、デンマーク（3）、フランス（3）、ドイツ（3）、イスラエル（3）、スペイン（3）及び英国（2）における多施設共同試験（計39†施設）

† うち2施設は患者組入れがなかった。

公表文献

Clinical Study Report, Multicenter: A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are Co-Infected with HIV (Protocol 061V01).

Rockstroh JR, Nelson M, Katlama C, et al. The phase 3 C-EDGE co-infection study of a 12-week oral regimen of grazoprevir (MK-5172, GZR)/elbasvir (MK-8742, EBR) in patients with chronic HCV genotype (GT) 1, 4, or 6 infection and HIV. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 Apr 9-13; Vienna.

Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV. Volume 2, No. 8, e319–e327, August 2015.

Protocol: A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naive Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5 and GT6 Infection who are co-infected with HIV.

治験期間

2014年6月11日～2015年5月22日

Confidential

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

MK-5172A を12週間投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、MK-5172A を投与した際の有効性を評価する。
2) MK-5172A を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 投与終了後24週時点の HCV RNA 持続陰性化（Sustained viral response 24：SVR_{24}）率を指標として、MK-5172A を投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

1) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び経過観察期4週時点に、［HCV RNA 検出せず（Target not detected：TND）］に達した患者の割合及び HCV RNA が定量下限（Lower limit of quantification: LLOQ）未満に達した患者の割合を指標として、MK-5172A を投与した際の有効性を評価する。
2) MK-5172A の投与前、投与期間中及び投与期間後の、健康に関連した生活の質［健康関連 Quality of life（QOL）］、疲労、仕事の生産性及び活動障害等に関する患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes：PRO）を記述する。
3) MK-5172A を投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。
4) グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態（PK）を評価する。
5) 遺伝的多型と治療に対する患者の反応の関連を調査する。
6) 治療期にヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus：HIV）-1治療失敗となった患者の割合を評価する。［HIV 抗レトロウイルス療法（Antiretroviral therapy：ART）を遵守した患者で、少なくとも2週間の間隔を空けて実施した2回の検査で HIV-1 RNA が200 コピー/mL 以上であることが確認された患者］
7) CD4陽性 T 細胞数に対する、MK-5172A の投与の影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、HIV 重複感染の、代償性肝硬変又は非肝硬変の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象とした多施設共同、非盲検、単群試験である。C 型慢性肝炎未治療患者200例を組み入れることとした。すべての患者に MK-5172A を1日1回12週間投与し、投与終了後に24週間の経過観察期

Confidential

を設定した。

本試験で許容される HIV ART では、テノホビル又はアバカビルのいずれかと、エムトリシタビン又はラミブジンのいずれかの、2剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（Nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NRTI）から成る NRTI バックボーンと、ラルテグラビル、ドルテグラビル又はリルピビリンのいずれかの薬剤のみを使用することとした。また、代償性肝硬変の患者の割合は約20%とした。

試験デザインを[図 2.7.6.3.11-1]に示す。

図 2.7.6.3.11-1　　試験デザイン（MK-5172-061 試験）

用法・用量／ロット番号

MK-5172A を1日1回12週間経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.11-1]に示す。

表 2.7.6.3.11-1　　治験薬の内容（MK-5172-061 試験）

治験薬	ロット番号
FCT MK-5172A 100 mg/50 mg ([redacted])	[redacted]

FCT（フィルムコーティング錠）
データソース：[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table 9-4

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の患者
3) 以下のいずれかを満たす、GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者（GT が未確定又は混合型でない）
   - スクリーニングの少なくとも6ヵ月前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は上記のいずれか

Confidential

の HCV GT が検出され、スクリーニング時に HCV RNA 及び HCV GT が確認されている患者

- スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染と一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者

4) 以下に示す肝疾患ステージの評価を受けた患者

肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。
- 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超え、肝硬変を示す。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）が2を超える。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限×100÷血小板数（10^3/μl）（APRI 計算は中央検査室が実施）

非肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始前の24ヵ月以内の肝生検で肝硬変を認めない。
- 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa 以下である。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下で、APRI が1以下

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝生検結果がフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。

5) インターフェロンの投与が不適格な患者を含む、C 型肝炎の治療を受けていない患者

6) 試験組入れ（治験薬投与開始時）前に、認可された HIV 迅速検査又は HIV 酵素免疫測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）又は化学発光免疫測定法（Chemiluminescence immunoassay：CLIA）キットによって HIV-1感染が確認され、認可されたウエスタンブロット法又は最初に実施した HIV 迅速検査又は ELISA/CLIA 以外の方法による2回目の抗体検査、あるいは抗 HIV-1 p24抗原又は血漿 HIV-1 RNA ウイルス定量によって裏付けられる。

7) HIV ART による治療を受けたことがなく、本試験に参加している間は HIV ART を開始する予定がない。又は治験薬投与開始の8週間以上前から、テノホビル又はアバカビルのいずれかと、エムトリシタビン又はラミブジンのいずれかから成る2剤の NRTI バックボーンとラルテグラビル、ドルテグラビル又はリルピビリンのいずれかの薬剤のみを用いた HIV ART による治療を受けている。HIV ART による治療を受けていない患者は、少なくとも経過観察期4週時点まで治療を開始しないこととする。HIV ART による治療を受けている患者は、治験薬投与開始日の前4週間以内での用量調節及び用量変更は不可とし、割付後4週間以内での HIV 治療法の変更も不可とする。また、少なくとも経過観察期4週時点まで同じ治療を継続することとする。

8) スクリーニング時の CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^3を超える（HIV ART で治療中の患者）。

Confidential

スクリーニング時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^{3}を超える（HIV ART での治療を受けていない患者）。

9) スクリーニング時及びスクリーニングの8週間以上前に、血漿 HIV-1 RNA が検出不能であることが確認されている。HIV ART による治療を受けていない患者は、HIV RNA が5×10^4コピー/mL 未満であること。

10) HIV ART による治療が失敗した場合及び抗レトロウイルス薬への耐性が現れた場合、現在の治療法に変わる、少なくとも1つの実行可能な抗レトロウイルス療法の代替案がある。

11) 以下に同意している患者

- 妊娠する可能性のない女性患者は、以下のいずれかである：(1) 閉経後（45歳以上の女性で少なくとも12ヵ月間生理がないと定義する）、(2) スクリーニングの少なくとも6週間前に子宮摘出又は両側卵巣摘出術、両側卵管摘除、若しくは、両側卵管結紮・閉鎖を行った、又は (3) 先天性又は後天性の妊娠ができない状態を有する。
- 妊娠する可能性のある女性患者は、治験薬の投与期間中及び投与終了後14日間は以下のいずれかの方法により避妊することに同意しなければならない：(1) 異性間の行為の禁欲又は (2) 異性間の行為中に適切な避妊方法を用いる。適切な避妊方法とは、以下の方法を指す。

  1種類の方法による避妊（以下から1種類の方法を用いること）：
  - 子宮内避妊器具
  - 精管切除術
  - 皮下埋め込み型避妊具

  2種類の方法を組み合わせた避妊（以下から2種類の方法を用いること）：
  - 殺精子剤付きペッサリー（殺精子剤付き子宮頸管キャップとの併用不可）
  - 殺精子剤付き子宮頸管キャップ（未経産女性のみ）
  - 避妊用スポンジ（未経産女性のみ）
  - 男性用コンドーム又は女性用コンドーム（併用不可）
  - ホルモン避妊薬：避妊用のピル（エストロゲン・プロゲスチン避妊剤又はプロゲスチン避妊剤）、経皮パッチ、膣内避妊リング又は皮下注射剤

<u>評価基準</u>

【有効性】

1) 主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が15 IU/mL 未満｛検出かつ定量下限未満［Target Detected but unquantifiable：TD（u）］又は TND｝と定義する。

2) 副次評価項目

SVR_{24}率：SVR_{24}｛投与終了後24週時点に HCV RNA 量が15 IU/mL 未満［TD（u）又は TND］｝を達成した患者の割合

Confidential

3)　探索的評価項目

(1)　治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了後4週時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が LLOQ 未満に達した患者の割合

(2)　経時的な健康関連 QOL スコアとそのベースライン時点からの変化量（PRO）

- SF-36v2®の8つの健康項目［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康］のスコア、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア
- EQ-5D-5L/EQ VAS スコア
- FACIT-疲労尺度スコア
- 肝疾患特異的 QOL 尺度（Chronic liver disease questionnaire：CLDQ）-HCV の合計スコア及び CLDQ-HCV の項目（活動又は活力、感情機能、心配及び全身症状）ごとのスコア
- 仕事の生産性及び活動障害スコア

(3)　グラゾプレビルとエルバスビルに対する RAVs の発現

(4)　遺伝的多型と治療に対する患者の反応の関連

(5)　治療期に HIV-1治療失敗となった患者の割合［HIV ART を遵守した患者で、少なくとも2週間の間隔を空けて実施した2回の検査で HIV-1 RNA が200 コピー/mL 以上であることが確認された患者］

(6)　CD4陽性 T 細胞数のベースライン時点からの変化量

【薬物動態の評価項目】

グラゾプレビルとエルバスビルの $C_{2\,hr}$ 及び C_{trough}

さらに、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ などの追加の薬物動態パラメータを、母集団薬物動態モデリングに用いる可能性がある。

【安全性】

1)　注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）として報告された臨床検査値の増加

(1)　アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、AST、又はアルカリホスファターゼの増加

2)　有害事象の分類：

(1)　有害事象

(2)　副作用

(3)　重篤な有害事象

(4)　重篤な副作用

(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、SVR_{12}率を両側95%信頼区間を用いて推定することとした。HCV RNA 量は、定量下限が15 IU/mL、検出下限が9.3 IU/mL（血漿中）の Roche COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0（High Pure System）を用いて測定した。

割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から成る最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）を有効性の主要解析対象集団とした。継続的な欠測の場合は、Missing=Failure（M=F）法を用い、その中止理由によらず非奏効と扱った。一時的な欠測の場合は、その直前及び直後の測定結果のカテゴリー［Target detected, quantifiable：TD（q）、TD（u）又は TND］で、HCV RNA 量が、より多い方で補完した。また、治験実施計画書に適合した Per protocol（PP）集団を対象として補足的な解析を実施した。

有効性の主要解析により、SVR_{12}を達成した患者の割合を推定し、真の SVR_{12}率が既存対照のSVR_{12}率である70%を超えるかどうかを確かめるために仮説検定を実施した。

有効性の副次目的は、SVR_{24}を達成した患者の割合を用いて、MK-5172A を投与した際の有効性を評価することであった。その主要解析対象集団は FAS とし、PP 集団を対象として補足的な解析を実施した。

【薬物動態解析】

薬物動態解析は治験実施計画書に従って実施された。

【薬剤耐性変異の解析】

既知の RAVs が治療に対する患者の反応に及ぼす影響を解析するため、また、治療非奏効であった患者における RAVs の発現を解析するため、すべての患者のベースライン時点及び治療非奏効の基準に合致した患者の非奏効時点及びその後の経過観察期間に採取した検体を用いて、非構造蛋白質（Nonstructural protein：NS）3/4A 領域及び NS5A 領域全体のポピュレーションシークエンスを用いた。

SVR を達成したすべての患者及び治療非奏効の基準に合致した患者から成る耐性解析集団を用いて、耐性解析を実施した。

【PRO 解析】

PRO の記録の完了率（各時点において PRO の記録を完了した患者の割合）、経時的な PRO スコア、治療期4週時点、治療期12週時点、経過観察期12週時点の、PRO スコアのベースライン時点からの変化量を評価するために記述的な要約統計量を算出した。

PRO 解析には FAS を用いた。FAS は、少なくとも1回の治験薬の投与を受け、ベースライン又はベースライン後の PRO の記録を行ったすべての患者から構成された。PRO 解析の FAS は、質問票ごとに定義した。ベースライン（治験薬投与開始日）、治療期4週時点、治療期12週時点、経

Confidential

過観察期12週時点、経過観察期24週時点及び早期中止来院時点に PRO を記録することとした。

【安全性】

以下の有害事象が発現した患者の割合を要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用又は治験薬の投与中止に至った有害事象

以下の肝機能異常に関する事象を報告した。

1) ECI として報告された臨床検査値の増加

ECI として報告された臨床検査値の増加は、投与開始から投与終了後14日目までの以下の事象と定義した。

- ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

2) 遅発性の ALT 又は AST 増加の有害事象

遅発性の ALT 又は AST 増加は、以下の事象と定義した。

- 治療期2週から治療期4週までの ALT 又は AST が基準値上限以下であり、治療期4週以降の ALT 又は AST が基準値上限の5倍を超える。

All subjects as treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。治療期及び経過観察期の最初の14日間に発現した有害事象は、投与中の事象とみなした。

Confidential

2.7.6.3.11.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.11-2]に示す。

表 2.7.6.3.11-2　患者の内訳（MK-5172-061 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例		43
割付症例	218	218
試験に割り付けられた患者の内訳		
完了例	212 (97.2)	212 (97.2)
中止例	6 (2.8)	6 (2.8)
追跡不能	5 (2.3)	5 (2.3)
同意撤回	1 (0.5)	1 (0.5)
治験薬の投与に関する患者の内訳		
開始例	218	218
完了例†	217 (99.5)	217 (99.5)
中止例‡	1 (0.5)	1 (0.5)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.5)	1 (0.5)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳		
割付症例	218	218
完了例	218 (100.0)	218 (100.0)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回、「治験薬の投与に関する患者の内訳」及び「試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳」に1回のみカウントした。
†治験薬の投与を完了した患者
‡治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02] Synopsis

Confidential

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.11-3]に示す。

表 2.7.6.3.11-3　　患者背景（FAS）（MK-5172-061 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	218	
性別		
男性	183	(83.9)
女性	35	(16.1)
年齢（歳）		
18～35	23	(10.6)
36～50	97	(44.5)
51～64	92	(42.2)
65以上	6	(2.8)
患者数	218	
平均値	48.7	
標準偏差	8.9	
中央値	49	
範囲（最小値 to 最大値）	21 to 71	
人種		
白人	167	(76.6)
アフリカ系米国人	38	(17.4)
アジア人	6	(2.8)
その他	7	(3.2)
民族		
ヒスパニック系／ラテン系	14	(6.4)
非ヒスパニック／ラテン系	194	(89.0)
その他	10	(4.6)
IL28B Genotype		
CC	77	(35.3)
非 CC	141	(64.7)
HCV Genotype		
1a	144	(66.1)
1b	44	(20.2)
4	28	(12.8)
6	2	(0.9)
ベースライン時 HCV RNA（IU/mL）		
患者数	218	
平均値	2048730.05	
標準偏差	2376356.38	
範囲（最小値 to 最大値）	6451.0 to 16375070.0	
肝線維化ステージ		
Metavir F0 to F2	160	(73.4)
Metavir F3	23	(10.6)
Metavir F4	35	(16.1)

Confidential

表 2.7.6.3.11-3　患者背景（FAS）（MK-5172-061 試験）（続き）

	GZR/EBR for 12 Weeks	
	n	(%)
抗レトロウイルス療法（NRTI バックボーン）		
アバカビルを含むレジメン†	47	(21.6)
テノホビルを含むレジメン	164	(75.2)
なし	7	(3.2)
抗レトロウイルス療法（3番目の薬剤）		
ラルテグラビル	113	(51.8)
ドルテグラビル	59	(27.1)
リルピビリン	38	(17.4)
なし	8	(3.7)

†アバカビル、ラミブジン及びテノホビルが投与された患者1名を含む。

データソース：[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02] Synopsis

2.7.6.3.11.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

MK-5172A の12週間の投与は、HIV 重複感染の肝硬変又は非肝硬変の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して高い効果を示した[表 2.7.6.3.11-4]。

最終患者が経過観察期12週に達した時点で、SVR_{12}率（95%信頼区間）は、FAS では95.0%（91.2, 97.5）、補足的な解析対象集団である PP 集団では96.7%（93.4, 98.7）であった（[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table 11-3）。この時点で SVR_{12}を達成しなかった11例のうち、7例は治療非奏効、4例は治療非奏効以外の理由（2例は追跡不能、1例は経過観察期12週にその規定来院日より早く来院したことによるデータ欠測、1例は併用禁止薬服用による中止）によるものであった。

表 2.7.6.3.11-4　SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-061 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†	p-Value‡
GZR/EBR for 12 Weeks	218	207 (95.0)	(91.2, 97.5)	<.001

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
‡二項比率の片側正確検定に基づいて算出。片側 P 値<0.025は真の SVR_{12}率が70%超であることを支持する。
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{12}を達成した患者数とその割合 [(n/N)×100として算出]
定量下限は15 IU/mL

データソース：[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table 11-1

最終患者が経過観察期24週に達した時点では、経過観察期12週時点で追跡不能となっていた2例、及び経過観察期12週にその規定来院日より早く来院したためデータが欠測した1例の、計3例についても経過観察期24週時点のデータが得られた。治験実施計画書に従い、その3例の経過観察期24週時点のデータを用いて経過観察期12週時点のデータを補完した。その結果、SVR_{12}率は FAS では96.3%（210/218例）となり、PP 集団では96.8%（210/217例）となった。1例は、治験実施計画書からの逸脱があったため、PP 集団には含めなかった。

Confidential

SVR_{12}を達成しなかった8例のうち、1例は治療非奏効以外の理由であり、7例は再燃であった。再燃とされた7例のうち2例は異なる GT の HCV に再感染していることが確認された。すなわち、1例はベースライン時点で GT1a であったが、経過観察期12週時点で GT3、他の1例はベースライン時点で GT1b であったが、経過観察期12週時点で GT3であった。再感染した2例での HCV の系統発生解析の結果により、治療非奏効時点で検出されたウイルスがベースライン時点のウイルスと異なる系統であることが示された。

GT、人種、肝硬変の有無又は ART の種類によって、SVR_{12}率に差はみられなかった（[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table 11-4）。

副次評価項目（SVR_{24}率）

SVR_{24}率は、FAS では93.1%（203/218例）で、PP 集団では96.7%（203/210例）であった[表2.7.6.3.11-5]。

表 2.7.6.3.11-5　SVR_{24} 率（FAS）（MK-5172-061 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GZR/EBR for 12 Weeks	218	203 (93.1)	(88.9, 96.1)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{24}を達成した患者数とその割合 [(n/N)×100として算出]
定量下限は15 IU/mL

データソース：[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02] Synopsis

SVR_{24}を達成しなかった15例のうちで治療非奏効の患者は、経過観察期12週時点で治療非奏効となっていた患者と同じであり、経過観察期24週時点で新たに治療非奏効となった患者はいなかった。また、8例が追跡不能、又は治療非奏効以外の試験中止であった。

GT、人種、肝硬変の有無又は ART の種類によって、SVR_{24}率に差はみられなかった（[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02] Table 16-1）。

経過観察期12週時点と経過観察期24週時点での治療非奏効の割合は同じであった。SVR_{12}率とSVR_{24}率の違いは、経過観察期24週時点で追跡不能、又は治療非奏効以外の理由で試験を中止した患者の増加に起因する。

薬剤耐性変異の解析

プロテアーゼ阻害剤の有効性に影響を及ぼす NS3領域の RAVs は、GT1患者では、ベースライン時点で40.7%と高い割合で検出されたが、これらの NS3領域の RAVs の有無と治療非奏効との間での明確な関連性はなかった。

グラゾプレビルへの5倍を超える感受性低下を引き起こす NS3領域の RAVs がベースライン時点で検出された GT1患者の割合は、1%未満と低率であった。

Confidential

ベースライン時点の NS3領域の RAVs 保有率は、GT1a 患者（49.6%）では、GT1b 患者（11.6%）より高かった。しかしながら、ベースライン時点の Q80K を含む NS3領域の RAVs は、グラゾプレビルとエルバスビルの有効性に対して、総じて影響を及ぼさなかった。

エルバスビルを含む NS5A 阻害剤への耐性を引き起こす NS5A 領域の、ベースライン時点での RAVs 保有率は、GT1患者では8%（15/183例）であった。

GT1a 患者のうち、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出された患者の SVR_{12}率（8/10例、80.0%）は、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出されなかった患者の SVR_{12}率（127/130例、97.7%）より低かった。

GT1b 患者及び GT4患者では、NS5A 領域の RAVs の存在は HCV RNA 陰性化の割合に影響せず、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出された GT1b 患者の全5例（100%）及び GT4患者の全11例（100%）が SVR_{12}を達成した。

経過観察期12週時点で再燃の基準に合致した5例の患者のうち、4例で NS3領域又は NS5A 領域の RAVs、又はその両方の RAVs が、治療非奏効となった時点で検出された（1例は NS3領域の RAVs のみ、2例は NS5A 領域の RAVs のみ、1例は両方の RAVs）。患者数は少ないが、治療後に新たに検出された変異のうちで、最もよくみられたのは NS3領域の D168A、NS5A 領域の Q30K/R であり、患者は治療非奏効時に NS3領域又は NS5A 領域の RAVs、又はその両方の RAVs を有していた。

治療非奏効の基準に合致した患者の経過観察期24週時点でのシークエンス（HCV の遺伝子配列）を分析し、再燃した5例の患者のうち、4例の患者のデータが得られた。この4例は、経過観察期12週時点でシークエンスの結果が得られている4例と同じ患者であった。この4例のうち、1例では、経過観察期8週時点にみられた NS5A 領域の RAVs が消失していた。また、1例では NS5A 領域の RAVs が、さらに、別の1例では NS3領域と NS5A 領域の両方の RAVs が、それぞれ、経過観察期24週時点でも持続していた。残る1例は、経過観察期12週時点及び24週時点のいずれの時点でも RAVs は検出されなかった。

再燃の患者数が少なかったため、24週の経過観察期中の NS3領域又は NS5A 領域の RAVs の存在を確実に予測するには限界がある。

<u>PRO 解析</u>

治験薬投与開始日から経過観察期12週時点までの中間解析では、MK-5172A の投与は、治療期又は経過観察期中の C 型慢性肝炎に基づく全般的及び疾患特異的な健康関連 QOL、疲労及び活動障害に対して、わずかではあるが、好ましい影響を与えた。一方、就労中の患者では、欠勤（C 型慢性肝炎により損なわれた就労時間の割合）及び全般的な仕事の生産性障害は、試験期間にわたって増加した。全般的な仕事の生産性障害の増加は、主に欠勤スコアの増加によるものであった。これらの所見は、試験期間中の健康関連 QOL、疲労及び活動障害における改善とは一致していなかった。試験期間中の欠勤報告の増加は、患者の臨床試験への参加に起因する可能性がある。PRO の SVR 達成への影響については、治療非奏効例が少なかったため評価しなかった（[資料

Confidential

5.3.5.2.10: 5172P061V01]Table 11-20～Table 11-39）。

治験薬投与開始日から経過観察期24週時点までの解析の結果は、[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]の結果と一致した（[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02]Table16-4～Table16-23）。

2.7.6.3.11.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01]16.1.11.2章に示す。

2.7.6.3.11.5　安全性の結果

有害事象の要約（治療期及び経過観察期の最初の14日間、並びに治療期及びすべての経過観察期）及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.11-6]、[表 2.7.6.3.11-7]及び[表 2.7.6.3.11-8]に示す。重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.11-1]に示す。

HIV 重複感染の未治療 GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者218例を対象とした MK-5172A の12週間投与は、概して良好な忍容性を示した。また、有害事象に起因する治験薬の投与中止はなかった。

発現率が高かった有害事象（発現率10%以上）は疲労（13.3%）と頭痛（12.4%）であった。発現率が5%以上10%未満の有害事象は、悪心（9.2%）、上気道感染（7.8%）、下痢（7.8%）、不眠症（6.9%）及び鼻咽頭炎（5%）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、重度は1.4%のみであった。有害事象のなかで治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判断された有害事象（副作用）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。

本試験において、死亡はなかった。その他の重篤な有害事象が、治療期に2例（痙攣発作と肺炎）認められた。いずれの事象も程度は重度であったが、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、投与継続のまま治療期に回復した。また、経過観察期に重篤な有害事象が6例に8件［丹毒、舌扁平上皮癌、細菌性腹膜炎、急性精神病（初発）、尿閉、急性精神病（再発）、尺骨骨折及び蜂巣炎］認められた。いずれの事象も程度は重度であったが、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。丹毒、細菌性腹膜炎、急性精神病（初発）、尿閉及び尺骨骨折は、経過観察期中に回復した。蜂巣炎は、経過観察期終了後に回復した。舌扁平上皮癌と急性精神病（再発）は、未回復であった。

臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）はほとんどの場合、正常範囲内であった。5例が肝機能異常に関する事象の基準を満たした。2例が遅発性の ALT 又は AST 増加、3例が ECI の基準を満たした。この5例のうち、1例が遅発性の ALT 又は AST 増加と ECI の両方の基準を満たした。また、2例が治療期12週時点（投与終了時点）に臨床検査値異常による中止基準に合致した。その後、いずれの患者においても ALT 又は AST の正常化が認められ、治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

2例が一過性の HIV ウイルス血症を発現した。これらの患者は実施施設で HIV ART の正しい服

Confidential

用法に関して追加教育を受けた後、ART を変更することなしに HIV が検出されなくなった。

ASaT では試験期間を通じて、CD4陽性 T 細胞数のベースライン時点からの意味のある変化は認められなかった。([資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table 12-12)

表 2.7.6.3.11-6　有害事象の要約
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-061 試験）

	n	(%)	95% Confidence Interval†
患者数	218		
有害事象あり	161	73.9	(67.5, 79.6)
注目すべき事象（過量投与を除く）	3	1.4	(0.3, 4.0)
副作用‡	75	34.4	(28.1, 41.1)
重篤な有害事象	2	0.9	(0.1, 3.3)
重篤な副作用	0	0.0	(0.0, 1.7)
投与中止§に至った有害事象	0	0.0	(0.0, 1.7)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
‡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5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table 12-3

表 2.7.6.3.11-7　有害事象の要約
治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-061 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	218	
有害事象あり	167	(76.6)
有害事象なし	51	(23.4)
副作用†	74	(33.9)
重篤な有害事象	8	(3.7)
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)

†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5.3.5.2.11: 5172P061V02] Synopsis

Confidential

表 2.7.6.3.11-8　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-061 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks	
	n	(%)
患者数	218	
有害事象あり	161	(73.9)
有害事象なし	57	(26.1)
胃腸障害	60	(27.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	51	(23.4)
疲労	29	(13.3)
感染症及び寄生虫症	59	(27.1)
筋骨格系及び結合組織障害	35	(16.1)
神経系障害	42	(19.3)
頭痛	27	(12.4)
精神障害	28	(12.8)
皮膚及び皮下組織障害	31	(14.2)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.10: 5172P061V01] Table12-4

2.7.6.3.11.6　結論

1) MK-5172A の12週間投与は、HIV 重複感染、未治療の肝硬変又は非肝硬変、GT1又は GT4の C 型慢性肝炎患者に対して、高い有効性（SVR_{12}率、SVR_{24}率）を示した。
2) GT1又は GT4の C 型慢性肝炎患者では、MK-5172A の12週間投与で治療非奏効となる頻度は低かった。まれな治療非奏効例のうち、典型例は再燃であり、治療非奏効時点に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 NS3領域又は NS5A 領域の RAVs が検出された。再燃した5例の患者のうち4例のシークエンス結果が得られ、その4例中の2例で、治療後に新たに検出された NS5A 領域の RAVs が経過観察期24週時点まで持続していた。再燃した患者が少なく、RAVs のデータが限られているため、RAVs の持続に関する結論は出せなかった。
3) ベースライン時点の NS3領域の RAVs の有無は、GT1又は GT4の C 型慢性肝炎患者での、MK-5172A の有効性に影響しなかった。
4) ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs の有無は、GT1a の C 型慢性肝炎患者での、MK-5172A の有効性に影響する可能性がある。NS5A 領域の RAVs を有する GT1b 又は GT4の C 型慢性肝炎患者と比較して、NS5A 領域の RAVs を有する GT1a の C 型慢性肝炎患者の SVR_{12}率は低かった。
5) MK-5172A の12週間投与の安全性及び忍容性は、概して良好であった。
6) MK-5172A の12週間投与は、2剤の NRTI とラルテグラビル、ドルテグラビル又はリルピビリンのいずれかを含む ART の有効性に影響を及ぼさなかった。

Confidential

2.7.6.3.11.7　付録

付録 2.7.6.3.11-1　重篤な有害事象の一覧
治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-061 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR/EBR 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	2.86 Months	Severe	Y	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	Seizure	1.86 Weeks	Severe	Y	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
Trial Number=5172-061, Site Number=0722, Subject ID=191530, Gender=F, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85											
191530	Follow-Up	169	Squamous cell carcinoma of the tongue	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved	2 months 23 days since last dose	
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 Medicatio=84											
191687	Follow-Up	154	Peritonitis bacterial	3.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	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	4.29 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved	1 month 14 days since last dose	
		129	Urinary retention	5 Days	Severe	Y	N	N/A	Resolved	1 month 14 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.11-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-061 試験）（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 for 12 Weeks											
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	209	Acute psychosis	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved	4 months 3 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	1.71 Weeks	Severe	Y	N	N/A	Resolved	1 month 17 days since last dose	
Trial Number=5172-061, Site Number=0793, Subject ID=191592, Gender=M, Race=White, Age=49 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85											
191592	Follow-Up	255	Cellulitis	1.28 Months	Severe	Y	N	N/A	Resolved	5 months 17 days since last dose	
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	Y	N	None	Resolved	MK-5172A	0.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル又はエルバスビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.11: 5172P061V02] Table 16-26

Confidential

2.7.6.3.12　ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法に対して治療非奏効の非日本人C型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（MK-5172-068試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]及び[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.12.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

ペグインターフェロンとリバビリン（PR）の併用療法に対して治療非奏効の genotype（GT）1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）を投与した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相ランダム化試験／MK-5172-068

実施医療機関（括弧内は施設数）

オーストラリア（3）、カナダ（5）、デンマーク（2）、フィンランド（1）、フランス（3）、イスラエル（5）、韓国（3）、マレーシア（3）、オランダ（3）、ニュージーランド（3）、ポーランド（3）、プエルトリコ（2）、スペイン（3）、台湾（1）、米国（25）における多施設共同試験（計65施設）

公表文献

Kwo P, Gane E, Peng CY, et al. Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir +/- RBV for 12 Weeks in Patients with HCV G1 or G4 Infection Who Previously Failed Peginterferon/RBV: C-Edge Treatment – Experienced Trial. 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 April 22-26, Vienna.

Clinical Study Report, Multicenter Study: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects Who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin (P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (Protocol 068V01).

Kwo P, Gane E, Peng C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/− RBV for 12 weeks in patients with HCV G1 or G4 infection who previously failed peginterferon/RBV: C-edge treatment-experienced trial [abstract]. J Hepatol. 2015;62:S674: P0886.

MK-5172 Protocol 068. inVentiv Health Clinique Inc_Study 140268 AKTC, AKTD, AKTE. Regulated Bioanalytical Report, 26Feb2015.

Confidential

治験期間

2014年6月11日（最初の患者の最初の来院日）～2015年6月19日（最終患者の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

MK-5172A を単独又はリバビリンとの併用下で、12週間又は16週間投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12：SVR_{12}）率を指標として、MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
仮説：MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与された患者での SVR_{12}率が、少なくとも1つの投与群で既存対照の58%（PR とシメプレビルを併用投与した試験の結果に由来する）を上回る。
2) MK-5172A を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) SVR_{24}率を指標として、MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

1) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び経過観察期4週時点に HCV RNA 量が検出せず（Target not detected：TND）に達した患者の割合と HCV RNA 量が定量下限（Lower limit of quantification：LLOQ）未満｛検出かつ定量下限未満［Target detected but unquantifiable：TD（u）］又は TND｝に達した患者の割合を指標として、MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与した際の有効性を評価する。
2) MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与する前、投与中及び投与後の、健康に関連した生活の質［健康関連 Quality of life（QOL）］、疲労度、仕事の生産性及び活動障害等に関する患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes：PRO）を記述し、比較する。
3) MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。
4) MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与した際の、グラゾプレビルとエルバスビルの薬物動態を評価する。
5) 遺伝的多型と治療に対する患者の反応との関連性を調査する。

Confidential

6) ［ヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus：HIV）重複感染患者のみ］治療期に HIV-1治療失敗となった患者［HIV 抗レトロウイルス療法（Antiretroviral therapy：ART）を遵守した患者で、少なくとも2週間の間隔を空けて実施した2回の検査で HIV-1 RNA が 200 コピー/mL 以上であることが確認された患者］の割合を評価する。
7) （HIV 重複感染患者のみ）CD4陽性 T 細胞数に対する、MK-5172A の投与の影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、前治療での PR の併用療法に対して治療非奏効であった GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者を対象として、MK-5172A を1日1回、単独又はリバビリン（1日2回）との併用下で、12週間又は16週間投与する、ランダム化、並行群間、多施設共同、非盲検試験である。本試験は約400例の患者を組み入れることとした。そのうちスクリーニング時に代償性肝硬変と診断されている患者は約30%とし、HIV 重複感染患者の割合は最大で20%までとした。また、前治療での PR の併用療法に対する再燃例の割合は約20%を超えないものとした。

MK-5172A を、1日1回単独で12週間投与する群、リバビリンとの併用下で1日1回12週間投与する群、1日1回単独で16週間投与する群又はリバビリンとの併用下で1日1回16週間投与する群のいずれかに、1：1：1：1の比で患者をランダムに割り付けた。ランダム割付けは代償性肝硬変の有無及び PR による前治療に対する反応（再燃、部分反応又は無反応）によって層別した。治験責任医師等及び患者は、投与期間（12週間又は16週間）について、割付け時から治療期12週時点まで盲検化された。すべての投与群で、治験薬投与終了後に24週間の経過観察期を設定した。

試験デザインを[図 2.7.6.3.12-1]に示す。

図 2.7.6.3.12-1　　試験デザイン（MK-5172-068 試験）

Confidential

用法・用量／ロット番号

MK-5172A を1日1回、単独又はリバビリンとの併用下で12週間又は16週間経口投与した。

12週間単独投与群（Arm 1）：

MK-5172A を1日1回単独で12週間経口投与した（実際の投与例数は105例であった）。

12週間リバビリン併用投与群（Arm 2）：

MK-5172A を1日1回、リバビリン（1日2回）との併用下で12週間経口投与した（実際の投与例数は104例であった）。

16週間単独投与群（Arm 3）：

MK-5172A を1日1回単独で16週間経口投与した（実際の投与例数は105例であった）。

16週間リバビリン併用投与群（Arm 4）：

MK-5172A を1日1回、リバビリン（1日2回）との併用下で16週間経口投与した（実際の投与例数は106例であった）。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.3.12-1]に示す。

表 2.7.6.3.12-1　　治験薬の内容（MK-5172-068 試験）

治験薬	ロット番号
DFC Ribavirin (REBETOL) 200 mg, 70 Count Bottle (ex-US) (SCH18908, K-CM000980)	[redacted]
FCT MK-5172A 100 mg/50 mg ([redacted])	[redacted]

DFC（硬カプセル）、ex-US（米国の市販薬）、FCT（フィルムコーティング錠）
データソース：[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 9-3

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上の患者
3) 以下のいずれかを満たす、GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者（GT が未確定又は混合型でない）
   - スクリーニングの少なくとも6ヵ月前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は上記のいずれかの HCV GT が検出され、スクリーニング時に HCV RNA 及び HCV GT が確認されている患者
   - スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染と一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者
4) 以下に示す肝疾患ステージの評価を受けた患者

Confidential

肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。
- 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超え、肝硬変を示す。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）が2を超える。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限×100÷血小板数（10^3/μl）（APRI 計算は中央検査室が実施）

非肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。

- 治験薬投与開始前の24ヵ月以内に行われた肝生検で肝硬変を認めない。
- 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa 以下である。
- スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下で、APRI が1以下

上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝生検結果がフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。

5) 以下のうちのいずれかに該当する HCV の前治療歴を有する患者（以下に挙げる前治療への反応性と前治療期間の記録が確認されている）

- PR 治療の無反応例：投与12週時に HCV RNA の減少量が2 log 10 IU/mL 未満である。又は投与4週時にベースライン時点からの減少量が1 log 10 IU/mL 未満であり、投与12週時より前に治療を中止した患者
- PR 治療の部分反応例：投与12週時までに HCV RNA の減少量が2 log 10 IU/mL を超えたが、投与終了時に HCV RNA 量が LLOQ 以上であった患者
- PR 治療の再燃例：PR 2剤併用による HCV の前治療で再燃の患者（ペグインターフェロンを含む前治療の終了時に TND であったが、経過観察時に HCV RNA 量が LLOQ 以上となった患者）

6) HIV 重複感染患者では、試験組入れ（治験薬投与開始時）前に、認可された HIV 迅速検査又は HIV 酵素免疫測定法（Enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）又は化学発光免疫測定法（Chemiluminescence immunoassay：CLIA）キットによって HIV-1感染が確認され、認可されたウエスタンブロット法又は最初に実施した HIV 迅速検査又は ELISA/CLIA 以外の方法による2回目の抗体検査、あるいは抗 HIV-1 p24抗原又は血漿 HIV-1 RNA ウイルス定量によって裏付けられる。

7) HIV 重複感染患者では、HIV ART による治療を受けたことがなく、本試験に参加している間は HIV ART を開始する予定がない。又は治験薬投与開始の8週間以上前から、テノホビル又はアバカビルのいずれかと、エムトリシタビン又はラミブジンのいずれかから成る2剤の NRTI バックボーンとラルテグラビル、ドルテグラビル又はリルピビリンのいずれかの薬剤のみを用いた HIV ART による治療を受けている。HIV ART による治療を受けていない患者は、治験薬投与開始前の4週間以内での用量調節及び用量変更は不可とし、割付け

Confidential

後4週間以内での HIV 治療法の変更も不可とする。また、少なくとも経過観察期4週時点まで同じ治療を継続することとする。

8) HIV 重複感染患者では、スクリーニング時の CD4陽性 T 細胞数が200 cells/mm^3を超える（HIV ART で治療中の患者）。スクリーニング時の CD4陽性 T 細胞数が500 cells/mm^3を超える（HIV ART での治療を受けたことがない患者）。

9) HIV 重複感染患者では、スクリーニング時及びスクリーニングの8週間以上前に、血漿 HIV-1 RNA が検出不能であることが確認されている。HIV ART による治療を受けていない患者は、HIV RNA が5×10^4 コピー/mL 未満であること。

10) HIV 重複感染患者では、HIV ART による治療が失敗した場合及び抗レトロウイルス薬への耐性が現れた場合、現在の治療法に代わる、少なくとも1つの実行可能な HIV ART の代替案がある。

11) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、治験薬投与開始時の少なくとも2週間前から投与終了後6ヵ月間は適切な避妊方法のうち2種類を用いることに同意しなければならない。各国規制当局が許可する場合、本試験で許可される避妊方法は、子宮内避妊器具、殺精子剤付きペッサリー、ホルモン避妊薬（避妊用のピル、経皮パッチ、注射剤）、避妊用スポンジ（未経産女性のみ）、女性用コンドーム、殺精子剤付き男性用コンドーム、精管切除術及び完全禁欲である。

<u>評価基準</u>

【有効性】

1) 主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点に HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化は、HCV RNA 量が LLOQ 未満［TD（u）又は TND］と定義する。

2) 副次評価項目

SVR_{24}率：投与終了後24週時点に HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合

3) 探索的評価項目

(1) 治療期2週時点、治療期4週時点、治療期12週時点及び投与終了後4週時点に TND に達した患者の割合及び HCV RNA 量が LLOQ 未満に達した患者の割合

(2) 経時的な健康関連 QOL スコア及び健康関連 QOL スコアのベースライン時点からの変化量（PRO）

- SF-36v2®の8つの健康項目のスコア［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康］、身体的側面の QOL サマリースコア及び精神的側面の QOL サマリースコア
- EQ-5D-5L/EQ VAS スコア
- FACIT-疲労尺度のスコア
- 肝疾患特異的 QOL 尺度（Chronic liver disease questionnaire：CLDQ）-HCV の合計スコア及び CLDQ-HCV の項目（活動又は活力、感情機能、心配及び全身症状）

Confidential

ごとのスコア

- 仕事の生産性及び活動障害スコア

(3) グラゾプレビルとエルバスビルに対する RAVs の出現

(4) 遺伝的多型と治療に対する患者の反応の関連性

(5) （HIV 重複感染患者のみ）ART による治療を受けており、ベースライン時点に HIV RNA が検出されなかった患者で、治療期中に HIV-1治療失敗となった患者（HIV ART を遵守した患者で、少なくとも2週間の間隔を空けて実施した2回の検査で HIV-1 RNA が200 コピー/mL 以上であることが確認された患者）の割合

(6) （HIV 重複感染患者のみ）CD4陽性 T 細胞数のベースライン時点からの変化量

【薬物動態の評価項目】

グラゾプレビルとエルバスビルの $C_{2\,hr}$、グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリンの C_{trough}

【安全性】

1) 注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）として報告された臨床検査値の増加
   (1) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、AST 又はアルカリホスファターゼの増加
2) 有害事象の分類：
   (1) 有害事象
   (2) 副作用
   (3) 重篤な有害事象
   (4) 重篤な副作用
   (5) 治験薬の投与中止に至った有害事象
3) 治験薬投与中に特定の有害事象及び臨床検査値の異常を発現した患者の割合

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、Full analysis set（FAS）での SVR_{12}率を指標として、MK-5172A を単独投与又はリバビリンと併用投与した際の有効性を評価することとした。主要仮説では、各投与群での SVR_{12}率を二項比率に対する正確検定を用いて既存対照の SVR_{12}率である58%と比較した（多重性の調整のため、有意水準片側0.0125）。欠測値には、Missing=Failure（M=F）法を用いた。継続的な欠測の場合はその中止理由によらず非奏効と扱い、一時的な欠測の場合は、その直前及び直後の測定結果のカテゴリー｛検出かつ定量下限以上［Target detected, quantifiable：TD（q）］、TD（u）又は TND｝で、HCV RNA 量がより多い方で補完した。Clopper-Pearson 法に基づく SVR_{12}率の両側95%信頼区間を、各投与群について求めた。

本試験の有効性の副次目的は、FAS での SVR_{24}率を指標として、MK-5172A を単独又はリバビリンと併用投与した際の有効性を評価することとした。欠測値には M=F 法を用いた。Clopper-Pearson 法に基づく SVR_{24}率の両側95%信頼区間を、各投与群について求めた。

Confidential

【薬物動態解析】

薬物動態解析は安全性解析対象集団（All subjects as treated：ASaT）を対象として実施した。

【薬剤耐性変異の解析】

ベースライン時点のすべての患者及び治療後に治療非奏効の基準に合致した患者を対象に、非構造蛋白質（Nonstructural protein：NS）3/4A 及び NS5A 領域全体での耐性変異を解析した。耐性解析集団（Resistance analysis population：RAP）は、（1）ベースライン時点の HCV 遺伝子配列データがあり（2）SVR_{12}を達成したか、治療非奏効の基準に合致したすべての患者を含む。ベースライン時点の HCV 遺伝子配列データがない患者又は治療非奏効以外の理由で試験を中止した患者は RAP に含めなかった。治療非奏効の基準に合致した患者については、ウイルス量が10^3 IU/mL を超えて検出可能な患者の RAVs を評価した。

【PRO 解析】

PRO の記録の完了率（各時点において PRO の記録を完了した患者の割合）、経時的 PRO スコア、治療期4週時点、投与終了時点（治療期12週時点又は治療期16週時点）、経過観察期12週時点及び経過観察期24週時点の PRO スコアのベースライン時点からの変化量を、要約統計量を用いて評価した。

PRO 解析には FAS を用いた。FAS は、ランダム割付けされ、少なくとも1回の治験薬の投与を受け、ベースライン時点又はベースライン後の PRO の記録を行ったすべての患者から構成された。PRO 解析の FAS は、質問票ごとに定義した。ベースライン時点（治験薬投与開始日）、治療期4週時点、投与終了時点（治療期12週時点又は治療期16週時点）、経過観察期12週時点、経過観察期24週時点及び早期中止来院時点に PRO を記録することとした。

【安全性】

治験薬投与期間中に以下の有害事象が発現した患者の割合を投与群別に、対応する95%信頼区間とともに示した。

- ECI として報告された臨床検査値の増加

ECI として報告された臨床検査値の増加は、投与開始から投与終了後14日目までの以下の事象と定義した。

- ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

Confidential

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

特定の有害事象及び事前に規定した基準に合致する臨床検査値についても要約した。

ASaT を対象として安全性解析を実施した。治療期又は経過観察期の最初の14日間に発現した有害事象は、投与中の事象とみなした。

2.7.6.3.12.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.12-2]に示す。合計で420例が、MK-5172A の単独又はリバビリン併用投与にランダムに割り付けられた。総じて試験の中止率は低かった。最も多い治験薬投与中止の理由は有害事象であった。

表 2.7.6.3.12-2　患者の内訳（MK-5172-068 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks n (%)	GZR/EBR + RBV for 12 Weeks n (%)	GZR/EBR for 16 Weeks n (%)	GZR/EBR + RBV for 16 Weeks n (%)	Total n (%)
スクリーニング脱落症例					62
割付症例	105	104	105	106	420
試験に割り付けられた患者の内訳					
完了例	101 (96.2)	103 (99.0)	102 (97.1)	104 (98.1)	410 (97.6)
中止例	4 (3.8)	1 (1.0)	3 (2.9)	2 (1.9)	10 (2.4)
死亡例	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
追跡不能	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (1.0)
治験薬の服薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
同意撤回	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (1.0)
治験薬の投与に関する患者の内訳					
開始例	105	104	105	106	420
完了例†	104 (99.0)	103 (99.0)	101 (96.2)	101 (95.3)	409 (97.4)
中止例‡	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (3.8)	5 (4.7)	11 (2.6)
有害事象	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	6 (1.4)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (0.7)
治験薬の服薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験責任医師等の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.2)

最新の記録に基づき、患者は「試験に割り付けられた患者の内訳」に1回、及び「治験薬の投与に関する患者の内訳」に1回のみカウントした。
†治験薬の投与を完了した患者
‡治験薬の投与を中止した患者

データソース：[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis

Confidential

本試験の FAS の患者背景を、[表 2.7.6.3.12-3]に示す。本試験の主な患者は白人（68.1%）及び男性（64.5%）であった。患者の年齢の中央値は56歳（範囲は19～77歳）であった。各人口統計学的特性を有する患者の割合は、概して各投与群で同様であった。

Confidential

表 2.7.6.3.12-3　患者背景（FAS）（MK-5172-068 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks		GZR/EBR + RBV for 12 Weeks		GZR/EBR for 16 Weeks		GZR/EBR + RBV for 16 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	105		104		105		106		420	
性別										
男性	66	(62.9)	72	(69.2)	69	(65.7)	64	(60.4)	271	(64.5)
女性	39	(37.1)	32	(30.8)	36	(34.3)	42	(39.6)	149	(35.5)
年齢（歳）										
患者数	105		104		105		106		420	
平均値	55.7		55.5		54.9		55.0		55.3	
標準偏差	9.8		8.3		9.8		9.6		9.4	
中央値†	56		56		56		57		56	
範囲（最小値 to 最大値）	25 to 76		23 to 75		31 to 73		19 to 77		19 to 77	
人種										
白人	66	(62.9)	70	(67.3)	72	(68.6)	78	(73.6)	286	(68.1)
アフリカ系米国人	23	(21.9)	24	(23.1)	9	(8.6)	15	(14.2)	71	(16.9)
アジア人	15	(14.3)	9	(8.7)	22	(21.0)	10	(9.4)	56	(13.3)
その他	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.9)	3	(2.8)	7	(1.7)
民族										
ヒスパニック系／ラテン系	8	(7.6)	11	(10.6)	11	(10.5)	9	(8.5)	39	(9.3)
非ヒスパニック／ラテン系	96	(91.4)	92	(88.5)	94	(89.5)	97	(91.5)	379	(90.2)
その他	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
IL28B Genotype										
CC	20	(19.0)	17	(16.3)	28	(26.7)	21	(19.8)	86	(20.5)
非 CC	85	(81.0)	86	(82.7)	77	(73.3)	85	(80.2)	333	(79.3)
欠測（値）	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

表 2.7.6.3.12-3　患者背景（FAS）（MK-5172-068 試験）（続き）

	GZR/EBR for 12 Weeks		GZR/EBR + RBV for 12 Weeks		GZR/EBR for 16 Weeks		GZR/EBR + RBV for 16 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HCV Genotype										
1a	61	(58.1)	60	(57.7)	48	(45.7)	58	(54.7)	227	(54.0)
1b	34	(32.4)	29	(27.9)	48	(45.7)	36	(34.0)	147	(35.0)
1-other	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	3	(0.7)
4	9	(8.6)	15	(14.4)	5	(4.8)	8	(7.5)	37	(8.8)
6	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.8)	2	(1.9)	6	(1.4)
ベースライン時 HCV RNA (log10 IU/mL)										
患者数	105		104		105		106		420	
平均値	6.29		6.26		6.30		6.19		6.26	
標準偏差	0.53		0.46		0.47		0.56		0.51	
範囲	4.2 to 7.5		5.0 to 7.4		4.9 to 7.5		3.7 to 7.4		3.7 to 7.5	
肝線維化ステージ										
Metavir F0 to F2	49	(46.7)	55	(52.9)	55	(52.4)	56	(52.8)	215	(51.2)
Metavir F3	19	(18.1)	14	(13.5)	12	(11.4)	13	(12.3)	58	(13.8)
Metavir F4	37	(35.2)	35	(33.7)	38	(36.2)	37	(34.9)	147	(35.0)
前治療への反応										
無反応例	49	(46.7)	44	(42.3)	46	(43.8)	43	(40.6)	182	(43.3)
部分反応例‡	21	(20.0)	22	(21.2)	21	(20.0)	22‡	(20.8)	86‡	(20.5)
再燃例‡	35	(33.3)	38	(36.5)	38	(36.2)	41‡	(38.7)	152‡	(36.2)
HCV/HIV 重複感染†										
HCV/HIV 重複感染例	6	(5.7)	5	(4.8)	6	(5.7)	4	(3.8)	21	(5.0)
HCV 単独感染例	99	(94.3)	99	(95.2)	99	(94.3)	102	(96.2)	399	(95.0)

†5172P068V01 Table 10-3
‡5172P068V01では、部分反応23例、再燃40例であったが、5172P068V02で変更された。それに伴いそれぞれの Total の例数も変更された。

データソース：[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis

Confidential

2.7.6.3.12.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

最終患者が経過観察期12週に達した時点では、MK-5172A を単独又はリバビリン併用下で、12週間又は16週間投与された多様な患者集団の、4つの投与群での SVR_{12}率は、既存対照の SVR_{12}率の58%よりも統計的に有意に優れており（P 値<0.001）、すべての投与群で SVR_{12}率は90%を超えた[表 2.7.6.3.12-4]。

表 2.7.6.3.12-4　PR による前治療非奏効例での SVR_{12}率（FAS）（MK-5172-068 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†	p-Value‡
GZR/EBR for 12 Weeks	105	97 (92.4)	(85.5, 96.7)	<.001
GZR/EBR + RBV for 12 Weeks	104	98 (94.2)	(87.9, 97.9)	<.001
GZR/EBR for 16 Weeks	105	97 (92.4)	(85.5, 96.7)	<.001
GZR/EBR + RBV for 16 Weeks	106	103 (97.2)	(92.0, 99.4)	<.001

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
‡二項比率の片側正確検定に基づき算出。片側 P 値＜0.0125は真の SVR_{12}率が58%超であることを支持する。
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{12}を達成した患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース：[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-1

経過観察期12週時点で追跡不能となっていた1例（16週間リバビリン併用投与群）の経過観察期24週時点のデータが得られた。治験実施計画書に従い、その1例の経過観察期24週時点のデータを用いて経過観察期12週時点のデータを補完した。その結果、最終患者が経過観察期24週に達した時点での、16週間リバビリン併用投与群の SVR_{12}率は、98.1%（104/106例）となった（[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Table 16-2）。

SVR_{12}を達成しなかった患者25例のうち、治療非奏効は19例で、その内訳は、再燃16例、リバウンド2例、ブレークスルー1例であった。投与群別では、12週間単独投与群で6例、12週間リバビリン併用投与群で6例、16週間単独投与群で7例が治療非奏効となり、16週間リバビリン併用投与群では治療非奏効は認められなかった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-2）。

リバビリン併用の SVR_{12}率への影響を評価するために行われた12週間投与群と16週間投与群の併合解析の結果、全体としてリバビリンの併用により SVR_{12}率が大幅に上昇することはなかった。同様に、リバビリンの投与を受けた患者と受けなかった患者の併合解析を行い、投与期間が SVR_{12}率に与える影響を評価した結果、全体として投与期間の延長により SVR_{12}率が大幅に上昇することはなかった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 14-29a）。

患者の部分集団間では奏効率に差がみられ、GT1b の患者及び PR による前治療後に再燃したすべての GT の患者では、MK-5172A の12週間単独投与で十分に高い有効性が得られた［表 2.7.6.3.12-5］。また、PR による前治療に対し部分反応又は無反応であった GT1a、4又は6の患者では、MK-5172A とリバビリンの16週間の併用投与で他の用法用量より SVR_{12}率が概して高くなることが示唆された（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 14-19～14-28）。

Confidential

表 2.7.6.3.12-5　　PR による前治療非奏効例での SVR_{12} 率の主な部分集団解析（FAS）（MK-5172-068 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks			GZR/EBR + RBV for 12 Weeks			GZR/EBR for 16 Weeks			GZR/EBR + RBV for 16 Weeks			Total		
	N	n (%)	95% CI†	N	n (%)	95% CI†	N	n (%)	95% CI†	N	n (%)	95% CI†	N	n (%)	95% CI†
Genotype															
1a	61	55 (90.2)	(79.8, 96.3)	60	56 (93.3)	(83.8, 98.2)	48	45 (93.8)	(82.8, 98.7)	58	55 (94.8)	(85.6, 98.9)	227	211 (93.0)	(88.8, 95.9)
1b	34	34 (100.0)	(89.7, 100.0)	29	28 (96.6)	(82.2, 99.9)	48	46 (95.8)	(85.7, 99.5)	36	36 (100.0)	(90.3, 100.0)	147	144 (98.0)	(94.2, 99.6)
1-other	1	1 (100.0)	(2.5, 100.0)	0	0 (NA)	NA	0	0 (NA)	NA	2	2 (100.0)	(15.8, 100.0)	3	3 (100.0)	(29.2, 100.0)
4	9	7 (77.8)	(40.0, 97.2)	15	14 (93.3)	(68.1, 99.8)	5	3 (60.0)	(14.7, 94.7)	8	8 (100.0)	(63.1, 100.0)	37	32 (86.5)	(71.2, 95.5)
6	0	0 (NA)	NA	0	0 (NA)	NA	4	3 (75.0)	(19.4, 99.4)	2	2 (100.0)	(15.8, 100.0)	6	5 (83.3)	(35.9, 99.6)
前治療への反応															
無反応例	49	45 (91.8)	(80.4, 97.7)	44	39 (88.6)	(75.4, 96.2)	46	42 (91.3)	(79.2, 97.6)	43	41 (95.3)	(84.2, 99.4)	182	167 (91.8)	(86.8, 95.3)
部分反応例	21	17 (81.0)	(58.1, 94.6)	22	21 (95.5)	(77.2, 99.9)	21	20 (95.2)	(76.2, 99.9)	23	22 (95.7)	(78.1, 99.9)	87	80 (92.0)	(84.1, 96.7)
再燃例	35	35 (100.0)	(90.0, 100.0)	38	38 (100.0)	(90.7, 100.0)	38	35 (92.1)	(78.6, 98.3)	40	40 (100.0)	(91.2, 100.0)	151	148 (98.0)	(94.3, 99.6)
HCV/HIV 重複感染															
HCV/HIV 重複感染例	6	6 (100.0)	(54.1, 100.0)	5	5 (100.0)	(47.8, 100.0)	6	5 (83.3)	(35.9, 99.6)	4	4 (100.0)	(39.8, 100.0)	21	20 (95.2)	(76.2, 99.9)
HCV 単独感染例	99	91 (91.9)	(84.7, 96.4)	99	93 (93.9)	(87.3, 97.7)	99	92 (92.9)	(86.0, 97.1)	102	99 (97.1)	(91.6, 99.4)	399	375 (94.0)	(91.2, 96.1)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{12}を達成した患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース: [資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-5

Confidential

副次評価項目（SVR_{24}率）

SVR_{24}率を[表 2.7.6.3.12-6]に示す。MK-5172A の単独又はリバビリン併用下での12週間又は16週間投与は、高い有効性を示した。

最終患者が経過観察期24週に達した時点で、新たに4例が追跡不能となった（12週間単独投与群1例、16週間単独投与群2例、16週間リバビリン併用投与群1例）。また、16週間リバビリン併用投与群で2例が、経過観察期24週時点で早期来院のため治療非奏効とみなされた。16週間単独投与群の GT4患者1例が、経過観察期24週時点で新たに治療非奏効（再燃）となった。

表 2.7.6.3.12-6　PR による前治療非奏効例での SVR_{24} 率（FAS）（MK-5172-068 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†	p-Value‡
GZR/EBR for 12 Weeks	105	96 (91.4)	(84.4, 96.0)	<.001
GZR/EBR + RBV for 12 Weeks	104	98 (94.2)	(87.9, 97.9)	<.001
GZR/EBR for 16 Weeks	105	94 (89.5)	(82.0, 94.7)	<.001
GZR/EBR + RBV for 16 Weeks	106	101 (95.3)	(89.3, 98.5)	<.001

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
‡二項比率の片側正確検定に基づき算出。片側 P 値<0.0125は真の SVR_{24}率が58%超であることを支持する。
N=解析対象集団の患者数
n (%)=SVR_{24}を達成した患者数とその割合［(n/N)×100として算出］

データソース：{5172P068V02} Synopsis

薬剤耐性変異の解析

GT1患者のうち、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出された割合は、33.2%（123/370例）であったが、グラゾプレビルに対して5倍超の感受性低下をもたらす NS3領域の RAVs が検出された患者はまれ（1%未満）であった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-9）。また、ベースライン時点の NS3領域の RAVs の有無を問わず、高い SVR_{24}率が認められた。すなわち、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出されなかった GT1患者の SVR_{24}率は97.2%（240/247例）であり、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出された GT1患者の SVR_{24}率は94.3%（116/123例）であった。ベースライン時点の Q80K の存在と治療に対する患者の反応性との間に関連は認められなかった。

GT1患者のうち、ベースライン時点で NS5A の RAVs が検出された患者の割合は、13.5%（50/370例）であった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-16）。ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出されなかった GT1患者の SVR_{24}率が99.4%（318/320例）であったのに対し、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出された GT1患者の SVR_{24}率は76.0%（38/50例）であった。

GT1b 患者では、ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs は有効性に影響を及ぼさなかった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-17、[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis）。

GT1a 患者では、ベースライン時点でエルバスビルに対して5倍超の感受性低下をもたらす RAVs が検出された患者の SVR_{24}率は、前治療で部分反応の場合は33.3%（2/6例）、無反応の場合は37.5%（3/8例）であったが、再燃の場合は85.7%（6/7例）であった。16週間リバビリン併用投与群では、ベースライン時点でエルバスビルに対して5倍超の感受性低下をもたらす NS5A 領域の RAVs が検

Confidential

出されたすべての GT1a 患者（4例）が SVR_{24}を達成し、ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs による影響はみられなかった。

GT1患者では14例が治療非奏効となり、すべて経過観察期12週までに起こった再燃であった。経過観察期12週から24週の間に、治療非奏効となった患者はいなかった。治療非奏効の GT1患者14例のうち、10例（71.4%）は治療後に新たに検出された NS3領域の RAVs、12例（85.7%）は治療後に新たに検出された NS5A 領域の RAVs、9例（64.3%）はその両方の RAVs を有しており、この9例はすべて GT1a 患者であった。RAVs が検出されなかった患者で治療非奏効となった患者はいなかった。治療後に新たに検出された NS3領域の RAVs のうち、最もよくみられたのは、A156T と D168A/Y/V であった。NS3領域の A156T が検出された4例のうち3例について、経過観察期24週時点までのデータが得られた。3例はいずれも経過観察期4週時点で A156T が検出されたが、経過観察期8週、12週及び24週の時点では A156T が検出されなかった。また、治療後に新たに NS3領域の D168A/Y/V が検出され、治療非奏効となった5例では、経過観察期24週時点では、この RAVs は持続されていなかった（[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis）。

治療後に新たに検出された NS5A 領域の RAVs のうち、最もよくみられたのは Q30R/H と Y93H であった。NS5A 領域の RAVs は、経過観察期24週時点のデータが得られなかった1例の患者を除き、すべての患者で経過観察期24週時点まで持続していた（[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis）。

GT4患者のうち、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出された患者の割合は、19.4%（7/36例）であった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-28）。ベースライン時点の NS3領域の RAVs は、有効性に影響を与えなかった。すなわち、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出されなかった GT4患者の SVR_{24}率が、82.8%（24/29例）であり、ベースライン時点で NS3領域の RAVs が検出された GT4患者の SVR_{24}率は100%（7/7例）であった。

GT4患者のうち、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出された患者の割合は、44.4%（16/36例）であった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-30）。

ベースライン時点でNS5A領域のRAVsが検出されなかったGT4患者のSVR_{24}率は、95.0%（19/20例）であったのに対し、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出された GT4患者の SVR_{24}率は75.0%（12/16例）であった。16週間リバビリン併用投与群の GT4患者では、NS5A 領域の RAVs の有無を問わず、SVR_{24}率は100%であった。

GT4患者では経過観察期12週までに5例が治療非奏効となり、3例が再燃、1例はリバウンド、1例がブレークスルーであった。16週間単独投与群で、1例が経過観察期24週時点で新たに治療非奏効となった。NS3領域と NS5A 領域のいずれの RAVs も検出されなかった GT4患者では、治療非奏効はみられなかった。治療非奏効例のうち2例では、ベースライン時点で NS3領域の RAVs は検出されなかったが、治療非奏効となった時点で治療後に新たに NS3領域の RAVs（A156M/T/V と D168G）が検出された。この NS3領域の RAVs は、経過観察期24週時点では検出されなかった。

治療非奏効の5例のうち4例では、ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs が検出され、それは治療非奏効時点と経過観察期24週時点で持続していた。また、治療非奏効の5例のうち4例では、

Confidential

治療後に新たにNS5A領域のRAVsが検出された。この4例のうち1例は、ベースライン時点でNS5A領域のRAVsが検出されなかったが、治療後に新たにNS5A領域の2つのRAVsが治療非奏効時点で検出された。しかし、このNS5A領域の2つのRAVsは、経過観察期24週時点では検出されなかった（[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis）。

GT6患者のうち、治療非奏効は1例（リバウンド）のみであったが、この患者のベースラインとそれ以降の時点での HCV 遺伝子配列データは得られなかった（[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis）。

PRO 解析

治験薬投与開始日から経過観察期12週時点までの PRO 解析では、MK-5172A の12週間又は16週間の投与は、治療期と経過観察期中の両方、又はそのいずれかにおいて全般的及び疾患特異的な健康関連 QOL、疲労度、C 型慢性肝炎に起因した仕事の生産性障害と活動障害に対して、わずかではあるが、好ましい影響を与えた。

しかし、予想されたように、MK-5172A とリバビリンとの併用は、治療期中の健康関連 QOL、疲労度、仕事の生産性障害及び活動障害を悪化させた。MK-5172A 単独投与群では、MK-5172A とリバビリンの併用投与群と比較して、治療期中の健康関連 QOL は良好であり、疲労度、仕事の生産性障害及び活動障害が低いことが示唆され、投与群間の違いが認められた。

経過観察期12週時点の健康関連 QOL、疲労度、仕事の生産性障害及び活動障害に関するスコアは、ベースライン時点のスコアに近い値か、それよりも良好な値であった。経過観察期12週時点の投与群間の違いは、16週間投与群間でのみ認められた。すなわち、MK-5172A 単独投与群では、MK-5172A とリバビリンの併用投与群に比較して、全体的な身体的健康が良好であり、疲労度が低かった。本試験での治療非奏効例が少ないため、SVR の達成が PRO に与える影響は評価できなかった（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 11-39～Table 11-78）。

治験薬投与開始日から経過観察期24週時点までの PRO 解析の結果は、経過観察期12週時点までの結果と一致した（[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02] Table 16-5～Table 16-44）。

2.7.6.3.12.4　薬物動態の結果

本試験の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]16.1.11.1章に示す。

2.7.6.3.12.5　安全性の結果

治療期及び経過観察期の最初の14日間での、有害事象の要約及び有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.12-7]及び[表 2.7.6.3.12-8]に示す。重篤な有害事象の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.12-1]及び[付録 2.7.6.3.12-2] に示す。

Confidential

MK-5172A の単独又はリバビリン併用下での12週間又は16週間の投与は、本試験の多様な患者集団において、概して良好な忍容性を示した。

有害事象の発現率は各投与群で概して類似していた。発現率が高かった有害事象は、疲労（23.1%）、頭痛（19.8%）及び悪心（11.0%）であった。12週間投与と16週間投与の用法間で有害事象プロファイルに顕著な違いは認められなかった。貧血はリバビリンを併用した患者のみで認められ、疲労、悪心、不眠症、呼吸困難、発疹及びそう痒症は、リバビリンを併用した患者では、併用しなかった患者よりも高い頻度で観察された。リバビリンを16週間併用した患者は、リバビリンを12週間併用した患者と比較して、治験責任医師等によりリバビリンとの因果関係があると判断された有害事象の発現率がやや高かった。報告された有害事象の大半は、軽度又は中等度であった。

治療期中及び経過観察期の最初の14日間に死亡した患者はいなかったが、投与中止から22日後（試験中止から16日後）に1例（割付番号680405）が死亡した。この死亡は癌によるものであり、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。その他の重篤な有害事象が治療期中及び経過観察期の最初の14日間で14例（3.3%）に発現し、その発現頻度はすべての投与群を通じて同程度であった。これらの事象の程度は、重度が12例、中等度が1例、軽度が1例で、癌により死亡した1例を除き、回復した（11例）か、軽快したが継続中（2例）であった。この2例の継続中の事象はリンパ球増加症と脛骨骨折で、いずれも程度は重度であるが、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（[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 12-10）。

1例に発現した重篤な有害事象（腹痛、一過性脳虚血発作）が、治験責任医師等により治験薬（グラゾプレビル、エルバスビル及びリバビリン）との因果関係があると判断され、その程度は重度であった。また、重篤な有害事象（貧血）1例が、治験責任医師等によりリバビリン（過量投与）との因果関係があると判断され、その程度は軽度であった。いずれの事象も治療期中に回復した。

7例（1.7%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。16週間リバビリン併用投与群での中止例数（5例）は、ほかの投与群と比較して多かった（12週間単独投与群が1例、12週間リバビリン併用投与群が1例、16週間単独投与群が0例）。

重篤な有害事象の発現又は有害事象による中止に、肝硬変の有無による差はみられなかった。

臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）はほとんどの場合、正常範囲内であった。リバビリン併用投与群の10例（4.8%）では、治験薬投与中に Grade 3又は4のヘモグロビン値が認められた（Grade 4の1例はデータの入力ミスと考えられた）が、リバビリン非併用投与群では認められなかった。全例が副作用としての貧血を伴い、リバビリンの投与量の減量に至ったが、治験薬投与終了後に回復した。総ビリルビン増加はリバビリンを併用した患者で多く認められた。全体としてリバビリン併用投与群で14例（6.7%）に Grade 3又は4の総ビリルビン増加が認められ、そのうちの多くはヘモグロビンの減少を伴った。

HIV と HCV の重複感染患者21例では、治験薬投与中に CD4陽性 T 細胞数に臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、HIV-1の治療失敗に至った患者はいなかった。

本試験では6例が基準値上限の5倍を超える遅発性のトランスアミナーゼ増加又は肝機能に関する ECI を発現した。これらの患者での ALT 又は AST 増加はすべて有害事象として報告されたが、

Confidential

6例中5例は、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。遅発性の ALT 又は AST 増加は一過性で、肝機能の他のパラメータの大きな変化を伴わないものであり、早期の治験薬投与中止を必要とせずに回復した。

表 2.7.6.3.12-7　有害事象の要約
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-068 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks		GZR/EBR + RBV for 12 Weeks		GZR/EBR for 16 Weeks		GZR/EBR + RBV for 16 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	105		104		105		106		420	
有害事象あり	74	(70.5)	85	(81.7)	77	(73.3)	95	(89.6)	331	(78.8)
有害事象なし	31	(29.5)	19	(18.3)	28	(26.7)	11	(10.4)	89	(21.2)
副作用†	41	(39.0)	67	(64.4)	46	(43.8)	81	(76.4)	235	(56.0)
重篤な有害事象	4	(3.8)	3	(2.9)	3	(2.9)	4	(3.8)	14	(3.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)
死亡	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	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	5	(4.7)	7	(1.7)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	3	(0.7)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)
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)

† 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5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 12-3、Table 12-6、Table 12-7、Table 12-12、12.2.4.1.1章

Confidential

表 2.7.6.3.12-8　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-068 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks		GZR/EBR + RBV for 12 Weeks		GZR/EBR for 16 Weeks		GZR/EBR + RBV for 16 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	105		104		105		106		420	
有害事象あり	74	(70.5)	85	(81.7)	77	(73.3)	95	(89.6)	331	(78.8)
有害事象なし	31	(29.5)	19	(18.3)	28	(26.7)	11	(10.4)	89	(21.2)
血液およびリンパ系障害	1	(1.0)	13	(12.5)	1	(1.0)	19	(17.9)	34	(8.1)
貧血	0	(0.0)	12	(11.5)	0	(0.0)	17	(16.0)	29	(6.9)
胃腸障害	23	(21.9)	33	(31.7)	22	(21.0)	39	(36.8)	117	(27.9)
悪心	9	(8.6)	15	(14.4)	4	(3.8)	18	(17.0)	46	(11.0)
一般･全身障害および投与部位の状態	35	(33.3)	37	(35.6)	26	(24.8)	49	(46.2)	147	(35.0)
疲労	20	(19.0)	28	(26.9)	17	(16.2)	32	(30.2)	97	(23.1)
感染症および寄生虫症	18	(17.1)	16	(15.4)	23	(21.9)	25	(23.6)	82	(19.5)
傷害､中毒および処置合併症	6	(5.7)	17	(16.3)	7	(6.7)	18	(17.0)	48	(11.4)
偶発的過量投与	3	(2.9)	15	(14.4)	1	(1.0)	14	(13.2)	33	(7.9)
臨床検査	7	(6.7)	8	(7.7)	11	(10.5)	14	(13.2)	40	(9.5)
代謝および栄養障害	5	(4.8)	10	(9.6)	3	(2.9)	12	(11.3)	30	(7.1)
筋骨格系および結合組織障害	9	(8.6)	11	(10.6)	18	(17.1)	19	(17.9)	57	(13.6)
神経系障害	31	(29.5)	31	(29.8)	28	(26.7)	30	(28.3)	120	(28.6)
頭痛	22	(21.0)	21	(20.2)	20	(19.0)	20	(18.9)	83	(19.8)
精神障害	11	(10.5)	24	(23.1)	15	(14.3)	28	(26.4)	78	(18.6)
不眠症	5	(4.8)	11	(10.6)	6	(5.7)	10	(9.4)	32	(7.6)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	8	(7.6)	20	(19.2)	12	(11.4)	26	(24.5)	66	(15.7)
皮膚および皮下組織障害	13	(12.4)	20	(19.2)	11	(10.5)	31	(29.2)	75	(17.9)
そう痒症	1	(1.0)	11	(10.6)	5	(4.8)	11	(10.4)	28	(6.7)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 12-6

治療期及びすべての経過観察期での有害事象の要約を[表 2.7.6.3.12-9]に示す。経過観察期12週から24週の間に、10例（重度6例、中等度3例、中等度と軽度の2つの事象1例）の重篤な有害事象が新たに報告され、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いと判断された。2例（肝細胞癌と処置後感染、いずれも重度）は未回復のまま経過観察を終了したが、その他の8例は回復した。

また、[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]で継続中となっていたリンパ球増加症（[資料5.3.5.2.13:

Confidential

5172P068V02]では脾臓周辺帯リンパ腫に変更）と脛骨骨折の2例は、未回復のまま経過観察を終了した。

[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01]では、16週間リバビリン併用投与群での有害事象による投与中止例は5例としたが、そのうちの1例（割付番号682085、試験前からの非合法薬物の常用）は治験責任医師等の判断による中止に変更されたため、最終的に MK-5172A とリバビリン併用の16週間投与群での有害事象による投与中止例は4例となった。

表 2.7.6.3.12-9　有害事象の要約
治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）

	GZR/EBR for 12 Weeks		GZR/EBR + RBV for 12 Weeks		GZR/EBR for 16 Weeks		GZR/EBR + RBV for 16 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	105		104		105		106		420	
有害事象あり	78	(74.3)	85	(81.7)	77	(73.3)	95	(89.6)	335	(79.8)
有害事象なし	27	(25.7)	19	(18.3)	28	(26.7)	11	(10.4)	85	(20.2)
副作用†	41	(39.0)	67	(64.4)	46	(43.8)	80	(75.5)	234	(55.7)
重篤な有害事象	6	(5.7)	8	(7.7)	4	(3.8)	6	(5.7)	24	(5.7)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)
死亡	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	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	4	(3.8)	6	(1.4)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	3	(0.7)
投与中止に至った重篤な有害事象	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.5)
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)

† 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5.3.5.2.13: 5172P068V02] Synopsis

2.7.6.3.12.6　結論

1) MK-5172A の単独又はリバビリン併用下での12週間の投与は、PR による前治療で治療非奏効の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者の治療に有効であった。

MK-5172A 単独での12週間投与は：

- PR による前治療で治療非奏効の GT1b の C 型慢性肝炎患者に対して、高い有効性を示した。
- PR による前治療後に再燃の GT1a、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して、高い有効性を示した。
- PR による前治療で無反応又は部分反応の GT1a、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対しては、その有効性は MK-5172A のリバビリン併用下での16週間投与より概して低い傾向があった。

Confidential

2) MK-5172A の単独又はリバビリン併用下での16週間の投与は、PR による前治療で治療非奏効の GT1、4又は6の C 型慢性肝炎患者の治療に有効であった。
   - MK-5172A のリバビリン併用下での16週間の投与は、PR による前治療で無反応又は部分反応の GT1a、4又は6の C 型慢性肝炎患者に対して、概して高い有効性を示した。
3) 本試験では治療非奏効例はまれであり、治療非奏効例のうち、最も多く認められた反応は再燃であった（再燃17例、リバウンド2例、ブレークスルー1例）。
4) SVR_{12}率と SVR_{24}率を比較した結果、患者の治療への反応性が持続することが示された。すなわち、420例の割付症例のうち、経過観察期12週から24週の間に新たに再燃となった患者は、GT4の C 型慢性肝炎患者で1例認められたが、GT1と GT6の C 型慢性肝炎患者では認められなかった。
5) 前治療で治療非奏効の GT1a の C 型慢性肝炎患者では、エルバスビルに対して5倍超の感受性低下をもたらす NS5A 領域の RAVs がベースライン時点で検出される割合が、GT1b の C 型慢性肝炎患者より低かった。ベースライン時点でエルバスビルに対して5倍超の感受性低下をもたらす NS5A 領域の RAVs が検出された GT1a の C 型慢性肝炎患者の SVR_{12}率は、同様の RAVs が検出された GT1b の C 型慢性肝炎患者の SVR_{12}率より低かった。
6) 前治療に部分反応又は無反応だった GT1a の C 型慢性肝炎患者のうち、エルバスビルに対して5倍超の感受性低下をもたらす NS5A 領域の RAVs がベースライン時点で検出された患者は少なかった。16週間リバビリン併用投与群では、ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs が有効性に及ぼす影響はみられなかった。
7) MK-5172A の単独又はリバビリン併用投与で治療非奏効となった患者では、ベースライン時点で検出されなかった新たな NS3領域又は NS5A 領域の RAVs、又はその両方がしばしば検出された。治療後に新たに検出された NS3領域の RAVs（A156T と D168A/V/Y）は、経過観察期24週まで持続しなかった。一方、治療後に新たに検出された NS5A 領域の RAVs（L/M28M/T、Q30R/H、L/M31M/V、P58D/S/T 及び Y93H/N/S）は、経過観察期24週まで持続した。
8) MK-5172A の単独又はリバビリン併用下での12週間投与又は16週間投与は、PR による前治療で治療非奏効の GT1、4又は6の肝硬変又は非肝硬変の C 型慢性肝炎患者で、概して良好な忍容性を示した。
   - リバビリン併用下では、リバビリンの使用に伴って通常発現する有害事象及び臨床検査値の異常（貧血、高ビリルビン血症、悪心及び関連する胃腸症状、発疹）がリバビリン非併用と比べて増加した。投与期間を12週から16週に延長した場合、有害事象の累積件数がやや増加した。

Confidential

2.7.6.3.12.7　付録

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR/EBR for 12 Weeks											
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	Y	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	Y	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
		46	Coronary artery disease	4 Weeks	Severe	Y	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	Y	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	Y	N	None	Sequelae	MK-5172A	150.00 milligram
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	Y	N	N/A	Resolved	5 months 1 day since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 for 12 Weeks											
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	Y	N	Discontinued	Not Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
GZR/EBR + RBV for 12 Weeks											
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	Y	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	Y	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	Abdominal pain	1 Weeks	Severe	Y	Y	None	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 0.00 milligram
		76	Transient ischaemic attack	3 Days	Severe	Y	Y	None	Sequelae	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 600.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 12 Weeks											
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	Y	N	Interrupted	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 400.00 milligram
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	Y	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	Y	N	Interrupted	Resolved	MK-5172A ribavirin	0.00 milligram 0.00 milligram
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	108 119	Diarrhoea Parotitis	1 Weeks 2.57 Weeks	Moderate Mild	Y Y	N N	N/A N/A	Resolved Sequelae	23 days since last dose 1 month 3 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 12 Weeks											
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	Y	N	N/A	Resolved	2 months 5 days since last dose	
GZR/EBR 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	Y	N	N/A	Resolved	4 days since last dose	
Trial Number=5172-068, Site Number=1440, Subject ID=680026, Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=113											
680026	Follow-Up	243	Post procedural infection	Continuing	Severe	Y	N	N/A	Not Resolved	4 months 8 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	Splenic marginal zone lymphoma	Continuing	Severe	Y	N	None	Not Resolved	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	Y	N	None	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + 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	Y	N	None	Not Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 600.00 milligram
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	187	Herpes simplex oesophagitis	1.97 Months	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	2 months 12 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	Y	N	None	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 600.00 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	Moderate	Y	N	N/A	Resolved	3 months 2 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 16 Weeks											
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	Y	Reduced	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 400.00 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	Y	N	None	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 600.00 milligram
		97	Intestinal angioedema	1.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.12-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及びすべての経過観察期（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 16 Weeks											
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	97	Intestinal angioedema	1.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved	ribavirin	600.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken: None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.4.1: 5172P068V02SAE]

Confidential

付録 2.7.6.3.12-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-068 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GZR/EBR for 12 Weeks											
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	Y	N	Discontinued	Not Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
GZR/EBR + RBV for 12 Weeks											
Trial Number=5172-068, Site Number=1700, Subject ID=681242, Gender=F, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=87											
681242	Treatment	35	Affect lability	6 Days	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 400.00 milligram
GZR/EBR + RBV for 16 Weeks											
Trial Number=5172-068, Site Number=1417, Subject ID=682098, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=88											
682098	Treatment	86	Depression	6 Days	Moderate	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A ribavirin	150.00 milligram 600.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.12-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 16 Weeks											
Trial Number=5172-068, Site Number=1435, Subject ID=682085, Gender=M, Race=Multiple, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=16											
682085‡	Treatment	14	Anxiety	2 Weeks	Moderate	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	0.00 milligram
		14	Confusional state	2 Weeks	Mild	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	0.00 milligram
		14	Dysphagia	2 Weeks	Moderate	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	0.00 milligram
		14	Dyspnoea	2 Weeks	Mild	N	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	0.00 milligram
Trial Number=5172-068, Site Number=1464, Subject ID=680041, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=113											
680041	Treatment	43	Suicidal ideation	1.64 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	800.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.12-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 16 Weeks											
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	Treatment	19	Dyspnoea exertional	3.58 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	600.00 milligram
		19	Palpitations	2.66 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	600.00 milligram
		19	Presyncope	2.66 Months	Moderate	N	Y	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram
										ribavirin	600.00 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	97	Gastrointestinal inflammation	1.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A	150.00 milligram

Confidential

付録 2.7.6.3.12-2　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-068 試験）（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 + RBV for 16 Weeks											
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	97	Gastrointestinal inflammation	1.43 Weeks	Severe	Y	N	Discontinued	Resolved	ribavirin	600.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken: None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はリバビリンに起因することを意味する。
†投与中止から6日後に試験中止
‡[資料5.3.5.2.13: 5172P068V02]では、治験責任医師等の判断による中止に変更された。

データソース：[資料5.3.5.2.12: 5172P068V01] Table 12-11

Confidential

2.7.6.3.13　非日本人の未治療 C 型慢性肝炎患者を対象としたソホスブビル併用下の第 II 相試験（MK-5172-074試験）［参考資料］

本項では、本試験の経過観察期12週時点までのデータを示す。

治験総括報告書[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.13.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人の未治療、genotype（GT）1又は3の C 型慢性肝炎患者を対象として、グラゾプレビル100 mg／エルバスビル50 mg 配合剤（MK-5172A）とソホスブビルを併用投与した際の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ相非盲検試験／MK-5172-074

実施医療機関（括弧内は施設数）

米国（1）

公表文献

Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA et al. C-SWIFT: Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Sofosbuvir in Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection, With and Without Cirrhosis, for Durations of 4, 6, or 8 Weeks (Interim Results). Proceedings of 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2014; 2014 Nov 7-11; Boston, MA: AASLD; 2014.

治験期間

実施中：2014年6月16日～2015年2月9日（データカットオフ日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

MK-5172A とソホスブビル400 mg を4週間、6週間、8週間又は12週間併用投与した。

目的

【主要目的】

1) 投与終了後12週時点の C 型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）持続陰性化（Sustained viral response 12 : SVR_{12}）率を指標として、MK-5172A とソホスブビルを併用投与した際の有効性を評価する。
2) MK-5172A とソホスブビルを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化（SVR_4）率を指標として、MK-5172A とソホ

Confidential

スブビルを併用投与した際の有効性を評価する。

【探索的目的】

1) グラゾプレビル、エルバスビル及びソホスブビルの薬物動態を評価する。
2) 各コホートの患者（未治療の GT1非肝硬変の患者、未治療の GT1代償性肝硬変の患者及び未治療の GT3非肝硬変の患者）を対象に、投与後32時間のウイルス動態を評価する。
3) グラゾプレビル、エルバスビル又はソホスブビルに対する耐性変異（Resistance associated variants：RAVs）の発現を評価する。
4) 投与開始後4週時点、投与終了時点、投与終了後8週時点及び投与終了後24週時点の HCV RNA 量が、定量下限未満となった患者の割合を指標として、MK-5172A とソホスブビルを併用投与した際の有効性を評価する。

試験デザイン

本試験は、未治療の、代償性肝硬変又は非肝硬変の GT1又は GT3の C 型慢性肝炎患者を対象として、MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を併用投与する試験である。また、投与群は複数あり、実施施設は1施設である。

本試験では、合計約140例の患者が、GT（GT1又は GT3）及び病状（肝硬変の有無）別に下記のコホートに分けられ、さらに計7つの投与群（Arm）に割り付けられた。

【GT1コホート】

コホート1：GT1非肝硬変患者

Arm 1：投与期間4週間（計画症例数：30例）

Arm 2：投与期間6週間（計画症例数：30例）

コホート2：GT1肝硬変患者

Arm 3：投与期間6週間（計画症例数：20例）

Arm 4：投与期間8週間（計画症例数：20例）

【GT3コホート】

コホート3：GT3非肝硬変患者

Arm 5：投与期間8週間（計画症例数：15例）

Arm 6：投与期間12週間（計画症例数：15例）

コホート4： GT3肝硬変患者

Arm 7：投与期間12週間（計画症例数：10例）

Confidential

GT1コホート（コホート1と2の Arm 1～4）では、GT のサブタイプ別（GT1a と GT1a 以外）で患者を層別して、各 Arm にランダム化し割り付けた。

コホート1、2及び3では、コンピュータによる割付スケジュールに従い、患者をいずれかの Arm にランダム化し割り付けた。

本試験は非盲検試験であるため、治験依頼者、治験責任医師等及び患者は投与される治験薬を知り得るが、コホート1（投与期間：4週間又は6週間）、コホート2（投与期間：6週間又は8週間）、及びコホート3（投与期間：8週間又は12週間）での投与期間については、割付け時から、そのコホートの短い方の投与期間（コホート1では4週間、コホート2では6週間、コホート3では8週間）が終了するまで、治験責任医師等及び患者は、盲検下に置かれた。

すべての Arm で、治験薬投与終了後に24週間の経過観察期を設定した。

治験総括報告書作成時点では、GT1コホートのすべての患者は、投与期間及び経過観察期24週時点の来院を完了していたか、あるいは投与又は試験を中止していたかのいずれかであり、GT3コホートの患者は、投与期間及び経過観察期12週時点の来院を完了していたか、あるいは投与又は試験を中止していたかのいずれかであった。

治験総括報告書の有効性の解析は、SVR_{12}に基づいている。すべての安全性及び耐性に関する解析データは、2015年2月12日のデータベース固定日に入手可能なものを含めた。

試験デザインを[図 2.7.6.3.13-1]に示す。

図 2.7.6.3.13-1　　試験デザイン（MK-5172-074 試験）

用法・用量／ロット番号

MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、4週間、6週間、8週間又は12週間、併用で経口投与した。

Confidential

GT1非肝硬変患者（Arm 1）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、4週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は31例であった）。

GT1非肝硬変患者（Arm 2）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、6週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は30例であった）。

GT1肝硬変患者（Arm 3）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、6週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は20例であった）。

GT1肝硬変患者（Arm 4）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、8週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は21例であった）。

GT3非肝硬変患者（Arm 5）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、8週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は15例であった）。

GT3非肝硬変患者（Arm 6）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、12週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は14例であった）。

GT3肝硬変患者（Arm 7）：
MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を1日1回、12週間、併用で経口投与した（実際の投与例数は12例であった）。

治験薬の内容を[表 2.7.6.3.13-1]に示す。

表 2.7.6.3.13-1　　治験薬の内容（MK-5172-074 試験）

治験薬	ロット番号
FCT MK-5172A 100 mg/50 mg ([redacted])	[redacted]

FCT（フィルムコーティング錠）
データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 9-4

Confidential

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時に18歳以上の患者
2) スクリーニング時の末梢血中 HCV RNA 量が10^4 IU/mL 以上
3) 以下のいずれかを満たす、GT1又は GT3の C 型慢性肝炎患者（GT が未確定又は混合型でない）
   - スクリーニングの少なくとも6ヵ月前に、抗 HCV 抗体、HCV RNA 又は上記のいずれかの HCV GT が検出された患者
   - スクリーニング時に抗 HCV 抗体又は HCV RNA が検出され、肝生検の所見が慢性の HCV 感染と一致する（又は組入れ前に実施した肝生検が、肝線維化などの C 型慢性肝炎の所見を示す）患者
4) 以下に示す肝疾患ステージの評価を受けた患者

   肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。
   - 治験薬投与開始時以前に行われた肝生検で肝硬変（F4）を示す。
   - 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa を超え、肝硬変を示す。
   - スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.75を超え、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）と血小板の比（AST to platelet ratio index：APRI）が2を超える。APRI 計算式：AST÷AST の基準値上限×100÷血小板数（10^3/μl）（APRI 計算は中央検査室が実施）

   非肝硬変：以下のいずれかを満たす患者と定義する。
   - 治験薬投与開始前の24ヵ月以内に行われた肝生検で肝硬変を認めない。
   - 治験薬投与開始前の12ヵ月以内に行われたフィブロスキャンの結果が12.5 kPa 以下である。
   - スクリーニング時の FibroSure®（Fibrotest®）スコアが0.48以下で、APRI が1以下

   上記の基準による肝硬変の有無の確定診断がない場合、肝生検は必須である。なお、肝生検結果がフィブロスキャン又は FibroSure®の結果よりも優先される。
5) 未治療の患者（C 型慢性肝炎治療の経験が全くない）
6) 心電図検査で臨床的に意味のある異常が検出されていない患者
7) 下記の基準のうちいずれか1つを満たす患者
   a) 無精子症（精管切除又は基礎疾患による）と診断され、生殖能力がない男性患者
   b) 次のいずれかの理由で生殖能力がないと判断された女性患者：(1) 閉経後である（45歳以上の女性で過去12ヵ月間以上月経がない）、(2) スクリーニングの少なくとも6週間前に子宮摘出術、両側卵巣摘出術、両側卵管切除術又は両側卵管結紮術を受けたあるいは両側卵管閉塞がみられた、(3) 先天的又は後天的に妊娠不可能である。
   c) 妊娠する可能性のある女性患者又はパートナーが妊娠する可能性のある男性患者で、投与期間中及び投与終了後14日間、次のいずれかの避妊方法をとることに同意した患

Confidential

者：(1) 禁欲（異性間性交を避ける避妊方法）又は（2）適切な避妊方法。適切な避妊方法は、下記に示す。

1種類の方法による避妊（以下から1種類の方法を用いること）：

- 子宮内避妊器具
- 女性患者のパートナーである男性の精管切除
- 皮下埋め込み型避妊具

2種類の方法を組み合わせた避妊（以下から2種類の方法を用いること）：

- 殺精子剤付きペッサリー（殺精子剤付き子宮頸管キャップとの併用不可）
- 殺精子剤付き子宮頸管キャップ（未経産女性のみ）
- 避妊用スポンジ（未経産女性のみ）
- 男性用コンドーム又は女性用コンドーム（併用は不可）
- ホルモン避妊薬：避妊用のピル（エストロゲン・プロゲスチン避妊剤又はプロゲスチン避妊剤）、経皮パッチ、膣内避妊リング又は皮下注射剤

<u>評価基準</u>

【有効性】

1)　主要評価項目

SVR_{12}率：投与終了後12週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合。HCV RNA 持続陰性化とは、HCV RNA 量が定量下限未満｛検出かつ定量下限未満［Target detected but unquantifiable：TD（u)］又は検出せず（Target not detected：TND)｝と定義する。

2)　副次評価項目

SVR_4率：投与終了後4週時点の HCV RNA 持続陰性化を達成した患者の割合

3)　探索的評価項目

(1)　各コホートの患者（未治療の GT1非肝硬変患者、未治療の GT1肝硬変患者及び未治療の GT3非肝硬変患者）の投与後32時間のウイルス動態

(2)　グラゾプレビル、エルバスビル及びソホスブビルに対する RAVs の発現

(3)　投与開始後4週間時点、投与終了後、投与終了後8週時点及び投与終了後24週時点の HCV RNA 量が、定量下限未満［TD（u）又は TND］となった患者の割合

【薬物動態の評価項目】

グラゾプレビル、エルバスビル及びソホスブビルの $C_{2\,hr}$ 及び C_{trough}

さらに、$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ などの追加の薬物動態パラメータを、母集団薬物動態モデリングに用いる可能性がある。

【安全性】

1)　注目すべき事象（Events of clinical interest：ECI）として報告された臨床検査値の増加

(1)　アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT)、AST、又はアルカリホスファターゼの増

Confidential

加

2)　有害事象の分類：

(1)　有害事象

(2)　副作用

(3)　重篤な有害事象

(4)　重篤な副作用

(5)　治験薬の投与中止に至った有害事象

統計計画及び解析

【有効性】

本試験の有効性の主要目的は、各投与群の SVR_{12}率を、両側95%信頼区間を用いて推定することとした。本試験では、有効性に関する正式な仮説検証は行わなかった。

有効性の主要評価項目の解析対象集団は、Per protocol（PP）集団とした。主要及び副次評価項目の評価に大きな影響を及ぼす可能性のある、治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた患者は、PP 集団から除いた。

【薬物動態解析】

薬物動態解析は治験実施計画書に従って実施された。

【薬剤耐性変異の解析】

すべての患者及び治療非奏効の基準に合致した患者を対象に、非構造蛋白質（Nonstructural protein：NS）3/4A、NS5A 及び NS5B 領域全体に注目して解析した。

耐性解析集団（Resistance analysis population：RAP）として、SVR_{12}を達成した又は治療非奏効の基準を満たした Full analysis set（FAS）の全例を対象とした。RAP には治療非奏効以外の理由によって試験を中止した患者は含めなかった。ベースライン時点の耐性変異解析は、ベースライン時点の HCV 遺伝子配列データが得られた患者を対象として実施した。投与開始後の耐性変異解析は、ベースライン時点及び治療非奏効後の HCV 遺伝子配列データが得られた患者のみを対象とした。

【安全性】

本試験では、安全性の仮説は設定しなかった。安全性及び忍容性は、有害事象及び臨床検査値などすべての関連するパラメータを臨床的に検討することで評価した。投与期間中に ECI として報告された臨床検査値増加の有害事象を発現した患者の割合を95%信頼区間とともに提示した。

ECI として報告された臨床検査値の増加は、投与開始から投与後14日目までの以下の事象と定義した。

- ALT 又は AST が500 IU/L を超える。ただし、治療非奏効ではない場合
- ALT 又は AST がベースライン時点の3倍超かつ100 IU/L を超える。ただし、治療非奏効で

Confidential

はない場合

- アルカリホスファターゼが基準値上限の3倍を超える。ただし、治療非奏効ではない場合

以下の有害事象が発現した患者の割合についても要約した。

- 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象

Data-As-Observed 法により、欠測値は安全性解析の対象から除いた。

All subject as treated（ASaT）を対象として安全性解析を実施した。ASaT は、治験薬を1回以上投与されたすべての患者から成る。臨床検査値又はバイタルサインの解析対象とするためには、治験薬の投与を1回以上受けた後、各パラメータの測定値が1つ以上あることが必要である。ベースライン時点からの変化を評価するためには、ベースライン時点での測定値も必要である。

2.7.6.3.13.2　患者の内訳及び患者背景

本試験の患者の内訳を、[表 2.7.6.3.13-2]及び[表 2.7.6.3.13-3]に示す。

表 2.7.6.3.13-2　患者の内訳 GT1 患者（ASaT）（MK-5172-074 試験）

	GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks n (%)	GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks n (%)	GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks n (%)	GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks n (%)	Total n (%)
割付症例	31	30	20	21	102
試験に割り付けられた患者の内訳					
完了例	26 (83.9)	25 (83.3)	19 (95.0)	15 (71.4)	85 (83.3)
中止例	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (2.9)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.0)
追跡不能	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (2.0)
記録なし†	4 (12.9)	5 (16.7)	1 (5.0)	4 (19.0)	14 (13.7)
治験薬の投与に関する患者の内訳					
開始例	31	30	20	21	102
完了例	31 (100.0)	30 (100.0)	20 (100.0)	19 (90.5)	100 (98.0)
中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (2.0)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.0)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳					
開始例	31	30	20	21	102
完了例	30 (96.8)	30 (100.0)	20 (100.0)	19 (90.5)	99 (97.1)
中止例	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	3 (2.9)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (1.0)
追跡不能	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (2.0)
†データベース固定時点で経過観察期12週時点以降の試験を継続している患者					

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 10-1

Confidential

表 2.7.6.3.13-3　患者の内訳 GT3 患者（ASaT）（MK-5172-074 試験）

	GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks n (%)	GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks n (%)	GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks n (%)	Total n (%)
割付症例	15	14	12	41
試験に割り付けられた患者の内訳				
中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.4)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.4)
記録なし†	15 (100.0)	14 (100.0)	11 (91.7)	40 (97.6)
治験薬の投与に関する患者の内訳				
開始例	15	14	12	41
完了例	15 (100.0)	14 (100.0)	11 (91.7)	40 (97.6)
中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.4)
治験薬の服薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.4)
試験に割り付けられた患者の経過観察期12週時点までの内訳				
開始例	15	14	12	41
完了例	15 (100.0)	14 (100.0)	11 (91.7)	40 (97.6)
中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.4)
同意撤回	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.4)
†データベース固定時点で経過観察期12週時点以降の試験を継続している患者				

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 10-2

本試験の患者背景を、[表 2.7.6.3.13-4]及び[表 2.7.6.3.13-5]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.13-4　患者背景 GT1 患者（FAS）（MK-5172-074 試験）

	GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks		GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		30		20		21		102	
性別										
男性	20	(64.5)	19	(63.3)	13	(65.0)	13	(61.9)	65	(63.7)
女性	11	(35.5)	11	(36.7)	7	(35.0)	8	(38.1)	37	(36.3)
年齢（歳）										
患者数	31		30		20		21		102	
平均値	52.1		51.2		55.7		56.6		53.5	
標準偏差	9.7		9.5		7.7		8.8		9.2	
範囲	23 to 66		27 to 64		39 to 72		39 to 70		23 to 72	
人種										
アジア人	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
黒人／アフリカ系米国人	1	(3.2)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	3	(2.9)
白人	30	(96.8)	28	(93.3)	20	(100.0)	20	(95.2)	98	(96.1)
民族										
ヒスパニック系／ラテン系	9	(29.0)	14	(46.7)	13	(65.0)	10	(47.6)	46	(45.1)
非ヒスパニック／ラテン系	22	(71.0)	16	(53.3)	7	(35.0)	11	(52.4)	56	(54.9)
IL28B Genotype										
CC	11	(35.5)	8	(26.7)	6	(30.0)	5	(23.8)	30	(29.4)
非 CC	20	(64.5)	22	(73.3)	14	(70.0)	16	(76.2)	72	(70.6)

Confidential

表 2.7.6.3.13-4　患者背景 GT1 患者（FAS）（MK-5172-074 試験）（続き）

	GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks		GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
HCV Genotype										
1a	26	(83.9)	26	(86.7)	16	(80.0)	16	(76.2)	84	(82.4)
1b	5	(16.1)	4	(13.3)	4	(20.0)	5	(23.8)	18	(17.6)
ベースライン時 HCV RNA (IU/mL)										
患者数	31		30		20		21		102	
平均値	3695049.7		3087397.4		1664830.6		2375015.0		2846474.4	
標準偏差	3748954.5		3408629.8		1327492.7		2390433.0		3087834.4	
範囲	1004 to 13919652		16730 to 13865052		44467 to 4426707		50700 to 10557304		1004 to 13919652	
肝線維化ステージ										
Metavir F0 to F2	27	(87.1)	26	(86.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	53	(52.0)
Metavir F3	4	(12.9)	4	(13.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(7.8)
Metavir F4	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(100.0)	21	(100.0)	41	(40.2)

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 10-3, Synopsis

Confidential

表 2.7.6.3.13-5　患者背景 GT3 患者（FAS）（MK-5172-074 試験）

	GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	15		14		12		41	
性別								
男性	11	(73.3)	8	(57.1)	10	(83.3)	29	(70.7)
女性	4	(26.7)	6	(42.9)	2	(16.7)	12	(29.3)
年齢（歳）								
患者数	15		14		12		41	
平均値	51.3		42.2		55.3		49.3	
標準偏差	10.1		11.7		5.3		10.9	
範囲	31 to 69		26 to 58		45 to 63		26 to 69	
人種								
白人	15	(100.0)	14	(100.0)	12	(100.0)	41	(100.0)
民族								
ヒスパニック系／ラテン系	6	(40.0)	8	(57.1)	6	(50.0)	20	(48.8)
非ヒスパニック／ラテン系	9	(60.0)	6	(42.9)	6	(50.0)	21	(51.2)
IL28B Genotype								
CC	6	(40.0)	3	(21.4)	6	(50.0)	15	(36.6)
非 CC	9	(60.0)	11	(78.6)	6	(50.0)	26	(63.4)
HCV Genotype								
3	15	(100.0)	14	(100.0)	12	(100.0)	41	(100.0)

Confidential

表 2.7.6.3.13-5　患者背景 GT3 患者（FAS）（MK-5172-074 試験）（続き）

	GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時 HCV RNA (IU/mL)								
患者数	15		14		12		41	
平均値	3271997.0		2574624.2		2256947.6		2736782.1	
標準偏差	6529408.6		4377697.3		1843760.7		4719166.6	
範囲	67456 to 25907519		30544 to 15099155		390625 to 5836163		30544 to 25907519	
肝線維化ステージ								
Metavir F0 to F2	14	(93.3)	11	(78.6)	0	(0.0)	25	(61.0)
Metavir F3	1	(6.7)	3	(21.4)	0	(0.0)	4	(9.8)
Metavir F4	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(100.0)	12	(29.3)

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 10-4, Synopsis

Confidential

2.7.6.3.13.3　有効性の結果

主要評価項目（SVR_{12}率）

GT1患者における SVR_{12}率（PP 集団）を[表 2.7.6.3.13-6]に示す。

- GT1非肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの4週間併用投与により、SVR_{12}を達成した患者は少数であり、多くの患者は再燃した。6週間併用投与を受けた患者での有効性は、4週間併用投与を受けた患者より明らかに高かった。
- GT1肝硬変患者：95%信頼区間が大きく重なっていたものの、MK-5172A とソホスブビルの8週間併用投与を受けた患者は、6週間併用投与を受けた患者よりも SVR_{12}を達成しやすい傾向にあった。

GT1患者で治療非奏効となった29例は、再燃であった（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-3）。

表 2.7.6.3.13-6　SVR_{12}率、GT1 患者（PP）（MK-5172-074 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks	30	10 (33.3)	(17.3, 52.8)
GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks	28	25 (89.3)	(71.8, 97.7)
GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks	20	16 (80.0)	(56.3, 94.3)
GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks	19	17 (89.5)	(66.9, 98.7)

† Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に TND 又は TD（u）の患者数とその割合［(n/N)×100として算出］
HCV RNA の欠測値は、前の来院及び後の来院の両方で TND 又は TD（u）であった場合、TND 又は TD（u）とする。

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-2

GT3患者における SVR_{12}率（PP 集団）を[表 2.7.6.3.13-7]に示す。

- GT3非肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの8週間又は12週間併用投与は、高い有効性を示した。SVR_{12}を達成しなかったのは、8週間投与を受けた1例の患者のみであった。
- GT3肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの12週間併用投与は、高い有効性を示した。SVR_{12}を達成しなかったのは、1例の患者のみであった。

GT3患者で治療非奏効となった2例は、再燃であった（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-6）。

Confidential

表 2.7.6.3.13-7　SVR_{12}率、GT3 患者（PP）（MK-5172-074 試験）

Treatment	N	n (%)	95% Confidence Interval†
GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks	15	14 (93.3)	(68.1, 99.8)
GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks	14	14 (100.0)	(76.8, 100.0)
GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks	11	10 (90.9)	(58.7, 99.8)

†Clopper-Pearson 法に基づいて算出
N=解析対象集団の患者数
n (%)=解析対象集団で経過観察期12週の来院時に TND 又は TD（u）の患者数とその割合［(n/N)×100として算出］
HCV RNA の欠測値は、前の来院及び後の来院の両方で TND 又は TD（u）であった場合、TND 又は TD（u）とする。

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-5

副次評価項目（SVR_4率）

GT1患者における SVR_4率（PP 集団）（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-14）

- GT1非肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの4週間併用投与後の SVR_4率は71.0%で、6週間併用投与後の SVR_4率は89.3%であった。
- GT1肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの6週間併用投与後の SVR_4率は85.0%で、8週間併用投与後の SVR_4率は94.7%であった。

GT3患者における SVR_4率（PP 集団）（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-15）

- GT3非肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの8週間併用投与後の SVR_4率は100.0%で、12週間併用投与後の SVR_4率は100.0%であった。
- GT3肝硬変患者：MK-5172A とソホスブビルの12週間併用投与後の SVR_4率は90.9%であった。

薬剤耐性変異の解析

ベースライン時点で NS3及び NS5A 領域に RAVs を有する患者の割合は、GT1患者で45.9%及び13.3%、GT3患者で97.4%及び10.0%であった（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-30、Table 11-32、Table 11-37、Table 11-39）。ベースライン時点で NS5B 領域の RAVs を有する患者はいなかった。

GT1a 患者：

- MK-5172A とソホスブビルの4週間併用投与を受けた患者では、ベースライン時点の NS3 領域の RAVs は、SVR_{12}率の低下をもたらした。ベースライン時点の NS3領域の RAVs は、MK-5172A とソホスブビルの6週間又は8週間併用投与を受けた患者での有効性には影響がないと考えられた（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-31、Table 14-14）。
- ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs を有する患者の割合は、14.8%であった。ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs は、有効性の低下をもたらした［NS5A 領域の RAVs を有していない患者の SVR_{12}率：72.5%（50/69例）、NS5A 領域の RAVs を有する患者の SVR_{12}率：41.7%（5/12例）］。ベースライン時点で NS5A 領域の RAVs を有する患者数が少なかったた

Confidential

め、NS5A 領域の RAVs が投与期間ごとの有効性に与える影響は評価できなかった（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-32、Table 11-33）。

GT1b 患者：

- 患者数が少なかったため、ベースライン時点の NS3又は NS5A 領域の RAVs が有効性に及ぼす影響は評価できなかった。

GT3患者：

- ベースライン時点の NS3又は NS5A 領域の RAVs は、有効性に影響を及ぼさなかった（[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 11-38、Table 11-40）。

2.7.6.3.13.4　薬物動態の結果

本試験での薬物動態の測定方法及び個別の測定結果の詳細は、[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01]16.1.11.2章に示す。

2.7.6.3.13.5　安全性の結果

有害事象の要約及び有害事象の一覧（いずれかの投与群で発現率10%以上）を[表 2.7.6.3.13-8]及び[表 2.7.6.3.13-9]に示す。重篤な有害事象の一覧及び治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.6.3.13-1]、[付録 2.7.6.3.13-2]及び[付録 2.7.6.3.13-3]に示す。

MK-5172A とソホスブビルの併用投与は、総じて安全で、良好な忍容性を示した。各投与群での有害事象の発現率は16.1～35.0%であった。また、投与期間の違い又は肝硬変の有無による特定の傾向はみられなかった。

本試験において死亡はなかった。また、重篤な副作用や ECI は報告されなかった。

治療期に1例の患者で重篤な有害事象（肺炎）が発現し、治験薬投与及び試験を中止した。その程度は重度であったが、試験中止から約1ヵ月後に回復した。この患者では、治験薬の最終投与から5日後に別の重篤な有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）が発現した。その程度は重度で、未回復のまま経過観察を終了した。いずれの有害事象も、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。

経過観察期（12週時点まで）に、3例の患者に4件の重篤な有害事象（腎盂腎炎、出血性貧血、大葉性肺炎及び肝腫瘤）が発現した。その程度はいずれも重度で、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。腎盂腎炎、出血性貧血及び大葉性肺炎は経過観察期中に回復したが、肝腫瘤は治験総括報告書作成時点で未回復であった。

経過観察期12週時点からデータベース固定日までの期間に、1例の患者で重篤な有害事象（腸閉塞）が発現した。その程度は重度で、未回復のまま経過観察を終了した。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。

Confidential

表 2.7.6.3.13-8　有害事象の要約

治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-074 試験）

	GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks		GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		30		20		21		15		14		12		143	
有害事象あり	5	(16.1)	7	(23.3)	7	(35.0)	4	(19.0)	4	(26.7)	3	(21.4)	3	(25.0)	33	(23.1)
有害事象なし	26	(83.9)	23	(76.7)	13	(65.0)	17	(81.0)	11	(73.3)	11	(78.6)	9	(75.0)	110	(76.9)
副作用†	2	(6.5)	1	(3.3)	2	(10.0)	2	(9.5)	1	(6.7)	1	(7.1)	3	(25.0)	12	(8.4)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)
死亡	0	(0.0)	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	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)

†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5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 12-5

Confidential

表 2.7.6.3.13-9　有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 10%以上）
治療期及び経過観察期の最初の 14 日間（ASaT）（MK-5172-074 試験）

	GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks		GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks		GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks		GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	31		30		20		21		15		14		12		143	
有害事象あり	5	(16.1)	7	(23.3)	7	(35.0)	4	(19.0)	4	(26.7)	3	(21.4)	3	(25.0)	33	(23.1)
有害事象なし	26	(83.9)	23	(76.7)	13	(65.0)	17	(81.0)	11	(73.3)	11	(78.6)	9	(75.0)	110	(76.9)
胃腸障害	1	(3.2)	2	(6.7)	1	(5.0)	1	(4.8)	1	(6.7)	1	(7.1)	2	(16.7)	9	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.2)	1	(3.3)	2	(10.0)	1	(4.8)	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(8.3)	7	(4.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(3.3)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	4	(2.8)
神経系障害	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(5.0)	2	(9.5)	2	(13.3)	1	(7.1)	1	(8.3)	8	(5.6)

同一患者に発現した同一分類内の有害事象は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別大分類又は特定の有害事象のみを本表に提示した。
MedDRA Version 16.0

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 12-9

Confidential

2.7.6.3.13.6　　結論

1) MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の4週間併用投与は、未治療の GT1非肝硬変患者に対して効果が不十分であった。
2) MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の6週間併用投与は、未治療の GT1非肝硬変患者に対して有効性を示した。
3) MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の8週間併用投与は、未治療の GT1肝硬変患者に対して高い有効性を示した。
4) MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の8～12週間の併用投与は、未治療の GT3非肝硬変患者に対して高い有効性を示した。
5) MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の12週間の併用投与は、未治療の GT3肝硬変患者に対して高い有効性を示した。
6) GT1又は GT3患者で、MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の併用投与で治療非奏効となった患者は、いずれも再燃であった。
7) GT1a 患者では：
   (1) ベースライン時点の NS3領域の RAVs は、MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を4週間併用投与した際の有効性に影響を及ぼす可能性がある。しかし、投与期間がより長い場合には、その影響はみられなかった。
   (2) ベースライン時点の NS5A 領域の RAVs は、MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を併用投与した際の有効性に影響を及ぼす可能性がある。
   (3) ベースライン時点に NS5B 領域の RAVs を有する患者はいなかった。
8) GT1b 患者では、NS3、NS5B 及び NS5A 領域の RAVs を有する患者はまれであったため、これらの RAVs が有効性に与える影響は評価できなかった。
9) GT3患者では、ベースライン時点の NS3及び NS5A 領域の RAVs は、MK-5172A とソホスブビル（400 mg）を併用投与した際の有効性に影響を与えるとは考えられなかった。ベースライン時点に NS5B 領域の RAVs を有する患者はいなかった。
10) MK-5172A とソホスブビル（400 mg）の併用投与は、概して安全であり、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.13.7　付録

付録 2.7.6.3.13-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、12 週時点来院まで（ASaT）（MK-5172-074 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 6 Weeks										
Trial Number=5172-074, Site Number=0001, Subject ID=044005, Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=41										
044005	Follow-Up	57	Pyelonephritis	3.09 Months	Severe	N	N/A	Resolved	16 days since last dose	
		86	Haemorrhagic anaemia	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	1 month 14 days since last dose	
GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks										
Trial Number=5172-074, Site Number=0001, Subject ID=055004, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=40										
055004	Treatment	40	Pneumonia	1.12 Months	Severe	N	Discontinued	Resolved	MK-5172A sofosbuvir	150.00 milligram 400.00 milligram
	Follow-Up	45	Diffuse large B-cell lymphoma	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	5 days since last dose	
GT3 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 8 Weeks										
Trial Number=5172-074, Site Number=0001, Subject ID=066019, Gender=M, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=57										
066019	Follow-Up	99	Lobar pneumonia	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	1 month 11 days since last dose	

Confidential

付録 2.7.6.3.13-1　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、12 週時点来院まで（ASaT）（MK-5172-074 試験）(続き)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GT3 C: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 12 Weeks										
Trial Number=5172-074, Site Number=0001, Subject ID=077011, Gender=M, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85										
077011	Follow-Up	143	Hepatic mass	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	1 month 27 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はソホスブビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 12-11

Confidential

付録 2.7.6.3.13-2　重篤な有害事象の一覧

治療期及び経過観察期、12 週時点来院以降（ASaT）（MK-5172-074 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GT1 NC: GZR 100 mg + EBR 50 mg + Sofosbuvir 400 mg for 4 Weeks										
Trial Number=5172-074, Site Number=0001, Subject ID=022043, Gender=F, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=28										
022043	Follow-Up	170	Intestinal obstruction	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	4 months 20 days since last dose	

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Action Taken：None=なし、Reduced=減量、Interrupted=休薬、Discontinued=中止、Increased=増量、N/A=該当なし
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はソホスブビルに起因することを意味する。
Action Taken の欄では、1つ以上の治験薬に対する処置を次の優先順位で示す：中止、休薬、減量、増量、なし、該当なし、不明

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 12-12

Confidential

付録 2.7.6.3.13-3　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（MK-5172-074 試験）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Outcome	Therapy	Total Daily Dose
GT1 C: GZR 100 mg + EBR 50　mg + Sofosbuvir 400　mg for 8 Weeks										
Trial Number=5172-074, Site Number=0001, Subject ID=055004, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=40										
055004	Treatment	40	Pneumonia	1.12 Months	Severe	Y	N	Resolved	MK-5172A sofosbuvir	150.00 milligram 400.00 milligram

Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication は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。
Outcome：Resolved=回復、Resolving=軽快、Sequelae=回復（後遺症を伴う）、Not resolved=未回復
Related：治験責任医師等により判断された治験薬との因果関係
Related の欄の Y は、有害事象がグラゾプレビル、エルバスビル又はソホスブビルに起因することを意味する。

データソース：[資料5.3.5.2.14: 5172P074V01] Table 12-13

Confidential